

**Anlage 2 zur Zusammenfassenden Dokumentation:  
Organisiertes Programm zur Früherkennung von  
Zervixkarzinomen**

Volltexte der schriftlichen Stellungnahmen 2018

Gemeinsamer Bundesausschluss  
Unterausschuss Methodenbewertung  
Wegelystr. 8

10623 Berlin

1. Vorsitzender	Dr. B. Jordan
2. Vorsitzender	Prof. Dr. H. Griesser
Schriefführer	PD Dr. V. Küppers
Schatzmeister	Dr. T. Weyerstahl
Beisitzer	Prof. Dr. K.J. Neis
	Dr. S. Dominik
	Dipl.Bio. B. Pöschel
	Dr. B. Simm

18.05.18

per Email an:  
kfe-rl@g-ba.de

Sehr geehrte Damen und Herren des Gemeinsamen Bundesausschusses,

anbei sende ich Ihnen im Namen der Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland e.V. (Bundesverband der Zytologen), die Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen. Die vorliegende Stellungnahme wurde gemeinsam erstellt von den stellungnahmeberechtigten Organisationen:

- Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ)
- Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland (AZÄD)
- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)

**In Übereinstimmung mit:**

- Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AG CPC)
- Berufsverband zytologisch tätiger Akademiker Deutschlands (BEZAD)
- Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)


Bitte senden Sie mir über den Eingang der Stellungnahme eine Bestätigung.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'B. Jordan'.

Dr. Bodo Jordan  
Vorstandsvorsitzender

**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ)</li> <li>- Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland (AZÄD)</li> <li>- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)</li> </ul> <p><b>In Übereinstimmung mit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AG CPC)</li> <li>- Berufsverband zytologisch tätiger Akademiker Deutschlands (BEZAD)</li> <li>- Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)</li> </ul> <p>18.05.2018</p>	
<p><b>Änderungen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie</b></p>	
<p><b>Änderungen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme</b></p>	
	<p>Das organisierte Krebsfrüherkennungsprogramm darf erst starten, wenn alle Voraussetzungen auch für das Monitoring erfüllt sind. Dies schließt sämtliche organisatorische und technische Voraussetzungen für die Datenerfassung, Datenübermittlung und Datenauswertung aller beteiligten Leistungserbringer und Institutionen ein.</p>
<p><b>oKFE-RL § 2</b></p>	
<p>II. B. Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms A. Geltungsbereich, Ziele, Anspruchsvoraussetzungen und Inhalte</p>	<p>Ergänzt werden sollte:</p> <p>Sollten die Krebsregister eine Zunahme der Zervixkarzinom-Inzidenz feststellen, wird das neu eingeführte Zervixkarzinom-Screening sofort korrigiert bzw. das vorher gültige System des jährlichen zytologischen Screenings für alle Altersgruppen wieder eingeführt, um die weibliche Bevölkerung in Deutschland diesbezüglich vor Schaden zu bewahren.</p> <p>Die Ergänzung von KBV und PatV sollte aufgenommen werden.</p>
<p><b>oKFE-RL § 6</b></p>	
<p>(3) a. Für das kombinierte Primärscreening werden Abstriche für eine zytologische Untersuchung und einen HPV-Test abgenommen</p>	<p>Für die zytologische Untersuchung ist die Qualität der gewonnenen Zellen entscheidend. Um die Zellausbeute, insbesondere den Erhaltungszustand der Zellen optimal zu gestalten und Blutbeimengungen zu vermeiden/gering zu halten, muss der Abstrich für die Zytologie zuerst entnommen werden. Die Einhaltung dieser Reihenfolge - zuerst Abstrich für die Zytologie und dann für den HPV-Test - ist essentiell. Das Ergebnis des HPV-Testes ist bei nachfolgender Entnahme nicht gefährdet.</p> <p>Deshalb sollte es heißen:</p> <p>(3) a. Für das kombinierte Primärscreening werden Abstriche für eine zytologische Untersuchung und einen HPV-Test abgenommen (in dieser Reihenfolge!) und zur synoptischen Begutachtung an eine Zytologie-Einrichtung gesandt.</p>

(3) „Das kombinierte Primärscreening ist unauffällig, ...	Zustimmung zur KBV-Position.
<b>oKFE-RL § 7</b>	
(5) a. zur Gruppe II-a	Der Position der KBV wird zugestimmt. Definitionsgemäß ist das Risiko bei Gruppe II-a größer als bei Gruppe I. Deshalb kann die Münchner Nomenklatur III nicht beliebig (von GKV-Seite) außer Kraft gesetzt werden.
(5) b. „[...] die Abklärung der Befunde II-e, III-e, III-x ist nicht Gegenstand dieser Richtlinie“	Der Satz sollte um die Gruppen V-e und V-x ergänzt werden.
(6) und (7) Abklärungsalgorithmus für das Primärscreening	Bevor auf Einzelheiten eingegangen wird, ist hinsichtlich der GKV-Vorschläge eine grundsätzliche Aussage zu treffen. Entgegen der in den Tragenden Gründen (2.4.2., S.8) festgestellten Notwendigkeit, auffällige Screening-Befunde risikoorientiert nach der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer CIN3+ abzuklären, würden die GKV-Vorschläge eine Überdiagnostik von bisher nicht bekanntem Ausmaß erwarten lassen. Grundlage für die GKV-Vorschläge ist die 2017 von der DGGG publizierte S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms. Aus dieser Leitlinie ist ersichtlich, dass für die dort ausgesprochenen Empfehlungen keine Evidenz vorliegt und lediglich Expertenmeinungen herangezogen werden konnten. Bemerkenswerterweise unterscheiden sich diese Expertenmeinungen vom ebenfalls 2017 veröffentlichten Abklärungsalgorithmus der sog. Ad-hoc-Kommission der DGGG und des Berufsverbandes der Frauenärzte. Allein diese Tatsache sollte genügen, die im GKV-SV-Vorschlag aus der S3-Leitlinie übernommenen Strategien abzulehnen, um Tausenden Frauen mit Niedrigrisiko-Befunden unnötige Abklärungsmaßnahmen zu ersparen.

<p>(6) Abklärungsalgorithmus für das Primärscreening mittels Zytologie</p> <p>a. Gruppen II-p, II-g, IIID1</p>	<p>In die Richtlinie sollte die KBV-Position aufgenommen werden. Dabei genügt nach einer Gruppe II-p/II-g bereits ein einmaliger unauffälliger zytologischer Kontrollbefund für die Rückkehr ins Screening.</p> <p>Nach Gruppe IIID1 sollten, wie von der KBV vorgesehen, vor der Rückkehr ins Screening zwei Befunde der Gruppe II-a vorliegen.</p> <p>Zur GKV-Position:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ein HPV-Test zur „Abklärung“ der Gruppe IIID1 ist nicht indiziert, da mehr als 80 % aller IIID1-Fälle HPV-positiv sind.</li> <li>2. Eine Kolposkopie beim erstmaligen IIID1-Befund ebenso wie beim erstmaligen II-p-Befund entspricht wegen des sehr geringen Risikos einer Überdiagnostik</li> </ol>
<p>b. Ein Befund der Gruppe III-p oder III-g soll innerhalb von 3 Monaten durch eine Kolposkopie abgeklärt werden.</p>	<p>Dies wird für die Gruppe III-g unterstützt.</p> <p>Für die Gruppe III-p ist (sofern kein Karzinomverdacht besteht, sondern lediglich eine CIN2/3 erwogen wird) zunächst eine Kontrollzytologie innerhalb von 3 Monaten adäquat.</p>
<p>c.</p>	<p>Für die Gruppen IIID2, IV und V wird der KBV-Position zugestimmt. Frühzeitige Abklärung bei Frauen über 35 bei abgeschlossener Familienplanung und in diesem Alter zunehmend auftretender T3-Transformationszone ist sinnvoll. Die von der GKV geforderte unmittelbare Kolposkopie beim ersten IIID2-Befund entspricht einer Überdiagnostik.</p>
<p>(6) d. Bei einem Zytologiebefund der Gruppen IV oder V soll eine Abklärungskolposkopie zur histologischen Untersuchung erfolgen.</p>	<p>KBV-Position wird unterstützt.</p> <p>Formulierung besser: Bei einem Zytologiebefund der Gruppen IV oder V soll eine Abklärungskolposkopie ggf. mit Gewebsentnahme zur histologischen Untersuchung erfolgen.</p>
<p>(7) Abklärungsalgorithmus für das kombinierte Primärscreening mittels HPV-Test und Zytologie:</p>	<p>Bei HPV-positiven II-p-/II-g/IIID1-Befunden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entspricht der GKV-Vorschlag einer Überdiagnostik (s.o.) und ist deshalb abzulehnen.</li> <li>- Sollte im KBV-Vorschlag für IIID1 das Kontrollintervall von 12 auf 6 Monate verkürzt und nur eine Zytologie durchgeführt werden.</li> </ul>
<p>(7) f.</p>	<p>KBV-Position übernehmen.</p> <p>Formulierung besser: Bei einem Zytologiebefund der Gruppen IV oder V soll eine Abklärungskolposkopie ggf. mit Gewebsentnahme zur histologischen Untersuchung erfolgen.</p>

<p>KBV (8) a. Abklärungsalgorithmus für histologisch auffällige Befunde:</p>	<p>Die KBV-Position muss exakt übernommen werden. Sie ist eine wesentliche Voraussetzung für die erfolgreiche Programm-Evaluation hinsichtlich aller Prozesse und Ergebnisse des Programms. Wenn auf die Erfassung der Biopsie-Daten und der nachfolgenden Verlaufsbefunde verzichtet wird, ist ein effektives Monitoring ausgeschlossen.</p>
<p><b>oKFE-RL § 8</b></p>	
<p>2) c. Der HPV-Test darf nur von Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden</p>	<p>Ergänzt werden sollte, dass der HPV-Test auch von den Ärztinnen und Ärzten gleichgestellten Fachbiologen der Medizin „Histologie/ Zytologie“ durchgeführt werden darf.</p>
<p><b>oKFE-RL § 10</b></p>	
<p><b>3. Falsch positive Diagnosen</b> a) Wie häufig sind Abklärungsuntersuchungen unauffällig?</p> <p><b>5. Qualitätssicherung der HPV-Tests</b> a) Unterscheiden sich die verwendeten HPV-Tests beispielsweise hinsichtlich falsch positiver Befunde, falsch negativer Befunde und Detektionsraten?</p>	<p>Hier ist eine Definition unabdingbar: was sind „falsch positive Diagnosen“, wann ist eine Abklärungsuntersuchung unauffällig?</p> <p>Definition: Was soll ein falsch positiver HPV-Test sein? Bei ca. 96% aller positiven HPV-Teste findet sich keine therapiebedürftige Läsion, also wären das alles falsch positive Befunde?</p>
<p><b>oKFE-RL § 11</b></p>	
	<p>KBV-Position sollte übernommen werden</p>
<p><b>oKFE-RL § 12</b></p>	
	<p>KBV-Position sollte übernommen werden</p>
<p><b>oKFE-RL Anlage IV</b></p>	
<p>Muster altersspezifische Einladungen zum Programm zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs (S. 19) Da diese Kombinationsuntersuchung...  (S. 19) Wir helfen Ihnen gern bei der Suche einer Praxis in Ihrer Nähe.</p>	<p>Der KBV / PatV - Position folgen</p> <p>Eine „Vorauswahl“ von Arztpraxen durch GKV ist nicht zulässig!</p>

<p>(S. 19) Wenn Sie nicht an der Früherkennung teilnehmen möchten, entstehen Ihnen keinerlei Nachteile für Ihren Versicherungsschutz.</p>	<p>Satz streichen, da er zur Nicht-Teilnahme einlädt.</p>
<p><b>oKFE-RL Anlage VI A und B</b></p>	
<p>„PAP-Test“</p>	<p>Bitte <b>überall</b> durch „PAP-Abstrich“ ersetzen – die zytologische Untersuchung ist kein Test. Eine Doppelnennung in Klammern ist überflüssig, „PAP-Abstrich“ subsumiert die allseits bekannten Begriffe „PAP“ und „Abstrich“.</p>
<p>„Konisation“</p>	<p>Der historische Begriff „Konisation“, der die Exzision eines kegelförmigen Gewebstücks beschreibt, trifft heute nur noch selten zu (z. B. für Messerkonisationen bei endozervikal gelegenen Läsionen, insbesondere bei Adenocarcinoma in situ). Die heute durch LOOP oder Laser gewonnenen Operationspräparate entsprechen dem nicht, sodass auch international der Begriff „Konisation“ durch „Exzision“ ersetzt worden ist. Wir empfehlen, den historischen Begriff durch die heute übliche Bezeichnung Exzision zu ersetzen. (bitte auch in Anlage VII, Dokumentation Abklärungskolposkopie)</p>
<p>(S.25) <b>Was geschieht, wenn ich nicht teilnehme?</b></p>	<p>Absatz kontraproduktiv, da er die Nicht-Teilnahme fördert. Die wichtigste Maßnahme zur Senkung der Rest-Inzidenz wäre eine Motivation der Nicht-Teilnehmerinnen. Im IQWiG-Abschlussbericht spiegelt sich die nur mäßig motivierende Wirkung des Einladungsschreibens wider: "64 % bzw. 67 % der jungen Frauen und 59 % bzw. 60 % der älteren Frauen empfanden das Schreiben als zuratend." Das IQWiG konstatiert: "Eine explizite Aufforderung zum Screening widerspricht dem Ziel der informierten Entscheidung." Das mag stimmen, berechtigt aber nicht, die Frauen zu einer unregelmäßigen Teilnahme zu ermuntern. "Der Schutz ist dann fast ebenso gut, es kommt aber seltener zu auffälligen Befunden, die unnötig in Sorge versetzen. Zudem sinkt das Risiko für Überbehandlungen."</p>
<p>(S. 25) Auch Männer können sich mit HP-Viren anstecken und diese übertragen.</p>	<p>Der Sachverhalt lässt sich sicher besser ausdrücken.</p>
<p>Das Testergebnis erhält die Frauenarztpraxis meist innerhalb einer Woche.</p>	<p>Dieser Satz sollte gestrichen werden. Er bildet nicht das reale Procedere ab. Wenn bei pathologischen Befunden die abschließende Empfehlung an die Patientin erst nach Eingang sämtlicher Befunde beim veranlassenden Gynäkologen gegeben werden kann, ist die Frist von einer Woche nicht einzuhalten.</p>

<p>(S. 27) Eine leichte oder mittelgradige Dysplasie ist meist kein Grund zur Sorge. [...] die Veränderung meist auch wieder zurück – vor allem bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren.</p>	<p>Warum wird hier das Alter für rückbildungsfreudige Läsionen mit 30 begrenzt? Dafür gibt es keine Daten. Die HPV-Infektionsrate ist auch bei 30- bis 35-Jährigen noch sehr hoch und damit auch die Rate rückbildungsfähiger leichter und mittelgradiger Dysplasien. Auch irritiert die abweichend von der Eckpunkte-Regelung (Altersgrenze 35) ins Spiel gebrachte Altersangabe.</p>
<p>(S. 29) Welche Nachteile hat die Früherkennung? GKV-SV/PatV zusätzlich Hat es Nachteile, wenn man nicht jedes Jahr zur Früherkennung geht?</p>	<p>Diese Ergänzung ist nicht einzufügen, weil sie der geplanten oKFE-RL mit jährlicher Zytologie widerspricht.</p>
<p>(S. 29) Nach Hochrechnungen müssen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• etwa 110 bis 120 von 1000 <b>nicht</b> gegen HPV geimpfte Frauen mit einer [...]“</li> <li>• etwa 40 von 1000 gegen HPV geimpfte Frauen mit einer Konisation rechnen.</li> </ul>	<p>Diese Hochrechnungen sind unhaltbar und müssen aus dem Text und aus der abschließenden Tabelle entfernt werden, insbesondere, da sie verknüpft mit Aussagen zur Frühgeburtlichkeit abschreckend wirken.</p> <p>Die Hochrechnungen entsprechen Schätzungen von Ingrid Mühlhauser, die von jährlich 140.000 Konisationen in Deutschland spricht. Der BEK Arztreport 2012 geht von jährlich 21.500 Konisationen und insgesamt 43.000 Eingriffen aus. Hardy Müller vom WINEG der Techniker Krankenkasse hat 56.137 Konisationen pro Jahr errechnet. Betrachtet man die Zahlen ausgehend von der Rate abklärungsbedürftiger Zytologien (0,18 % Gruppe IVa bei 16 Millionen Abstrichen pro Jahr) so sind die Daten des BEK- Arztreports bzw. der TK plausibel.</p> <p>Für Deutschland als Einwanderungsland sollte der GBA den Auftrag zu einer Mehrsprachlichkeit der Informationsschriften (bzw. Verweis auf deren Verfügbarkeit im Internet) verbindlich feststellen.</p>
<p><b>oKFE-RL Anlage VII</b></p>	
<p>(S. 44) <b>7) GKV-SV/KBV/ 8) PatV</b> <b>Vorangegangene Untersuchung</b> i) zytologischer Befund nach MNK III</p>	<p>Der KBV Position wird zugestimmt.</p> <p>Bitte Münchner Nomenklatur III ausschreiben.</p>
<p>(S. 46) <b>Dokumentation Abklärungskolposkopie</b> 4) a) zytologischer Befund nach MNK III (letzter Befund vor der Kolposkopie)</p>	<p>ebenfalls</p>



<p>(S. 47) <b>Dokumentation Abklärungskolposkopie</b> 7) Ergebnis der Biopsie bzw. Kürettage (S. 49) <b>Dokumentation der Ergebnisse der operativen Eingriffe</b> 6) Endgültiger histologischer Befund</p>	<p>Die histologischen Ergebnisse dieser Abklärungs- bzw. Therapiemaßnahmen sind dem Zytologen in jedem Falle zu übermitteln, da dieser sie laut Qualitätssicherungsvereinbarung zur Erfüllung seiner Dokumentationspflicht für die Jahresstatistik unbedingt benötigt.</p>
<p>(S.49) <b>6) Endgültiger histologischer Befund</b> a) Grading b) Staging (FIGO / TNM) [falls bekannt]</p>	<p>Es sollte heißen: 6) Endgültiger histologischer Befund a) Bei CIN3/AIS incl. R-Status b) Bei Karzinomen incl. Grading und Staging CIN-Graduierung erfolgt mit arabischen Ziffern (WHO), also CIN1,2,3.</p>
<p>(S. 51) <b>Datenabgleich mit klinischen Krebsregistern</b> 4. CIN III / CIS/ AIS</p>	<p>CIN3 umfasst schwere Dysplasie und CIS, deshalb keine Extra-Nennung des CIS!</p>

**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (1): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

<b>Becton Dickinson GmbH</b>	
<b>22.05.2018</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvor- schlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Änderungen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 1</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 5</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 6</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 7</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 8</b>	
<b>Änderungen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme</b>	
<b>oKFE-RL § 1</b>	
<b>oKFE-RL § 2</b>	
Zusätzlich zu den Zielen des Allgemeinen Teils § 2 ist spezifisches Ziel der Früherkennung des Zervixkarzinoms insbesondere die Senkung der Neuerkrankungsrate <b>durch rechtzeitige Diagnose und Therapie von Krebsvorstufen.</b>	<p>Der Vorschlag der KBV und der Patientenvertretung, zusätzlich den Passus „durch rechtzeitige Diagnose und Therapie von Krebsvorstufen“ aufzunehmen, wird grundsätzlich unterstützt. Jedoch schlagen wir vor, dies nicht nur auf die Diagnostik und Therapie von Krebsvorstufen, sondern auch auf die Diagnostik von Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) zu beziehen.</p> <p>Die frühzeitige Diagnose einer Infektion mit HPV sollte als ein wesentliches Ziel der oKFE-RL benannt werden, da wissenschaftliche Untersuchungen belegt haben, dass in 99 % aller Tumorproben eine HPV-Infektion nachgewiesen werden konnte (2-4). Eine frühzeitige Detektion einer HPV-Infektion und die Feststellung des entsprechenden HPV-Genotyps können zur Abschätzung des Risikos der Entwicklung eines Zervixkarzinoms und zu einer optimierten Nachverfolgung genutzt werden.</p>

	<p>Der Verweis auf die rechtzeitige Diagnostik von Krebsvorstufen, also zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN), wird befürwortet, da diese in Abhängigkeit vom Grad der Läsion in bis zu 20 % der Fälle progredieren (4).</p> <p>Die Senkung der Neuerkrankungsrate, als primäres Ziel der oKFE-RL, kann insbesondere durch die frühzeitige Detektion und Therapie dieser Krebsvorstufen erreicht werden, weshalb der Vorschlag der KBV und Patientenvertretung in § 2 aufgenommen und um den unterbreiteten Änderungsvorschlag ergänzt werden sollte.</p> <p><u>Literatur:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Randolph ML, Wu HH, Crabtree WN. Reprocessing unsatisfactory ThinPrep papanicolaou tests using a modified SurePath preparation technique. <i>Cancer cytopathology</i>. 2014;122(5):343-8.</li> <li>2. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. <i>Journal of clinical pathology</i>. 2002;55(4):244-65.</li> <li>3. Bosch FX, Manos MM, Munoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. <i>Journal of the National Cancer Institute</i>. 1995;87(11):796-802.</li> <li>4. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. <i>The Journal of pathology</i>. 1999;189(1):12-9.</li> </ol>
<b>oKFE-RL § 3</b>	
<b>oKFE-RL § 4</b>	
<b>oKFE-RL § 5</b>	
<b>oKFE-RL § 6</b>	
<b>oKFE-RL § 7</b>	

(6) Abklärungsalgorithmus für das Primärscreening mittels Zytologie:

a. Die Abklärung der Befunde der Gruppe II-p, II-g oder IID1 erfolgt altersabhängig. Bei Frauen im Alter von 20 – 24 Jahren erfolgen Wiederholungen der Zytologie in 6- bis 12-monatigem Intervall. Eine Abklärungskolposkopie sollte nur dann erfolgen, wenn geringgradige Zellveränderungen über 24 Monate persistieren oder hochgradige Zellveränderungen auftreten. Bei Frauen ab dem Alter von 25 Jahren soll nach 6 – 12 Monaten ein HPV-Test durchgeführt werden. Ist der HPV-Test negativ, erfolgt wieder die Teilnahme am Primärscreening. Bei einem positivem HPV-Test soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.

(7) Abklärungsalgorithmus für das kombinierte Primärscreening mittels

## 1. Grundsätzliche Anmerkung

Grundsätzlich ist bei der Früherkennung von Krebserkrankungen eine möglichst große Methodenvielfalt zu begrüßen, die es erlaubt, den Gegebenheiten des Einzelfalls hinsichtlich des klinischen Bedarfs, der apparativen Ausstattung sowie der Laborgröße Rechnung zu tragen. Gleichzeitig ist sicherzustellen, dass einheitliche Standards bzgl. der diagnostischen Qualität, ein gleichberechtigter Zugang sowie eine hinreichende Sicherheit für die Frauen gegeben sind. Da in Deutschland bisher keine Erfahrungen mit einem HPV-Primärscreening gesammelt werden konnten, ist das kombinierte Screening von Frauen  $\geq 35$  Jahre vor dem Hintergrund der Patientensicherheit ein geeignetes Instrument zum Einstieg in das organisierte Screening. Entscheidend für eine langfristige und evidenzbasierte Entscheidung über die Einsatzgebiete von zytologischen und HPV-basierten Verfahren sind jedoch der systematische Einsatz der verfügbaren Technologien und die zielgerichtete Evaluation im Screening.

## 2. Vorteile der HPV-Genotypisierung in der Ko-Testung

Bezugnehmend auf die vorgeschlagenen Änderungen in § 7 Abs. 7 oKFE-RL, möchten wir darauf verweisen, dass innerhalb des kombinierten Primärscreenings aktuell das Potenzial des HPV-Tests im Sinne der Patientin nicht ausgeschöpft wird. Grund dafür ist die fehlende Berücksichtigung der Fähigkeit des HPV-Tests, verschiedene HPV-Typen zu detektieren, zwischen hoch- und geringgradig onkogenen HPV-Typen zu unterscheiden und letztlich die Abklärungsdagnostik darauf abzustimmen. Somit wird im aktuell vorgesehenen primären Screeningalgorithmus den Frauen ab einem Alter von 35 Jahren ein wesentlicher patientenrelevanter Nutzenaspekt des HPV-Tests vorenthalten.

Die Differenzierung nach HPV-Typen ist ein wesentliches Merkmal der HPV-Tests. Dabei stehen insbesondere Infektionen mit den hrHPV-Typen 16 und 18 im Fokus der Diagnostik. Dies hatte zur Folge, dass in den vergangenen Jahren vermehrt Screeningalgorithmen entwickelt wurden, die HPV-Tests umfassen, da diese eine Anpassung der Abklärungsdiagnostik an die der Infektion zugrundeliegenden HPV-Typen ermöglichen.

Eine im Rahmen der FDA-Zulassung durchgeführte Studie zum Einsatz des HPV-Tests BD Onclarity™ hat zwei Screeningalgorithmen und deren Outcomes verglichen. In dieser populationsbasierten amerikanischen Zulassungsstudie (2018) mit insgesamt 33.858 Frauen wurden das zytologie- und HPV-basierte Primärscreening sowie das kombinierte Screening verglichen. Das primäre HPV-Screening umfasste auch die HPV-Typisierung. Die zytologische Untersuchung kam dabei nur zum Einsatz, wenn der HPV-Test positiv war, jedoch keine Infektion mit den HPV-Typen 16 oder 18 vorlag. Bei einem zusätzlichen auffälligen zytologischen Befund fand dann eine Kolposkopie statt (5). Zum anderen kam der Algorithmus der „American Society for Colposcopy and Cervical Pathology“ (6) zur Anwendung, der eine Ko-Testung vorsieht. Bei Frauen ab 30 Jahren findet hier sowohl eine zytologische Untersuchung als auch

HPV-Test und Zytologie:

e. Bei einem Zytologiebefund der Gruppen III-p, III-g oder IID2 soll unabhängig vom Befund des HPV-Tests innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen. Bei einem Zytologiebefund der Gruppen III-p, III-g oder IID2 oder einem positiven HPV-Test der Typen 16/18 soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.

ein HPV-Test statt. Im Fall eines unauffälligen zytologischen Befundes und eines positiven HPV-Tests wird anhand des HPV-Typs entschieden, ob eine Kolposkopie notwendig ist. Bei Identifikation des HPV 16 oder HPV 18 wird eine entsprechende Kolposkopie durchgeführt. Bei anderen HPV-Typen wird die Ko-Testung nach 12 Monaten wiederholt (7, 8).

Bei den teilnehmenden Frauen konnte gezeigt werden, dass sich im HPV-Primärscreening  $\geq$  CIN3-Läsionen besser erkennen lassen (6,5 %-ige Erhöhung der Sensitivität für  $\geq$  CIN3), ohne die Kolposkopierate zu erhöhen (7). Der Nutzen (Anzahl der detektierten CIN2 und  $\geq$  CIN3) sowie die Risiken (Anzahl übersehener CIN2 und  $\geq$  CIN3, Anzahl von Kolposkopien bei  $<$  CIN2) pro 10.000 Frauen der verschiedenen Algorithmen wurden ebenfalls ermittelt. Das HPV-Primärscreening detektierte mittels 611 Kolposkopien 46 CIN2- und 55  $\geq$  CIN3-Läsionen. Im Gegensatz dazu wurden mittels des zytologiebasierten Screenings in 839 Kolposkopien 47 CIN2- und 42  $\geq$  CIN3-Läsionen entdeckt. Dies zeigt, dass sich im HPV-Primärscreening weniger Frauen mit einem negativen Befund ( $<$  CIN2) einer Kolposkopie unterziehen mussten (HPV-Primärscreening: 510, zytologiebasiertes Screening: 750) und weniger hochgradige Zervixkrankungen übersehen wurden (7).

Tabelle 1: Ergebnisse des Vergleichs zwischen HPV-basiertem, zytologiebasiertem und Ko-Testung-Screeningalgorithmus

Performance Metrik für $\geq$ CIN3	Primäres HPV-Screening	zytologiebasiertes Screening	ASCUS Triage/ Ko-Testung	Primäres HPV-Screening	zytologiebasiertes Screening	ASCUS Triage/ Ko-Testung
<b>Subgruppe</b>	<b>25–29 Jahre</b>			<b>30–39 Jahre</b>		
<b>Sensitivität (%) (95% CI)</b>	6.042 (37.66, 87.52)	4.176 (24.38, 65.31)	4.040 (23.23, 62.78)	6.095 (40.74, 81.29)	4.736 (30.52, 66.09)	6.095 (40.74, 81.29)
<b>Spezifität (%) (95% CI)</b>	8.962 (88.81, 90.38)	8.798 (87.13, 88.79)	9.172 (91.02, 92.45)	9.397 (93.50, 94.41)	9.189 (91.36, 92.42)	9.315 (92.68, 93.62)
<b>PPV (%) (95% CI)</b>	877 (6.29, 11.43)	543 (3.56, 7.49)	746 (4.89, 10.55)	1.103 (8.44, 13.62)	668 (5.01, 8.26)	985 (7.62, 12.20)
<b>NPV (%) (95% CI)</b>	9.928 (98.32, 99.83)	9.892 (97.98, 99.55)	9.894 (98.02, 99.53)	9.949 (98.94, 99.81)	9.930 (98.74, 99.66)	9.949 (98.93, 99.81)
<b>PLR (95% CI)</b>	582 (3.49, 8.68)	348 (1.99, 5.56)	488 (2.78, 7.80)	1.010 (6.81, 13.76)	584 (3.77, 8.24)	890 (5.99, 12.07)
<b>NLR (95% CI)</b>	044 (0.14, 0.70)	066 (0.39, 0.86)	065 (0.41, 0.84)	042 (0.20, 0.63)	057 (0.37, 0.75)	042 (0.20, 0.64)
<b>Kolposkopierate (95% CI)</b>	1.119 (10.38, 11.98)	1.250 (11.65, 13.33)	880 (8.06, 9.54)	670 (6.23, 7.15)	859 (8.05, 9.15)	750 (7.02, 7.99)
<b>Subgruppe</b>	<b>40–49 Jahre</b>			<b><math>\geq</math>50 Jahre</b>		
<b>Sensitivität (%) (95% CI)</b>	7.798 (60.40, 92.63)	6.672 (47.02, 86.30)	8.163 (64.32, 95.61)	8.240 (58.14, 100.00)	6.574 (32.98, 91.01)	8.240 (58.14, 100.00)
<b>Spezifität (%)</b>	9.572	9.244	9.503	9.712	9.450	9.658

<b>(95% CI)</b>	(95.28, 96.18)	(91.84, 93.03)	(94.54, 95.53)	(96.76, 97.50)	(94.00, 95.02)	(96.20, 96.99)
<b>PPV (%)</b>	739	373	672	514	221	436
<b>(95% CI)</b>	(4.20, 10.90)	(1.99, 5.52)	(3.93, 9.83)	(2.25, 8.38)	(0.76, 3.65)	(1.87, 7.16)
<b>NPV (%)</b>	9.990	9.984	9.992	9.997	9.993	9.997
<b>(95% CI)</b>	(99.81, 99.97)	(99.73, 99.95)	(99.83, 99.98)	(99.91, 100.00)	(99.85, 99.98)	(99.91, 100.00)
<b>PLR</b>	1.821	883	1.642	2.862	1.195	2.408
<b>(95% CI)</b>	(13.74, 22.56)	(6.19, 11.54)	(12.89, 19.82)	(19.36, 37.40)	(6.08, 17.11)	(16.25, 31.24)
<b>NLR</b>	023	036	019	018	036	018
<b>(95% CI)</b>	(0.08, 0.41)	(0.15, 0.57)	(0.05, 0.37)	(0.00, 0.43)	(0.10, 0.71)	(0.00, 0.44)
<b>Kolposko- pierrezate</b>	460	782	531	303	561	357
<b>(95% CI)</b>	(4.11, 5.06)	(7.21, 8.45)	(4.79, 5.83)	(2.64, 3.39)	(5.09, 6.11)	(3.15, 3.96)

Quelle: FDA (2018) (7)

Anmerkung: PPV – positiver prädiktiver Wert; NPV – negativer prädiktiver Wert; PLR – positiver Wahrscheinlichkeitsquotient (positive likelihood ratio), NLR – negativer Wahrscheinlichkeitsquotient (negative likelihood ratio)

Diese neuen Ergebnisse untermauern die bereits aus der ATHENA-Studie bekannten Ergebnisse und zeigen, dass die HPV-Typisierung einen klinisch und ökonomisch relevanten Einfluss auf das Patientenmanagement hat. Unnötige Kolposkopien können vermieden werden, und durchgeführte Kolposkopien führen zu einer erhöhten Detektionsrate, was letztlich in einer Verbesserung der patientenrelevanten Outcomes resultiert. Aufgrund dessen sollte die oKFE-RL einen Screeningalgorithmus vorsehen, der die Detektion der unterschiedlichen hrHPV-Typen berücksichtigt.

Dies spiegelt auch die Meinung der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften wider, die in der S3-Leitlinie „Prävention des Zervix-karzinoms“ mit einer Konsensusstärke von 100 % empfehlen, dass bei einem positiven HPV 16/18 direkt eine kolposkopische Abklärung erfolgen sollte (7).

Das kombinierte Screening sollte darauf ausgerichtet sein, in einem sicheren Umfeld zu überprüfen, inwieweit sich diese Erkenntnisse, die durch zahlreiche weitere Studien unterstützt werden (5, 9, 10), auf die deutsche Versorgungslandschaft übertragen lassen. Dies betrifft insbesondere das Erkennen von und den Umgang mit Persistenzen in der Abklärungsstufe und die Unterschätzung von Risiken, die mit einzelnen Genotypen einhergehen.

Wir schlagen daher die Aufnahme der HPV-Typisierung in die oKFE-RL wie in der linken Spalte beschrieben vor. Diese Änderung würde gewährleisten, dass Frauen mit einem hrHPV-Typ 16 oder 18 direkt einer Kolposkopie zugeführt werden können und bei Infektionen mit anderen HPV-Genotypen eine engmaschige Kontrolle (12 Monate) erfolgt.

Auch bei niedriggradigen Läsionen sollte der HPV-Typ trotz derzeit geringer Berücksichtigung im Abklärungsalgorithmus detektiert werden, um die Persistenz der HPV-Infektion bei Neueinbestellung der Frau adäquat nachverfolgen zu können.

## 2. Persistenz für das Zytologie-Screening für Frauen im Alter von 20 – 34 Jahren

Grundsätzlich sollte laut S3-Leitlinie bei Frauen mit unklarem zytologischen Befund ein HPV-Test zur Abklärung durchgeführt werden (12). Dies gilt für Frauen ab einem Alter von 25 Jahren ebenso wie für Frauen im kombinierten Screening ab einem Alter von 35 Jahren. Dabei ist jedoch zu beachten, dass sich CIN2-Läsionen in bis zu 40 % der Fälle wieder zurückbilden. Ihr karzinogenes Risiko kommt damit für die betroffenen Frauen nie zu tragen (13). Eine Kolposkopie ist deshalb nur dann zweckmäßig, wenn Zellveränderungen mit einem HPV-Typ assoziiert sind, der bereits über einen längeren Zeitraum persistiert und damit ein erhöhtes Progressionsrisiko besteht. Bei einer Neueinbestellung der Frau aufgrund eines unklaren Befundes nach 12 (HPV + und Pap I) bzw. 6 Monaten (HPV + und Pap II-p, II-g, IIID1) sollte deshalb immer differenziert werden, ob es sich bei einem erneut positiven HPV-Ergebnis um eine Neuinfektion oder eine persistierende Infektion handelt. Während Neuinfektionen dann einer weiteren Beobachtung bedürfen, ist bei nachgewiesener persistierender HPV-Infektion – die zusammen mit einem unklaren zytologischen Befund aufgefunden wird – eine Kolposkopie indiziert.

Eine Betrachtung der Persistenz einer HPV-Infektion ist jedoch nicht möglich, wenn die Möglichkeit der eingesetzten Testverfahren, nach HPV-Genotypen zu unterscheiden, genutzt wird. Deshalb ist auch im kombinierten Screening der Einsatz von genotypisierenden Verfahren angezeigt. Dies gilt insbesondere für die HPV-Typen 16 und 18, deren erhöhtes Progressionsrisiko zu einem Zervixkarzinom bei Frauen über  $\geq 35$  Jahren eine direkte Weiterleitung zur Kolposkopie rechtfertigt ( $> 10,6\%$ ) (14).

Diese HPV-Typen bedürfen auch bei Frauen jüngeren Alters einer engen Nachbeobachtung, da HPV-Infektionen in dieser Altersgruppe einer hohen Dynamik unterliegen und besonders häufig parallel zueinander auftreten (Multiple Infektionen). Vor diesem Hintergrund kann das Wissen um die Persistenz einzelner Genotypen in der Abklärung auffälliger Befunde dazu beitragen, Frauen gezielter einer kolposkopischen Untersuchung zuzuweisen bzw. vor einer schädlichen Überdiagnostik zu schützen.

Neben den HPV-Typen 16 und 18 weisen auch weitere HPV-Typen eine relativ hohe Prävalenz sowie ein erhöhtes Progressionsrisiko auf, das es in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen gilt. Guan et al. (2012) (15) ermittelten im Hinblick auf die europäische Population, dass neben den HPV-Typen 16 und 18 insbesondere den HPV-Typen 33, 45, 31 eine große Bedeutung bei der Entwicklung von Zervixkarzinomen zukommt (Tabelle 1).

Tabelle 1: HPV-Typen mit einem prozentualen Anteil  $> 4\%$  bei invasiven Zervixkarzinomen in Europa

HPV-Typ	3 Jahres Risiko zu	ICC <sup>2</sup>	ICC : Normalverteilung <sup>2</sup>
---------	--------------------	------------------	-------------------------------------

	<b>Progression zu CIN3<sup>1</sup></b>		
HPV 16	10,63%	66,7 ± 2,0	2,92
HPV 18	5,89%	16,4 ± 4,6	1,87
HPV 33	5,86%	5,2 ± 1,1	0,99
HPV 45	1,71%	4,7 ± 0,7	0,78
HPV 31	-	4,2 ± 0,9	0,36

Quelle: Eigene Darstellung nach <sup>1</sup>Schiffman (2015) (14) und <sup>2</sup>Guan (2012) (15)

Die HPV-Typen 18 und 45 sind zusammen signifikant häufiger mit Adenokarzinomen als mit Plattenepithelkarzinomen assoziiert (16). In der Praxis hat sich gezeigt, dass sich abnormale Zellen das Adenokarzinom betreffend seltener mittels Zytologie detektieren lassen, da sie regelmäßig am oberen Ende des Gebärmutterhalses angesiedelt und deshalb mit der Abstrichbürste schwieriger zu erreichen sind.

Des Weiteren ist es möglich, dass es in den kommenden Jahren zu einer Verschiebung bzgl. der Prävalenz der HPV-Typen kommen wird, da vermehrt geimpfte Frauen Teil der Screeningpopulation werden. Da die zuerst eingeführten Impfstoffe lediglich bi- bzw. tetravalent waren und primär die HPV-Typen 16 und 18 eingeschlossen, ist ein Rückgang dieser HPV-Typen zu erwarten. Der nonavalente Impfstoff (HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) wurde hingegen erst 2015 eingeführt (17). Es ist zu prüfen, ob sich dabei das mögliche Auftreten von Type-Replacement-Effekten realisiert. Dies könnte in Impfpopulationen dazu führen, dass die Bedeutung der derzeit niedrigprävalenten, jedoch ebenso karzinogenen HPV-Typen, zunimmt.

Da sich die Qualität des Screeningverfahrens im Hinblick auf die Überbehandlung von Frauen mit unklarem Befund durch die Feststellung der Persistenz verbessern lässt, sollte der Einsatz genotypisierender Verfahren auch im kombinierten Screening systematisch verfolgt werden.

Literatur:

5. Anttila A, Kotaniemi-Talonen L, Leinonen M, Hakama M, Laurila P, Tarkkanen J, et al. Rate of cervical cancer, severe intraepithelial neoplasia, and adenocarcinoma in situ in primary HPV DNA screening with cytology triage: randomised study within organised screening programme. *Bmj*. 2010;340:c1804.
6. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of lower genital tract disease*. 2013;17(5 Suppl 1):S1-S27.
7. FDA. BD Onclarity™ HPV Assay 2018 [cited 2018/ May 09]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/pdf16/P160037C.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf16/P160037C.pdf).
8. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain JM, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology



	<p>screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Journal of lower genital tract disease. 2012;16(3):175-204.</p> <p>9. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. The Lancet Oncology. 2010;11(3):249-57.</p> <p>10. Leinonen MK, Nieminen P, Lonnberg S, Malila N, Hakama M, Pökhrel A, et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland. Bmj. 2012;345:e7789.</p> <p>11. Chatzistamatiou K, Moysiadis T, Moschaki V, Panteleris N, Agorastos T. Comparison of cytology, HPV DNA testing and HPV 16/18 genotyping alone or combined targeting to the more balanced methodology for cervical cancer screening. Gynecologic oncology. 2016;142(1):120-7.</p> <p>12. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms. Langversion 1.0. . AWMF-Registernummer 015/027OL Dez. 2017.</p> <p>13. Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 1993;12(2):186-92.</p> <p>14. Schiffman M, Burk RD, Boyle S, Raine-Bennett T, Katki HA, Gage JC, et al. A study of genotyping for management of human papillomavirus-positive, cytology-negative cervical screening results. Journal of clinical microbiology. 2015;53(1):52-9.</p> <p>15. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjose S, Franceschi S, et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. International journal of cancer. 2012;131(10):2349-59.</p> <p>16. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. The Lancet Oncology. 2010;11(11):1048-56.</p> <p>17. Paul-Ehrlich-Institut. HPV-Impfstoffe (gegen Gebärmutterhalskrebs) 2018 [updated 05.04.2018; cited 2018 May 09]. Available from: <a href="https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-den-menschen/hpv-humane-papillomviren-gebaermutterhalskrebs/hpv-humane-papillomviren-gebaermutterhalskrebs-node.html;jsessionid=7B3A2A73CA2C745B2D18D5B189722B39.2_cid329">https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoff-impfstoffe-fuer-den-menschen/hpv-humane-papillomviren-gebaermutterhalskrebs/hpv-humane-papillomviren-gebaermutterhalskrebs-node.html;jsessionid=7B3A2A73CA2C745B2D18D5B189722B39.2_cid329</a>.</p>
<b>oKFE-RL § 8</b>	
<p>(1) Anforderungen für die zytologischen Untersuchungen Für zytologische Untersuchungen im Rahmen des Primärscreenings und in der Abklärungsdiagnostik gilt die Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersu-</p>	<p><b>1. Berücksichtigung der Dünnschichtzytologie</b> Der Vorschlag der KBV und der Patientenvertretung wird befürwortet, da die Anwendung der Dünnschichtzytologie wesentliche Vorteile innerhalb des Screenings aufweist und den aktuellen Stand der Wissenschaft abbildet. Die Dünnschichtzytologie führt nachweislich zu einer verbesserten Probenqualität (Zellzahl erhöht, Zellschädigung verhindert, Reduktion von Blut/Schleim) und ermöglicht aufgrund der Nutzung von Konservierungsflüssigkeit nach Anfertigung des Präparates die Durchführung weiterer Untersuchungen ohne Neueinbestellung (z. B. HPV-Test) (18).</p> <p>In der Dünnschichtzytologie kommen derzeit im Wesentlichen zwei Verfahren zum Einsatz. Bei dem Zellanreicherungsverfahren wird der Abstrich mittels einer Bürste entnommen. Die gesamte Bürste wird in ein Gefäß mit einem Konservierungsmittel überführt. Der Zellanreicherungsprozess kombiniert Schwerkraftdispersion und Zentri-</p>

chung von Abstrichen der Cervix uteri (Stand 01.01.2015). Die Vereinbarung regelt die fachlichen, räumlichen, apparativen und organisatorischen Voraussetzungen für die Ausführung und Abrechnung der zytologischen Untersuchungsleistung. Für die zytologische Untersuchung gilt:

- a. Die Abnahme des Abstrichs für die zytologische Untersuchung erfolgt in der Regel mit Hilfe von Spatel (Portio-Oberfläche) und Bürste (Zervixkanal). Anschließend wird das Untersuchungsmaterial für die zytologische Untersuchung fixiert (als konventioneller Abstrich oder mittels Dünnschichtverfahren).

(2) Anforderungen für den HPV-Test  
Für das Primärscreening und die Abklärungsdiagnostik dürfen nur folgende Hochrisiko-HPV-Tests verwendet werden:

- a. DNA-basierte HPV-Tests
- b. HPV-Tests, die mindestens 90 % der Sensitivität für CIN2+

fugation, um störendes Blut, Schleim, Entzündungszellen und andere Beimengungen aus dem Diagnosematerial zu entfernen und eine angereicherte Zellprobe zu schaffen. Nach diesem Prozess wird die zu analysierende Probe entnommen.

Einige Studien konnten positive Effekte hinsichtlich der Probenqualität zeigen, die sich auf Zellanreicherungsverfahren zurückführen lassen, weil Blut- und Schleimanteile in der Probe besser entfernt werden können und damit zu deutlich weniger unzureichenden Proben führen (21-26). Unzureichende Proben können im schlimmsten Fall zur Folge haben, dass relevante Zellveränderungen übersehen werden (27-29). Eine Studie von Randolph et al. (2014) (1) zeigte, dass 1.093 (56 %) von 1.937 zuvor als mangelhaft klassifizierten Proben bei einer erneuten Auswertung basierend auf Zellanreicherungsverfahren verarbeitet werden konnten. Innerhalb dieser wurden 116 (10,6 %) auffällige Befunde gestellt, welche in der Detektion von 10 HSIL (Gr. III D2, IVa-p), drei Plattenepithelkarzinomen (6) und zwei Adenokarzinomen resultierten (1).

Inzwischen lässt sich auch in klinischer Hinsicht anhand von patientenrelevanten Endpunkten (Invasives Zervixkarzinom) zeigen, dass die Dünnschichtzytologie gegenüber konventionellen Verfahren Vorteile bietet (30). So wurden in einer jüngeren retrospektiven Kohortenstudie Frauen mit dem Eintritt in das niederländische Screeningprogramm über einen Zeitraum von maximal 72 Monaten hinsichtlich des Auftretens von invasiven Zervixkarzinomen beobachtet. Die Datenanalyse basierte auf allen verfügbaren zytologischen oder histologischen Untersuchungen der Zervix, die in den Niederlanden zwischen 2000 und 2013 durchgeführt wurden, und umfasste rund 6 Millionen Proben (31-33). Die Analyse zeigt, dass sich die kumulative Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms zwischen Patientinnen, bei denen eine LBC durchgeführt wurde, und solchen, bei denen eine konventionelle Zytologie durchgeführt wurde, signifikant unterschied. Dabei ergab sich ein signifikant reduziertes Risiko invasiver Zervixkarzinome nach 72 Monaten für Patientinnen, die mit einem dünnschichtzytologischen Verfahren mit Zellanreicherungstechnologie untersucht wurden (31-33).

Ähnliche Effekte konnten im dänischen Programm gezeigt werden, wo mit Zellanreicherungsverfahren mehr histologisch bestätigte CIN2 gefunden werden als mit anderen Dünnschichtzytologien (34, 35).

Auch die S3-Leitlinie kommt bereits auf Basis einer inzwischen älteren Evidenzlage zu dem Schluss, dass die Dünnschichtzytologie generell der konventionellen Zytologie hinsichtlich der Testgüte zumindest nicht unterlegen ist und deshalb im Screening angewendet werden kann (12). Aufgrund dieser Bewertung sollte die Formulierung der KBV/PatV in der Richtlinie Berücksichtigung finden, um den beteiligten Ärzten die Wahl zwischen der konventionellen Zytologie und der Dünnschichtzytologie abhängig von der klinischen Situation und den Umständen des Einzelfalls zu ermöglichen.

## 2. Kriterien an Hochrisiko-HPV-Tests

eines etablierten und validierten HPV-Tests 1 und mindestens 98 % der Spezifität für CIN2+ eines etablierten und validierten HPV-Tests aufweisen.

Die derzeit auf dem Markt befindlichen hrHPV-Tests unterscheiden sich insbesondere im Hinblick auf die detektierten Ereignisse. DNA-basierte Testverfahren sind dazu in der Lage, die HPV-DNA im gesamten viralen Infektionszyklus und in transformierten Infektionen zu erkennen. Daneben sind mRNA Tests verfügbar, die die viralen Onkogene E6/E7 der 14 wichtigsten hrHPV-Genotypen nachweisen (36). Die europäische Leitlinie weist darauf hin, dass die in Querschnittsstudien nachgewiesenen Kriterien zur Validität inadäquat für nicht DNA-basierte HPV-Tests sind. In Bezug auf mRNA-Tests oder HPV-Tests, die andere Marker nutzen, werden longitudinale Studien gefordert, um die Eignung der Testverfahren bewerten zu können (37). Dieser Sachverhalt wird auch durch den GKV-SV in der Begründung der Forderung aufgeführt, lediglich DNA-basierte HPV-Tests anzuwenden oder nicht DNA-basierte HPV-Tests, die in mindestens einer prospektiven Studie Langzeitdaten zur kumulativen Inzidenz von CIN3+ nach einem negativen Baseline-Ergebnis erhoben haben (38). Grundsätzlich sollten für alle im Screening eingesetzten HPV-Tests die gleichen Anforderungen im Hinblick auf die diagnostische Güte gelten. Weiterhin sollte die klinische Bewertung bei allen HPV-Tests nach den gleichen Maßstäben anhand populationsbasierter Quer- und Längsschnittstudien erfolgen.

### **3. Einsatz von Computerassistenzsystemen**

Etwa ein Drittel der falsch negativen zytologischen Diagnosen sind auf Screeningfehler zurückzuführen. Dabei handelt es sich sowohl um Fehler bei der Probenentnahme als auch bei der Interpretation der Proben (12, 39, 40). Der Einsatz von Computerassistenzsystemen (CAS) zur Unterstützung bei der Beurteilung der Präparate kann solche Screeningfehler vermeiden und sollte deshalb im Rahmen des populationsbasierten Screenings unbedingt ermöglicht werden (41-45). Dies ist derzeit nicht der Fall, da In Bezug auf die hohe Relevanz der CAS für die effiziente Durchführung populationsbasierter Screeningprogramme wird auch auf die Stellungnahme des VDGH verwiesen.

#### Literatur:

1. Randolph ML, Wu HH, Crabtree WN. Reprocessing unsatisfactory ThinPrep papanicolaou tests using a modified SurePath preparation technique. *Cancer cytopathology*. 2014;122(5):343-8.
6. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of lower genital tract disease*. 2013;17(5 Suppl 1):S1-S27.
12. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms. Langversion 1.0. . AWMF-Registernummer 015/027OL Dez. 2017.
18. Simion N, Caruntu ID, Avadanei ER, Balan R, Amalinei C. Conventional cytology versus liquid based cytology in cervical pathology: correspondences and inconsistencies in diagnosis, advantages and limits. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2014;55(4):1331-7.
19. Gibb RK, Martens MG. The impact of liquid-based cytology in decreasing the incidence of cervical cancer. *Reviews in obstetrics & gynecology*. 2011;4(Suppl 1):S2-S11.

	<p>20. Rathert P, Roth S. Urinzytologische Arbeitstechniken. In: Rathert P, Roth S, Hakenberg O, Neuendorf J, editors. Urinzytologie und Sedimentanalyse: Praxis und Atlas. 5. Auflage ed. Berlin 2018. p. 55.</p> <p>21. Kenyon S, Sweeney BJ, Happel J, Marchilli GE, Weinstein B, Schneider D. Comparison of BD Surepath and ThinPrep Pap systems in the processing of mucus-rich specimens. <i>Cancer cytopathology</i>. 2010;118(5):244-9.</p> <p>22. Sweeney BJ, Haq Z, Happel JF, Weinstein B, Schneider D. Comparison of the effectiveness of two liquid-based Papanicolaou systems in the handling of adverse limiting factors, such as excessive blood. <i>Cancer</i>. 2006;108(1):27-31.</p> <p>23. Moriarty AT, Clayton AC, Zaleski S, Henry MR, Schwartz MR, Eversole GM, et al. Unsatisfactory reporting rates: 2006 practices of participants in the college of american pathologists interlaboratory comparison program in gynecologic cytology. <i>Archives of pathology &amp; laboratory medicine</i>. 2009;133(12):1912-6.</p> <p>24. Fontaine D, Narine N, Naugler C. Unsatisfactory rates vary between cervical cytology samples prepared using ThinPrep and SurePath platforms: a review and meta-analysis. <i>BMJ open</i>. 2012;2(2):e000847.</p> <p>25. Zhao FH, Hu SY, Bian JJ, Liu B, Peck RB, Bao YP, et al. Comparison of ThinPrep and SurePath liquid-based cytology and subsequent human papillomavirus DNA testing in China. <i>Cancer cytopathology</i>. 2011;119(6):387-94.</p> <p>26. Nance KV. Evolution of Pap testing at a community hospital: a ten year experience. <i>Diagnostic cytopathology</i>. 2007;35(3):148-53.</p> <p>27. Ransdell JS, Davey DD, Zaleski S. Clinicopathologic correlation of the unsatisfactory Papanicolaou smear. <i>Cancer</i>. 1997;81(3):139-43.</p> <p>28. Bentz JS, Rowe LR, Gopez EV, Marshall CJ. The unsatisfactory ThinPrep Pap Test: missed opportunity for disease detection? <i>American journal of clinical pathology</i>. 2002;117(3):457-63.</p> <p>29. Islam S, West AM, Saboorian MH, Ashfaq R. Reprocessing unsatisfactory ThinPrep Papanicolaou test specimens increases sample adequacy and detection of significant cervicovaginal lesions. <i>Cancer</i>. 2004;102(2):67-73.</p> <p>30. Jeong H, Hong SR, Chae SW, Jin SY, Yoon HK, Lee J, et al. Comparison of Unsatisfactory Samples from Conventional Smear versus Liquid-Based Cytology in Uterine Cervical Cancer Screening Test. <i>Journal of pathology and translational medicine</i>. 2017;51(3):314-9.</p> <p>31. Rozemeijer K, Naber SK, Penning C, Overbeek LI, Looman CW, de Kok IM, et al. Cervical cancer incidence after normal cytological sample in routine screening using SurePath, ThinPrep, and conventional cytology: population based study. <i>Bmj</i>. 2017;356:j504.</p> <p>32. Rozemeijer K, Penning C, Siebers AG, Naber SK, Matthijsse SM, van Ballegooijen M, et al. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method: SurePath is associated with increased CIN II(+) detection rates. <i>Cancer Causes &amp; Control</i>. 2016;27:15-25.</p> <p>33. Rozemeijer K, van Kemenade FJ, Penning C, Matthijsse SM, Naber SK, van Rosmalen J, et al. Exploring the trend of increased cervical intraepithelial neoplasia detection rates in the Netherlands. <i>Journal of medical screening</i>. 2015;22(3):144-50.</p> <p>34. Rask J, Lynge E, Franzmann M, Hansen B, Hjortebjerg A, Rygaard C, et al. Impact of technology on cytology outcome in cervical cancer screening of young and older women. <i>International journal of cancer</i>. 2014;134(9):2168-79.</p> <p>35. Rebolj M, Rask J, van Ballegooijen M, Kirschner B, Rozemeijer K, Bonde J, et al. Cervical histology after routine ThinPrep or SurePath liquid-based cytology and computer-assisted reading in Denmark. <i>British journal of cancer</i>. 2015;113(9):1259-74.</p>
--	---

	<p>36. Wentzensen N. Molekulare Diagnostik der HPV Infektion. Pathologe. 2011;32(6):461-6.</p> <p>37. European Commission. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition - Supplements. Brussels, Belgium. 2015.</p> <p>38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme, besonderer Teil: Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie. Berlin. 2018.</p> <p>39. Joseph MG, Cragg F, Wright VC, Kontozoglou TE, Downing P, Marks FR. Cyto-histological correlates in a colposcopic clinic: a 1-year prospective study. Diagnostic cytopathology. 1991;7(5):477-81.</p> <p>40. Joste NE, Crum CP, Cibas ES. Cytologic/histologic correlation for quality control in cervicovaginal cytology. Experience with 1,582 paired cases. American journal of clinical pathology. 1995;103(1):32-4.</p> <p>41. Bowditch RC, Clarke JM, Baird PJ, Greenberg ML. Results of an Australian trial using SurePath liquid-based cervical cytology with FocalPoint computer-assisted screening technology. Diagnostic cytopathology. 2012;40(12):1093-9.</p> <p>42. Levi AW, Chhieng DC, Schofield K, Kowalski D, Harigopal M. Implementation of FocalPoint GS location-guided imaging system: experience in a clinical setting. Cancer cytopathology. 2012;120(2):126-33.</p> <p>43. Sugiyama Y, Sasaki H, Komatsu K, Yabushita R, Oda M, Yanoh K, et al. A Multi-Institutional Feasibility Study on the Use of Automated Screening Systems for Quality Control Rescreening of Cervical Cytology. Acta cytologica. 2016;60(5):451-7.</p> <p>44. Wilbur DC, Black-Schaffer WS, Luff RD, Abraham KP, Kemper C, Molina JT, et al. The Becton Dickinson FocalPoint GS Imaging System: clinical trials demonstrate significantly improved sensitivity for the detection of important cervical lesions. American journal of clinical pathology. 2009;132(5):767-75.</p> <p>45. Wong R, Levi AW, Harigopal M, Schofield K, Chhieng DC. The positive impact of simultaneous implementation of the BD FocalPoint GS Imaging System and lean principles on the operation of gynecologic cytology. Archives of pathology &amp; laboratory medicine. 2012;136(2):183-9.</p>
<b>KFE-RL § 9</b>	
<b>oKFE-RL § 10</b>	
<b>oKFE-RL § 11</b>	
<b>oKFE-RL § 12</b>	
<b>oKFE-RL Anlage IV</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V</b>	
<b>oKFE-RL Anlage VI A</b>	

<b>oKFE-RL Anlage VI B</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V II</b>	



Die Bundesbeauftragte  
für den Datenschutz und  
die Informationsfreiheit

POSTANSCHRIFT Die Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit,  
Postfach 1468, 53004 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

HAUSANSCHRIFT Husarenstraße 30, 53117 Bonn  
VERBINDUNGSBÜRO Friedrichstraße 50, 10117 Berlin

TELEFON (0228) 997799-1303  
TELEFAX (0228) 997799-5550  
E-MAIL referat13@bfdi.bund.de

BEARBEITET VON Christian Heinick  
INTERNET [www.datenschutz.bund.de](http://www.datenschutz.bund.de)

DATUM Bonn, 16.05.2018  
GESCHÄFTSZ. **13-315/072#0924**

Bitte geben Sie das vorstehende Geschäftszeichen bei  
allen Antwortschreiben unbedingt an.

BETREFF **Stellungnahmeverfahren gemäß § 91 Abs. 5a SGB V - Änderung der Richtlinie  
für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme, BT: Programm zur Früher-  
kennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der KFE-RL**

BEZUG Ihr Schreiben vom 16.04.2018

Sehr geehrte Damen und Herren,

für die Gelegenheit zur Stellungnahme nach § 91 Abs. 5a SGB V danke ich Ihnen  
ebenso wie für die frühzeitige Einbindung in Ihre Änderungspläne hinsichtlich der  
Richtlinie.

Mit Schreiben vom 12.12.2017 (Az.: 13-315/072#0842) hatte ich bereits wie folgt  
Stellung zur Ausgestaltung des Widerspruchsverfahrens gemäß § 25a Abs. 4 SGB V  
genommen:

„Bezug nehmend auf die von Ihnen übersandten Unterlagen und die Ergebnisse der  
am 29.11.2017 erfolgten Video-Konferenz zwischen unseren beiden Häusern teile  
ich Ihnen mit, dass zu Ihrem Verfahrensvorschlag (Ihre E-Mail vom 29.11.2017) zur  
Umsetzung des Widerspruchsrechts nach § 25a Abs. 4 SGB V für eine Übergangs-  
phase keine datenschutzrechtlichen Einwände meinerseits bestehen.



SEITE 2 VON 2

Diese Übergangszeit – deren Dauer das Jahr 2020 nicht überschreiten sollte – soll der Entwicklung einer „App“ für die elektronische Gesundheitskarte (eGk) dienen, die es dem Versicherten ermöglicht, zentral Widerspruch einzulegen. Dieses Merkmal wird auf der eGk gespeichert. Der Ort der Speicherung muss gemeinsam mit der gematik - Gesellschaft für Telematikanwendungen der Gesundheitskarte mbH bei der Entwicklung der „App“ festgelegt werden.

Dem Versicherten soll es dann ermöglicht werden, über ein gesichertes Portal mit Hilfe der „App“ seinen Widerspruch zu dokumentieren und auf seiner eGk zu vermerken. Kommt es zur erneuerten Datenerfassung, kann das Merkmal „Widerspruch“ durch die Leistungserbringer ausgewertet werden. Der Widerspruch entfaltet dann direkt bei der Datenerhebung nicht nur seine Rechtswirkung, sondern auch tatsächliche Umsetzung.“

Ich begrüße, dass die zwischen uns abgestimmte Administration des zentralen Widerspruchsverfahrens im Sinne des § 25a Abs. 4 SGB V Eingang in den Beschlussentwurf gefunden hat, betone jedoch nochmals ausdrücklich die Notwendigkeit der oben beschriebenen Verfahrensänderung.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

Heinick

Dieses Dokument wurde elektronisch versandt und ist nur im Entwurf gezeichnet.





**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

<b>CellSolutions, LLC</b>	
<b>18. Mai 2018</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b> Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu.  Bitte machen Sie kenntlich, auf welchen Absatz innerhalb eines Paragraphen sich Ihre Stellungnahme bzw. Ihr Änderungsvorschlag Bezug nimmt.  Bitte machen Sie kenntlich, auf welche Position Sie sich beziehen, sofern mehrere Positionen zu einer Änderung bestehen.  Vielen Dank.	<b>Begründung</b> Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Änderungen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 1</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 5</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 6</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 7</b>	

<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 8</b>	
<b>Änderungen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme</b>	
<b>oKFE-RL § 1</b>	
<b>oKFE-RL § 2</b>	
<b>oKFE-RL § 3</b>	
<b>oKFE-RL § 4</b>	
<b>oKFE-RL § 5</b>	
<b>oKFE-RL § 6</b>	
<p><b>§ 6 (2,3)</b> Die vorgeschlagenen neuen Richtlinien und Qualitätsanforderungen zur Früherkennung des Zervixkarzinoms sind sinnvoll und angemessen. Sie verbinden abhängig von dem Alter der an der Früherkennung teilnehmenden Frauen die bewährte zytologische Untersuchung mit einem ergänzenden HPV Test. Angemerkte Limitierungen für das Zytologie-basierte Primärscreening stimmen mit anderen, international akzeptierten Standards überein.</p>	
<b>oKFE-RL § 7</b>	
<b>oKFE-RL § 8</b>	
<p><b>§ 8 (1)</b> Die neuen Richtlinien sprechen nicht den Einsatz moderner Bildverarbeitungssysteme für das Zytologie-basierte Screening an.</p>	<p>Unter Einsatz von fortgeschrittenen Zellklassifikations-Algorithmen und moderner Scanninghardware können hochauflösende, digitale Zytopathologiesysteme zehntausende von Zellen, die sich auf einem zytologischen Dünnschichtpräparat befinden, vollautomatisch in weniger als einer Minute auswerten. Dabei werden digitale, mikroskopische</p>

<p>Diese Systeme ermöglichen, die Qualität des Screening Prozesses zu standardisieren, die Eintönigkeit der mikroskopischen Untersuchungen sowie die Screeningzeit pro Präparat zu verringern und die Effizienz des Gesamtprozesses deutlich zu erhöhen (mittlere Zeitersparnis pro Präparat mindestens 50%).</p>	<p>Bilder von Zellen und Zellverbänden aufgenommen, ausgewertet, klassifiziert und nach der Höhe der Wahrscheinlichkeit für eine Klassenzugehörigkeit sortiert in entsprechenden Bildgalerien auf einem Monitor dargestellt. Auf diese Weise wird das zeitaufwendige Auffinden, Markieren und Präsentieren von auffälligen und atypischen Objekten unter dem Mikroskop eliminiert, ohne dabei die Möglichkeit einer Diagnoseerstellung für jedes einzelne Präparat durch Zytoassistenten/innen, Pathologen/innen oder qualifizierte Gynäkologen/innen einzuschränken.</p> <p>Dieser technologische Fortschritt sollte in der Richtlinie anerkannt und auf die damit einhergehende, angemessene Zeitersparnis von mindestens 50% hingewiesen werden.</p> <p>Durch den erhöhten täglichen Präparatedurchsatz erlaubt diese Technologie, den ständig größer werdenden Mangel an qualifizierten Zytoassistenten/innen auszugleichen bei gleichzeitiger Aufrechterhaltung oder sogar Verbesserung der Diagnosegenauigkeit und der Krebsfrüherkennungsrate.</p>
<b>oKFE-RL § 9</b>	
<b>oKFE-RL § 10</b>	
<b>oKFE-RL § 11</b>	
<b>oKFE-RL § 12</b>	
<b>oKFE-RL Anlage IV</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V</b>	
<b>oKFE-RL Anlage VI A</b>	
<b>oKFE-RL Anlage VI B</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V II</b>	

# Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

DEGAM e.V., Friedrichstraße 133, 10117 Berlin

An den  
Gemeinsamen Bundesausschuss  
Postfach 12 06 06  
10596 Berlin

C: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen  
Fachgesellschaften e.V. (AWMF)  
Geschäftsstelle  
Herrn Makoschey  
Birkenstr. 67  
10559 Berlin

**BETRIFFT: Stellungnahmerecht gemäß § 92 Absatz 7d Satz 1  
Halbsatz 1 SGB V der einschlägigen wissenschaftlichen Fachge-  
sellschaften, die in der AWMF organisiert sind**

**hier: Änderung der Richtlinie für organisierte  
Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT):  
Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine  
Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

wir haben **nicht** den von Ihnen mitgelieferten Antwortbogen für  
Kommentare genutzt, weil wir weitaus zu viele Kommentare hatten.  
Und diese im Antwortbogen „unterzubringen“ wäre verwirrend, weil  
dann die „§-Angaben“ nicht zum Auffinden gereicht hätten.

Die Zahl unserer Kommentare und Änderungsvorschläge ist auch nicht  
verwunderlich, weil mit dieser **speziellen oKFE Zervix CA** im  
Hintergrund ein völlig neues Programm entwickelt wurde, das ganz  
offensichtlich nicht auf Studien oder Empfehlung deutscher und  
internationaler Institutionen basiert, also in seinen Vorgaben, den  
Diagnose- und Abklärungs-Algorithmen auch Anlass zu einer  
unterschiedlichen Sicht des Programmes kommen lässt.



**DEGAM-**  
Bundesgeschäftsstelle

Friedrichstraße 133  
10117 Berlin

Tel: +49 30 20 966 9800  
Fax: +49 30 20 966 9899

geschaeftsstelle@degam.de  
www.degam.de

**Prof. Dr. Baum**  
Präsidentin

**Prof. Dr. Hummers-Pradier**  
Vizepräsidentin

**Prof. Dr. Scherer**  
Vizepräsident

**PD Dr. Simmenroth**  
Schriftführerin

**Prof. Dr. Wilm**  
Schatzmeister

**Prof. Dr. Niebling**  
Beisitzer

**Dr. Eras**  
Beisitzerin

**Prof. Dr. Bergmann**  
Studium und Hochschule

**Prof. Dr. Steinhäuser**  
Weiterbildung

**Dr. Egidi**  
Fortbildung

**Dr. Popert**  
Versorgungsaufgaben

**PD Dr. Schmiemann, MPH**  
Qualitätsförderung

**Prof. Dr. Schneider**  
Forschung

**Fröhlich**  
Geschäftsführer

Deutsche Apotheker-  
und Ärztekammer, Frankfurt

IBAN  
DE933006060101021753  
BIC DAAEDEDXXX

Steuernr.: 045 255 00133  
Finanzamt Frankfurt/Main III

## Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

DEGAM e.V., Friedrichstraße 133, 10117 Berlin

Die **DEGAM begrüßt es sehr**, dass das bisherige deutsche Screening-Programm auf Zervix-CA **revidiert wird**.

**Wir plädieren aber** nachdrücklich dafür, sich aber weitaus mehr auf die EU-Qualitäts-Empfehlungen (in Kurzfassung bei V.Karsa et al: [https://ac.els-cdn.com/S2405852115000129/1-s2.0-S2405852115000129-main.pdf?\\_tid=9a1a85b3-aafd-4ba1-9b1d-4298dc61332e&acdnat=1524988063\\_56edcdb0248816a1aa8ad3bfcdf70ba4](https://ac.els-cdn.com/S2405852115000129/1-s2.0-S2405852115000129-main.pdf?_tid=9a1a85b3-aafd-4ba1-9b1d-4298dc61332e&acdnat=1524988063_56edcdb0248816a1aa8ad3bfcdf70ba4)

sowie die 2017 unter der Leitung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe publizierte **S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“** zu beziehen.

Der jetzt aber über die „Richtlinie“ vorgelegte oKFE-Text unterscheidet sich von den genannten Quellen – sowie zahlreichen weiteren zum Thema. Dies geschieht insbesondere in Bezug auf die folgenden Punkte:

- Screening-Beginn
- Screening-Intervalle
- Anzuwendende Tests (Zytologie, HPV-Test).

Z.B. wird von der EU explizit von der regelmäßigen parallelen Anwendung beider Tests beim Screening abgeraten (ähnlich in der S3 Leitlinie der deutschen Gynäkologen und im IQWiG Bericht 2014/ No 222). Weiterhin als Beispiel: Der kaum zu begründend frühe Beginn und die hohe Frequenz des Screenings im geplanten oKFE lassen keinen zusätzlichen Nutzen, aber erheblichen Schaden durch Fehlalarme sowie falsch-positive Befunde erwarten - ganz abgesehen von den nicht vertretbaren Kosten für das GKV-System und die unnötige Bindung personeller Ressourcen.

Mit anderen Worten: Wir stehen hier vor einem Screening-Programm, das in eine Richtlinie gebracht werden soll, das selbst aber weltweit in dieser Form in keinem Land durchgeführt wird und in keinen Studien eine Basierung findet.

Und es gibt für dieses neue Zervix-CA-Screening-Programm – wie sollte es bei einer solchen Neueinführung auch anders gehen - keinerlei Studienbelege. Noch nicht einmal eine Extrapolation aus vorhandenen Teil-Evidenzen stützt die hier vorgeschlagenen Intervalle und Sequenzen der Folgeabklärung.

## Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

DEGAM e.V., Friedrichstraße 133, 10117 Berlin

Aber eine breite Einführung eines Programms ohne ausreichende Evidenz wird mehrheitlich von entsprechenden Institutionen - insbesondere bei der Untersuchung von mehrheitlich Gesunden, also beim Screening - als ethisch nicht vertretbar abgelehnt (s. z.B.: Health Council of The Netherland: Screening: between hope and hype. The Hague 2008, publ No 2008/05 E).

Dennoch verstehen wir, dass man aus nachvollziehbaren Gründen (z.B.: lange Vorlaufzeiten von Screening bis zu klinischem Nutzen) manchmal von der vorhandenen Evidenz abweichen kann und muss: Nur ist dann zu fordern, dass eine detaillierende Evaluation in Richtung einer Nutzen/Schadens-Bestimmung und ggf. auch Aufwandsbestimmung (ggf. auch nur in einer großen Stichprobe) eingeplant wird. Nur so könnte wenigstens nach wenigen Jahren bei fehlendem Nutzen, gar Schaden bei Teilen der Algorithmen eine erneute Revision durchgeführten werden.

Wir haben trotz aller dieser schweren Bedenken eine Detail-Liste von Vorschlägen/Bemerkungen am Text erarbeitet (s. obige Begründung). Darüber hinaus ergibt sich eine Zusammenfassung unserer Kritik auf nur die wichtigsten inhaltlichen Punkte in folgender Form:

1. Es soll bitte inhaltlich begründet werden, warum vom EU-Empfehlungen sowie der S3-LL der Gynäkologen „Prävention von Zervixkarzinom“ abgewichen wurde. Dies sollte nicht im „Richtlinientext“, sondern gegenüber den kommentierenden Fachgesellschaften geschehen.
2. Die DEGAM sieht es als besonders dringlich an, die folgenden Änderungen vorzunehmen:
  - Screening-Beginn mit 25 Jahren
  - Screening-Intervall bis 34 Jahre: alle 2 Jahre: **NUR Zytologie**
  - Screening-Intervall ab 35 Jahre: Bei bis dato erhobenen Normalbefunden: alle 3 Jahre **NUR HPV-Testung**.
  - **Nur** bei positivem HPV-Test: ab dem Alter von 35 Jahren zusätzlich Zytologie.
  - Alterslimitierung nach oben: bis 69 Jahre. (Begründung: heute längerer Lebenserwartung)
3. Zu dem hier völlig neu und nirgend anderswo gewählten Algorithmus der Screening-Durchführung sowie der Abklärungs-Diagnostik und deren Indikation muss eine detaillierende Evaluation zu Nutzen und Schaden von vornherein eingeplant werden.

## Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

DEGAM e.V., Friedrichstraße 133, 10117 Berlin

4. Die vorgesehene Einladung alle 5 Jahre bei zugleich einem Untersuchungs-Rhythmus von 2, 3, oder 5 Jahren sollte synchronisiert werden. Ansonsten ist ein massives Chaos in Bezug auf die Termine, zu denen sich die Patientinnen vorstellen, sehr wahrscheinlich; bzw. es müssten viele klarstellende Gespräche mit dem Arzt /der Ärztin vorab zur Klärung geführt werden. Wir schlagen eine Einladung entsprechend den von uns vorgeschlagenen verlängerten Intervallen bei unter 50-jährigen vor und plädieren für eine Synchronisierung mit der Einladung zum Darmkrebscreening ab 50 Jahre.
5. Damit die Patientinnen überhaupt an die Früherkennungsuntersuchung denken, scheint ein Früherkennungsbuch – „wie Impfausweis“- vielleicht sogar besser. Dies könnte auch auf der elektronischen Patientenkarte gespeichert werden.
6. Man muss in der Patientinnen-Broschüre auch noch erklären, dass man beim 69. Lebensjahr mit den Einladungen aufhört, weil sich dann kaum noch neue Karzinome entwickeln, wenn vorher immer Normalbefunde vorlagen, und weil zudem die „Laufzeit“ eines sich dann erst entwickelnden Karzinoms etwa 10-15 Jahre beträgt.
7. Man muss eine Ausstiegsmöglichkeit bei der Teilnahme in Form einer Rückmeldung an die administrative „Screening-Zentrale“ dann geben, wenn Frauen eine Hysterektomie haben. Dies sollte pseudonomisiert erfolgen. Nicht nur in der S3-LL wird das dahinter stehende Problem adressiert: Ohne Kenntnis eines sinnhaften „Nenners“ kann man keine Statistik durchführen, die sinnvoll bleiben kann.
8. ZUKÜNFTIG sollte man bei „Alternativen Textvorschlägen“ immer die Begründung verlangen, sonst muss sich jeder Beurteiler am Schluss selbst einarbeiten, warum Weg A oder der Weg B vorgeschlagen wird. Das bedeutet unnötige Mehrarbeit für die, den Text beurteilen sollen.

**Deutsche Gesellschaft  
für Allgemeinmedizin und Familienmedizin**

DEGAM e.V., Friedrichstraße 133, 10117 Berlin

Mit freundlichen Grüßen

Für die DEGAM

Prof. Erika Baum – Dr. Günther Egidi – Prof. Heinz-Harald Abholz



# Beschlussentwurf



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme, besonderer Teil: Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie

Vom Beschlussdatum

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am **XX. Monat JJJJ** beschlossen, die Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) in der Fassung vom **TT. Monat JJJJ (BAAnz XXXX, Nr. XX vom XX.)**, zuletzt geändert am **XX. Monat JJJJ (BAAnz AT TT.XX.XXXX BX)** und die Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL) in der Fassung vom **TT. Monat JJJJ (BAAnz XXXX, Nr. XX vom XX.)**, zuletzt geändert am **XX. Monat JJJJ (BAAnz AT TT.XX.XXXX BX)**, wie folgt zu ändern:

I. **Die Krebsfrüherkennungs-Richtlinie wird wie folgt geändert:**

1. In § 1 „Grundlagen und Ziele“ wird folgender Satz im Absatz 2 Buchstabe a angefügt:

„Daneben sind Maßnahmen bei Frauen zur Früherkennung von Krebserkrankungen des Genitales **ab dem Alter von 20 Jahren** sowie zusätzlich der Brust ab dem Alter von 30 Jahren in der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) geregelt.“

2. In § 5 „Leistungen“ wird wie folgt geändert:

Der Buchstabe b) wird aufgehoben.

Der Buchstabe c) wird Buchstabe b) (neu).

3. § 6 „Klinische Untersuchungen“ wird wie folgt neu gefasst:

„§ 6 Klinische Untersuchungen

(1) Die klinische Untersuchung umfasst in Abhängigkeit vom Lebensalter der Versicherten folgende Leistungen:

a. Ab dem Alter von 20 Jahren

- gezielte Anamnese
- Inspektion der genitalen Hautregion
- bimanuelle gynäkologische Untersuchung
- Spiegeleinstellung der Portio
- Befundmitteilung mit anschließender diesbezüglicher Beratung

b. Zusätzlich **ab dem Alter von 30 Jahren**

- **Abtasten der Brustdrüsen und der regionären Lymphknoten einschließlich der Anleitung zur regelmäßigen Selbstuntersuchung**
- Inspektion der entsprechenden Hautregion

(2) Wird eine klinische Untersuchung nach der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) in Anspruch genommen, besteht in dem Kalenderjahr, in dem die Untersuchung erfolgt ist, kein Anspruch auf eine solche nach der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie(KFE-RL).“

4. § 7 „Zytologische Untersuchung“ wird aufgehoben.

5. § 8 wird wie folgt neu gefasst:

„§ 8 Dokumentation der klinischen Untersuchung

Die anamnestischen Angaben sowie die Ergebnisse der klinischen Untersuchungen werden von der Ärztin/vom Arzt in der Patientenakte dokumentiert.“

II. Die Richtlinie für **organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme** wird wie folgt geändert:

1. In Abschnitt II wird nach Abschnitt A ein Abschnitt B wie folgt angefügt:

„

## **Inhalt**

<b>II. B. Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms</b> .....	<b>4</b>
<b>A. Geltungsbereich, Ziele, Anspruchsvoraussetzungen und Inhalte</b> .....	<b>4</b>
§ 1 Geltungsbereich .....	4
§ 2 Ziele .....	4
§ 3 Anspruchsvoraussetzungen .....	4
§ 4 Inhalte des Früherkennungsprogramms .....	4
<b>B. Einladungswesen</b> .....	<b>5</b>
§ 5 Einladung .....	5
<b>C. Durchführung der Maßnahmen</b> .....	<b>6</b>
§ 6 Untersuchungen im Primärscreening .....	6
§ 7 Abklärungsdiagnostik .....	7
<b>D. Qualitätsanforderungen</b> .....	<b>10</b>
§ 8 Anforderungen an Struktur- und Prozessqualität .....	10
§ 9 Dokumentation der Untersuchungsergebnisse .....	14
§ 10 Programmbeurteilung .....	14
§ 11 Datenquellen .....	16
§ 12 Datenerhebung, -verarbeitung und -nutzung .....	17
<b>Anlage IV Muster altersspezifische Einladungen zum Programm zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs</b> .....	<b>19</b>
<b>Anlage V Organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme Information zur Datenerhebung und – Nutzung</b> .....	<b>21</b>
<b>Anlage VI Altersspezifische Versicherteninformationen mit Information zur Datenerhebung und -nutzung</b> .....	<b>23</b>
<b>Anlage VI-A Versicherteninformation für Frauen zwischen 20 und 34 Jahren mit Information zur Datenerhebung und –nutzung</b> .....	<b>23</b>
<b>Anlage VI-B Versicherteninformation für Frauen ab 35 Jahren mit Information zur Datenerhebung und –nutzung</b> .....	<b>33</b>
<b>Anlage VII Aufstellung der zur Programmbeurteilung zu dokumentierenden Daten</b> .	<b>43</b>

## II. B. Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms

### A. Geltungsbereich, Ziele, Anspruchsvoraussetzungen und Inhalte

#### § 1 Geltungsbereich

Dieser Abschnitt regelt das organisierte Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms (organisiertes Krebsfrüherkennungsprogramm „Zervixkarzinom“ – oKFE Zervixkarzinom).

Untersuchungen nach dieser Richtlinie sollen diejenigen Ärztinnen und Ärzte durchführen, welche die vorgesehenen Leistungen auf Grund ihrer Kenntnisse und Erfahrungen erbringen können, nach der ärztlichen Berufsordnung dazu berechtigt sind und über die erforderlichen Einrichtungen verfügen.

#### § 2 Ziele

Zusätzlich zu den Zielen des Allgemeinen Teils § 2 ist spezifisches Ziel der Früherkennung des Zervixkarzinoms insbesondere die Senkung der Neuerkrankungsrate.

KBV und PatV zusätzlich
durch rechtzeitige Diagnose und Therapie von Krebsvorstufen.

#### § 3 Anspruchsvoraussetzungen

(1) Frauen haben erstmalig **ab dem Alter von 20 Jahren** Anspruch auf Leistungen zur Früherkennung des Zervixkarzinoms.


(2) Im Alter von 20 bis 34 Jahren können Frauen jährlich das zytologiebasierte Zervixkarzinomscreening gemäß § 6 Absatz 2 in Anspruch nehmen.

(3) Ab dem Alter von 35 Jahren können Frauen im Abstand von 3 Kalenderjahren ein **kombiniertes Zervixkarzinomscreening, bestehend aus zytologischer Untersuchung und HPV-Test** gemäß § 6 Absatz 3 in Anspruch nehmen.

(4) Bei auffälligen Befunden besteht Anspruch auf eine Abklärungsdiagnostik gemäß § 7.

#### § 4 Inhalte des Früherkennungsprogramms

Die Früherkennung des Zervixkarzinoms umfasst im Rahmen der unter § 3 genannten Anspruchsvoraussetzungen die nachfolgend genannten Leistungen:

- Einladung, Information und Aufklärung der anspruchsberechtigten Frauen (§ 5)
- **Zytologiebasiertes oder kombiniertes Primärscreening**  mit klinischer Untersuchung, Befundmitteilung und Beratung (§ 6)
- Abklärungsdiagnostik (§ 7)

## B. Einladungswesen

### § 5 Einladung

(1) Anspruchsberechtigte werden mit Erreichen des Alters für eine erstmalige Anspruchsberechtigung eingeladen. Weitere Einladungen erfolgen jeweils mit Erreichen des Alters von 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 und 60 Jahren.



#### PatV zusätzlich

Ab dem 61. Lebensjahr haben Frauen zudem Anspruch auf ein ärztliches Aufklärungsgespräch über Nutzen und Risiken der Fortsetzung von Früherkennungsmaßnahmen auf Gebärmutterhalskrebs. Die Inanspruchnahme wird in der Patientenakte dokumentiert.

(2) Für die Einladung werden alle Daten nach Allgemeiner Teil § 4 Absatz 4 oKFE RL verwendet.

(3) Einladungsstichtag ist der erste Tag nach Ablauf des Quartals, in dem Anspruchsberechtigte das Alter von 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 oder 60 Jahren erreicht haben.

(4) Die Einladungen haben spätestens zum Ablauf des nächsten Monats nach dem Einladungsstichtag zu erfolgen. Liegt der Krankenkasse zum Einladungsstichtag eine Kündigung vor, welche in dem Quartal, in dem der Einladungsstichtag liegt, wirksam wird, muss die Einladung nicht mehr erfolgen.

(5) Beginnt für Anspruchsberechtigte nach Absatz 1 in dem Quartal, in dem der Einladungsstichtag liegt, ein Versicherungsverhältnis mit einer anderen Krankenkasse, hat für diese spätestens im darauffolgenden Quartal eine Einladung durch die Krankenkasse zu erfolgen, bei der sie dann versichert sind.

(6) Die Einladung enthält


- ein Einladungsschreiben gemäß Anlage IV,
- einer Information zur Datenerhebung und -nutzung gemäß Anlage V.
- eine altersspezifische Versicherteninformation gemäß Anlage VI-A oder VI-B mit


## C. Durchführung der Maßnahmen


### § 6 Untersuchungen im Primärscreening

#### (1) Klinische Untersuchung


##### a. Ab dem Alter von 20 Jahren

- gezielte Anamnese (inklusive HPV-Impfstatus)
- Inspektion der genitalen Hautregion
- bimanuelle gynäkologische Untersuchung
- Spiegeleinstellung der Portio
- ~~Entnahme von Untersuchungsmaterial von der Portio-Oberfläche und aus dem Zervixkanal in der Regel mit Hilfe von Spatel (Portio-Oberfläche) und Bürste (Zervixkanal)~~ 
- Fixierung des Untersuchungsmaterials
- Befundmitteilung (auch zum Befund des Abstrichs) mit anschließender diesbezüglicher Beratung.

GKV-SV	KBV/PatV
<p>b. Zusätzlich ist Frauen ab dem Alter von 30 Jahren freigestellt folgende Untersuchungen in Anspruch zu nehmen: </p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Abtasten der Brustdrüsen und der regionären Lymphknoten einschließlich der Anleitung zur regelmäßigen Selbstuntersuchung</li><li>- Inspektion der entsprechenden Hautregion</li></ul> <p>Die anspruchsberechtigten Frauen sollen bei der klinischen Untersuchung über diese zusätzlich möglichen Untersuchungen informiert werden.</p>	<p>b. Zusätzlich ab dem Alter von 30 Jahren:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Abtasten der Brustdrüsen und der regionären Lymphknoten einschließlich der Anleitung zur regelmäßigen Selbstuntersuchung</li><li>- Inspektion der entsprechenden Hautregion</li></ul>

Wird eine klinische Untersuchung nach dieser Richtlinie in Anspruch genommen, besteht in dem Kalenderjahr, in dem die Untersuchung erfolgt ist, kein Anspruch auf eine solche nach § 6 der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL) 

#### (2) Zytologiebasiertes Primärscreening im Alter von 20 bis 34 Jahren

Das zytologiebasierte Primärscreening und die klinische Untersuchung erfolgt nach den Vorgaben dieser Richtlinie. Ein zytologischer Befund der Gruppe I ist ein unauffälliger Befund und wird nur bei klinischen Auffälligkeiten der Versicherten mitgeteilt. Auf ausdrücklichen Wunsch der Versicherten wird auch ein unauffälliges Ergebnis mitgeteilt. 

#### (3) Kombiniertes Primärscreening ab dem Alter von 35 Jahren

a. Für das kombinierte Primärscreening werden Abstriche für eine zytologische Untersuchung und einen HPV-Test abgenommen.

b. Für die zytologischen Untersuchungen, den HPV-Test und die klinische Untersuchung gelten die Vorgaben dieser Richtlinie.

Die Ärztin oder der Arzt, die oder der den HPV-Abstrich eingesandt hat wird umgehend nach Vorliegen der Ergebnisse informiert. Diese oder dieser informiert die Versicherte über einen auffälligen Befund und die erforderliche Abklärungsdiagnostik gemäß § 7.

GKV-SV	KBV
Das kombinierte Primärscreening gilt als unauffällig, wenn der HPV-Test negativ ist und ein zytologischer Befund der Gruppe I, II-p, II-g	Das kombinierte Primärscreening ist unauffällig, wenn der HPV-Test negativ ist und ein zytologischer Befund der Gruppe I

vorliegt. In diesem Fall erfolgt wieder die Teilnahme am Primärscreening. Bei negativem HPV-Test wird ein zytologischer Befund der Gruppe I nur auf ausdrücklichen Wunsch der Versicherten mitgeteilt.

GKV-SV zusätzlich
Über einen zytologischen Befund der Gruppe II-p und II-g sollen die Versicherten informiert werden.

(4) Soweit eine zytologische Untersuchung oder ein HPV-Test im Primärscreening nicht verwertbar war, ist die Frau darüber zu informieren, dass die zytologische Untersuchung oder der HPV-Test innerhalb von 3 Monaten wiederholt werden muss.

## § 7 Abklärungsdiagnostik

(1) Die Abklärung auffälliger Befunde aus dem Primärscreening soll nach den folgenden Algorithmen durchgeführt werden. In medizinisch begründeten Ausnahmefällen kann von den vorgegebenen Abklärungsalgorithmen abgewichen werden.

(2) Die Entnahme des Untersuchungsmaterials von der Portio-Oberfläche und aus dem Zervixkanal für die Zytologie oder den HPV-Test umfasst eine klinische Untersuchung mit Spiegeleinstellung der Portio und Befundmitteilung (auch zum Befund des Abstrichs) mit anschließender diesbezüglicher Beratung.

(3) Für die Zytologie, den HPV-Test und die Abklärungskolposkopie gelten die Vorgaben zur Struktur- und Prozessqualität gemäß § 8.


(4) Soweit eine zytologische Untersuchung oder ein HPV-Test der Abklärungsdiagnostik nicht verwertbar war, ist die Frau darüber zu informieren, dass die zytologische Untersuchung oder der HPV-Test innerhalb von 3 Monaten wiederholt werden muss.

(5) Die Klassifikation und Dokumentation eines Zytologiebefundes im zytologiebasierten und kombinierten Screening sowie in der Abklärungsdiagnostik erfolgt nach der Münchner Nomenklatur III mit Stand: 01. Juli 2014.

GKV-SV	KBV
<p>Abweichend von der Münchner Nomenklatur III wird festgelegt:</p> <p>a. Ein Befund der Gruppe II-a ist ein morphologisch unauffälliger Befund. In dieser Richtlinie gelten für diese Befundgruppe die gleichen Regelungen wie für die Gruppe I. Abweichungen davon werden von der Ärztin oder dem Arzt entsprechend dem zytologischen oder histologischen Vorbefund individuell festgelegt.</p>	<p>a. Ein Zytologiebefund der Gruppe II-a ist ein morphologisch unauffälliger Befund. Das weitere Vorgehen ist abhängig vom zytologischen/histologischen Vorbefund.</p>

b. Die Abklärung der Befunde der Gruppe II-e, III-e, III-x ist nicht Gegenstand dieser Richtlinie

(6) Abklärungsalgorithmus für das Primärscreening mittels Zytologie:

GKV-SV	KBV
<p>a. Die Abklärung der Befunde der Gruppe II-p, II-g oder IID1 erfolgt altersabhängig. Bei Frauen im Alter von 20–24 Jahren erfolgen Wiederholungen der Zytologie in 6-12-monatigem Intervall. Eine Abklärungskolposkopie sollte nur dann erfolgen, wenn geringgradige Zellveränderungen über 24 Monate persistieren oder hochgradige Zellveränderungen auftreten. Bei Frauen ab dem Alter von 25 Jahren soll nach 6 -12 Monaten ein HPV-Test durchgeführt werden. Ist der HPV-Test negativ erfolgt wieder die Teilnahme am Primärscreening. Bei einem positivem HPV-Test soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p> 	<p>a. Bei einem Zytologiebefund der Gruppen II-p, II-g, IID1 erfolgt eine Wiederholung der Zytologie in 6 bis 12-monatigem Intervall. Nach zwei unauffälligen Wiederholungsuntersuchungen (II-a) erfolgt wieder eine Teilnahme am Primärscreening. Bei auffälligen Wiederholungsuntersuchungen (mind. II-p) soll 12 – 24 Monate nach dem auffälligen Primärscreeningbefund eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p>


b. Ein Befund der Gruppe III-p oder III-g soll innerhalb von 3 Monaten durch eine Kolposkopie abgeklärt werden.

GKV-SV	KBV
<p>c. Bei einem Befund mindestens der Gruppe IID2 soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p>	<p>c. Bei einem Zytologiebefund der Gruppe IID2 erfolgt eine Wiederholung der Zytologie in einem Intervall von 3 bis 6 Monaten. Nach zwei unauffälligen Wiederholungsuntersuchungen (II-a) erfolgt wieder eine Teilnahme am Primärscreening.</p> <p>Bei auffälligen Wiederholungsuntersuchungen (IID1 oder IID2) soll innerhalb von 12 Monate nach dem auffälligen Primärscreeningbefund eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p> <p>d. Bei einem Zytologiebefund der Gruppen IV oder V soll eine Abklärungskolposkopie zur histologischen Untersuchung erfolgen.</p>



(7) Abklärungsalgorithmus für das kombinierte Primärscreening mittels HPV-Test und Zytologie:

- a. Bei einem Zytologiebefund der Gruppe I und einem positiven HPV-Test soll nach 12 Monaten eine Ko-Testung (Zytologie und HPV-Test) erfolgen. Bei einem unauffälligen Ergebnis (Gruppe I und HPV negativ) erfolgt wieder die Teilnahme am Primärscreening. Ist mindestens ein Befund der erneuten Ko-Testung auffällig (mindestens II-p oder HPV positiv), soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.
- b. Bei einem Zytologiebefund Gruppe II-p, II-g und einem negativen HPV-Test erfolgt wieder die Teilnahme am Primärscreening.
- c. Bei einem Zytologiebefund der Gruppe IIID1 und einem negativen HPV-Test soll nach 12 Monaten eine Ko-Testung (Zytologie und HPV-Test) erfolgen. Bei einem unauffälligen Ergebnis der Ko-Testung (Gruppe I und HPV negativ) erfolgt wieder die Teilnahme am Primärscreening. Ist mindestens ein Befund der erneuten Ko-Testung auffällig (mindestens II-p oder HPV positiv), soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.

GKV-SV	KBV
<p>d. Bei einem Zytologiebefund Gruppe II-p, II-g oder IIID1 und einem positiven HPV-Test soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p> 	<p>d. Bei einem Zytologiebefund Gruppe II-p, II-g oder IIID1 und einem positiven HPV-Test soll nach 12 Monaten eine Ko-Testung (Zytologie und HPV-Test) erfolgen. Bei einem unauffälligen Ergebnis (Gruppe I und HPV negativ) erfolgt wieder die Teilnahme am Primärscreening. Ist mindestens ein Befund der erneuten Ko-Testung auffällig (mindestens II-p oder HPV positiv), soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p>
<p>e. Unabhängig vom Befund des HPV-Tests soll ein Zytologiebefund der Gruppe III-p, III-g und ab Gruppe IIID2 innerhalb von 3 Monaten durch eine Kolposkopie abgeklärt werden.</p>	<p>e. Bei einem Zytologiebefund der Gruppen III-p, III-g oder IIID2 soll unabhängig vom Befund des HPV-Tests innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p>
	<p>f. Bei einem Zytologiebefund der Gruppen IV oder V soll unabhängig vom HPV-Test Ergebnis eine Abklärungskolposkopie zur histologischen Untersuchung erfolgen.</p>

GKV-SV	KBV
<p>(8) Die Festlegung des weiteren Vorgehens nach einer Abklärungskolposkopie erfolgt individuell unter Berücksichtigung der Vorbefunde, des kolposkopischen Befundes und der Ergebnisse der histologischen Untersuchung, sofern eine Biopsie oder endozervikale Curettage durchgeführt wurde.</p>	<p>(8) Abklärungsalgorithmus für histologisch auffällige Befunde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Nach einer Biopsie mit dem histologischen Befund einer CIN1 soll in 6-monatigen Intervallen eine Zytologie erfolgen. Bei Persistenz der Gruppe IIID1 soll innerhalb von 12-24 Monaten erneut eine</li> </ul>

	<p>Abklärungskolposkopie zur histologischen Untersuchung erfolgen.</p> <p>b. Nach einer Biopsie mit dem histologischen Befund einer CIN2 soll in 3-monatigen Intervallen eine Zytologie erfolgen. Bei Persistenz der Gruppe IID2 soll innerhalb von 12 Monaten erneut eine Abklärungskolposkopie erfolgen. Abhängig von der Situation der Patientin (Alter, Familienplanung, Risikofaktoren) ist eine Entfernung der Läsion zu erwägen.</p> <p>c. Nach einer Biopsie mit dem histologischen Befund <math>\geq</math> einer CIN3 erfolgt die Therapie im Rahmen der kurativen Versorgung.</p>
--	--

## D. Qualitätsanforderungen

### § 8 Anforderungen an Struktur- und Prozessqualität

#### (1) Anforderungen für die zytologischen Untersuchungen

Für zytologische Untersuchungen im Rahmen des Primärscreenings und in der Abklärungsdiagnostik gilt die Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri (Stand 01.01.2015). Die Vereinbarung regelt die fachlichen, räumlichen, apparativen und organisatorischen Voraussetzungen für die Ausführung und Abrechnung der zytologischen Untersuchungsleistung.

Für die zytologische Untersuchung gilt:

- a. Die Abnahme des Abstrichs für die zytologische Untersuchung erfolgt in der Regel mit Hilfe von Spatel (Portio-Oberfläche) und Bürste (Zervixkanal). Anschließend wird das Untersuchungsmaterial für die zytologische Untersuchung fixiert

<b>KBV/PatV zusätzlich</b>
(als konventioneller Abstrich oder mittels Dünnschichtverfahren)

- b. Die zytologische Untersuchung kann nur von Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden, die die Voraussetzungen nach § 8 Absatz 1 erfüllen.
- c. Die Klassifikation und Dokumentation der Zytologiebefunde erfolgt nach der Münchner Nomenklatur III.
- d. Wird der Abstrich zur zytologischen Untersuchung an eine Ärztin oder einen Arzt mit der genannten Genehmigung verschickt, ist die einsendende Ärztin oder der einsendende Arzt umgehend nach Vorliegen der Ergebnisse zu informieren. Dieser informiert die Versicherte über einen auffälligen Befund und die erforderliche Abklärungsdiagnostik gemäß § 7.

#### (2) Anforderungen für den HPV-Test

Für das Primärscreening und die Abklärungsdiagnostik dürfen nur folgende Hochrisiko-HPV-Tests verwendet werden:

GKV-SV	KBV
a. DNA-basierte HPV-Tests,	a. HPV-Tests,

die in mindestens einer randomisiert kontrollierten Studie mit mindestens 3-Jahresintervall einen Nutzen im Vergleich zu einem Zytologiebasierten Screening hinsichtlich der Reduktion der Inzidenz von CIN2+ in einer Screening-Population zeigen konnten oder

GKV-SV	KBV
b. DNA-basierte HPV-Tests, die mindestens 90% der Sensitivität für CIN2+ eines etablierten und validierten HPV-Tests und mindestens 98% der Spezifität für CIN2+ bei Frauen ab einem Alter von 30 Jahren haben oder	b. HPV-Tests, die mindestens 90% der Sensitivität für CIN2+ eines etablierten und validierten HPV-Tests 1 und mindestens 98% der Spezifität für CIN2+ eines etablierten und validierten HPV-Tests aufweisen.

GKV-SV zusätzlich
c. nicht DNA-basierte HPV-Tests die in mindestens einer prospektiven Studie mit mindestens 3 Jahren Follow-up zeigen, dass die kumulative Inzidenz von CIN3+ nach einem negativen Baseline Test ähnlich eines etablierten und validierten HPV-Tests ist.

Alle HPV-Tests müssen darüber hinaus folgende Kriterien erfüllen:

- mindestens Detektion der Hochrisiko-HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68,
- die Inter- und Intra-Labor-Reproduzierbarkeit muss mindestens 87% betragen.
- CE-Kennzeichnung.

Die Erfüllung der Anforderungen muss mit mindestens einer aussagekräftigen Studie nachgewiesen sein. Die Studie ist in geeigneter Form öffentlich zur Verfügung zu stellen. Der Hersteller legt gegenüber der Vertragsärztin oder dem Vertragsarzt in einer Herstellererklärung dar, dass die oben genannten Anforderungen erfüllt sind. Die HPV-Tests sollen genau nach Herstellerangaben durchgeführt werden. Der HPV-Test darf nur von Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden, die eine Genehmigung gemäß der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur Erbringung von speziellen Untersuchungen der Laboratoriumsmedizin (Qualitätssicherungsvereinbarung Spezial-Labor, Stand: 01.04.2018) zur Ausführung und Abrechnung dieser Leistung besitzen. Die Ärztin oder der Arzt muss entsprechend den Vorgaben in § 9 der Medizinprodukte-Betreiberverordnung ein Qualitätssicherungssystem etabliert haben und sich regelmäßig an geeigneten externen Qualitätssicherungsmaßnahmen für den gemäß dieser Richtlinie eingesetzten Test beteiligen.

GKV-SV/PatV zusätzlich
Der Nachweis der erfolgreichen Teilnahme an der externen Qualitätssicherung gegenüber der Kassenärztlichen Vereinigung ist Voraussetzung für die Durchführung und Abrechnung des HPV-Tests nach dieser Richtlinie.


<sup>1</sup>HC2 = Hybrid Capture. Der HC2 erfüllt diese Vorgaben.

(3) Anforderungen für die Abklärungskolposkopie

1. Die Kolposkopie im Rahmen der Abklärung auffälliger Befunde ist stets eine Differenzialkolposkopie (Abklärungskolposkopie). Sie dient der histologischen Sicherung von squamösen und glandulären Atypien/Neoplasien sowie der Festlegung der operativen Strategie. Sie muss vor operativen Eingriffen durchgeführt werden. Nur in begründeten Ausnahmefällen kann darauf verzichtet werden. Die Abklärungskolposkopie umfasst folgende Leistungen:

- a. Nativbeurteilung der Vagina, Ekto- und Endozervix mit einem Kolposkop.
- b. Prüfung der vollständigen Einsehbarkeit der Epithelgrenze zwischen Zylinder- und Plattenepithel.
- c. Funktionsproben obligat mit Essigsäure und fakultativ mit Jodlösung.
- d. Soweit medizinisch indiziert, sollen bei einer Transformationszone Typ 1 und Typ 2 kolposkopisch gesteuerte Biopsien aus der/den schwerstgradigen Läsionen erfolgen und bei einer Transformationszone Typ 3 soll eine endozervikale Curettage durchgeführt werden.
- e. Die Klassifikation und Dokumentation der Befunde orientiert sich an der Internationalen Kolposkopie-Nomenklatur Rio 2011 und umfasst mind. eine Skizze der klinisch relevanten Befunde.
- f. Befundmitteilung und Beratung der Versicherten.
- g. Befundmitteilung an die Ärztin oder den Arzt, der die Abklärungskolposkopie veranlasst hat.

2. Die Abklärungskolposkopie nach Abs. 3 darf nur erbracht

<b>GKV-SV/PatV zusätzlich</b>
und abgerechnet 


werden, wenn eine entsprechende Genehmigung der Kassenärztlichen Vereinigung gemäß § 135 Abs. 2 SGB V vorliegt, in deren Gebiet die Ärztin oder der Arzt an der vertragsärztlichen Versorgung zugelassen oder ermächtigt ist.


GKV-SV	KBV
3. Folgende Anforderungen müssen u.a. für eine Genehmigung gegenüber der Kassenärztlichen Vereinigung nachgewiesen werden.	3. Folgende Anforderungen bilden die Grundlage für eine Qualitätssicherungsvereinbarung gemäß § 135 Abs. 2 SGB V. Ab Inkrafttreten der diesbezüglichen Qualitätssicherungsvereinbarung müssen darüber hinaus die in der Qualitätssicherungsvereinbarung festgelegten Anforderungen erfüllt sein.

- a. Facharztqualifikation für Frauenheilkunde und Geburtshilfe,
- b. Nachweis der erfolgreichen Teilnahme an einem Basiskolposkopiekurs von 8 Stunden und einem Fortgeschrittenenkurs von 14 Stunden oder einer in Inhalt und Umfang gleichwertigen Qualifikation.
- c. Nachweis von mindestens 100 Kolposkopien mit abnormen Befunden von Portio, Vagina und Vulva und davon mindestens 30 histologisch gesicherter Fälle intraepithelialer Neoplasien oder invasiver gynäkologischer Dysplasie in den letzten 12 Monaten.

GKV-SV	KBV
d. Ersatzweise ist statt des Kriteriums c eine Tätigkeit über mindestens 160 Stunden an 20 Arbeitstagen in einer Einrichtung mit Schwerpunkt Diagnostik abnormer Befunde von Portio, Vagina und Vulva in den letzten 12 Monaten nachzuweisen.	d. Ersatzweise ist statt der Kriterien b und c eine Tätigkeit über mindestens 160 Stunden an 20 Arbeitstagen in einer Einrichtung mit Schwerpunkt Diagnostik abnormer Befunde von Portio, Vagina und Vulva in den letzten 12 Monaten nachzuweisen.


- e. Nachweis von Kenntnissen (z. B. Fort- und Weiterbildung) operativer Verfahren bei vulvaren, vaginalen und zervikalen Veränderungen.

KBV zusätzlich
Statt der unter b-e genannten Kriterien kann auch eine in Inhalt und Umfang gleichwertige Qualifikation nachgewiesen werden. 

GKV-SV	KBV
f. Nachweis mindestens einer Kooperationsvereinbarung mit gynäkologischen Krebszentren. g. Apparative Ausstattung (Kolposkop mit mindestens 5 – 20-facher Vergrößerung sowie Lichtquelle und Grünfilter, gynäkologischer Stuhl).	f. Dokumentierte Zusammenarbeit mit gynäkologischen Krebszentren, g. Apparative Ausstattung (Kolposkop mit 7 – 15-facher Vergrößerung sowie Lichtquelle, gynäkologischer Stuhl). 

#### 4. Zur Aufrechterhaltung der Genehmigung:

- a. Jährlicher Nachweis von einer Mindestzahl von mindestens 100 Kolposkopien mit abnormen Befunden von Portio, Vagina und Vulva und davon eine Mindestzahl von mindesten 30 histologisch gesicherten Fälle intraepithelialer Neoplasien oder invasiver gynäkologischer Dysplasie in den letzten 12 Monaten,
- b. jährlicher Nachweis der regelmäßigen (mind. 2 x pro Halbjahr) Teilnahme an interdisziplinären Fallkonferenzen (z. B. Tumorkonferenz)

KBV zusätzlich:
Dies kann durch persönliche Anwesenheit <del>oder telefonisch</del> oder per Videokonferenz erfolgen. 
GKV-SV zusätzlich:
Die oben genannten Anforderungen bilden die Grundlage für eine Qualitätssicherungsvereinbarung gemäß § 135 Abs. 2 SGB V. Ab Inkrafttreten der diesbezüglichen Qualitätssicherungsvereinbarung müssen darüber hinaus die in der Qualitätssicherungsvereinbarung festgelegten Anforderungen erfüllt sein.

## § 9 Dokumentation der Untersuchungsergebnisse



- (1) Die im Rahmen des Früherkennungsprogramms durchgeführten Untersuchungen sind standardisiert elektronisch zu dokumentieren und vom dokumentierenden Arzt an die jeweils zuständige KV zu übermitteln. Die Inhalte der Dokumentation sind in der Anlage VII festgelegt.
- (2) Der zuständige Unterausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses ist berechtigt, Änderungen an der Anlage vorzunehmen, deren Notwendigkeit sich aus der praktischen Anwendung ergibt, soweit ihr wesentlicher Inhalt nicht verändert wird.
- (3) Die Abrechnung der Leistungen setzt eine vollständige Dokumentation der jeweiligen Untersuchungen voraus.

## E. Systematische Erfassung, Überwachung und Verbesserung der Qualität des Krebsfrüherkennungsprogramms


### § 10 Programmbeurteilung

Zur Beurteilung des organisierten Zervixkarzinomscreenings werden insbesondere folgende Fragestellungen bearbeitet:

#### 1. Akzeptanz des Screeningprogramms

- a) Wie hoch ist die Teilnehmerate (jährlich, kumuliert, im Zeitverlauf)? 
- b) Wie sind die Anteile von regelmäßiger, unregelmäßiger und Nicht-Teilnahme? 
- c) Wie häufig nehmen bisherige Nicht-Teilnehmerinnen nach Erhalt des Einladungsschreibens und der Informationsbroschüre am Zervixkarzinomscreening teil?

#### PatV zusätzlich:

- d) Wie häufig wurde das Widerspruchsrecht auf weitere Einladungen in Anspruch genommen?
- e) Was waren die Gründe für den Widerspruch?
- f) Wie ist das Teilnahmeverhalten von Frauen, die weiteren Einladungen widersprochen haben?
- g) Wie verstehen und bewerten die anspruchsberechtigten Frauen die schriftliche und mündliche Information? 
- h) Wie häufig wurde der Anspruch auf ein ärztliches Aufklärungsgespräch zu Beginn des 61. Lebensjahres (über individuelle Nutzen und Risiken der Fortsetzung von Früherkennungsmaßnahmen) umgesetzt?

## 2. Screening, Abklärungsdiagnostik und Detektionsraten

- a) Darstellung der Anzahl und Verteilung der Ergebnisse des Screenings
- b) Wie häufig und wie werden auffällige Befunde des Screenings abgeklärt?
- c) Darstellung der Anzahl und Verteilung der Ergebnisse der Abklärungsdiagnostik
- d) Wie hoch sind der Anteil und die Anzahl der entdeckten Dysplasien und Karzinome (und deren Stadien-Verteilung)?
- e) Wie hoch ist die Follow-up-Rate bei einem hochgradigen Pap-Befund oder HPV+/Zyto+ in einem definierten Zeitraum von 3, 6, 9, 12 Monaten?

## 3. Falsch positive Diagnosen

- a) Wie häufig sind Abklärungsuntersuchungen unauffällig?

## 4. Intervallkarzinome / Falsch negative Befunde

- b) Wie häufig treten Intervallkarzinome auf?
- c) Wie hoch ist der negativ prädiktive Wert des Screenings?

## 5. Qualitätssicherung der HPV-Tests

- a) Unterscheiden sich die verwendeten HPV-Tests beispielsweise hinsichtlich falsch positiver Befunde, falsch negativer Befunde und Detektionsraten?

## 6. Inzidenz und Mortalität

- a) Wie ist die längsschnittliche Entwicklung der patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere stadienspezifische Inzidenz und Mortalität am Zervixkarzinom bei den Programmteilnehmerinnen?
- b) Wie ist die längsschnittliche Entwicklung der patientenrelevanten Endpunkte, insbesondere stadienspezifische Inzidenz und Mortalität am Zervixkarzinom bei den unregelmäßigen und den Nicht-Teilnehmerinnen?
- c) Werden bei der kombinierten Screeningstrategie (HPV + Zytologie) in der 2. Screeningrunde (= Neuerkrankungen) im Vergleich zur 1. Screeningrunde weniger CIN-3- / CIS- und invasive Karzinome entdeckt?

## 7. Zusammenhang Screening und HPV-Impfung


- a) Wirkt sich der Impfstatus auf die Ergebnisse des Screenings, die Abklärungsdiagnostik und die Detektionsrate aus?

## 8. Schadenspotenzial

a) Welche

<b>KBV zusätzlich:</b>
negativen

Konsequenzen resultieren aus einem positiven Screeningbefund?


<b>PatV zusätzlich</b>
b) <b>Wie hoch ist die Belastung der Frauen bei positivem Screeningbefund?</b> 

### § 11 Datenquellen


Zur Auswertung der Kriterien nach § 10 werden die gemäß der Anlage VII zu dokumentierenden Daten der

a) Vertragsärztinnen und Vertragsärzten,

b) klinischen Krebsregister

<b>KBV/PatV zusätzlich</b>
c) und Krankenkassen 


genutzt.

<b>PatV zusätzlich:</b>
Weitere mögliche bzw. je nach Fragestellung nötige Datenquellen sind: <ul style="list-style-type: none"><li>• Befragung von (potenziellen) Programmteilnehmerinnen sowie</li><li>• Zweit- bzw. Nachbefundungen von vorangegangenen Untersuchungen. </li></ul>



**§ 12 Datenerhebung, -verarbeitung und -nutzung**

Für die Datenerhebung, –Verarbeitung und Nutzung gilt I. Allgemeiner Teil §§ 8 bis 14. Ergänzend dazu wird festgelegt:

GKV-SV/PatV	KBV
<p>(1) Die Vertragsärztinnen und Vertragsärzte übermitteln an die jeweils zuständige Kassenärztliche Vereinigung verschlüsselte <b>leistungserbringeridentifizierenden</b> Daten, versichertenidentifizierenden Daten, Programmbeurteilungsdaten sowie  Programmnummer und die erforderlichen administrativen Daten Zur Gewährleistung der Vollzähligkeitsprüfung.</p>	<p>(1) Die Vertragsärztinnen und Vertragsärzte übermitteln die Angaben gemäß <b>Anlage VII</b> sowie die erforderlichen administrativen Daten zur Gewährleistung der Vollzähligkeitsprüfung <b>quartalsweise</b> an die jeweils zuständige Kassenärztliche Vereinigung.</p>
<p>(2) Die jeweils zuständige Kassenärztliche Vereinigung, als Datenannahmestelle für die Vertragsärztinnen und Vertragsärzte erzeugt aus den <b>leistungserbringeridentifizierenden Daten ein Leistungserbringerpseudonym</b> und verschlüsselt dies mit dem öffentlichen Schlüssel der Auswertungsstelle. Die Kassenärztlichen Vereinigungen übermitteln das verschlüsselte <b>Leistungserbringerpseudonym</b>, die verschlüsselten versichertenidentifizierenden Daten, die verschlüsselten Programmbeurteilungsdaten, die Programmnummer sowie die administrativen und meldebezogenen Daten an die Vertrauensstelle.</p>	<p>(2) Die Kassenärztlichen Vereinigungen übermitteln <b>quartalsweise</b> die verschlüsselten <b>versichertenidentifizierenden Daten</b>, die verschlüsselten Programmbeurteilungsdaten, die Programmnummer sowie die administrativen Daten an die Vertrauensstelle.</p>
	<p>(3) Krankenkassen übermitteln die verschlüsselten Angaben gemäß <b>Anlage VII</b> sowie die administrativen Daten <b>quartalsweise</b> an die Datenannahmestelle der Vertrauensstelle gemäß § 9 (AT).</p>
	<p>(4) klinische Krebsregister gemäß § 7 (AT) übermitteln die verschlüsselten Angaben gemäß <b>Anlage VII</b> sowie die administrativen Daten jährlich an die Datenannahmestelle der Vertrauensstelle gemäß § 9 (AT).</p>

**(3/4)** Zum Zwecke der einheitlichen und softwarebasierten Dokumentation durch die Leistungserbringer sowie zur Anwendung einheitlicher Regeln für die Datenbereitstellung

<b>KBV/PatV zusätzlich</b>
der Krankenkassen sowie

<b>GKV-SV</b>	<b>KBV/PatV</b>
<p>der klinischen Krebsregister erstellt das IQTIG Vorgaben für die anzuwendenden elektronischen Datensatzformate sowie Softwarespezifikationen. Die jeweils aktuelle Fassung wird durch das IQTIG im Internet veröffentlicht. Die EDV-technischen Vorgaben zur Datenprüfung und das Datenprüfprogramm sind Bestandteil der Softwarespezifikation.</p>	<p>der klinischen Krebsregister erstellt das IQTIG Vorgaben für die anzuwendenden elektronischen Datensatzformate sowie Softwarespezifikationen. Die jeweils aktuelle Fassung wird durch das IQTIG im Internet veröffentlicht.</p>

## Anlage IV Muster altersspezifische Einladungen zum Programm zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs

### Information zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs

Sehr geehrte Frau <Titel> <Nachname>,

alle gesetzlich krankenversicherten Frauen ab 20 Jahre haben in Deutschland Anspruch auf regelmäßige kostenfreie Untersuchungen zur Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung. Wir möchten Sie über dieses Angebot informieren und Ihnen bei der Entscheidung helfen, ob Sie die Untersuchungen zur Früherkennung nutzen wollen.

Die Untersuchungen sollen vor allem Gewebeveränderungen finden, die Vorstufen von Krebs sein können. Die Entfernung von Vorstufen verhindert, dass Gebärmutterhalskrebs entstehen kann. Zudem soll Krebs entdeckt werden, bevor er Beschwerden verursacht.

#### [Dieser Absatz: Textbaustein für Frauen bis 34 Jahren:]

Frauen zwischen 20 und 34 wird zur Früherkennung wie bislang der sogenannte Pap-Abstrich angeboten. Er kann einmal jährlich wahrgenommen werden. Dabei wird ein Abstrich vom Gebärmutterhals entnommen und auf veränderte Zellen untersucht. Je nach Ergebnis des Pap-Abstrichs können sich weitere Untersuchungen anschließen.

#### [Dieser Absatz: Textbaustein für Frauen ab 35 Jahren:]

Frauen ab 35 können wie bislang eine Abstrich-Untersuchung des Gebärmutterhalses wahrnehmen. Neu ist: Der vielen Frauen schon bekannte Pap-Abstrich wurde um eine zweite Untersuchung ergänzt: den HPV-Test.

GKV-SV	KBV, PatV
Da diese Kombinationsuntersuchung sicherer ist als ein Pap-Abstrich alleine, reicht es, sie alle drei Jahre durchzuführen.	Da diese Kombinationsuntersuchung ab einem Alter von 5 Jahren sicherer ist als ein Pap-Abstrich alleine, reicht es, sie alle drei Jahre durchzuführen.

Nähere Informationen zur Früherkennung und ihren Vor- und Nachteilen enthält die **beiliegende Broschüre**. Außerdem können Sie sich von Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt beraten lassen. Wenn Sie das Angebot annehmen möchten, sprechen Sie dazu Ihre Frauenärztin oder Ihren Frauenarzt an.

Platzhalter: An dieser Stelle können Krankenkassen Service-Informationen einfügen: <Wir helfen Ihnen gern bei der Suche einer Praxis in Ihrer Nähe.> <Wir informieren Sie gern über unsern Vorsorge-Erinnerungsservice.> Wenn Sie nicht an der Früherkennung teilnehmen möchten, entstehen Ihnen keinerlei Nachteile für Ihren Versicherungsschutz.

Platzhalter: An dieser Stellen können Krankenkassen Service-Informationen einfügen: <Falls Sie Fragen haben, können Sie sich gern an uns wenden.>

**PatV zusätzlich:**

Sollten in Ihrer Familie mehrere Krebserkrankungen bekannt sein, wenden Sie sich bitte an Ihren Gynäkologen, um zu klären, ob eine ausführliche Beratung sinnvoll sein kann.

**Information zum Widerspruchsrecht zu weiteren Einladungen**

Alle gesetzlich Versicherten werden in dem Alter von 20 bis 60 Jahren alle fünf Jahre von ihrer Krankenkasse angeschrieben und auf die Möglichkeit der Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung hingewiesen. Dies erfolgt unabhängig davon, ob Sie bereits Früherkennungsuntersuchungen wahrgenommen haben oder aus anderen Gründen nicht teilnehmen können. Wenn Sie keine weiteren Einladungen wünschen, teilen Sie uns das bitte <per Post, E-Mail oder Fax> mit.

**PatV zusätzlich**

Darüber hinaus haben Sie die Möglichkeit, der Datenerhebung, -verarbeitung und -nutzung zu widersprechen. Diesen Widerspruch richten Sie bitte an die zentrale Widerspruchsstelle (Adresse) und nicht an Ihre Krankenkasse.

**Programm zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs**

Um die Qualität des Programms zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs überwachen und verbessern zu können, werden zuverlässige Informationen über alle Prozesse und Ergebnisse des Programms benötigt.

Diese Überwachung und laufende Verbesserung ist nur dann möglich, wenn persönliche Daten der Teilnehmerinnen zur Auswertung verwendet werden können.

Grundsätzlich gilt, dass beim Umgang mit Ihren persönlichen Daten die ärztliche Schweigepflicht und die Bestimmungen des Datenschutzes eingehalten und überwacht werden. Die Auswertungen finden deshalb so statt, dass keine Rückschlüsse auf Sie persönlich gezogen werden können.

**WAS PASSIERT MIT IHREN PERSÖNLICHEN DATEN**

Wenn Sie am Programm teilnehmen, werden zum Beispiel persönliche Daten wie Geburtsjahr und Krankenversicherungsnummer erfasst. Außerdem werden die Ergebnisse der Untersuchungen aus den Arztpraxen benötigt, zudem Angaben Ihrer Krankenkasse und Daten aus den deutschen Krebsregistern.

Zur Auswertung dieser Daten wird eine so genannte Pseudonymisierung verwendet. Dazu wird aus Ihren persönlichen Daten eine verschlüsselte Nummer (ein Pseudonym) erzeugt. Mithilfe des Pseudonyms kann eine zentrale Stelle die aus den verschiedenen Quellen stammenden Ergebnisse auswerten, ohne dass dazu zum Beispiel der Name bekannt sein muss.

Wenn also zum Beispiel Wissenschaftler die Ergebnisse des Pap-Abstriches oder des HPV-Tests (Test auf humane Papillomaviren) auswerten, verwenden sie dazu nur die Pseudonyme und keine Namen. Die Pseudonyme sind so verschlüsselt, dass keine Rückschlüsse auf eine Person möglich sind.

**WAS BEINHALTET IHR WIDERSPRUCHSRECHT?**

Sie können jederzeit der Speicherung und Auswertung Ihrer persönlichen Daten ohne Angaben von Gründen widersprechen. Sie können auch dann weiter an der Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung teilnehmen.

<b>PatV zusätzlich:</b>
Sie haben also zwei verschiedene Widerspruchsmöglichkeiten. <ol style="list-style-type: none"><li>1. Widerspruch gegen die erneute Einladung zum Früherkennungsprogramm, die Sie bitte an Ihre Krankenkasse richten (siehe Einladungsschreiben).</li><li>2. Widerspruch gegen die Datenerhebung, -verarbeitung und -Nutzung, die Sie bitte an die zentrale Widerspruchsstelle richten.</li></ol>

Zum Zeitpunkt des Widerspruchs bereits gespeicherte Daten können allerdings nicht mehr gelöscht werden. Mit Eingang und Bearbeitung Ihres Widerspruchs werden keine weiteren Daten mehr gespeichert.

Damit Ihr Widerspruch bearbeitet werden kann, müssen das Krebsfrüherkennungsprogramm, die Krankenversicherungsnummer sowie Ihre Kontaktdaten der zentralen Widerspruchsstelle mitgeteilt werden.

**Der Widerspruch**

<b>PatV zusätzlich</b>
gegen die Datenerhebung, -verarbeitung und –Nutzung

muss unterschrieben oder mit einer elektronischen Signatur versehen werden und per Post, E-Mail oder Fax übersendet werden an:

„zentrale Widerspruchsstelle, Adresse, Fax, E-Mail“

**Anlage VI Altersspezifische Versicherteninformationen mit Information zur Datenerhebung und -nutzung**

**Anlage VI-A Versicherteninformation für Frauen zwischen 20 und 34 Jahren mit Information zur Datenerhebung und –nutzung**

### **Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung**

**Versicherteninformation für Frauen zwischen 20 und 34 Jahren  
mit Information zur Datenerhebung und –nutzung**

Angebot der gesetzlichen Krankenversicherung

**Sie haben die Möglichkeit, kostenfrei regelmäßige Untersuchungen zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs wahrzunehmen. Ob Sie die Untersuchungen wahrnehmen möchten,**

**GKV-SV zusätzlich:**

**ab wann und wie oft,**



**entscheiden Sie selbst.**

**Diese Broschüre soll Ihnen dabei helfen, das Früherkennungs-Angebot besser zu verstehen.**

**Die Broschüre informiert über:**

- das Früherkennungs-Angebot
- Gebärmutterhalskrebs
- die HPV-Impfung
- den Ablauf der Untersuchungen
- die Bedeutung der Untersuchungsergebnisse
- die Vor- und Nachteile der Früherkennung

**Am Ende der Broschüre finden Sie eine Zusammenfassung. Mit ihr können Sie die Vor- und Nachteile der Untersuchung abwägen.**



## Warum wird mir die Früherkennung angeboten?

Gebärmutterhalskrebs (medizinisch: Zervixkarzinom) kann wirksam vorgebeugt werden. Er entsteht durch Gewebeveränderungen am Muttermund. Diese können durch Früherkennungs-Untersuchungen erkannt und entfernt werden, bevor sie sich möglicherweise zu Gebärmutterhalskrebs entwickeln. Seit der Einführung der Früherkennungs-Untersuchungen in den 70er Jahren erkranken deutlich weniger Frauen an Gebärmutterhalskrebs.

Aus diesem Grund bietet die gesetzliche Krankenversicherung allen Frauen ab 20 Jahren die Möglichkeit, regelmäßige Untersuchungen zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs wahrzunehmen.

Frauen zwischen 20 und 34 Jahren können jährlich einen sogenannten Pap-Test (Pap-Abstrich) auf Zellveränderungen in Anspruch nehmen. Frauen ab 35 wird der Pap-Test alle drei Jahre zusammen mit einer Untersuchung auf bestimmte Viren angeboten (HPV-Test). Bei beiden Tests wird ein Abstrich vom Gebärmutterhals entnommen und im Labor untersucht.

## Was geschieht, wenn ich nicht teilnehme?

Die Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung ist freiwillig. Wenn Sie sich entscheiden, nicht daran teilzunehmen, hat dies für Ihren Versicherungsschutz keine Folgen: Sollten Sie irgendwann einmal an Gebärmutterhalskrebs erkranken, übernimmt Ihre Krankenkasse selbstverständlich die Behandlungskosten.

## Was ist Gebärmutterhalskrebs?

Gebärmutterhalskrebs ist der Name für bösartige Tumoren, die am unteren Teil der Gebärmutter entstehen. Meist entwickeln sie sich am Muttermund, dem Ausgang des Gebärmutterhalses in die Scheide.

*[Abbildung: Gebärmutter und Gebärmutterhals]*

Wenn sich ein Krebs entwickelt hat, kann er sich durch ungewöhnliche Blutungen bemerkbar machen: etwa nach Geschlechtsverkehr, außerhalb der Regel oder nach der letzten Regelblutung in den Wechseljahren (Menopause). Wenn ein Gebärmutterhalskrebs Beschwerden verursacht, ist er häufig schon fortgeschritten und schlechter behandelbar.

Wie gut ein Krebs behandelt werden kann, hängt vor allem davon ab, wie groß er ist und ob er sich ausgebreitet hat. Bei kleinen Tumoren kann ein Eingriff am Muttermund ausreichen. Bei größeren Tumoren kommen neben der Gebärmutterentfernung eine Bestrahlung oder eine Chemotherapie infrage.

## Wie entsteht Gebärmutterhalskrebs?

Fast immer wird die Erkrankung durch lange zurückliegende Infektionen mit Viren verursacht, den sogenannten Humanen Papillomviren (HPV). Es gibt viele verschiedene Virustypen. Sie befallen Haut- und Schleimhautzellen und werden bei Geschlechtsverkehr oder durch Hautkontakt im Intimbereich übertragen. Die meisten Frauen infizieren sich irgendwann im Laufe ihres Lebens, viele im Alter zwischen 20 und 30. Auch Männer können sich mit HPV-Viren anstecken und diese übertragen.

Die Ansteckung bleibt normalerweise unbemerkt. Vorübergehend kann es zu Gewebeveränderungen (Dysplasien) in der Schleimhaut des Muttermunds kommen. Häufig


verschwinden diese von selbst wieder. Manchmal setzen sich bestimmte HPV-Typen aber für mehrere Jahre oder Jahrzehnte in der Schleimhaut fest. Dann kann sich langsam zuerst eine Krebsvorstufe und schließlich sogar ein Gebärmutterhalskrebs entwickeln.



### Wie hoch ist das Risiko für Gebärmutterhalskrebs?

Das Risiko für Gebärmutterhalskrebs hängt vor allem davon ab, ob eine Frau an der Früherkennung teilnimmt, ob sie gegen HPV geimpft ist sowie von ihrem Alter. Auch ihr Sexualverhalten und das ihrer Partner spielen eine Rolle. Rauchen kann das Risiko erhöhen. Weitere Faktoren beeinflussen das Erkrankungsrisiko kaum.

Die folgende Tabelle zeigt Schätzungen, wie viele Frauen in einem bestimmten Alter an Gebärmutterhalskrebs erkranken, wenn sie **nicht** an der Früherkennung teilnehmen. Die Zahlen gelten für Frauen **ohne HPV-Impfung**.

Alter 	Von 1000 Frauen würden in den nächsten 10 Lebensjahren an Gebärmutterhalskrebs erkranken
20 Jahre	weniger als 1
30 Jahre	1
40 Jahre	5
50 Jahre	9
60 Jahre	8
70 Jahre	6

Die Tabelle verdeutlicht, dass das Risiko im mittleren Lebensalter zunimmt. Vorstufen bilden sich Jahre bis Jahrzehnte vorher.

### Die HPV-Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs

Die HPV-Impfung senkt das Risiko für Gebärmutterhalskrebs. Sie schützt vor den häufigsten HP-Viren, kann aber nicht allen Erkrankungen vorbeugen.



Die Impfung wird allen Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren angeboten. Sie besteht aus zwei oder drei Spritzen. Die Kosten werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Spätestens im Alter von 17 Jahren sollte eine versäumte Impfung nachgeholt werden.

Um zu verhindern, dass sich junge Frauen mit HPV infizieren, wird empfohlen, die Impfung möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr abzuschließen.

In den bisherigen Studien haben sich keine ernsthaften Nebenwirkungen der Impfung gezeigt. Es können aber Hautreaktionen an der Einstichstelle auftreten, wie Schmerzen, Rötungen und Gewebeschwellungen.

### Woraus besteht das Früherkennungs-Angebot?

Je nach Alter werden zwei unterschiedliche Früherkennungs-Untersuchungen angeboten:

- **Frauen zwischen 20 und 34 Jahren** steht wie bisher eine kostenfreie Abstrich-Untersuchung zur Verfügung, die oft **Pap-Test** genannt wird. Der Pap-Test kann einmal jährlich in Anspruch genommen werden.
- **Frauen ab 35 Jahren** wird eine Kombinations-Untersuchung (**Co-Test**) aus **Pap- und HPV-Test** angeboten. Co-Test heißt: Es wird ein Abstrich entnommen und sowohl auf HP-Viren (HPV-Test) als auch auf Zellveränderungen (Pap-Test) untersucht. Der Co-Test bietet ab 35 Jahren mehr Sicherheit als ein Pap-Test allein, weshalb er alle drei Jahre angeboten wird.



Der HPV-Test kann auch bei der Abklärung eines auffälligen Pap-Tests eingesetzt werden.

### Wie läuft der Pap-Test ab?

Die Frauenärztin oder der Frauenarzt führt ein Instrument (Spekulum) in die Scheide ein und entnimmt Schleimhautzellen: einmal vom Muttermund und einmal aus der Öffnung des Gebärmutterhalses. Diese Abstriche dauern wenige Sekunden und sind meist schmerzfrei.

Die Zellproben werden zur weiteren Untersuchung in ein Labor geschickt und dort unter dem Mikroskop untersucht. Dabei zeigt sich, ob es veränderte Zellen gibt und wie stark sie sich verändert haben. Das Testergebnis erhält die Frauenarztpraxis meist innerhalb einer Woche.

### Welches Ergebnis kann der Pap-Test haben?

Bei den meisten Frauen ist das Ergebnis unauffällig. Dann reicht es, den nächsten Pap-Test nach frühestens einem Jahr wahrzunehmen.

Hinter den meisten auffälligen Ergebnissen stecken harmlose Veränderungen und **kein** Krebs. Bei einem auffälligen Befund können aber erneute Kontrollen oder weitere Untersuchungen sinnvoll sein.

Das weitere Vorgehen hängt vom Aussehen der Zellen ab: Bei geringen Veränderungen wird der Abstrich nach ein paar Monaten wiederholt, oder es wird altersabhängig ein HPV-Test durchgeführt.

Bei stärkeren Zellveränderungen kann die Schleimhaut am Muttermund mit einer Art Lupe untersucht werden (Kolposkopie). Dabei wird untersucht, ob es sichtbare Gewebeeränderungen in der Schleimhaut gibt. Es kann auch eine kleine Gewebeprobe entnommen werden (Biopsie). Mit einer Biopsie kann festgestellt werden, wie weit eine Gewebeeränderung fortgeschritten ist.

### Was bedeutet es, wenn eine Gewebeeränderung (Dysplasie) gefunden wird?

Dysplasien können eine Vorstufe von Gebärmutterhalskrebs sein. Sie werden in drei Stufen eingeteilt:

- leicht (Fachbegriff: CIN 1),
- mittelgradig (CIN 2) und
- hochgradig (CIN 3).



Eine **leichte oder mittelgradige Dysplasie** ist meist kein Grund zur Sorge. Viele Frauen haben irgendwann einmal solch eine Dysplasie, ohne davon etwas zu ahnen. Wenn der Körper das Virus bekämpft, **bildet sich die Veränderung meist auch wieder zurück** – vor allem bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren.

**Ob und wann eine Dysplasie entfernt wird, ist eine individuelle Entscheidung.** Bei einer leichten oder mittelgradigen Dysplasie geht eine Frau kein Risiko ein, wenn sie diese nicht **sofort** entfernen lässt. Sie kann zunächst abwarten und den Verlauf kontrollieren lassen. **Dadurch lässt sich ein vielleicht unnötiger Eingriff vermeiden.**

Anders sieht es bei hochgradigen Dysplasien aus. Laut Schätzungen entwickelt sich die  **Hälfte** davon zu Gebärmutterhalskrebs, wenn sie nicht behandelt werden. Aus diesem Grund  **wird empfohlen, eine hochgradige Dysplasie operativ zu entfernen.** Der Eingriff wird Konisation genannt.

**Wichtig ist:** Eine Dysplasie ist kein Notfall, bei dem sofort etwas unternommen werden muss. Wenn eine Dysplasie festgestellt wurde, ist genug Zeit, sich zu informieren und gemeinsam mit den Ärztinnen und Ärzten über das weitere Vorgehen zu entscheiden.

### **Was passiert bei einer Konisation?**

Bei der Konisation wird ein etwa kirschkerngroßes, kegelförmiges Stück von Muttermund und Gebärmutterhals entfernt. Sie kann die Dysplasie meist vollständig beseitigen und damit Gebärmutterhalskrebs verhindern.

Eine Konisation kann unmittelbar nach dem Eingriff zu leichten Schmerzen und Blutungen führen. In den Tagen danach kann es zu rötlichem Ausfluss und Nachblutungen kommen. Deshalb ist es wichtig, sich körperlich zunächst zu schonen und in den ersten Wochen auf Geschlechtsverkehr zu verzichten. Bei den **meisten Frauen** hat eine Konisation **keine schweren Nebenwirkungen.**

Vor allem bei Frauen mit Kinderwunsch sollte möglichst gewebeschonend operiert werden. Denn die Entfernung von Gewebe schwächt den Muttermund und erhöht bei späteren Schwangerschaften das Risiko für Frühgeburten. Dies gilt vor allem, wenn ein größeres Gewebestück entfernt wurde. Durch eine **größere Konisation** kommt es bei etwa **3 von 100 Schwangerschaften zu einer Frühgeburt** (vor der 37. Schwangerschaftswoche). Gewebeschonende Eingriffe verringern dieses Risiko deutlich.

### **Welche Vorteile hat die Früherkennung?**

Der wichtigste Vorteil ist, dass Vorstufen rechtzeitig entdeckt und entfernt werden können. **Durch eine regelmäßige Früherkennung sinkt das Risiko deutlich, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken oder zu sterben.** Dadurch lassen sich auch belastende Behandlungen wie Gebärmutterentfernungen, Bestrahlungen und Chemotherapien vermeiden. Zudem können die Heilungschancen eines Tumors besser sein, wenn er früher entdeckt wird.

Die folgenden Tabellen zeigen Hochrechnungen, wie viele Frauen mit und ohne Früherkennung an Gebärmutterhalskrebs erkranken und sterben. Sie gelten für Frauen, die **zwischen 20 und 30** mit der Früherkennung **beginnen und ihr Leben lang regelmäßig teilnehmen.**

<b>Nicht gegen HPV geimpft: Wie viele von 1000 Frauen...</b>	<b>Ohne Früherkennung</b>	<b>Mit Früherkennung</b>
<b>...erkranken an Gebärmutterhalskrebs?</b>	30	Weniger als 1
<b>...sterben an Gebärmutterhalskrebs?</b>	12	Weniger als 1

<b>Gegen HPV geimpft: Wie viele von 1000 Frauen...</b>	<b>Ohne Früherkennung</b>	<b>Mit Früherkennung</b>
<b>...erkranken an Gebärmutterhalskrebs?</b>	10	Weniger als 1
<b>...sterben an Gebärmutterhalskrebs?</b>	4	Weniger als 1

### Welche Nachteile hat die Früherkennung?

Der Pap- und der HPV-Test sind zwar die besten Untersuchungen, um Vorstufen rechtzeitig zu entdecken – sie haben jedoch ihre Grenzen. Wer sie regelmäßig machen lässt, muss damit rechnen, mindestens einmal im Leben einen auffälligen Befund zu erhalten – ohne dass sich dahinter etwas Ernsthaftes verbirgt.

Infolge der Tests werden auch Dysplasien entdeckt, die nie gefährlich geworden wären. Deshalb werden immer wieder auch harmlose Veränderungen durch eine Operation behandelt. Solche „Überbehandlungen“ lassen sich bei der Früherkennung nicht generell vermeiden. Denn es lässt sich nicht vorhersagen, aus welchen Dysplasien sich Krebs entwickelt und aus welchen nicht. Das Risiko für Überbehandlungen sinkt aber, wenn bei leichten und mittelgradigen Dysplasien nicht sofort operiert, sondern zunächst abgewartet wird, wie sie sich entwickeln.

Nach Hochrechnungen müssen

- ~~etwa 110 bis 120 von 1000 nicht gegen HPV geimpfte Frauen mit einer Konisation rechnen.~~
- ~~etwa 40 von 1000 gegen HPV geimpfte Frauen mit einer Konisation rechnen.~~

Diese Zahlen gelten für Frauen, die zwischen 20 und 30 mit der Früherkennung beginnen und ihr Leben lang regelmäßig teilnehmen.

#### **GKV-SV/PatV zusätzlich:**

#### **Hat es Nachteile, wenn man nicht jedes Jahr zur Früherkennung geht?**

Die Früherkennung schützt am besten vor Gebärmutterhalskrebs, wenn man regelmäßig teilnimmt. Es ist in der Regel jedoch kein Nachteil, den Pap-Test bis zum Alter von 34 Jahren nur alle 2 oder 3 Jahre in Anspruch zu nehmen. Der Schutz ist dann fast ebenso gut, es kommt aber seltener zu auffälligen Befunden, die unnötig in Sorge versetzen. Zudem sinkt das Risiko für Überbehandlungen.

Jede Frau kann für sich oder gemeinsam mit ihrer Ärztin oder ihrem Arzt entscheiden, wann sie mit der Früherkennung beginnen möchte und in welchem Abstand sie sich untersuchen lässt. In den meisten Ländern werden die Untersuchungen das erste Mal zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr angeboten.

### **Ist es sinnvoll, zusätzliche Tests selbst zu bezahlen?**

Vielen Frauen werden in Arztpraxen zusätzliche Untersuchungen zur Früherkennung angeboten, die sie privat zahlen müssen. Diese werden individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL) genannt. Bei der Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs werden alle notwendigen Untersuchungen von den Krankenkassen bezahlt. Zusätzliche Tests haben keine Vorteile. Stattdessen steigt das Risiko, durch auffällige Befunde unnötig in Sorge versetzt zu werden. Zudem kann es eher zu Überbehandlungen kommen.

### **Die Grenzen der Früherkennung**

Bei einer regelmäßigen Teilnahme können die meisten Dysplasien rechtzeitig entdeckt und behandelt werden. Ein einzelner Pap-Abstrich ist jedoch nicht sehr zuverlässig: Etwa die Hälfte aller fortgeschrittenen Dysplasien wird dabei übersehen. Die meisten dieser Dysplasien können aber bei darauffolgenden Untersuchungen entdeckt werden. Dennoch ist nicht völlig auszuschließen, dass Vorstufen übersehen werden und sich ein Tumor entwickelt.

Deshalb ist es wichtig, sich direkt an eine Frauenärztin oder einen Frauenarzt zu wenden, wenn Veränderungen wie ungewöhnliche Blutungen oder ungewöhnlicher Ausfluss aus der Scheide auffallen.

### **Unterstützung für Ihre Entscheidung: Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung**

Frauen bewerten die Vor- und Nachteile von Früherkennungsuntersuchungen für sich unterschiedlich. Die **untenstehende Tabelle** fasst noch einmal wesentliche Vor- und Nachteile der Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs zusammen. So können Sie abwägen, ob Sie teilnehmen möchten.

	<b>Keine Früherkennung</b>	<b>Regelmäßige Früherkennung (lebenslang)</b>
<b>Wie viele Frauen erkranken an Gebärmutterhalskrebs?</b>	<p><b>Nicht gegen HPV geimpft:</b> Etwa <b>30 von 1000 Frauen</b> erkranken an Gebärmutterhalskrebs.</p> <p><b>Gegen HPV geimpft:</b> Etwa <b>10 von 1000 Frauen</b> erkranken an Gebärmutterhalskrebs.</p>	<p>Weniger als <b>1 von 1000 Frauen</b> erkranken an Gebärmutterhalskrebs. Dadurch werden auch belastende Behandlungen vermieden.</p>
<b>Wie viele Frauen sterben an Gebärmutterhalskrebs?</b>	<p>Etwa <b>12 von 1000 nicht gegen HPV geimpfte Frauen</b> sterben an Gebärmutterhalskrebs.</p> <p>Etwa <b>4 von 1000 gegen HPV geimpfte Frauen</b> sterben an Gebärmutterhalskrebs.</p>	<p>Weniger als <b>1 von 1000 Frauen</b> sterben Gebärmutterhalskrebs.</p>
<b>Wie oft kommt es zur Behandlungen von harmlosen Vorstufen?</b>	<p>Bei Frauen, die nicht zur Früherkennung gehen, können Vorstufen nur dann entdeckt und behandelt werden, wenn sie aus anderen Gründen einen Pap-Test machen lassen. Wie häufig dabei harmlose Vorstufen behandelt werden, lässt sich nicht genau sagen.</p>	<p>Bei etwa <b>110 bis 120 von 1000 nicht gegen HPV geimpften Frauen</b> werden irgendwann Dysplasien durch eine Konisation behandelt.</p> <p>Bei etwa <b>40 von 1000 gegen HPV geimpften Frauen</b> werden irgendwann Dysplasien durch eine Konisation behandelt. Bei einem Teil von ihnen wäre die Dysplasie nie zu Krebs geworden.</p>
<b>Wie hoch ist das Risiko für Schwangerschafts-Komplikationen durch die Behandlung von Dysplasien?</b>	<p>Konisationen sind selten bei Frauen, die nicht zur Früherkennung gehen. Denn Vorstufen können nur dann erkannt werden, wenn sie den Pap-Test aus anderen Gründen machen lassen.</p>	<p>Bei etwa <b>3 von 100 Schwangeren</b>, die vorher eine größere Konisation hatten, kommt es infolge des Eingriffs zu einer Frühgeburt. Gewebeschonende Eingriffe verringern dieses Risiko deutlich.</p>
<b>Wie zuverlässig sind die Untersuchungen?</b>	<p>Gebärmutterhalskrebs wird meist erst dann festgestellt, wenn er fortgeschritten ist.</p>	<p>Die Früherkennung ist bei regelmäßiger Teilnahme recht zuverlässig. Dennoch können in seltenen Fällen Vorstufen und Tumore übersehen werden.</p>

## Wie geht es weiter?

Wenn Sie die Früherkennung wahrnehmen möchten, können Sie dazu einen eigenen Termin bei einer Frauenärztin oder einem Frauenarzt vereinbaren. Der Pap-Test kann aber auch mit anderen Früherkennungs-Untersuchungen verbunden werden, die von den gesetzlichen Krankenkassen angeboten werden.

Wenn Sie noch Fragen haben, können Sie diese zum Beispiel mit Ihrer Frauenärztin oder Ihrem Frauenarzt besprechen. Notieren Sie sich vorab Ihre Fragen für das Gespräch.

Auch die Beratung zur Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung ist kostenfrei: Eine ausführliche ärztliche Aufklärung über Gebärmutterhalskrebs, das Erkrankungsrisiko und die Vor- und Nachteile der angebotenen Tests gehört zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung.

Hier können Sie offene Fragen für das Gespräch notieren:

---

---

---

---

---

---

---

## Quellen

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).  
Einladungsschreiben und Entscheidungshilfen zum Zervixkarzinom-Screening: Vorbericht;  
Auftrag P15-02. 2017.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Thema:  
Gebärmutterhalskrebs. [www.gesundheitsinformation.de/gebarmutterhalskrebs.de](http://www.gesundheitsinformation.de/gebarmutterhalskrebs.de)

Weitere Informationen finden Sie im Internet unter

...de

Stand: **Monat** 2018



**Anlage VI-B Versicherteninformation für Frauen ab 35 Jahren mit Information zur Datenerhebung und –nutzung**

**Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung**

**Versicherteninformation für Frauen ab 35 Jahren mit Information zur Datenerhebung und –nutzung**

Angebot der gesetzlichen Krankenversicherung



**Sie haben die Möglichkeit, kostenfrei regelmäßige Untersuchungen zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs wahrzunehmen. Ob Sie die Untersuchungen wahrnehmen möchten,**

<b>GKV-SV zusätzlich</b>
<b>ab wann und wie oft,</b>

**entscheiden Sie selbst.**

**Diese Broschüre soll Ihnen dabei helfen, das Früherkennungs-Angebot besser zu verstehen.**

- **Die Broschüre informiert über:**
- das Früherkennungs-Angebot
- Gebärmutterhalskrebs
- die HPV-Impfung
- den Ablauf der Untersuchungen
- die Bedeutung der Untersuchungsergebnisse
- die Vor- und Nachteile der Früherkennung

**Am Ende der Broschüre finden Sie eine Zusammenfassung. Mit ihr können Sie die Vor- und Nachteile der Untersuchungen abwägen.**

### **Warum wird mir die Früherkennung angeboten?**

Gebärmutterhalskrebs (medizinisch: Zervixkarzinom) kann wirksam vorgebeugt werden. Er entsteht durch Gewebeveränderungen am Muttermund. Diese können durch Früherkennungs-Untersuchungen erkannt und entfernt werden, bevor sie sich möglicherweise zu Gebärmutterhalskrebs entwickeln. Seit der Einführung der Früherkennungs-Untersuchungen in den 70er Jahren erkranken deutlich weniger Frauen an Gebärmutterhalskrebs.

Aus diesem Grund bietet die gesetzliche Krankenversicherung allen Frauen ab 20 Jahren die Möglichkeit, regelmäßige Untersuchungen zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs wahrzunehmen.

Frauen zwischen 20 und 34 Jahren können jährlich einen sogenannten Pap-Test (Pap-Abstrich) auf Zellveränderungen in Anspruch nehmen. Frauen ab 35 wird der Pap-Test alle drei Jahre zusammen mit einer Untersuchung auf bestimmte Viren angeboten (HPV-Test). Bei beiden Tests wird ein Abstrich vom Gebärmutterhals entnommen und im Labor untersucht.

### **Was geschieht, wenn ich nicht teilnehme?**

Die Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung ist freiwillig. Wenn Sie sich entscheiden, nicht daran teilzunehmen, hat dies für Ihren Versicherungsschutz keine Folgen: Sollten Sie irgendwann einmal an Gebärmutterhalskrebs erkranken, übernimmt Ihre Krankenkasse selbstverständlich die Behandlungskosten.

## Was ist Gebärmutterhalskrebs?

Gebärmutterhalskrebs ist der Name für bösartige Tumoren, die am unteren Teil der Gebärmutter entstehen. Meist entwickeln sie sich am Muttermund, dem Ausgang des Gebärmutterhalses in die Scheide.

*[Abbildung: Gebärmutter und Gebärmutterhals]*

Wenn sich ein Krebs entwickelt hat, kann er sich durch ungewöhnliche Blutungen bemerkbar machen: etwa nach Geschlechtsverkehr, außerhalb der Regel oder nach der letzten Regelblutung in den Wechseljahren (Menopause). Wenn ein Gebärmutterhalskrebs Beschwerden verursacht, ist er häufig schon fortgeschritten und schlechter behandelbar.

Wie gut ein Krebs behandelt werden kann, hängt vor allem davon ab, wie groß er ist und ob er sich ausgebreitet hat. Bei kleinen Tumoren kann ein Eingriff am Muttermund ausreichen. Bei größeren Tumoren kommen neben der Gebärmutterentfernung eine Bestrahlung oder eine Chemotherapie infrage.

## Wie entsteht Gebärmutterhalskrebs?

Fast immer wird die Erkrankung durch lange zurückliegende Infektionen mit Viren verursacht, den sogenannten Humanen Papillomviren (HPV). Es gibt viele verschiedene Virustypen. Sie befallen Haut- und Schleimhautzellen und werden bei Geschlechtsverkehr oder durch Hautkontakt im Intimbereich übertragen. Die meisten Frauen infizieren sich irgendwann im Laufe ihres Lebens, viele im Alter zwischen 20 und 30. Auch Männer können sich mit HP-Viren anstecken und diese übertragen.

Die Ansteckung bleibt normalerweise unbemerkt. Vorübergehend kann es zu Gewebeeränderungen (Dysplasien) in der Schleimhaut des Muttermunds kommen. Häufig verschwinden diese von selbst wieder. Manchmal setzen sich bestimmte HPV-Typen aber für mehrere Jahre oder Jahrzehnte in der Schleimhaut fest. Dann kann sich langsam zuerst eine Krebsvorstufe und schließlich sogar ein Gebärmutterhalskrebs entwickeln.

## Wie hoch ist das Risiko für Gebärmutterhalskrebs?

Das Risiko für Gebärmutterhalskrebs hängt vor allem davon ab, ob eine Frau an der Früherkennung teilnimmt, ob sie gegen HPV geimpft ist sowie von ihrem Alter. Auch ihr Sexualverhalten und das ihrer Partner spielen eine Rolle. Rauchen kann das Risiko erhöhen. Weitere Faktoren beeinflussen das Erkrankungsrisiko kaum.

Die folgende Tabelle zeigt Schätzungen, wie viele Frauen in einem bestimmten Alter an Gebärmutterhalskrebs erkranken, wenn sie **nicht** an der Früherkennung teilnehmen. Die Zahlen gelten für Frauen **ohne HPV-Impfung**.

<b>Alter</b>	<b>Von 1000 Frauen würden in den nächsten 10 Lebensjahren an Gebärmutterhalskrebs erkranken</b>
<b>20 Jahre</b>	weniger als 1
<b>30 Jahre</b>	1
<b>40 Jahre</b>	5
<b>50 Jahre</b>	9
<b>60 Jahre</b>	8
<b>70 Jahre</b>	6

Die Tabelle verdeutlicht, dass das Risiko im mittleren Lebensalter zunimmt. Vorstufen bilden sich Jahre bis Jahrzehnte vorher.

### **Die HPV-Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs**

Die HPV-Impfung senkt das Risiko für Gebärmutterhalskrebs. Sie schützt vor den häufigsten HP-Viren, kann aber nicht allen Erkrankungen vorbeugen. Etwa 10 von 1000 Frauen würden trotz HPV-Impfung im Laufe ihres Lebens an Gebärmutterhalskrebs erkranken, wenn sie nie an der Früherkennung teilnehmen.

Die Impfung wird allen Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren angeboten. Sie besteht aus zwei oder drei Spritzen. Die Kosten werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen. Spätestens im Alter von 17 Jahren sollte eine versäumte Impfung nachgeholt werden.

Um zu verhindern, dass sich junge Frauen mit HPV infizieren, wird empfohlen, die Impfung möglichst vor dem ersten Geschlechtsverkehr abzuschließen.

In den bisherigen Studien haben sich keine ernsthaften Nebenwirkungen der Impfung gezeigt. Es können aber Hautreaktionen an der Einstichstelle auftreten, wie Schmerzen, Rötungen und Gewebeschwellungen.

### **Woraus besteht das Früherkennungs-Angebot?**

Je nach Alter werden zwei unterschiedliche Früherkennungs-Untersuchungen angeboten:

- **Frauen zwischen 20 und 34 Jahren** steht wie bisher eine kostenfreie Abstrich-Untersuchung zur Verfügung, die oft **Pap-Test** genannt wird. Der Pap-Test kann einmal jährlich in Anspruch genommen werden.
- **Frauen ab 35 Jahren** wird eine Kombinations-Untersuchung (**Co-Test**) aus **Pap- und HPV-Test** angeboten. Co-Test heißt: Es wird ein Abstrich entnommen und sowohl auf HP-Viren (HPV-Test) als auch auf Zellveränderungen (Pap-Test) untersucht. Der Co-Test bietet ab 35 Jahren mehr Sicherheit als ein Pap-Test allein, weshalb er alle drei Jahre angeboten wird.

Der HPV-Test kann auch bei der Abklärung eines auffälligen Pap-Tests eingesetzt werden.

### Wie läuft die Untersuchung ab?

Die Frauenärztin oder der Frauenarzt führt ein Instrument (Spekulum) in die Scheide ein und entnimmt Schleimhautzellen: einmal vom Muttermund und einmal aus der Öffnung des Gebärmutterhalses. Diese Abstriche dauern wenige Sekunden und sind meist schmerzfrei.

Die Zellproben werden zur weiteren Untersuchung in ein Labor geschickt. Das Testergebnis erhält die Frauenarztpraxis meist innerhalb einer Woche.

### Wodurch unterscheiden sich Pap- und HPV-Test?

Beide Tests sollen Hinweise auf mögliche Vorstufen oder auf Gebärmutterhalskrebs geben. Dazu werden die Zellproben im Labor unterschiedlich geprüft:

**Beim Pap-Test** werden die entnommenen Zellen unter dem Mikroskop untersucht. Dabei zeigt sich, ob es veränderte Zellen gibt und wie stark sie sich verändert haben.

**Beim HPV-Test** wird untersucht, ob der Gebärmutterhals mit HP-Viren infiziert ist, die Gebärmutterhalskrebs verursachen können. Ob die Infektion von selbst wieder verschwindet oder bestehen bleibt, kann der Test nicht vorhersagen



### Welches Ergebnis kann der **Co-Test** haben?

Bei den meisten Frauen ist das Ergebnis unauffällig. Dann reicht es, den nächsten Co-Test nach drei Jahren wahrzunehmen.

Hinter den meisten auffälligen Ergebnissen stecken harmlose Veränderungen und **kein** Krebs. Bei einem auffälligen Befund können aber erneute Kontrollen oder weitere Untersuchungen sinnvoll sein.

Das weitere Vorgehen hängt vom Ergebnis des HPV-Tests und dem Aussehen der Zellen im Pap-Test ab. Bei geringen Auffälligkeiten reicht es aus, den Co-Test nach einem Jahr zu wiederholen. Bei größeren Auffälligkeiten schließen sich direkt weitere Untersuchungen an.

Bei auffälligen Befunden kann die Schleimhaut des Muttermunds mit einer Art Lupe untersucht werden (Kolposkopie). Dabei wird untersucht, ob es sichtbare Gewebeveränderungen in der Schleimhaut gibt. Es kann auch eine kleine Gewebeprobe entnommen werden (Biopsie). Mit einer Biopsie kann festgestellt werden, wie weit eine Gewebeveränderung fortgeschritten ist.

### Was bedeutet es, wenn eine Gewebeveränderung (Dysplasie) gefunden wird?

Dysplasien können eine Vorstufe von Gebärmutterhalskrebs sein. Sie werden in drei Stufen eingeteilt:

- leicht (Fachbegriff: CIN 1),
- mittelgradig (CIN 2) und
- hochgradig (CIN 3).

Eine **leichte oder mittelgradige Dysplasie** ist meist kein Grund zur Sorge. Viele Frauen haben irgendwann einmal solch eine Dysplasie, ohne davon etwas zu ahnen. Wenn der Körper das Virus bekämpft, **bildet sich die Veränderung meist auch wieder zurück** – vor allem bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren.

**Ob und wann eine Dysplasie entfernt wird, ist eine individuelle Entscheidung.** Bei einer leichten oder mittelgradigen Dysplasien geht eine Frau kein Risiko ein, wenn sie diese nicht sofort entfernen lässt. Sie kann zunächst abwarten und den Verlauf kontrollieren lassen. Dadurch lässt sich ein vielleicht unnötiger Eingriff vermeiden.

Anders sieht es bei hochgradigen Dysplasien aus. Laut Schätzungen entwickelt sich die Hälfte davon zu Gebärmutterhalskrebs, wenn sie nicht behandelt werden. Aus diesem Grund **wird empfohlen, eine hochgradige Dysplasie operativ zu entfernen.** Der Eingriff wird Konisation genannt.

**Wichtig ist:** Eine Dysplasie ist kein Notfall, bei dem sofort etwas unternommen werden muss. Wenn eine Dysplasie festgestellt wurde, ist genug Zeit, sich zu informieren und gemeinsam mit den Ärztinnen und Ärzten über das weitere Vorgehen zu entscheiden.

### **Was passiert bei einer Konisation?**

Bei der Konisation wird ein etwa kirsch kerngroßes, kegelförmiges Stück von Muttermund und Gebärmutterhals entfernt. Sie kann die Dysplasie meist vollständig beseitigen und damit Gebärmutterhalskrebs verhindern.

Eine Konisation kann unmittelbar nach dem Eingriff zu leichten Schmerzen und Blutungen führen. In den Tagen danach kann es zu rötlichem Ausfluss und Nachblutungen kommen. Deshalb ist es wichtig, sich körperlich zunächst zu schonen und in den ersten Wochen auf Geschlechtsverkehr zu verzichten. Bei den **meisten Frauen** hat eine Konisation **keine schweren Nebenwirkungen.**

Vor allem bei Frauen mit Kinderwunsch sollte möglichst gewebeschonend operiert werden. Denn die Entfernung von Gewebe schwächt den Muttermund und erhöht bei späteren Schwangerschaften das Risiko für Frühgeburten. Dies gilt vor allem, wenn ein größeres Gewebestück entfernt wurde. Durch eine **größere Konisation** kommt es bei etwa **3 von 100 Schwangerschaften zu einer Frühgeburt** (vor der 37. Schwangerschaftswoche). Gewebeschonende Eingriffe verringern dieses Risiko deutlich.

### **Welche Vorteile hat die Früherkennung?**

Der wichtigste Vorteil ist, dass Vorstufen rechtzeitig entdeckt und entfernt werden können. **Durch eine regelmäßige Früherkennung sinkt das Risiko deutlich, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken oder zu sterben.** Dadurch lassen sich auch belastende Behandlungen wie Gebärmutterentfernungen, Bestrahlungen und Chemotherapien vermeiden. Zudem können die Heilungschancen eines Tumors besser sein, wenn er früher entdeckt wird.

Die folgende Tabelle zeigt Hochrechnungen, wie viele Frauen mit und ohne Früherkennung an Gebärmutterhalskrebs erkranken und sterben. Sie gelten für Frauen, die **nicht** gegen HPV geimpft sind, **zwischen 20 und 30** mit der Früherkennung **beginnen und ihr Leben lang regelmäßig teilnehmen.**

Wie viele von 1000 Frauen...	Ohne Früherkennung	Mit Früherkennung
...erkranken an Gebärmutterhalskrebs?	30	Weniger als 1
...sterben an Gebärmutterhalskrebs?	12	Weniger als 1

### Welche Nachteile hat die Früherkennung?

Der Pap- und HPV-Test sind zwar die besten Untersuchungen, um Vorstufen rechtzeitig zu entdecken – sie haben jedoch ihre Grenzen. Wer sie regelmäßig machen lässt, muss damit rechnen, mindestens einmal im Leben einen auffälligen Befund zu erhalten – ohne dass sich dahinter etwas Ernsthaftes verbirgt.

Infolge der Tests werden auch Dysplasien entdeckt, die nie gefährlich geworden wären. Deshalb werden immer wieder auch harmlose Veränderungen durch eine Operation behandelt. Solche „Überbehandlungen“ lassen sich bei der Früherkennung nicht generell vermeiden. Denn es lässt sich nicht vorhersagen, aus welchen Dysplasien sich Krebs entwickelt und aus welchen nicht. Das Risiko für Überbehandlungen sinkt aber, wenn bei leichten und mittelgradigen Dysplasien nicht sofort operiert, sondern zunächst abgewartet wird, wie sie sich entwickeln.

Nach Hochrechnungen müssen etwa 110 bis 120 von 1000 Frauen mit einer Konisation rechnen.

Diese Zahlen gelten für Frauen, die **nicht** gegen HPV geimpft sind, zwischen 20 und 30 Jahren mit der Früherkennung beginnen und ihr Leben lang regelmäßig teilnehmen.

*Abbildung: Beratungssituation*

GKV-SV/PatV zusätzlich
<p><b>Ist es sinnvoll, zusätzliche Tests selbst zu bezahlen?</b></p> <p>Vielen Frauen werden in Arztpraxen zusätzliche Untersuchungen zur Früherkennung angeboten, die sie privat zahlen müssen. Diese werden individuelle Gesundheitsleistungen (IGeL) genannt. Bei der Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs werden alle notwendigen Untersuchungen von den Krankenkassen bezahlt. Zusätzliche Tests haben keine Vorteile. Stattdessen steigt das Risiko, durch auffällige Befunde unnötig in Sorge versetzt zu werden. Zudem kann es eher zu Überbehandlungen kommen.</p>

### Die Grenzen der Früherkennung

Mit dem regelmäßigen Co-Test können die meisten Dysplasien rechtzeitig erkannt und behandelt werden. Dennoch ist nicht völlig auszuschließen, dass Vorstufen übersehen werden und sich ein Tumor entwickelt.

Deshalb ist es wichtig, sich direkt an eine Frauenärztin oder einen Frauenarzt zu wenden, wenn Veränderungen wie ungewöhnliche Blutungen oder ungewöhnlicher Ausfluss aus der Scheide auffallen.

### **Endet das Angebot ab einem bestimmten Alter?**

Frauen können die Früherkennung auf Kosten der Krankenkassen prinzipiell bis zum Lebensende wahrnehmen. Denn auch ältere Frauen können noch an Gebärmutterhalskrebs erkranken. Allerdings haben einige ältere Frauen nur noch ein sehr geringes Erkrankungsrisiko – zum Beispiel, wenn sie mehrfach hintereinander ein unauffälliges Testergebnis hatten. Frauen über 65 Jahre können mit ihren Frauenärztinnen oder Frauenärzten besprechen, ob sie auf den Co-Test verzichten können.



### **Unterstützung für Ihre Entscheidung: Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung**

Frauen bewerten die Vor- und Nachteile von Früherkennungsuntersuchungen für sich unterschiedlich. Die **untenstehende Tabelle** fasst noch einmal wesentliche Vor- und Nachteile der Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs zusammen. So können Sie abwägen, ob Sie teilnehmen möchten.



	<b>Keine Früherkennung</b>	<b>Regelmäßige Früherkennung (lebenslang)</b>
<b>Wie viele Frauen erkranken an Gebärmutterhalskrebs?</b>	Etwa <b>30 von 1000 Frauen</b> erkranken an Gebärmutterhalskrebs.	Weniger als <b>1 von 1000 Frauen</b> erkranken an Gebärmutterhalskrebs. Dadurch werden auch belastende Behandlungen vermieden.
<b>Wie viele Frauen sterben an Gebärmutterhalskrebs?</b>	Etwa <b>12 von 1000 Frauen</b> sterben an Gebärmutterhalskrebs.	Weniger als <b>1 von 1000 Frauen</b> sterben an Gebärmutterhalskrebs.
<b>Wie oft kommt es zu Behandlungen von harmlosen Vorstufen?</b>	Bei Frauen, die nicht zur Früherkennung gehen, können Vorstufen nur dann entdeckt und behandelt werden, wenn sie aus anderen Gründen einen Pap-Test machen lassen. Wie häufig dabei harmlose Vorstufen behandelt werden, lässt sich nicht genau sagen.	Bei etwa <b>110 bis 120 von 1000 Frauen</b> werden irgendwann Dysplasien durch eine Konisation behandelt. Bei einem Teil von ihnen wäre die Dysplasie nie zu Krebs geworden.
<b>Wie hoch ist das Risiko für Schwangerschafts-Komplikationen durch die Behandlung von Dysplasien?</b>	Konisationen sind selten bei Frauen, die nicht zur Früherkennung gehen.	Bei etwa <b>3 von 100 Schwangeren</b> , die vorher eine größere Konisation hatten, kommt es infolge des Eingriffs zu einer Frühgeburt. Gewebeschonende Eingriffe verringern dieses Risiko deutlich.
<b>Wie zuverlässig sind die Untersuchungen?</b>	Gebärmutterhalskrebs wird meist erst dann festgestellt, wenn er fortgeschritten ist.	Die Früherkennung ist bei regelmäßiger Teilnahme recht zuverlässig. Dennoch können in seltenen Fällen Vorstufen und Tumore übersehen werden.

### Wie geht es weiter?

Wenn Sie die Früherkennung wahrnehmen möchten, können Sie dazu einen eigenen Termin bei einer Frauenärztin oder einem Frauenarzt vereinbaren. Der Co-Test kann aber auch mit anderen Früherkennungs-Untersuchungen verbunden werden, die von den gesetzlichen Krankenkassen angeboten werden.

Wenn Sie noch Fragen haben, können Sie diese zum Beispiel mit Ihrer Frauenärztin oder Ihrem Frauenarzt besprechen. Notieren Sie sich vorab Ihre Fragen für das Gespräch.

Auch die Beratung zur Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung ist kostenfrei: Eine ausführliche ärztliche Aufklärung über Gebärmutterhalskrebs, das Erkrankungsrisiko und die Vor- und

Nachteile der angebotenen Tests gehört zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenversicherung.

Hier können Sie offene Fragen für das Gespräch notieren:

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### **Quellen**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Einladungsschreiben und Entscheidungshilfen zum Zervixkarzinom-Screening: Vorbericht; Auftrag P15-02. 2017.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Thema: Gebärmutterhalskrebs. [www.gesundheitsinformation.de/gebarmutterhalskrebs](http://www.gesundheitsinformation.de/gebarmutterhalskrebs)

Weitere Informationen finden Sie im Internet unter

[....de](#)

Stand: **Monat** 2018

## Anlage VII Aufstellung der zur Programmeurteilung zu dokumentierenden Daten

GKV-SV	KBV
Dokumentation für das Primärscreening und Abklärung mittels Zytologie und HPV-Test	Dokumentation im Primärscreening (inkl. Kontrolltestung bzw. Abstrichwiederholung)

### 1) Angaben zur Person

- a) Geburtsdatum
- b) Versichertennummer nach § 290 SGB V
- c) erste drei Stellen der PLZ

### 2) Programmnummer

GKV-SV	KBV
3) Vertragsarztnummer / Betriebsstättennummer	3) Vertragsarztnummer

### 4) Datum der Untersuchung

PatV zusätzlich:
<b>5) Bei 61-Jährigen und älter</b> a) zusätzliches Beratungsgespräch über weitere Teilnahme wurde geführt b) Primärscreening wurde daraufhin durchgeführt / nicht durchgeführt

### 5) GKV-SV/KBV/ 6) PatV

#### HPV-Impfstatus

- a) Impfschutz vollständig / unvollständig / unklar
- b) schriftliche Dokumentation / Selbstauskunft
- c) verwendeter Impfstoff

## 6) GKV-SV/KBV/ 7) PatV

### Art und Anlass der Untersuchung

- a) Primärscreening mittels zytologischer Untersuchung
- b) Primärscreening mittels Ko-Testung (Zytologie und HPV-Test)
- c) Kontroll-/Abklärungsuntersuchung/Abstrichwiederholung

## 7) GKV-SV/KBV/ 8) PatV

### Vorangegangene Untersuchung

- a) Patientenangabe /Arztdokumentation
- b) durchgeführt (Monat / Jahr)
- c) Vorbefund
  - i) zytologischer Befund nach MNK III
  - ii) ggf. HPV-Status
  - iii) ggf. Histologie

GKV-SV	KBV
<b>8) GKV-SV/ 9) PatV</b> <b>Anamnestische Angaben (Dokumentation bei Abklärungsuntersuchungen nur erforderlich bei Änderungen)</b>	<b>8) Anamnestische Angaben</b>

- a) Ausfluss / pathologische Blutungen
- b) IUP
- c) Ovulationshemmer / sonstige Hormonanwendung
- d) Z.n. gynäkologischer OP / Radiatio ja / nein

## 9) GKV-SV/KBV/ 10) PatV

### Gravidität

- a) ja / nein

## **10) GKV-SV/KBV/ 11) PatV**

### **Klinischer Befund**

a) auffällig / unauffällig

## **11) GKV-SV/KBV/ 12) PatV**

### **Ergebnis zytologische Untersuchung**

a) Untersuchungsnummer

b) zytologischer Befund nach der Münchner Nomenklatur III

## **12) GKV-SV/KBV/ 13) PatV**

### **HPV-Test-Ergebnis**

a) positiv / negativ

b) ggf. Virustyp (HPV-Typen 16 / 18 / Weitere High Risk)

## **13) GKV-SV/KBV/ 14) PatV**

### **Empfohlene Maßnahme**

a) keine zusätzlichen Untersuchungen (Rückkehr ins Screening)

b) weitere Kontrolle / Abklärung

i) Kontrolle / Abklärung

(1) durch zytologische Untersuchung

(2) durch HPV-Test

(3) durch Kolposkopie

ii) Zeithorizont

(1) sofort

(2) in X Monaten

## Dokumentation Abklärungskolposkopie

### 1) Angaben zur Person

- a) Geburtsdatum
- b) Versichertennummer nach § 290 SGB V
- c) Programmnummer

GKV-SV	KBV
2) Vertragsarzt Nummer / Betriebsstättennummer	2) Vertragsarzt Nummer

### 3) Datum der Untersuchung

### 4) Vorbefunde

- a) zytologischer Befund nach MNK III (letzter Befund vor der Kolposkopie)
- b) HPV-Status (letzter Befund vor der Kolposkopie)

### 5) Kolposkopischer Befund nach Nomenklatur RIO 2011 (bei mehreren Quadranten immer den höchsten Befund)

- a) adäquat / inadäquat
- b) Zervix nicht einstellbar
- c) TZ 1 / TZ 2 / TZ 3
- d) Normalbefund
- e) Minor Changes / Major Changes / nicht spezifisch
- f) Lokalisation innerhalb / außerhalb TZ
- g) Größe der Läsion (Betroffene Quadranten)
- h) Verdacht auf Invasion
- i) Verdacht auf AIS (Adenokarzinom in situ)
- j) sonstige Befunde (Freitext)

## 6) Durchgeführte Maßnahmen

- a) Biopsie (Anzahl)
- b) endozervikale Kürettage

## 7) Ergebnis der Biopsie bzw. Kürettage (schwerster Befund)

- a) Normalbefund / Metaplasievorgänge
- b) CIN I, II, III /CIS
- c) AIS
- d) Invasives Plattenepithelkarzinom
- e) Invasives Adenokarzinom
- f) sonstige Befunde (Freitext)

## 8) Empfohlene Maßnahme

- a) keine zusätzlichen Untersuchungen (Rückkehr ins Primärscreening)
- b) weitere Kontrolle / Abklärung
  - (1) durch zytologische Untersuchung
  - (2) durch HPV-Test
  - (3) durch Kolposkopie
- ii) Zeithorizont in **X** Monaten
- c) Therapie

GKV-SV zusätzlich
Konisation <ul style="list-style-type: none"><li>i) Methode</li><li>ii) Tiefe des Konus</li></ul>

Exzision

- i) Methode
- ii) Umfang

Sonstige operative Eingriffe (Freitext)

- d) weitere Therapieempfehlungen (Freitext)

**Dokumentation der Ergebnisse der operativen Eingriffe (Dokumentation durch den Arzt oder die Ärztin, der oder die die Abklärungskolposkopie durchgeführt hat.)**

**1) Angaben zur Person**

a) Geburtsdatum

b) Versichertennummer nach § 290 SGB V

c) Programmnummer

<b>GKV-SV</b>	<b>KBV</b>
<b>2) Vertragsarztnummer / Betriebsstättennummer</b>	<b>2) Vertragsarztnummer</b>

**3) Datum des operativen Eingriffs**

**4) Vorbefund der Biopsie / Kürettage (schwerster Befund)**



## 5) Art des Eingriffs

<b>GKV-SV zusätzlich</b>
Konisation <ul style="list-style-type: none"><li>i) Methode</li><li>ii) Tiefe des Konus</li></ul>

Exzision

i) Methode

ii) Umfang

Sonstiger operativer Eingriff (Freitext)

## 6) Endgültiger histologischer Befund

a) Grading

b) Staging (FIGO / TNM) [falls bekannt]

<b>KBV zusätzlich</b>
<b>7) Empfohlene Maßnahme</b> <ul style="list-style-type: none"><li>a) keine zusätzlichen Untersuchungen (Rückkehr ins Screening)</li><li>b) weitere Kontrolle / Abklärung<ul style="list-style-type: none"><li>i) Kontrolle / Abklärung<ul style="list-style-type: none"><li>(1) durch zytologische Untersuchung</li><li>(2) durch HPV-Test</li><li>(3) durch Kolposkopie</li></ul></li><li>ii) Zeithorizont in X Monaten</li></ul></li><li>c) erneute Invasive Therapie</li><li>d) weitere Therapieempfehlungen (Freitext)</li></ul>

## Dokumentation Zytologie durch Labore (Primärscreening und Abklärung)

### 1) Angaben zur Person

a) Versichertennummer nach § 290 SGB V

b) Programmnummer

GKV-SV	KBV
2) Vertragsarzt Nummer / Betriebsstättennummer	2) Vertragsarzt Nummer

3) Datum der Untersuchung

4) Untersuchungsnummer

5) Ergebnis zytologische Untersuchung (nach der Münchner Nomenklatur III)

## Dokumentation HPV Test durch Labore

### 1) Angaben zur Person

a) Versichertennummer nach § 290 SGB V

GKV-SV	KBV
2) Vertragsarzt Nummer / Betriebsstättennummer	2) Vertragsarzt Nummer

3) Datum der Untersuchung

4) Untersuchungsnummer

5) HPV-Test-Ergebnis

a) Produktname

b) positiv / negativ / nicht verwertbar

c) ggf. Virustyp (HPV-Typen 16 / 18 / Weitere High Risk)

## Datenabgleich mit klinischen Krebsregistern

1. Programmnummer
2. Versichertennummer nach § 290 SGB V
3. Geburtsdatum
4. CIN III / CIS/ AIS
5. Primärtumor Tumordiagnose
6. Primärtumor Topographie, Morphologie
7. Tumor Diagnosedatum
8. Datum der Operation
9. Zervixkarzinom nach pTNM-Klassifikation
10. Tod tumorbedingt
11. Todesursache
12. Tod (Sterbedatum)

<b>KBV/PatV zusätzlich:</b>
<b>Dokumentation Krankenkassen</b>
Versichertennummer nach § 290 SGB V
Einladungsdatum
Geburtsdatum
Sterbedatum bei anspruchsberechtigten Versicherten

”

- III. Zur Inkraftsetzung der Richtlinie bedarf es eines gesonderten Beschlusses.
- IV. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den TT. Monat JJJJ

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gem. § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

**Ansprechpersonen / Autoren** (im Namen der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie):  
Dr. Benjamin Barnes ([BarnesB@rki.de](mailto:BarnesB@rki.de)), Dr. Shoma Berkemeyer ([shoma.berkemeyer@hs-gesundheit.de](mailto:shoma.berkemeyer@hs-gesundheit.de)), Nina Buttman-Schweiger ([ButtmannN@rki.de](mailto:ButtmannN@rki.de)), Hiltraud Kajueter ([Hiltraud.Kajueter@krebsregister.nrw.de](mailto:Hiltraud.Kajueter@krebsregister.nrw.de)), Joachim Kieschke ([kieschke@offis-care.de](mailto:kieschke@offis-care.de)), Prof. Stefanie Klug ([stefanie.klug@tum.de](mailto:stefanie.klug@tum.de)), Dr. Sven Tiews ([dr.tiews@tiews.com](mailto:dr.tiews@tiews.com)), Dr. Dorothee Twardella ([dorothee.twardella@lgl.bayern.de](mailto:dorothee.twardella@lgl.bayern.de)), Dr. Nicolas Wentzensen ([wentzenn@mail.nih.gov](mailto:wentzenn@mail.nih.gov))

<b>Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)</b>	
<b>22.05.2018</b>	
<b>Änderungen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 1</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 5</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 6</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 7</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 8</b>	
<b>Änderungen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme</b>	
<b>oKFE-RL § 1</b>	
Sollte ergänzt werden um (Ergänzung unterstrichen):  <u>Näheres regelt die Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von</u>	Die QS Vereinbarung regelt en Detail die fachlichen, räumlichen und apparativen Voraussetzungen im Rahmen der zytologischen Befundung und bildet die Rechtsgrundlage.

<u>Abstrichen der Cervix uteri (Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie).</u>	
<b>oKFE-RL § 2</b>	
-	-
<b>oKFE-RL § 3</b>	
<p>Die Sinnhaftigkeit eines jährlichen zytologischen Screenings soll nach einer Testphase untersucht werden.</p>	<p>In diesem Paragraphen wird die Aufteilung der Anspruchsberechtigten in zwei unterschiedliche Altersgruppen vorgenommen. Dabei wird in der Gruppe der 20 bis 34-jährigen Frauen ein jährliches zytologiebasiertes Screening vorgeschlagen, welches in dieser Form nur in wenigen europäischen Ländern durchgeführt wird. Ein jährliches zytologisches Screening ist in einem organisierten Zervixkarzinom-Screeningprogramm mit hochwertiger Qualitätssicherung nicht indiziert. Spätestens nach Implementierung von validen Qualitätssicherungskonzepten und der Auswertung der Testphase der ersten Jahre des neuen Programmes muss hier über eine Verlängerung des Screeningintervalls beraten werden.</p>
<b>oKFE-RL § 4</b>	
-	-
<b>oKFE-RL § 5</b>	
<p>Bevölkerungsbezug ist mit dem vorgesehenen Einladungskonzept nicht gewährleistet</p>	<p>Eine gezielte und persönliche Einladung der Anspruchsberechtigten gehört zu jedem organisierten Screeningprogramm und ist selbstverständlich zu begrüßen. Allerdings soll nach KFRG für Deutschland ein bevölkerungsbezogenes Screeningprogramm für das Zervixkarzinom implementiert werden. Das ist nur gewährleistet, wenn die Einladungen aller Anspruchsberechtigten aus den Einwohnermelderegistern erfolgt, wie das für das Mammographie-Screening in Deutschland auch bereits erfolgreich implementiert wurde. Eine Einladung über die gesetzlichen Krankenkassen erfüllt den Bevölkerungsbezug nicht vollständig und ist daher nicht zu begrüßen. Versicherte der PKV werden nicht eingeladen und Kassenwechsler werden große Probleme bei Erreichbarkeit, Dokumentation und Auswertung bereiten.</p>
<p>(1) Einschränkung der Einladung auf Frauen, die (a) nicht innerhalb der letzten 5 Jahre an Zervixkarzinom erkrankt sind und die (b) unter Risiko stehen, in Zukunft an Zervixkarzinom zu erkranken</p>	<p>Laut S3 Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom sind in den ersten 5 Jahren nach Diagnose eines Zervixkarzinoms spezielle Nachsorgeschemata vorgesehen. Eine Einladung zur Krebsfrüherkennung scheint bei diesen Frauen nicht sinnvoll und könnte ggfs. verwirren.</p> <p>Die Hysterektomie ist bei Frauen eine sehr häufige Operation. Laut Robert-Koch-Institut wird bei etwa jeder sechsten Frau im Alter 18 bis 79 Jahre die Gebärmutter entfernt (GBE-kompakt 5(1). Hysterektomie, RKI 2014). Bei dem allergrößten Anteil der Operationen wird der Gebärmutterhals mit entfernt. Diese Frauen können nicht mehr an Zervixkarzinom erkranken. Eine Einladung zum Zervixkarzinomscreening ist daher nicht sinnvoll.</p>

	Des Weiteren muss in Zukunft eine erfolgte HPV-Impfung dokumentiert und bei Einladung und Screening berücksichtigt werden. Vollständig HPV-geimpfte Frauen haben ein wesentlich geringeres Risiko an Zervixkarzinom zu erkranken.
(1) Einladungsintervalle entsprechen nicht den vorgesehenen Screeningintervallen	Das vorliegende Einladungskonzept erfolgt nicht anlassbezogen in einem fünfjährigen Intervall beginnend ab dem Alter von 20 Jahren. Dabei ist der Einladungstichtag der erste Tag nach Ablauf des Quartals, in dem Anspruchsberechtigte das zur Einladung qualifizierende Alter erreichen. Das befundunabhängige und nicht anlassbezogene Einladungskonzept mit fünfjährigem Intervall, welches nicht mit den vorgeschlagenen Screeningintervallen korreliert (bei Frauen im Alter zwischen 20 und 34 jährlich, ab 35 alle 3 Jahre), könnte sich kontraproduktiv auf das zu evaluierende Modell auswirken, wenn die Anspruchsberechtigten die Einladung als anlassbezogen interpretieren und nur alle 5 Jahre am Screening teilnehmen. Gerade die Frauen ab 50 Jahren sind vom Mammographie-Screening eine gezielte Einladung mit Termin gewöhnt. Die MARZY-Studie zeigte, dass gezielte Einladungen zum Zervixkarzinom Screening auch ohne Nennung einer gynäkologischen Praxis oder eines festen Termins funktionieren und erfolgreich sind, vor allem bei Frauen, die älter sind oder einen Migrationshintergrund haben. (Abstract Int J Cancer. 2016 Sep 1;139(5):1018-30. doi: 10.1002/ijc.30146. Epub 2016 May 13. Invitation to cervical cancer screening does increase participation in Germany: Results from the MARZY study.)
Absatz (6), 3. Spiegelstrich: Satz ist unvollständig	Der Satz ist unvollständig.
Zu ergänzen (Ergänzung unterstrichen):  <u>(7) Frauen, die an dem Screeningprogramm teilnehmen ohne eine Einladung erhalten zu haben, sind in der behandelnden Praxis über das organisierte Screeningprogramm und ihr Widerspruchsrecht bezüglich der Datenerhebung und -nutzung zu informieren.</u>	Mit der Einladung erhalten Frauen üblicherweise Informationen über das organisierte Screeningprogramm und ihr Widerspruchsrecht. Es ist aber möglich, dass Frauen, die keine Einladung erhalten haben, z.B. nach Wechsel von einer PKV in eine GKV, am Screening teilnehmen. Es ist zu verhindern, dass die Daten dieser Frauen für die Evaluation weiter geleitet werden, ohne dass eine Information über das Screening-Programm und über das Widerspruchsrecht erfolgt ist.
<b>oKFE-RL § 6</b>	
Verfahren des zytologiebasierten	Die bisherige opportunistische Vorsorge des Zervixkarzinoms beruht auf der Verwendung der Muster 39, 10 und 6. Dabei sieht das Muster 39 zur

<p>Screenings sind weiter zu definieren</p>	<p>Dokumentation des zytologiebasierten Screenings keine Erfassung des HPV-Impfstatus vor (<a href="http://www.kbv.de/media/sp/02a_Blankoformularbedruckung.pdf">http://www.kbv.de/media/sp/02a_Blankoformularbedruckung.pdf</a> / S. 113).</p> <p>Daneben sollte die Reihenfolge der Abstrichentnahme für den zytologischen Abstrich und den HPV-Test definiert werden, um etwaige Probleme bei den sich anschließenden Untersuchungen zu minimieren und zu standardisieren. Es ist zu prüfen, inwieweit ein System Anwendung finden sollte, bei dem nur ein Abstrich erfolgen muss, aus dem dann sowohl die Zytologie als auch der HPV-Test durchgeführt werden können. Hinsichtlich der Differenzierung der unauffälligen und auffälligen Befunde (§ 6.3) ist der Ansatz der KBV zu favorisieren, da er die evidenzbasierten Empfehlungen der S 3 – Leitlinie berücksichtigt (<a href="https://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3_LL_Praevention_des_Zervixkarzinoms_Konsultationsfassung_10042016.pdf">https://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/S3_LL_Praevention_des_Zervixkarzinoms_Konsultationsfassung_10042016.pdf</a>; S. 95).</p>
<p><b>oKFE-RL § 7</b></p>	
<p>6.a</p>	<p>Der GKV-Vorschlag zieht eine weitere Zergliederung der Frauen unter 35 Jahren in eine Gruppe bis 24 und eine Gruppe ab 25 Jahren vor, der sich nicht zwingend erschließt. Die Nachsorge der kontrollbedürftigen Frauen unter 35 Jahren basierend auf der bestehenden Münchener Nomenklatur III erscheint sinnvoll.</p>
<p>6 a, b, c; 7 d, e: Verfahren der Abklärungskolposkopien sind weiter zu definieren</p>	<p>Hinsichtlich der Durchführung der Abklärungskolposkopien ist nicht definiert, was nach einer negativen Abklärungskolposkopie passiert. Daneben bleibt unklar, ob die bestehenden Ressourcen für den Vorschlag der GKV (II-p, II-g, IIID 1, IIID 2) innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie durchzuführen ausreichen. Eine Abklärungskolposkopie muss zeitnah, also innerhalb von 3 Monaten durchgeführt werden. Entsprechende zertifizierte Einrichtungen müssen hierfür geschaffen werden.</p>
<p><b>oKFE-RL § 8</b></p>	
<p>Einschub der KBV und der PatV wird unterstützt</p> <p>Zulassung von HPV-Tests muss geregelt werden</p>	<p>Hinsichtlich der Anforderungen an die Struktur und die Prozessqualität des organisierten Programmes zur Früherkennung von Zervixkarzinomen, kann der Einschub der KBV und der PatV (§ 8 1 a) als sinnvoll erachtet werden, da er konsentierete Ergebnisse der S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms berücksichtigt (6.6, 6.7 und 6.8).</p> <p>Ferner sollten nur validierte und qualitativ hochwertige HPV-Test zulassen werden. Dabei ist es zumindest problematisch, dass kein einheitlicher internationaler Standard für HPV-Nachweisverfahren etabliert ist, obgleich es WHO Ringversuche und die in Teilen kontrovers diskutierten Meijer Kriterien gibt. In diesem Zusammenhang erscheint eine reine CE Kennzeichnung als Zeichen einer technischen Validierung nicht hinreichend und Nachweisverfahren mit FDA-Zulassung wären zu bevorzugen. Unabdinglich sollte eine Expertenkommission etabliert werden, die sich regelmäßig trifft und einerseits entscheidet, welche HPV-Nachweisverfahren aktuell und welche neue HPV-Nachweisverfahren zukünftig im Screening in Deutschland zugelassen werden. Dabei sollten die zur Anwendung kommenden Testverfahren die Vorgaben der Rili-BAEK (B2 Qualitative laboratoriumsmedizinische Untersuchungen, S. A1596) berücksichtigen und den Nachweis der von</p>



	<p>der IARC momentan definierten Hochrisiko HPV-Genotypen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68) führen können.</p> <p>Da allgemein akzeptiert ist, dass die persistente HR-HPV-Infektion ein notwendiges Kriterium für die Ausbildung einer schwerwiegenden Vorstufenläsion des Zervixkarzinoms ist, sollte der verwendete HPV-Test verlässlich mindestens eine Hochrisiko-HPV Infektion detektieren.</p>
<b>oKFE-RL § 9</b>	
Absatz (1): Spezifikation der Dokumentationsstandards ist erforderlich	Krebsregisterdaten werden anhand des einheitlichen onkologischen Basisdatensatzes von ADT und GEKID erfasst. Die Vorgaben für die standardisierte Datendokumentation und Softwarespezifikationen des IQTIG sowie die Inhalte in Anlage VII sollten sich folglich auf den ADT/GEKID Basisdatensatz beziehen.
<b>oKFE-RL § 10</b>	
Die Krankenkassen sind für die Evaluation des Einladungswesens als Datenquellen aufzunehmen. Hierfür sollen IK und Impfstatus übermittelt werden.	<p>Die Effekte des Einladungswesens zu untersuchen, wird grundsätzlich unterstützt. Zur Programmbeurteilung eignet sich der Einwurf der PatV zur Inanspruchnahme des Widerspruchsrechts jedoch nicht, da laut §8 des AT die Daten der Widersprechenden nicht zur Programmbeurteilung verwendet werden dürfen.</p> <p>Wie unter Punkt 7 beschrieben, den Impfstatus in die Evaluation einzubeziehen, wird ausdrücklich begrüßt. Allerdings sollten dann zusätzlich die Krankenkassen als Datenquelle aufgenommen werden (siehe §11). Es ist bislang unklar, wie valide die während des Primärscreenings anamnestisch erhobenen Angaben zum Impfstatus (§ 6 Abs. 1 a) sein werden.</p> <p>Es ist aus dem Dokument nicht ersichtlich, ob auch versicherungsspezifische Auswertungen vorgesehen sind, um beispielsweise das Einladungswesen und die daraus resultierende Teilnahmebereitschaft zu evaluieren.</p>
<b>oKFE-RL § 11</b>	
Externe Studien zur Programmbeurteilung sollten außerhalb der Routineauswertungen vorgesehen werden	Nicht alle in § 10 aufgeführten Fragestellungen lassen sich mit den in §11 benannten Datenquellen und den gemäß Anlage VII zu dokumentierenden Daten beantworten. Aufgrund der Komplexität einer Programmbeurteilung (z.B. Unterschiede zwischen Teilnehmerinnen und Nicht-Teilnehmerinnen sowie Widersprechenden bzgl. Sozialstatus, Impfstatus und Komorbidität) eignen sich externe Studien außerhalb der Routineauswertungen zur Programmbeurteilung. Eine Definition der Routineauswertung (Evaluationsinhalte und QS-Maßstäbe/Inhalte) wäre zur Durchführung von unabhängigen, externen Studien hilfreich.
Zu ergänzen (Ergänzung unterstrichen):  c) <u>und Krankenkassen</u>	Der Vorschlag der KBV/PatV, Krankenkassen als Datenquelle aufzunehmen wird unterstützt, da nur diese die Informationen zu Einladungen/Widerspruch zur Einladung, Impfstatus, Vorbefunden (auch bzgl. Hysterektomien) haben. Insbesondere im Rahmen von Studien zur Programmevaluation dürften ergänzende Angaben von den Krankenkassen erforderlich sein.

<p>Zu ergänzen (Ergänzung unterstrichen)</p> <p>b) klinischen <u>und</u> <u>epidemiologischen</u> Krebsregister</p>	<p>Zur Erfüllung der in der Krebsfrüherkennungsrichtlinie beschriebenen Aufgaben werden auch Daten der epidemiologischen Krebsregister benötigt, u.a. da die Zuständigkeiten in den Bundesländern unterschiedlich geregelt sind.</p> <p>Im AT § 7 Abs.1 c) werden ebenso wie im IQTIG-Konzept zur Evaluation des Zervixkarzinomscreenings die klinischen und epidemiologischen Krebsregister als Datenquelle genannt. In den §§11-12oKFE-RL und in Anlage VII des oKFE-RL werden jedoch ausschließlich klinische Register als Datenquelle aufgeführt.</p>
<p><b>oKFE-RL § 12</b></p>	
<p>Es soll geklärt werden, welche Stelle welche Daten in Klartext sehen soll.</p>	<p>Insgesamt wird für Auswertungen immer wieder auf die gemäß Anlage VII zu dokumentierenden Daten verwiesen. Da es anscheinend Angaben gibt, die zwar für eine „Programmbeurteilung“ zu dokumentieren und an eine Datenannahmestelle zu übermitteln sind, die jedoch nicht an die Auswertungsstelle übermittelt werden sollen (z.B. Arztnummer, Krankenkassen identifizierende Daten), muss es einen eigenen Paragraphen oder zumindest eine weitere Anlage geben, die exakt die der Auswertungsstelle zur Verfügung stehenden Daten mit ihrem jeweiligen Aggregationsniveau beschreibt. Auch jegliche Vorgaben zu Löschanweisungen fehlen bislang (z.B. Löschung der Versichertenpseudonym nach Zuordnung von Sterbeinformationen).</p>
<p>Es ist zu prüfen, wie die Übermittlung und Verarbeitung von Daten von Nicht-Teilnehmerinnen mit den gesetzlichen Rahmenbedingungen zu vereinbaren ist.</p>	<p>Es sollen dauerhaft - über Versichertenpseudonyme verknüpfbar - die Daten aller anspruchsberechtigten Frauen (die nicht widersprochen haben) gespeichert werden.</p> <p>Die in den Bundesländern für das Mammographie-Screening eingeführten gesetzlichen Regelungen sehen für eine Datenübermittlung in der Regel eine Beschränkung auf eine Datenübermittlung bei Teilnehmerinnen vor.</p> <p>Eine Auswertung der Daten von Nicht-Teilnehmerinnen ist in der Regel für eine Programmbeurteilung erforderlich, nicht jedoch für deren Qualitätssicherung. Diese beiden Aspekte sollten bezüglich der Datenerhebung und Auswertung klar getrennt werden, da für die Programmbeurteilung sehr viel mehr Personen (z.B. Nicht-Teilnehmerinnen) und längere Zeiträume einbezogen werden müssen. Daten für eine Qualitätssicherung können in der Regel auch nach einem viel früheren Zeitraum anonymisiert werden.</p>
<p>Es wird empfohlen, die Sterblichkeit an Zervixkarzinomen in regelmäßigen Zeitabständen mittels Datenabgleich innerhalb der Krebsregister zu bestimmen.</p> <p>Auch weitere Auswertungen sind</p>	<p>Eine Zuordnung einer Todesursache über ein Versichertenpseudonym ist nicht trivial. Die Krankenkassen kennen die Todesursache nicht, die Todesbescheinigungen enthalten keine Krankenversichertennummer. In Krebsregistern erfolgt daher der Abgleich mit den Todesbescheinigungen über das etablierte Kontrollnummernsystem der epidemiologischen Krebsregister und nicht über die Krankenversichertennummer.</p> <p>Die Sterblichkeit an Zervixkarzinomen sollte daher in regelmäßigen Zeitabständen mittels Datenabgleich in den Krebsregistern bestimmt werden. Dies erfordert keinerlei zusätzliche Speicherung von pseudonymisierten Datensätzen und entspricht damit dem Gebot der Datensparsamkeit.</p>

<p>mittels des Datenabgleichs mit Krebsregistern sinnvoll.</p>	<p>Natürlich könnten auf diese Art auch Vergleiche zwischen Nicht-Teilnehmerinnen und Teilnehmerinnen bezüglich der Erkrankungshäufigkeit durchgeführt werden. Zudem wäre es denkbar die Analysen soweit wie möglich auch für die verbleibende „Rest-Gruppe“ durchzuführen, die überwiegend aus PKV-Versicherten bestehen dürfte. Dieses Verfahren könnte routinemäßig durchgeführt werden und Bestandteil der Programmbeurteilung sein (die DGEpi bietet für eine konkrete Konzepterstellung gerne Unterstützung an).</p>
<p>Es ist zu prüfen, wie der Aufbau eines Screeningregisters mit den gesetzlichen Rahmenbedingungen vereinbart werden kann</p>	<p>Der Aufbau eines Screeningregisters wird von der DGEpi explizit begrüßt. Über eine zentrale und standardisierte Datenerfassung kann das neu zu implementierende organisierte Screeningprogramm umfassend und valide evaluiert werden.</p>
<p>Spezifikation der Datenbearbeitungsschritte und der Datenübermittlung notwendig</p>	<p>Werden Daten vor einer Übermittlung an die Auswertungsstelle bearbeitet, z.B. Pseudonymisierung der Arztnummern und Krankenkassen identifizierende Daten, ist zu klären, ob und gegebenenfalls unter welchen Voraussetzungen auf die ursprüngliche Information zurückgegriffen werden dürfte. Teilweise sind entsprechende Überlegungen in dem IQTIG Evaluationskonzept Zervixkarzinomscreening enthalten. Dafür notwendige Datenbearbeitungsschritte (einschließlich Datenübermittlungen) werden hier jedoch nicht beschrieben. Eine entsprechende Beschreibung sollte noch erfolgen.</p>
<p>Es sollte ergänzt werden, dass die Daten aus den KFE-Programmen für die Überprüfung der Qualität bei den Leistungserbringern genutzt werden können. (Siehe dazu auch Stellungnahme DGEpi zu oKFE-RL I. §6)</p>	<p>Daten aus den KFE-Programmen können wichtige Grundlage für Qualitätssicherung der Leistungserbringer und Leistungserbringerinnen in KFE-Programmen sein. Insbesondere Screeningmaßnahmen, die sich naturgemäß an die gesunde Bevölkerung wenden, erfordern eine strenge Qualitätssicherung, um sicherzustellen, dass der medizinische Nutzen den medizinischen Schaden überwiegt. Die Ergänzung des §12 soll eine Nutzung der Daten im Sinne dieser Qualitätssicherung ermöglichen.</p>
<p>Vorschlag (4) der KBV wird nicht unterstützt und ist zu ändern wie folgt (Ergänzungen unterstrichen) (Anmerkung: zusätzlich ist eine Anpassung entsprechender Regelungen im AT erforderlich)</p>	<p>Die erwähnten „administrativen Daten“ müssten näher beschrieben werden.</p> <p>Auch ist unklar, was eine „Datenannahmestelle bei der Vertrauensstelle“ ist. Eigentlich soll eine Vertrauensstelle nach § 299 nur eine Pseudonymisierungsstelle sein und außer in die patientenidentifizierenden Daten keinen weiteren Einblick in die Daten haben. Eine Datenannahmestelle bei der Vertrauensstelle ist nicht vorgesehen und ihre Dateneinsichtsmöglichkeiten wären klar zu definieren.</p> <p>In der vorliegenden Formulierung wird aber nicht genauer beschrieben, wie die Daten der Krebsregister verschlüsselt sein sollen. Ist nur eine</p>

(4): klinische Krebsregister gemäß § 7 (AT) übermitteln die verschlüsselten Angaben gemäß Anlage VII sowie die administrativen Daten jährlich an die Datenannahmestelle der Vertrauensstelle gemäß § 9 (AT). Die Krankenkassen übermitteln einmal jährlich von allen Teilnehmerinnen die Krankenversicherungsnummer, eine zufallsgenerierte eindeutige Kommunikationsnummer und die Angabe des zuständigen Krebsregisters an die zentrale Widerspruchsstelle. Diese filtert diejenigen Krankenversicherungsnummern heraus, für die ein Widerspruch zur Verarbeitung der persönlichen Daten vorliegt. Die verbliebenen Datensätze werden an das zuständige Krebsregister und die Vertrauensstelle weitergeleitet. Die zuständigen Krebsregister führen einen Abgleich der Krankenversicherungsnummer mit ihrem Datenbestand durch.

Nach einem Match verschlüsseln die Krebsregister die für die Programm-

vorübergehende „Transportverschlüsselung“ bis zur Datenannahmestelle gemeint oder soll bereits der öffentliche Schlüssel der Auswertungsstelle genommen werden, so dass die Daten in der Datenannahmestelle nicht mehr gemeinsam mit der Krankenversicherungsnummer eingesehen werden könnten.

Vor allem aber ist § 12 Abs. 4 in Verbindung mit (AT) § 9 Abs. (2) für die Krebsregister kein zulässiger Weg.

Bereits § 25a SGB V Abs. 1 Nr. 4 schränkt die systematische Erfassung auf Daten von Programmteilnehmern ein. Diese Beschränkung auf Programmteilnehmer wird in Satz 3 noch einmal explizit beim Abgleich der Daten, die nach § 299 zum Zwecke der Qualitätssicherung an eine vom Gemeinsamen Bundesausschuss bestimmte Stelle übermittelt werden, mit Daten der epidemiologischen oder der klinischen Krebsregister, wiederholt. Satz 3 enthält zudem noch die Einschränkung „... und landesrechtliche Vorschriften die Übermittlung von Krebsregisterdaten erlauben.“

Nach §25a KFRG und §23 Abs. (6 bis 8) KFE-RL haben die Krebsregister der Länder in den vergangenen Jahren in ihren jeweiligen Neufassungen der Landeskrebsregistergesetze den Datenabgleich zum Zwecke der Evaluation von Krebsfrüherkennungsprogrammen neu geregelt. Dabei wurde, wie in §23 Abs. (6 bis 8) KFE-RL beschrieben, ein Datenabgleich von Teilnehmerinnen innerhalb der Krebsregister definiert.

Obwohl Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen nachgewiesen haben, dass die in §23 Abs. (6 bis 8) KFE-RL beschriebenen Datenflüsse beim Mammographie-Screening routinemäßig durchführbar sind und nunmehr in fast allen Ländern eine entsprechende Anpassung der gesetzlichen Bestimmungen erfolgte, wird nun mit dem oKFE-RL eine komplette Umkehr des Datenflusses angestrebt, ohne dies zu begründen.

Eine Übermittlung der Krankenversicherungsnummer von den Krebsregistern an eine dritte Stelle für einen externen Abgleich ist einerseits problematisch, weil in einigen Krebsregistern die Krankenversicherungsnummern nur in bereits mit anderen Verfahren pseudonymisierter Form vorliegt, so dass sie als Klartext gar nicht exportiert werden könnten, und weil sie in anderen Krebsregistern als Identitätsdatum klassifiziert wird, dessen Übermittlung an Dritte besonders strengen Auflagen unterliegt (z.B. Niedersachsen).

Die im vorliegenden Entwurf vorgesehenen Datenflüsse sind auch bezüglich der Datenverarbeitung bei Widersprüchen nicht zulässig, da Krebsregister ihre Daten ungefiltert an die Datenannahmestelle übermitteln sollen.

Nach § 25a Absatz 4 Satz 6 SGB V ist aber ein Abgleich der Daten nach Satz 4 und der Daten, die nach § 299 zum Zwecke der Qualitätssicherung an eine vom GBA bestimmte Stelle übermittelt werden, mit Daten der epidemiologischen oder klinischen Krebsregister unter Beachtung der landesrechtlichen Vorschriften nur zulässig, wenn der Versicherte nicht schriftlich widersprochen hat. Hier wird bereits der

<p>beurteilung des Zervixscreenings notwendigen Angaben mit dem öffentlichen Schlüssel der Auswertungsstelle und übermitteln diese Angaben so zusammen mit der Kommunikationsnummer an die Vertrauensstelle. Die Vertrauensstelle führt anhand der Kommunikationsnummer die verschlüsselten Angaben der Krebsregister mit der von den Krankenkassen übermittelten Krankenversicherungsnummer zusammen, bildet das Krankenversichertenpseudonym und leitet die verschlüsselten Angaben der Krebsregister zusammen mit dem Krankenversichertenpseudonym an die Auswertungsstelle. Die Auswertungsstelle entschlüsselt die übermittelten Angaben der Krebsregister und gleicht deren Datensätze anhand des Versichertenpseudonyms mit den vorhandenen Datensätzen ab.</p>	<p>Abgleich untersagt und nicht erst die Datenzusammenführung nach einem Abgleich z.B. an einer zentralen Widerspruchsstelle.</p> <p>Auch (AT) § 8 Absatz 1 Satz1 (Widerspruchsrecht) regelt eindeutig: „Eine Verarbeitung der Daten versicherter Personen zum Zweck der Programmbeurteilung nach § 6 ist nicht zulässig, wenn die versicherte Person dem schriftlich oder elektronisch widersprochen hat.“</p> <p>Die Daten der Krebsregister dienen eindeutig ausschließlich dem Zweck der Programmbeurteilung nach § 6. Damit ist es nicht zulässig, dass Krebsregisterdaten versicherter Personen, die gemäß § 8 Widerspruch eingelegt haben, an die Vertrauensstelle übermittelt werden. Aber auch aus den meisten landesrechtlichen Regelungen über die Krebsregister ergibt sich ein klares Verbot einer derartigen Datenübermittlung. Auch der Beschreibung zum Widerspruch in Anlage V.</p> <p>Damit aus Krebsregistern nur Datenübermittlungen von Personen erfolgen, die anspruchsberechtigt sind und gemäß dieser oKFE über ihre Widerspruchsrechte informiert wurden und nicht widersprochen haben, müssen bei den Krebsregistern personenbezogen die Versicherten angefragt werden, die mit Sicherheit ein Einladungsschreiben mit Informationsblatt erhalten und nicht widersprochen haben. Nach dem vorliegenden Konzept wäre es konsequent, für einen derartigen Abgleich in den Krebsregistern die Krankenversicherungsnummer zu nutzen. Eine ausschließliche Verwendung des lebenslang gültigen Teils der Krankenversicherung für derart große, routinemäßige Abgleiche wurde bisher in Deutschland nicht erprobt. Es wäre zu überlegen, ob für den Abgleich mit den Krebsregistern nicht analog zum Mammographie-Screening bereits angewandte Kontrollnummernsystem der Krebsregister genutzt werden sollte.</p> <p>Es wird empfohlen Absatz (4) und entsprechende Regelungen im AT durch das beschriebene Datenflusskonzept zu ersetzen. Es ermöglicht die vorgeschriebene Begrenzung auf Programmteilnehmerinnen und verhindert einen Datenabgleich von persönlichen Daten von Versicherten, die deren Verarbeitung widersprochen haben. Es wird keine spezielle Datenannahmestelle benötigt, da die Krebsregister selbst deren Funktion übernehmen können. Damit wird vermieden, dass außerhalb der Krebsregister Dritte sowohl medizinisch-epidemiologische Daten der Krebsregister als auch versicherten-identifizierende Daten einsehen können. Der beschriebene Datenfluss orientiert sich stark am Mammographie-Screening und damit den bestehenden gesetzlichen Regelungen, so dass nur kleinere oder eventuell gar keine gesetzlichen Änderungen der landesgesetzlichen Regelungen notwendig wären.</p>
<p>Der Zugang zu den Auswertungsdaten sollte für die wissenschaftliche</p>	<p>Qualitätsgesicherte Forschungsdaten bilden einen Grundpfeiler wissenschaftlicher Erkenntnis und können unabhängig von ihrem ursprünglichen Erhebungszweck vielfach Grundlage weiterer Forschung sein. Daher bitten wir, entsprechend der Grundsätze zum Umgang mit</p>

<p>Forschung sichergestellt sein.</p>	<p>Forschungsdaten der Allianz der deutschen Wissenschaftsorganisationen einen Zugang zu den Auswertungsdaten sicherzustellen.</p>
<p><b>oKFE-RL Anlage IV</b></p>	
<p>Vorschlag der KBV wird favorisiert: „ Da diese Kombinationsuntersuchung ab einem Alter von 35 Jahren....“</p>	<p>Der Ansatz der KBV wäre zu favorisieren, da der Vorschlag der KBV eine generelle Überlegenheit der Kombinationsuntersuchung suggeriert. Frauen zwischen zumindest 20 und 25 Jahren evtl. auch Frauen bis 30 Jahren durchleben oftmals eine asymptomatische und transiente HPV Infektion, die folgenlos durch das eigene Immunsystem eliminiert wird. Vor diesem Hintergrund erscheint die Verwendung des GKV-Vorschlags nicht hinreichend abgesichert zu sein.</p>
<p><b>oKFE-RL Anlage V</b></p>	
<p>Die im Abschnitt „Was passiert mir ihren persönlichen Daten“ beschriebenen Auswirkungen sind noch einmal mit den im vorliegenden Entwurf beschriebenen Datenverarbeitungsprozessen zu vergleichen.</p>	<p>Die Formulierungen im Abschnitt „Was passiert mir ihren persönlichen Daten“ lassen nur die Interpretation zu, dass die persönlichen Daten wie – explizit dort genannt - das Geburtsjahr und die Krankenversicherungsnummer für die Pseudonymbildung genutzt aber nicht dauerhaft gespeichert werden. Als Angabe zur Programmbeurteilung soll jedoch das Geburtsdatum – und nicht das Geburtsjahr – übermittelt werden. Wahrscheinlich sollen zudem Altersangaben und ein Raumbezug – nach Anlage VII „Angaben zur Person“ - auch für Auswertungsfragen zur Verfügung stehen. Hier fehlt eine klare Übersicht, welche Daten dauerhaft für Auswertungszwecke gespeichert werden sollen (s.a. Anmerkungen zu Anlage VII). Nur dann ist ein Vergleich der Aussagen im Informationsschreiben mit der vorgesehenen Durchführung möglich.</p>
<p>Die Formulierung des PatV eines Widerspruchs gegen „Datenerhebung, -verarbeitung und –nutzung“ ist eindeutiger, als die Formulierung „Speicherung und Auswertung“. In § 8 AT (Widerspruchrecht) wird generell von „Verarbeitung“ gesprochen. Die im vorliegenden Entwurf beschriebenen Datenverarbeitungsprozessen lassen deutlich mehr zu als die in § 8 AT Abs. 1 Satz 2 erwähnten „erforderliche“ Verarbeitungen zur</p>	<p>Zum Beispiel lässt sich eine nachträgliche Überprüfung, ob von Krebsregistern zu übermittelnde Datensätze eventuell Versicherten gehören, die einer Datenverarbeitung widersprochen haben, im Vorfeld vermeiden (siehe Datenflusskonzept § 12).</p>

<p>Umsetzung des Widerspruchsrechts.</p> <p>Die im Abschnitt „Was beinhaltet ihr Widerspruchsrecht?“ beschriebenen Auswirkungen i.S. sind daher noch einmal mit den im vorliegenden Entwurf beschriebenen Datenverarbeitungsprozessen zu vergleichen.</p>	
<p>Ergänzung (Ergänzung unterstrichen):</p> <p><u>Diese Information erfolgt an alle Frauen unabhängig von ihrer medizinischen Vorgeschichte und der bisherigen Teilnahme an der Früherkennung. Falls Sie unsicher sind, ob und wann in Ihrem speziellen Fall eine Früherkennungs-Untersuchung sinnvoll ist, sprechen Sie dazu bitte Ihre Frauenärztin oder Ihren Frauenarzt an. Ebenso möchten wir Sie darauf hinweisen, dass Sie Termine zur Früherkennungsuntersuchung unabhängig von weiteren Schreiben unsererseits vereinbaren können. Für die nächste Untersuchung sollten Sie nicht</u></p>	<p>Das vorgesehene Einladungsprinzip kann zu einer Reihe von Fehlinterpretationen bei den Frauen dahingehend führen, ob in ihrem individuellen Fall eine Früherkennungsuntersuchung sinnvoll ist und wann und wie häufig diese erfolgen sollte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Die Informationsschreiben erfolgen unabhängig davon, ob die Frau bereits an Zervixkarzinom erkrankt ist, ob eine Hysterektomie durchgeführt wurde und ob und wann sie in der Vergangenheit bereits an der Früherkennungsuntersuchung teilgenommen hat.</li> <li>- Die Intervalle zwischen den Schreiben orientieren sich nicht an den vorgesehenen Intervallen der Inanspruchnahme.</li> </ul> <p>Daher wird empfohlen, die erklärenden Sätze mit in das Schreiben aufzunehmen.</p>

<p><u>warten, bis Sie ein erneutes Schreiben von uns erhalten.</u></p>	
<p><b>oKFE-RL Anlage VI A</b></p>	
<p><b>oKFE-RL Anlage VI B</b></p>	
<p><b>oKFE-RL Anlage V II</b></p>	
<p>Anpassung und Präzisierung der Anlage VII entsprechend der rechts stehenden Kommentare.</p>	<p>Anlage VII: Aufstellung der zur Programmbeurteilung zu dokumentierenden Daten</p> <p>Krebsregisterdaten werden anhand des einheitlichen onkologischen Basisdatensatzes von ADT und GEKID erfasst. Die Angaben in Anlage VII sollten sich folglich auf den ADT/GEKID Basisdatensatz beziehen. Angegebene Nummerierungen beziehen sich auf die Dokumentation für das Primärscreening. Da viele Items auch für andere Dokumentationen vorgesehen sind, ist der Kommentar entsprechend ebenso dafür gemeint.</p> <p>1) Angaben zur Person  Es wird nicht exakt genug unterschieden, was versichertenidentifizierende Daten sind und welche Angaben zur Person auf pseudonymisierter oder ggf. später auch anonymisierter Ebene für Auswertungszwecke dauerhaft zur Verfügung stehen sollten. Versichertenidentifizierende Daten sind nach § 10 Absatz 2 a) AT so zu verschlüsseln, dass nur die Vertrauensstelle sie lesen kann. Sie würden nach deren Bearbeitung gelöscht und stünden der Auswertungsstelle grundsätzlich nicht zur Verfügung.  In der Information zur Datenerhebung und Nutzung (Anlage V) wird als weiterer Begriff von „persönlichen Daten“ gesprochen. Die Formulierungen im Abschnitt „Was passiert mir ihren persönlichen Daten“ lassen nur die Interpretation zu, dass die persönlichen Daten wie – explizit dort genannt - das Geburtsjahr und die Krankenversicherungsnummer für die Pseudonymbildung genutzt aber nicht dauerhaft gespeichert werden.</p> <p>Der Begriff „Angaben zur Person“ würde für jeden Leser mit dem Begriff „persönliche Daten“ aus Anlage V gleichgesetzt werden. Dann stünde auch ein räumlicher Bezug (erste drei Stellen der PLZ) nicht zur Verfügung.</p> <p>Für Auswertungen sind Angaben zum Alter und räumliche Differenzierungsmöglichkeiten jedoch unbedingt erforderlich. In der Regel werden dafür jedoch keine exakten Angaben, wie ein tagesgenaues Geburtsdatum, benötigt, sondern es könnte auch eine Zuordnung zu Altersgruppen ausreichend sein. Die Wahl der Aggregationsebene wäre anhand der vorgesehenen Auswertungen zu begründen.</p>



	<p>Die folgenden Anmerkungen zu Anlage VII nehmen an, dass eine Übermittlung dieser Angaben an die Auswertungsstelle zur dauerhaften Speicherung vorgesehen ist.</p> <p>Zu 1 a) Geburtsdatum: die Notwendigkeit einer tagesgenauen Erfassung des Geburtsdatums wird nirgendwo begründet. Zusammen mit der gewählten relativ hohen räumlichen Auflösung besteht die Gefahr einer Reidentifikation. Selbst wenn es begründet werden könnte, warum für eine Berechnung von zeitlichen Abständen tagesgenaue Angaben erforderlich sein sollten, wäre zu prüfen, ob für eine dauerhafte Speicherung nicht auch vergrößerte Angaben ausreichen könnten (z.B. statt Geburtsdatum 14.12.1969, Altersklasse 45-49 Jahre).</p> <p>Zu 1 c) erste drei Stellen der PLZ: es wird nirgendwo begründet, warum diese regionale Zuordnung gewählt wurde und wofür sie benötigt wird.</p> <p>Sie entspricht nicht den regionalen Untergliederungen der Krebsregister und kann selbst Bundesländer-übergreifend sein. Für eine derartige Untergliederung stehen routinemäßig keine Inzidenz- oder Mortalitätsraten zur Verfügung.</p> <p>Die 3-stellige PLZ führt zu knapp 700 Differenzierungen, deren Einwohnerzahl jedoch von deutlich unter 10.000 bis fast 500.000 variiert. In den 3-stelligen PLZ-Bezirken mit wenigen EW besteht die Gefahr einer Reidentifikation. Über eine Analyse der Verteilung der 3-stelligen PLZ-Bezirke von Teilnehmerinnen könnten - trotz Pseudonymisierung der Leistungserbringer - in vielen Fällen die Daten bestimmten Leistungserbringern eindeutig zugewiesen werden. Selbst wenn für Qualitätssicherungsfragen die Notwendigkeit einer vorübergehenden Erfassung 3-stelliger PLZ-Bezirke begründet werden könnte, sollte für eine dauerhafte Speicherung eine weniger auflösende Aggregationsebene gewählt werden.</p> <p>Für einen Abgleich von Versicherten mit den Datenbeständen der Landeskrebsregister in den Krebsregistern und für einen gleichartigen räumlichen Bezug von Teilnehmerinnen und Hintergrundinzidenzangaben von Krebsregistern ist eine Zuordnungsmöglichkeit zu Bundesländern vorzusehen.</p> <p>2) Programmnummer: es wird nirgendwo beschrieben, was mit der Programmnummer gemeint ist (wahrscheinlich die Nummer des Screening-Programms, also hier eine Nummer für Zervix-Screening).</p> <p>3) Vertragsarzt Nummer (GKV-SV auch Betriebsstättennummer):</p> <p>(Siehe auch einleitende Anmerkungen).</p> <p>Es wird nicht genügend beschrieben, wie die Auswertungsstelle diese Information gegebenenfalls auswerten sollen und wie vorliegende Ergebnisse ggf. weiter genutzt werden könnten.</p>
--	---

	<p>Die Sicherheit der Pseudonymisierung der Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer ist durch eine Analyse der Verteilung der 3-stelligen PLZ gefährdet.</p> <p>Der Allgemeine Teil sieht in § 11 auch eine Pseudonym-Bildung für die Krankenkassen identifizierenden Daten vor. Da die Einladungen über die Krankenkassen erfolgen sollen und diese ein derartiges Einladungswesen erst aufbauen müssen, ist zumindest für die Aufbauphase zur Analyse der Teilnehmeraten bei Auswertungen eine Differenzierungsmöglichkeit nach Krankenkassen vorzusehen.</p> <p>4) Untersuchungsdatum + z.B. 11) a) Untersuchungsnummer</p> <p>Die Notwendigkeit einer tagesgenauen Erfassung des Untersuchungsdatums wird nirgendwo begründet. Ebenso wenig die dauerhafte Speicherung der Untersuchungsnummer. Durch beide Angaben wächst die Gefahr einer Reidentifikation deutlich.</p> <p>Da die Erfassung der Untersuchungsnummer im Rahmen der Dokumentation sinnvoll ist (aber nicht die weitere Übermittlung an die Auswertungsstelle), fehlt die Aufführung der Untersuchungsnummer in 12) HPV-Test Ergebnis.</p>
<p>Neue Anlage VIII zur Definition der in an die Auswertungsstelle zu übermittelnden Daten mit ihrer jeweiligen Aggregationsebene (und / oder eigener Paragraph)</p>	<p>Da es anscheinend Angaben gibt, die zwar für eine „Programmbeurteilung“ zu dokumentieren und an eine Datenannahmestelle zu übermitteln sind, die jedoch nicht an die Auswertungsstelle übermittelt werden sollen (z.B. Arztnummer, Krankenkassen identifizierende Daten), sollte es eine weitere Anlage geben, die exakt die der Auswertungsstelle zur Verfügung stehenden Daten mit einer Begründung des gewählten Aggregationsniveaus und der Auswertungsfrage enthält. Sollen Daten bearbeitet werden, z.B. die Arztnummern oder Krankenkassen identifizierende Daten in ein Pseudonym umgewandelt werden, ist zu klären ob und gegebenenfalls wie auf die ursprüngliche Information zurückgegriffen werden kann (z.B. nur vorübergehend während einer definierten zeitnahen Qualitätssicherungsphase).</p>
<p>Ergänzung zu Definition von Löschvorschriften und Festlegung, wann die Datensätze anonymisiert werden sollen.</p>	<p>Diese Angaben fehlen.</p>
<p>Zu: Datenabgleich mit klinischen Krebsregistern</p> <p>Korrektur (Ergänzung unterstrichen): 2. <del>Versichertennummer</del> nach §290 SGB V</p>	<p>Zu 1. Definition der Programmnummer fehlt</p> <p>Zu 2. Eine Versichertennummer ist ein personenidentifizierendes Merkmal, dessen Übermittlung an Dritte in den Landesgesetzen der Krebsregister in der Regel besonderen Auflagen unterliegt. Beim Mammographie-Screening wurde eine Kommunikationsnummer eingeführt, die eine Übermittlung direkt personenidentifizierender Merkmale vermeidet. In vielen landesgesetzlichen Regelungen von Datenflüssen zwischen Krebsregister und Screeningprogrammen wurden die Datenübermittlungen des Mammographie-Screening als Vorbild genommen und als Verfahren nur eine Weitergabe einer</p>

<p><u>Kommunikationsnummer</u></p> <p>Zusätzlich Anpassung und Präzisierung der Items entsprechend den rechts stehenden Kommentaren</p>	<p>Kommunikationsnummer zugelassen. Eine Übermittlung der Krankenversicherungsnummer wird zurzeit wohl auch in keinem anderen Bundesland ohne explizite Zustimmung der erfassten Person erlaubt sein.</p> <p>Zu 3, 7, 8, 12: Eine Übermittlung exakter Datumsangaben muss begründet sein und könnte zu Datenschutzbedenken führen. In Niedersachsen z.B. wird das exakte Geburts- oder Sterbedatum als zu den Identitätsdaten gehörend eingestuft, als Angabe in Form von Monat und Jahr gelten sie jedoch als für Auswertungen notwendige epidemiologische Daten (GEKN § 2 Abs. 1 Nrn. 4+9 bzw. § 2 Abs. 2 Nrn. 2+21).</p> <p>Zu 5, 6, 10, 11: es fehlt die inhaltliche Einschränkung, dass Krebsregister nur für das Screeningprogramm relevante Daten übermitteln sollen. Dies sind nur Tumore der Zervix. Der Tod an Brustkrebs wäre zwar „tumorbedingt“ aber kein zu übermittelnder Datensatz. Auch als Todesursache wären nur Sterbefälle mit dem Grundleiden Zervixkarzinom zu übermitteln.</p>
---	--



**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

..... Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	
..... 18.05.2018	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b> Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu.  Bitte machen Sie kenntlich, auf welchen Absatz innerhalb eines Paragraphen Ihre Stellungnahme bzw. Ihr Änderungsvorschlag Bezug nimmt.  Bitte machen Sie kenntlich, auf welche Position Sie sich beziehen, sofern mehrere Positionen zu einer Änderung bestehen.  Vielen Dank.	<b>Begründung</b> Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Änderungen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 1</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 5</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 6</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 7</b>	

<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 8</b>	
<b>Änderungen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme</b>	
<b>oKFE-RL § 1</b>	
<b>oKFE-RL § 2</b>	
<p>II.B. Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms A. Geltungsbereich, Ziele , Anspruchsvoraussetzungen und Inhalte § 2 Ziele</p>	<p>Dem Zusatz der KBV und der PatV wird zugestimmt, da dieser das Ziel der Früherkennung des Zervixkarzinoms, der Senkung der Neuerkrankungsrate durch rechtzeitige Diagnose und Therapie von Krebsvorstufen treffend beschreibt.</p>
<b>oKFE-RL § 3</b>	
<b>oKFE-RL § 4</b>	
<b>oKFE-RL § 5</b>	
<p>II.B. Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms B. Einladungswesen § 5 Einladung</p>	<p>Dem Zusatz der PatV schließen wir uns an, halten aber eine Anhebung vom 61. Lj. auf das 65 Lj. für sinnvoll. Dies ersetzt dann die anstehende Einladung zum 65. Lj.</p>
<b>oKFE-RL § 6</b>	
<p>II.B. Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms C. Durchführung der Maßnahmen § 6 Untersuchungen im Primärscreening (1) klinische Untersuchung</p> <p>(3) Kombiniertes Primärscreening ab dem Alter von 35 Jahren</p>	<p>Der Vorschlag der KBV/PatV ist sinnvoll, da jungen Frauen keine apparativen Untersuchungsmethoden angeboten werden und die prognostisch eher ungünstigen Mammakarzinome, die in dieser Altersgruppe auftreten, meist erst entdeckt werden, wenn sie tastbar sind.</p> <p>Dem Vorschlag des KBV wird zugestimmt, da die Gruppen IIp und IIg bereits eine wenn auch minimale Auffälligkeit zeigen. Andererseits sind diese Auffälligkeiten so gering, dass die Veränderung noch einem Normalbefund zugeordnet werden kann und die Patientin entsprechend nicht beunruhigt werden muss.</p>
<b>oKFE-RL § 7</b>	

<p>II.B. Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms C. Durchführung der Maßnahmen § 7 Abklärungsdiagnostik Präambel</p> <p>(5) Gruppe IIa</p> <p>(7) d.</p> <p>(8) b.</p>	<p>Die Abklärungsdiagnostik wird in einem Algorithmus dargestellt. Dieser stellt die Basis für die Abklärung auffälliger Befunde dar. Ihm sollte in der Regel gefolgt werden.</p> <p>Das Vorgehen im Individualfall muss sich jedoch auch an der aktuellen Lebenssituation der Patientin sowie ihrer Lebensplanung ausrichten. Hierbei sollten die Prinzipien der partizipativen Entscheidungsfindung Anwendung finden. (Ähnliche Präambeln sind auch dem Algorithmus in anderen Ländern, z.B. den USA vorangestellt.)</p> <p>Die Gruppe IIa wird vergeben, wenn in der Vorgeschichte ein auffälliger Befund vorlag, welcher noch kontrollbedürftig ist. Somit hat er ein deutlich höheres Risiko als ein Befund der Gruppe I. Das Vorgehen im Individualfall ist allerdings vom jeweiligen Vorbefund abhängig. Dies bringt der Vorschlag der KBV zum Ausdruck.</p> <p>Zu diskutieren ist eine zytologische Kontrolle nach 6 Monaten.</p> <p>Im Übrigen wird dem Vorschlag der KBV zum Abklärungsalgorithmus umfänglich zugestimmt. Hier werden Sensitivität und Spezifität von Zytologie und HPV-Test differenziert gewürdigt und gleichzeitig eine Über- und Untertherapie soweit möglich vermieden. Der Algorithmus ist klar gegliedert, übersichtlich gestaltet und für alle Beteiligten nachvollziehbar.</p> <p>Konsequenterweise werden die Vorschläge der KBV in den Absätzen 6 und 7 unterstützt. Allerdings haben wir einige Optimierungsvorschläge: Bei einem Zytologiebefund IIp/IIg oder IIID1 und einem positivem HPV-Test soll nach 6 Monaten eine Ko-Testung (Zytologie und HPV-Test) erfolgen ....</p> <p>Nach einer Biopsie mit dem histologischen Befund einer CIN2 soll in 6-12 Monaten ein KO-Test und bei positivem Ausfall eines der beiden Parameter eine Kolposkopie erfolgen.</p>
<p><b>oKFE-RL § 8</b></p>	
<p>II.B. Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms D. Qualitätsanforderungen § 8 Anforderungen an Struktur und Prozessqualität (1) Anforderungen für die zytologischen Untersuchungen a.</p>	<p>Der Vorschlag der KBV/PatV sowohl den konventionellen Abstrich als auch die Dünnschichtverfahren zuzulassen wird unterstützt.</p> <p>Vorteil des Dünnschichtverfahrens ist, dass Qualität und Quantität / Zellularität gleichwertig sind wenn beide Befunde aus einem Medium bestimmt werden.</p> <p>In zahlreichen Ländern Westeuropas hat die Dünnschichtzytologie den konventionellen Abstrich bereits abgelöst.</p> <p>Auch wenn die Studienlage bezüglich der Überlegenheit der Sensitivität der Dünnschichtzytologie noch keine endgültige Bewertung zulässt, so bietet diese Technologie bereits jetzt</p>

<p>(2) Anforderungen für den HPV-Test</p>	<p>mehrere Vorteile: aus dem gleichen Gefäß können neben der Zytodiagnostik weitere Parameter bestimmt werden. Beim Ko-Test ist dies der HPV-Test. Auch für die Computerassistentz und weitere innovative Verfahren stellt die Dünnschichtzytologie eine geeignete Basis dar.</p> <p>Es steht zu erwarten, dass durch den Einsatz der Dünnschichtzytologie eine deutliche Vereinfachung der Abläufe möglich sein wird.</p> <p>Wir empfehlen, die Empfehlungen von GKV-SV und KBV zusammen zu fassen: DNA und RNA basierte HPV-Tests dürfen nur verwendet werden, wenn sie die Sensitivität und Spezifität der Meijer-Kriterien erfüllen und in mindestens einer Studie analoge Follow-up Daten von mindestens 3 Jahren nach negativem Basistest wie bei etablierten und validierten Tests aufweisen.</p> <p>Bitte hinzufügen: Beim Ko-Test handelt es sich um eine Kombinationsuntersuchung, bei der die Einzelergebnisse aus Zytologie und HPV-Test zu einer abschließenden Diagnose zusammen gefasst werden. Diese wird dem einsenden Arzt mitgeteilt. Insbesondere bei auffälligen Befunden beinhaltet diese Mitteilung auch eine Empfehlung bezüglich des weiteren Vorgehens.</p> <p>Aus Qualitätssicherungsgründen soll das Material für beide Untersuchungen dem Zytologen zugeschickt werden, der auch die Enddiagnose erstellt, unabhängig davon, ob er den HPV-Test im eigenen Labor durchführt oder nach extern vergibt.</p> <p>P.S.: Dieses Problem löst sich von alleine, sollte das Material für beide Untersuchungen möglicherweise in einem Gefäß übersandt werden.</p>
<p>(3) Anforderungen für die Abklärungskolposkopie</p> <p>(3) Anforderungen für die Abklärungskolposkopie 2. Die Abklärungskolposkopie nach Abs. 3 darf nur erbracht a,b,c</p>	<p>Der KBV-Vorschlag fasst die Anforderungen der Qualitätssicherungsvereinbarung korrekt zusammen.</p> <p>Prinzipiell wird dem Vorschlag im Fließtext gefolgt</p> <p>Die in C genannten Kriterien scheinen, wenn man eine flächendeckende Versorgung der Bevölkerung sicherstellen will, zu hoch. Dies gilt auch für die Neugründung einer Kolposkopie-Sprechstunde.</p> <p>Daher wird ein abweichender Vorschlag unterbreitet: 50 Kolposkopien mit abnormen Befunden von Portio, Vagina</p>

<p>4. Zur Aufrechterhaltung der Genehmigung: a.</p> <p>b.</p>	<p>und Vulva und davon mindestens 10 gesicherten Fällen intraepithelialer Neoplasien oder invasiver gynäkologischer Befunde innerhalb eines Jahres .</p> <p>Im Übrigen wird dem Vorschlag der KBV gefolgt.</p> <p>Der jährliche Nachweis einer Qualifikation ist in den Qualitätssicherungsverfahren der kassenärztlichen Bundesvereinigung absolut unüblich. Da es sich hier um Spezialisten handelt, die erstens ein Diplom und zweitens Erfahrung aus der Historie aufweisen, kann der jährliche in einen fünfjährigen Nachweis der Qualifikation abgeändert werden.</p> <p>Der Nachweis von 100 Kolposkopien mit abnormen Befunden von Portion Vagina und Vulva und davon eine Mindestzahl von mindestens 30 histologisch gesicherten Fällen intraepithelialer Neoplasien oder invasiver gynäkologischer Dysplasie sollte in 50 Kolposkopien und zehn Nachweise von histologisch gesicherten Läsionen geändert werden. Erstens sind diese Gynäkologen bereits durch die kassenärztliche Vereinigung zertifiziert und zweitens bekommen sie durch ebenfalls zertifizierte und kontrollierte Zytologen Befunde wie z.B. Pap IIID2 oder Pap IVa mit oder ohne positiven HPV Test über den niedergelassenen Kollegen überwiesen. Insofern unterliegt die Diagnostik bereits einer doppelten Qualitätskontrolle, und muss nicht in hoher Zahl erbracht werden. Somit kann erreicht werden, dass den betroffenen Frauen eine möglichst hohe flächendeckende Zahl von Dysplasieeinheiten zur Verfügung stehen, die ja als zusätzlichen Qualitätsnachweis die dokumentierte Zusammenarbeit mit gynäkologischen Krebszentren nachweisen müssen. Dies dient der Compliance der Patientinnen und damit ihrer nachhaltigen Gesundheit</p> <p>Die regelmäßige Teilnahme an interdisziplinären Fallkonferenzen kann durch persönliche Anwesenheit, telefonisch aber auch im Rahmen einer Videokonferenz erfolgen.</p>
<b>oKFE-RL § 9</b>	
<b>oKFE-RL § 10</b>	
<p>II.B. Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms D. Qualitätsanforderungen § 10 Programmbeurteilung 8. Schadenspotenzial</p>	<p>Hier sind sowohl die Vorschläge der KBV als auch der PatV sinnvoll und werden unterstützt.</p>



<b>oKFE-RL § 11</b>	
II.B. Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms D. Qualitätsanforderungen § 11 Datenquellen	Wie von KBV und PatV gewünscht, ist es sinnvoll auch die Daten der Krankenkassen mit einzubeziehen.
<b>oKFE-RL § 12</b>	
II.B. Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms D. Qualitätsanforderungen § 12 Datenerhebung, -verarbeitung und -nutzung	Hier wird in allen Punkten der Vorschlag der KBV für sinnvoll erachtet.
<b>oKFE-RL Anlage IV</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V</b>	
<b>oKFE-RL Anlage VI A</b>	
Anlage VI VI-A Versicherteninformation für Frauen zwischen 20 und 34 Jahren mit Information zur Datenerhebung und -nutzung	<p>Dem Text der GKV-SV/PatV kann in der vorliegenden Form nicht zugestimmt werden, da bis zum 34. Lj. eine hohe Inzidenz an CIN3 besteht und bis zu diesem Zeitpunkt auch ca. 60% aller CIN3 diagnostiziert wurden. Gerade in diesem Intervall gilt es, möglichst viele CIN3 zu diagnostizieren und zu behandeln, da nur so spätere invasive Karzinome verhindert werden können.</p> <p>Im Übrigen sei darauf verwiesen, dass die untere und obere Altersgrenze nach den Ergebnissen des Monitorings durch das IQTIG festgelegt werden sollen. Dann liegen auch erstmals umfassende und valide Daten für Deutschland vor.</p> <p>Das Risiko einer Überbehandlung wird durch die neue oKFE-Richtlinie mit dem vorgegebenen Abklärungsrhythmus entscheidend gesenkt, operative Eingriffe insbesondere Konisationen werden demnach nur bei genau umschriebenen Befundkonstellationen vorgenommen.</p>
<b>oKFE-RL Anlage VI B</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V II</b>	

Die Stellungnahme wurde von  
Herrn Prof. Diethelm Wallwiener, Herrn Prof. K. J. Neis, Herrn Prof. Peter Hillemanns,  
Herrn Prof. Anton Scharl, Herrn Prof. Thomas Iftner, Herrn Dr. Christian Albring und  
Herrn Prof. Peter Mallmann verfasst.

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin  
Tel.: 030 27876089-0  
Fax: 030 27876089-18  
info@dgho.de

22. Mai 2018

**Stellungnahme zu**

**Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme,  
besonderer Teil: Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen  
und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie**

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für die Gelegenheit zur Stellungnahme zu dem Beschlussentwurf, Ihr Schreiben vom 16. April 2018.

Zusammenfassung

Der jetzt vorgelegte Entwurf zur Änderung des Programms zur Früherkennung von Zervixkarzinom setzt endlich die Forderungen des Krebsfrüherkennungs- und –registergesetzes (KFRG) vom 9. April 2013 um. Geplant ist der Übergang von dem bisher opportunistischen Screening zu einem organisierten Programm. Darüber hinaus soll die Transition von einem jährlichen zu einem dreijährlichen von einem umfangreichen, wissenschaftlichen Dokumentationsprogramm begleitet werden.

Sorgfältig erarbeitete Inhalte wie Implementierung der HPV Diagnostik, Abklärungsdiagnostik bei auffälligen Befunden, Qualitätsanforderungen und Dokumentation der Untersuchungsergebnisse sind nachvollziehbar. Unsere Kritik fokussiert auf zwei Themen:

- Inhalte des Früherkennungsprogramms: Für den Vorschlag einer jährlichen Untersuchung bei Frauen zwischen 20 und 35 Jahren gibt es keine wissenschaftliche Grundlage.
- Programmbeurteilung: Es fehlen konkrete Vorgaben, um den Erfolg (oder Misserfolg) des Programms zu bewerten.

Das vorgeschlagene Programm weicht erheblich von Programmen in anderen Ländern/Regionen ab, die auf der Basis derselben wissenschaftlichen Daten aufgestellt wurden. Der zusätzliche organisatorische und finanzielle Aufwand des deutschen Programms ist nicht durch die berechtigte Aussicht auf eine stärkere Senkung von Morbidität und Mortalität des Zervixkarzinoms oder auf qualitativ hochwertige, wissenschaftliche Erkenntnisse begründet.

---

Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Diana Lüftner

Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger

Amtsgericht Charlottenburg • Registernummer 95 VR 25553 Nz • Steuer-Nr. 1127/027/37906 • USt-IdNr. DE263662397

Postgiroamt Karlsruhe • BLZ 660 100 75 • Konto 138 232 754

IBAN DE33 6601 0075 0138 2327 54 • BIC PBNKDEFF

info@dgho.de • www.dgho.de

## Einleitung

Die Früherkennung des Zervixkarzinoms gehört in Deutschland seit 1972 zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen. Bezahlt wird

- jährliche vaginale Zervixuntersuchung einschließlich eines Papanicolaou (PAP) Abstriches ab dem 20. Lebensjahr.

Das Screening in Deutschland unterschied sich in der Vergangenheit deutlich von anderen nationalen bzw. regionalen Früherkennungsprogrammen zum Zervixkarzinom. Die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie hatte 2014 in Band 4 ihrer Gesundheitspolitischen Schriftenreihe auf die Defizite hingewiesen und eine rasche Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben gefordert [1]. Die Teilnahme am Früherkennungsprogramm ist in Deutschland freiwillig. Eine strukturierte Einladung findet, anders als beim Mammakarzinom, nicht statt. Die jährlichen Teilnahmeraten lagen in den 1990er Jahren etwas über 50% [2]. Regelmäßige und aktuelle Qualitätsberichte liegen nicht vor.

So gut wie alle Zervixkarzinome sind durch die persistierende Infektion mit dem Humanen Papillomvirus (HPV) verursacht, übertragen durch sexuelle Kontakte [3]. Inzwischen wurden etwa 100 verschiedene Genotypen des Virus identifiziert. Der Genotyp bestimmt die Karzinogenität. Weitere Kofaktoren steigern das Erkrankungsrisiko. Dazu gehören Rauchen, langzeitige Einnahme hormoneller Antikonzeptiva, Multiparität, HIV-Infektion.

Die Einführung von HPV-Tests bietet die Möglichkeit einer Optimierung der Früherkennung des Zervixkarzinoms. Der G-BA hat viel Zeit für die Erarbeitung der jetzt vorliegenden Vorschläge benötigt. Seit dem Inkrafttreten des Krebsfrüherkennungs- und –registergesetzes (KFRG) am 9. April 2013 steht die Organisation des Krebsfrüherkennungsprogrammes zum Zervixkarzinom aus. Basis sind randomisierte Studien zum Vergleich der HPV-Testung gegenüber konventionellem Zytologie-Screening [4, 5].

In Ergänzung zu den bereits vorliegenden Metaanalysen hat der G-BA das IQWiG im Jahr 2010 mit einem Bericht und im Jahr 2013 mit einem Rapid Report beauftragt [6, 7]. Fazit ist, dass

*„... die Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening für die patientenrelevanten Endpunkte invasives Zervixkarzinom und CIN 3+ einen Hinweis für einen Nutzen einer HPV-Diagnostik zeigt, allein oder in Kombination mit einem Zytologie-basierten Verfahren gegenüber ausschließlich Zytologie-basierten Strategie. Durch die Anwendung des HPV-Tests im Primärscreening kann die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms weiter gesenkt werden.“*

Auf der Basis dieser Berichte und zahlreicher Diskussionen hat der G-BA jetzt den Vorschlag für eine Neuregelung des Programms zur Früherkennung von Zervixkarzinomen erarbeitet. Sie umfasst:

- Inhalte des Früherkennungsprogramms
- Einladungswesen
- Abklärungsdiagnostik bei auffälligen Befunden
- Qualitätsanforderungen
- Dokumentation der Untersuchungsergebnisse
- Programmbeurteilung

Zentraler Inhalt ist:

***Frauen im Alter von 20 bis 34 Jahren haben in einer Übergangsphase weiterhin Anspruch auf eine jährliche zytologische Untersuchung. Ab dem Alter von 35 Jahren haben Frauen im Abstand von 3 Kalenderjahren Anspruch auf ein kombiniertes Screening mit HPV-Test und Zytologie. Die angebotenen Screeningstrategien, werden auf der Grundlage neuer Studiendaten und den Daten aus dem Screeningprogramm weiterentwickelt.***

### Inhalte des Früherkennungsprogramms und Intervalle

Der aktuelle Vorschlag des G-BA unterscheidet sich wesentlich von Programmen bzw. Vorschlägen in anderen Ländern/Regionen, siehe Tabelle 1.

**Tabelle 1: Vergleich von Krebsfrüherkennungsprogrammen zum Zervixkarzinom**

Land/Region	Alter (Jahre)	Methodik	Intervall
<b>G-BA</b>	20 - 34	Zytologie	jährlich
	> 35	HPV <u>und</u> Zytologie	3 Jahre
<b>American Cancer Society [8]</b>	21 – 29	Zytologie (konventionell oder Dünnschicht)	3 - 5 Jahre
	30 – 65	HPV <u>und</u> Zytologie (preferred) oder Zytologie (acceptable)	5 Jahre 3 Jahre
	> 65	keine Früherkennung bei negativen Ko-Tests	
<b>European Code against Cancer [9]</b>	ab 25	Zytologie	3 – 5 Jahre
	ab 35	HPV	5 Jahre
	> 60 (65)	keine Früherkennung bei negativen Tests	
<b>Australien [10]</b>	25 – 74	HPV	5 Jahre
<b>Schweden [11]</b>	23 – 29	Zytologie	3 Jahre
	ab 30	HPV	3 Jahre
	51 - 64	HPV	7 Jahre

Nach unserem Wissensstand liegen keine Daten für die Senkung von Morbidität und Mortalität des Zervixkarzinoms durch ein jährliches gegenüber einem zwei- oder dreijährliches Screening vor. Dagegen steigen die Risiken und Belastungen: vaginale Untersuchung, eine Rate falsch positiver Resultate von 2-3% pro Untersuchung [12,13], die psychische Ausnahmesituation bei falsch positiven Befunden, Überdiagnostik und Übertherapie [14, 15, 16].

### Programmbeurteilung

Die geplante Programmbeurteilung orientiert sich am Konzept einer gestuften Evaluation zum Zervixkarzinom-Screening, welches das Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IGTiG) im Auftrag des G-BA erstellt hat [1]. Im wesentlichen soll Parameter der jährlichen gegenüber der dreijährlichen Untersuchung im intraindividuellen Vergleich erhoben werden.

Soweit für uns erkennbar, fehlen Zahlen. Es ist völlig unklar, ob das Design intraindividuelle Vergleiche valide und brauchbare Ergebnisse gegenüber einer randomisierten Studie erbringt.

Es ist auch zu erwarten, dass die seit 2006 zugelassene HPV-Impfung zu einer Senkung der Inzidenz des Zervixkarzinoms führt, unabhängig von den Screening-Programmen.

## Literatur

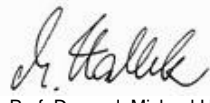
1. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 4: Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014. Evidenz – aktueller Stand – Perspektiven. <https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/krebsfrueherkennung>
2. Schenck U, von Karsa L: Cervical cancer screening in Germany. Eur J Cancer 36:2221-2226, 2000. PMID: 11072208
3. Zur Hausen H: Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 92:690-698, 2000. PMID: 10793105
4. Arbyn M, Ronco G, Anttila A et al.: Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. Vaccine 20 Suppl 5:F88-F99, 2012. DOI:10.1016/j.vaccine.2012.06.095
5. Schiffman M, Solomon D: Cervical-cancer screening with Human Papillomavirus and cytologic con- testing. N Engl J Med 369:2324-2331, 2013. DOI: 10.1056/NEJMcp1210379
6. Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms. Auftragsnummer S10-01, IQWiG Bericht 106, 2012. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nicht-medikamentoese-verfahren/s-projekte/s10-01-nutzenbewertung-des-hpv-tests-im-primarscreening-des-zervixkarzinoms.1267.html>
7. Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms. Auftragsnummer S13-03, IQWiG Rapid Report, Bericht 106, 2014. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/s13-03-nutzenbewertung-eines-hpv-tests-im-primarscreening-des-zervixkarzinoms-rapid-report.3753.html>
8. Smith RA, Andrews KS, Brooks D et al.: Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. CA Cancer J Clin 67:100-121, 2017. DOI: [10.3322/caac.21392](https://doi.org/10.3322/caac.21392)
9. Armaroli P, Villain P, Suonio E et al.: European Code against Cancer, 4<sup>th</sup> Edition: Cancer screening. Cancer Epidemiology 39S:S139-S152, 2015. DOI: [10.1016/j.canep.2015.10.021](https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.021)
10. <http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/cervical-screening-1>
11. <http://nordscreen.org/wp-content/uploads/2017/05/Cervix-Fact-Sheet-Sweden-2017.pdf>
12. Petry KP, Menton S, Menton M et al.: Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. British Journal of Cancer 88:1570 – 1577, 2003. DOI:10.1038/sj.bjc.6600918
13. Petry KP, Rinnau F, Böhmer G et al.: Annual Papanicolaou screening for 5 years among human papillomavirus-negative women. BMC Cancer 13:379-384, 2013. DOI: [10.1186/1471-2407-13-379](https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-379)
14. Kyrgiou M, Arbyn N, Martin-Hirsch P et al.: Increased risk of preterm birth after treatment for CIN. BMJ 345:e5847, 2012. DOI: [10.1136/bmj.e5847](https://doi.org/10.1136/bmj.e5847)
15. Müller H: Modernes Gesundheitsmanagement und physische Anthropologie. Bulletin der Schweizerischen Gesellschaft für Anthropologie 16:35-46, 2010.
16. Petry KU: Sekundärprävention des Zervixkarzinoms. Onkologe 18:27–34, 2012. DOI:10.1007/s00761-011-2098-5

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit PD Dr. Anne Letsch und Prof. Dr. Diana Lüftner (Charité Campus Benjamin Franklin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie, Berlin) erstellt.*

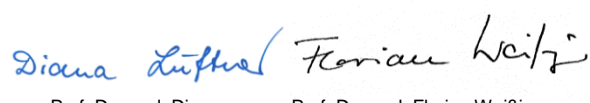
Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek  
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana  
Löffner  
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger  
Mitglied im Vorstand

**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

<b>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</b>	
<b>22. 5. 2018</b>	
<p><b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b> Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu.</p> <p>Bitte machen Sie kenntlich, auf welchen Absatz innerhalb eines Paragraphen Ihre Stellungnahme bzw. Ihr Änderungsvorschlag Bezug nimmt.</p> <p>Bitte machen Sie kenntlich, auf welche Position Sie sich beziehen, sofern mehrere Positionen zu einer Änderung bestehen.</p> <p>Vielen Dank.</p>	<p><b>Begründung</b> Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.</p>

## Zusammenfassung

Der jetzt vorgelegte Entwurf zur Änderung des Programms zur Früherkennung von Zervixkarzinom setzt endlich die Forderungen des Krebsfrüherkennungs- und –registergesetzes (KFRG) vom 9. April 2013 um. Geplant ist der Übergang von dem bisher opportunistischen Screening zu einem organisierten Programm. Darüber hinaus soll die Transition von einem jährlichen zu einem dreijährlichen von einem umfangreichen, wissenschaftlichen Dokumentationsprogramm begleitet werden.

Sorgfältig erarbeitete Inhalte wie Implementierung der HPV Diagnostik, Abklärungsdiagnostik bei auffälligen Befunden, Qualitätsanforderungen und Dokumentation der Untersuchungsergebnisse sind nachvollziehbar. Unsere Kritik fokussiert auf zwei Themen:

- Inhalte des Früherkennungsprogramms: Für den Vorschlag einer jährlichen Untersuchung bei Frauen zwischen 20 und 35 Jahren gibt es keine wissenschaftliche Grundlage.
- Programmbeurteilung: Es fehlen konkrete Vorgaben, um den Erfolg (oder Misserfolg) des Programms zu bewerten.

Das vorgeschlagene Programm weicht erheblich von Programmen in anderen Ländern/Regionen ab, die auf der Basis derselben wissenschaftlichen Daten aufgestellt wurden. Der zusätzliche organisatorische und finanzielle Aufwand des deutschen Programms ist nicht durch die berechtigte Aussicht auf eine stärkere Senkung von Morbidität und Mortalität des Zervixkarzinoms oder auf qualitativ hochwertige, wissenschaftliche Erkenntnisse begründet.

## Einleitung

Die Früherkennung des Zervixkarzinoms gehört in Deutschland seit 1972 zu den Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen. Bezahlt wird

- jährliche vaginale Zervixuntersuchung einschließlich eines Papanicolaou (PAP) Abstriches ab dem 20. Lebensjahr.

Das Screening in Deutschland unterschied sich in der Vergangenheit deutlich von anderen nationalen bzw. regionalen Früherkennungsprogrammen zum Zervixkarzinom. Die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie hatte 2014 in Band 4 ihrer Gesundheitspolitischen Schriftenreihe auf die Defizite hingewiesen und eine rasche Umsetzung der gesetzlichen Vorgaben gefordert [1]. Die Teilnahme am Früherkennungsprogramm ist in Deutschland freiwillig. Eine strukturierte Einladung findet, anders als beim Mammakarzinom, nicht statt. Die jährlichen Teilnehmeraten lagen in den 1990er Jahren etwas über 50% [2]. Regelmäßige und aktuelle Qualitätsberichte liegen nicht vor.

So gut wie alle Zervixkarzinome sind durch die persistierende Infektion mit dem Humanen Papillomvirus (HPV) verursacht, übertragen durch sexuelle Kontakte [3]. Inzwischen wurden etwa 100 verschiedene Genotypen des Virus identifiziert. Der Genotyp bestimmt die Karzinogenität. Weitere Kofaktoren steigern das Erkrankungsrisiko. Dazu gehören Rauchen, langzeitige Einnahme hormoneller Antikonzeptiva, Multiparität, HIV-Infektion.

Die Einführung von HPV-Tests bietet die Möglichkeit einer Optimierung der Früherkennung des Zervixkarzinoms. Der G-BA hat viel Zeit für die Erarbeitung der jetzt vorliegenden Vorschläge benötigt. Seit dem Inkrafttreten des Krebsfrüherkennungs- und –registergesetzes (KFRG) am 9. April 2013 steht die Organisation des Krebsfrüherkennungsprogrammes zum Zervixkarzinom aus. Basis sind randomisierte Studien zum Vergleich der HPV-Testung gegenüber konventionellem Zytologie-Screening [4, 5].

In Ergänzung zu den bereits vorliegenden Metaanalysen hat der G-BA das IQWiG im Jahr 2010 mit einem Bericht und im Jahr 2013 mit einem Rapid Report beauftragt [6, 7]. Fazit ist, dass

*„... die Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening für die patientenrelevanten Endpunkte invasives Zervixkarzinom und CIN 3+ einen Hinweis für einen Nutzen einer HPV-Diagnostik zeigt, allein oder in Kombination mit einem Zytologie-basierten Verfahren gegenüber ausschließlich Zytologie-basierten Strategie. Durch die Anwendung des HPV-Tests im Primärscreening kann die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms weiter gesenkt werden.“*



Auf der Basis dieser Berichte und zahlreicher Diskussionen hat der G-BA jetzt den Vorschlag für eine Neuregelung des Programms zur Früherkennung von Zervixkarzinomen erarbeitet. Sie umfasst:

- Inhalte des Früherkennungsprogramms
- Einladungswesen
- Abklärungsdiagnostik bei auffälligen Befunden
- Qualitätsanforderungen
- Dokumentation der Untersuchungsergebnisse
- Programmbeurteilung

Zentraler Inhalt ist:

***Frauen im Alter von 20 bis 34 Jahren haben in einer Übergangsphase weiterhin Anspruch auf eine jährliche zytologische Untersuchung. Ab dem Alter von 35 Jahren haben Frauen im Abstand von 3 Kalenderjahren Anspruch auf ein kombiniertes Screening mit HPV-Test und Zytologie. Die angebotenen Screeningstrategien, werden auf der Grundlage neuer Studiendaten und den Daten aus dem Screeningprogramm weiterentwickelt.***

<b>Änderungen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 1</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 5</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 6</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 7</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 8</b>	
<b>Änderungen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme</b>	
<b>oKFE-RL § 1</b>	
<b>oKFE-RL § 2</b>	
<b>oKFE-RL § 3</b>	
<b>oKFE-RL § 4</b>	

**oKFE-RL § 5**

**oKFE-RL § 6**

Inhalte des Früherkennungsprogramms und Intervalle

Der aktuelle Vorschlag des G-BA unterscheidet sich wesentlich von Programmen bzw. Vorschlägen in anderen Ländern/Regionen, siehe Tabelle 1.

**Tabelle 1: Vergleich von Krebsfrüherkennungsprogrammen zum Zervixkarzinom**

Land/Region	Alter (Jahre)	Methodik	Intervall
<b>G-BA</b>	20 - 34	Zytologie	jährlich
	> 35	HPV <u>und</u> Zytologie	3 Jahre
<b>American Cancer Society [8]</b>	21 – 29	Zytologie (konventionell oder Dünnschicht)	3 - 5 Jahre
	30 – 65	HPV <u>und</u> Zytologie (preferred) oder Zytologie (acceptable)	5 Jahre 3 Jahre
	> 65	keine Früherkennung bei negativen Ko-Tests	
<b>European Code against Cancer [9]</b>	ab 25	Zytologie	3 – 5 Jahre
	ab 35	HPV	5 Jahre
	> 60 (65)	keine Früherkennung bei negativen Tests	
<b>Australien [10]</b>	25 – 74	HPV	5 Jahre
<b>Schweden [11]</b>	23 – 29	Zytologie	3 Jahre
	ab 30	HPV	3 Jahre
	51 - 64	HPV	7 Jahre

Nach unserem Wissensstand liegen keine Daten für die Senkung von Morbidität und Mortalität des Zervixkarzinoms durch ein jährliches gegenüber einem zwei- oder dreijährliches Screening vor. Dagegen steigen die Risiken und Belastungen: vaginale Untersuchung, eine Rate falsch positiver Resultate von 2-3% pro Untersuchung [12,13], die psychische Ausnahmesituation bei falsch positiven Befunden, Überdiagnostik und Übertherapie [14, 15, 16].

Literatur

1. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 4: Krebsfrüherkennung in Deutschland 2014. Evidenz – aktueller Stand – Perspektiven. <https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/krebsfrueherkennung>
2. Schenck U, von Karsa L: Cervical cancer screening in Germany. Eur J Cancer 36:2221-2226, 2000. PMID: 11072208
3. Zur Hausen H: Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 92:690-698, 2000. PMID: 10793105

4. Arbyn M, Ronco G, Anttila A et al.: Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 20 Suppl 5:F88-F99, 2012. DOI:10.1016/j.vaccine.2012.06.095
5. Schiffman M, Solomon D: Cervical-cancer screening with Human Papillomavirus and cytologic contesting. *N Engl J Med* 369:2324-2331, 2013. DOI: 10.1056/NEJMcp1210379
6. Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms. Auftragsnummer S10-01, IQWiG Bericht 106, 2012. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/s-projekte/s10-01-nutzenbewertung-des-hpv-tests-im-primarscreening-des-zervixkarzinoms.1267.html>
7. Nutzenbewertung eines HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms. Auftragsnummer S13-03, IQWiG Rapid Report, Bericht 106, 2014. <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/s13-03-nutzenbewertung-eines-hpv-tests-im-primarscreening-des-zervixkarzinoms-rapid-report.3753.html>
8. Smith RA, Andrews KS, Brooks D et al.: Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 67:100-121, 2017. DOI: [10.3322/caac.21392](https://doi.org/10.3322/caac.21392)
9. Armaroli P, Villain P, Suonio E et al.: European Code against Cancer, 4<sup>th</sup> Edition: Cancer screening. *Cancer Epidemiology* 39S:S139-S152, 2015. DOI: [10.1016/j.canep.2015.10.021](https://doi.org/10.1016/j.canep.2015.10.021)
10. <http://www.cancerscreening.gov.au/internet/screening/publishing.nsf/Content/cervical-screening-1>
11. <http://nordscreen.org/wp-content/uploads/2017/05/Cervix-Fact-Sheet-Sweden-2017.pdf>
12. Petry KP, Menton S, Menton M et al.: Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *British Journal of Cancer* 88:1570 – 1577, 2003. DOI:10.1038/sj.bjc.6600918
13. Petry KP, Rinnau F, Böhmer G et al.: Annual Papanicolaou screening for 5 years among human papillomavirus-negative women. *BMC Cancer* 13:379-384, 2013. DOI: [10.1186/1471-2407-13-379](https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-379)
14. Kyrgiou M, Arbyn N, Martin-Hirsch P et al.: Increased risk of preterm birth after treatment for CIN. *BMJ* 345:e5847, 2012. DOI: [10.1136/bmj.e5847](https://doi.org/10.1136/bmj.e5847)
15. Müller H: Modernes Gesundheitsmanagement und physische Anthropologie. *Bulletin der Schweizerischen Gesellschaft für Anthropologie* 16:35-46, 2010.
16. Petry KU: Sekundärprävention des Zervixkarzinoms. *Onkologie* 18:27–34, 2012. DOI:10.1007/s00761-011-2098-5

**oKFE-RL § 7**

**oKFE-RL § 8**

**oKFE-RL § 9**

**oKFE-RL § 10**

Programmbeurteilung

Die geplante Programmbeurteilung orientiert sich am Konzept einer gestuften Evaluation zum Zervixkarzinom-Screening, welches das Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen (IGTiG)


im Auftrag des G-BA erstellt hat []. Im wesentlichen soll Parameter der jährlichen gegenüber der dreijährlichen Untersuchung im intraindividuellen Vergleich erhoben werden.

Soweit für uns erkennbar, fehlen Zahlen. Es ist völlig unklar, ob das Design intraindividuelle Vergleiche valide und brauchbare Ergebnisse gegenüber einer randomisierten Studie erbringt.

Es ist auch zu erwarten, dass die seit 2006 zugelassene HPV-Impfung zu einer Senkung der Inzidenz des Zervixkarzinoms führt, unabhängig von den Screening-Programmen.

<b>oKFE-RL § 11</b>	
<b>oKFE-RL § 12</b>	
<b>oKFE-RL Anlage IV</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V</b>	
<b>oKFE-RL Anlage VI A</b>	
<b>oKFE-RL Anlage VI B</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V II</b>	

**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ)</li> <li>- Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland (AZÄD)</li> <li>- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)</li> </ul> <p><b>In Übereinstimmung mit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AG CPC)</li> <li>- Berufsverband zytologisch tätiger Akademiker Deutschlands (BEZAD)</li> <li>- Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)</li> </ul> <p>18.05.2018</p>	
<b>Änderungen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie</b>	
<b>Änderungen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme</b>	
	<p>Das organisierte Krebsfrüherkennungsprogramm darf erst starten, wenn alle Voraussetzungen auch für das Monitoring erfüllt sind. Dies schließt sämtliche organisatorische und technische Voraussetzungen für die Datenerfassung, Datenübermittlung und Datenauswertung aller beteiligten Leistungserbringer und Institutionen ein.</p>
<b>oKFE-RL § 2</b>	
<p>II. B. Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms</p> <p>A. Geltungsbereich, Ziele, Anspruchsvoraussetzungen und Inhalte</p>	<p>Ergänzt werden sollte:</p> <p>Sollten die Krebsregister eine Zunahme der Zervixkarzinom-Inzidenz feststellen, wird das neu eingeführte Zervixkarzinom-Screening sofort korrigiert bzw. das vorher gültige System des jährlichen zytologischen Screenings für alle Altersgruppen wieder eingeführt, um die weibliche Bevölkerung in Deutschland diesbezüglich vor Schaden zu bewahren.</p> <p>Die Ergänzung von KBV und PatV sollte aufgenommen werden.</p>
<b>oKFE-RL § 6</b>	
<p>(3) a. Für das kombinierte Primärscreening werden Abstriche für eine zytologische Untersuchung und einen HPV-Test abgenommen</p>	<p>Für die zytologische Untersuchung ist die Qualität der gewonnenen Zellen entscheidend. Um die Zellausbeute, insbesondere den Erhaltungszustand der Zellen optimal zu gestalten und Blutbeimengungen zu vermeiden/gering zu halten, muss der Abstrich für die Zytologie zuerst entnommen werden. Die Einhaltung dieser Reihenfolge - zuerst Abstrich für die Zytologie und dann für den HPV-Test - ist essentiell. Das Ergebnis des HPV-Testes ist bei nachfolgender Entnahme nicht gefährdet.</p> <p>Deshalb sollte es heißen:</p> <p>(3) a. Für das kombinierte Primärscreening werden Abstriche für eine zytologische Untersuchung und einen HPV-Test abgenommen (in dieser Reihenfolge!) und zur synoptischen Begutachtung an eine Zytologie-Einrichtung gesandt.</p>

(3) „Das kombinierte Primärscreening ist unauffällig, ...	Zustimmung zur KBV-Position.
<b>oKFE-RL § 7</b>	
(5) a. zur Gruppe II-a	Der Position der KBV wird zugestimmt. Definitionsgemäß ist das Risiko bei Gruppe II-a größer als bei Gruppe I. Deshalb kann die Münchner Nomenklatur III nicht beliebig (von GKV-Seite) außer Kraft gesetzt werden.
(5) b. „[...] die Abklärung der Befunde II-e, III-e, III-x ist nicht Gegenstand dieser Richtlinie“	Der Satz sollte um die Gruppen V-e und V-x ergänzt werden.
(6) und (7) Abklärungsalgorithmus für das Primärscreening	Bevor auf Einzelheiten eingegangen wird, ist hinsichtlich der GKV-Vorschläge eine grundsätzliche Aussage zu treffen. Entgegen der in den Tragenden Gründen (2.4.2., S.8) festgestellten Notwendigkeit, auffällige Screening-Befunde risikoorientiert nach der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer CIN3+ abzuklären, würden die GKV-Vorschläge eine Überdiagnostik von bisher nicht bekanntem Ausmaß erwarten lassen. Grundlage für die GKV-Vorschläge ist die 2017 von der DGGG publizierte S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms. Aus dieser Leitlinie ist ersichtlich, dass für die dort ausgesprochenen Empfehlungen keine Evidenz vorliegt und lediglich Expertenmeinungen herangezogen werden konnten. Bemerkenswerterweise unterscheiden sich diese Expertenmeinungen vom ebenfalls 2017 veröffentlichten Abklärungsalgorithmus der sog. Ad-hoc-Kommission der DGGG und des Berufsverbandes der Frauenärzte. Allein diese Tatsache sollte genügen, die im GKV-SV-Vorschlag aus der S3-Leitlinie übernommenen Strategien abzulehnen, um Tausenden Frauen mit Niedrigrisiko-Befunden unnötige Abklärungsmaßnahmen zu ersparen.

<p>(6) Abklärungsalgorithmus für das Primärscreening mittels Zytologie</p> <p>a. Gruppen II-p, II-g, IIID1</p>	<p>In die Richtlinie sollte die KBV-Position aufgenommen werden. Dabei genügt nach einer Gruppe II-p/II-g bereits ein einmaliger unauffälliger zytologischer Kontrollbefund für die Rückkehr ins Screening.</p> <p>Nach Gruppe IIID1 sollten, wie von der KBV vorgesehen, vor der Rückkehr ins Screening zwei Befunde der Gruppe II-a vorliegen.</p> <p>Zur GKV-Position:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ein HPV-Test zur „Abklärung“ der Gruppe IIID1 ist nicht indiziert, da mehr als 80 % aller IIID1-Fälle HPV-positiv sind.</li> <li>2. Eine Kolposkopie beim erstmaligen IIID1-Befund ebenso wie beim erstmaligen II-p-Befund entspricht wegen des sehr geringen Risikos einer Überdiagnostik</li> </ol>
<p>b. Ein Befund der Gruppe III-p oder III-g soll innerhalb von 3 Monaten durch eine Kolposkopie abgeklärt werden.</p>	<p>Dies wird für die Gruppe III-g unterstützt.</p> <p>Für die Gruppe III-p ist (sofern kein Karzinomverdacht besteht, sondern lediglich eine CIN2/3 erwogen wird) zunächst eine Kontrollzytologie innerhalb von 3 Monaten adäquat.</p>
<p>c.</p>	<p>Für die Gruppen IIID2, IV und V wird der KBV-Position zugestimmt. Frühzeitige Abklärung bei Frauen über 35 bei abgeschlossener Familienplanung und in diesem Alter zunehmend auftretender T3-Transformationszone ist sinnvoll. Die von der GKV geforderte unmittelbare Kolposkopie beim ersten IIID2-Befund entspricht einer Überdiagnostik.</p>
<p>(6) d. Bei einem Zytologiebefund der Gruppen IV oder V soll eine Abklärungskolposkopie zur histologischen Untersuchung erfolgen.</p>	<p>KBV-Position wird unterstützt.</p> <p>Formulierung besser: Bei einem Zytologiebefund der Gruppen IV oder V soll eine Abklärungskolposkopie ggf. mit Gewebsentnahme zur histologischen Untersuchung erfolgen.</p>
<p>(7) Abklärungsalgorithmus für das kombinierte Primärscreening mittels HPV-Test und Zytologie:</p>	<p>Bei HPV-positiven II-p-/II-g/IIID1-Befunden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entspricht der GKV-Vorschlag einer Überdiagnostik (s.o.) und ist deshalb abzulehnen.</li> <li>- Sollte im KBV-Vorschlag für IIID1 das Kontrollintervall von 12 auf 6 Monate verkürzt und nur eine Zytologie durchgeführt werden.</li> </ul>
<p>(7) f.</p>	<p>KBV-Position übernehmen.</p> <p>Formulierung besser: Bei einem Zytologiebefund der Gruppen IV oder V soll eine Abklärungskolposkopie ggf. mit Gewebsentnahme zur histologischen Untersuchung erfolgen.</p>

<p>KBV (8) a. Abklärungsalgorithmus für histologisch auffällige Befunde:</p>	<p>Die KBV-Position muss exakt übernommen werden. Sie ist eine wesentliche Voraussetzung für die erfolgreiche Programm-Evaluation hinsichtlich aller Prozesse und Ergebnisse des Programms. Wenn auf die Erfassung der Biopsie-Daten und der nachfolgenden Verlaufsbefunde verzichtet wird, ist ein effektives Monitoring ausgeschlossen.</p>
<p><b>oKFE-RL § 8</b></p>	
<p>2) c. Der HPV-Test darf nur von Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden</p>	<p>Ergänzt werden sollte, dass der HPV-Test auch von den Ärztinnen und Ärzten gleichgestellten Fachbiologen der Medizin „Histologie/ Zytologie“ durchgeführt werden darf.</p>
<p><b>oKFE-RL § 10</b></p>	
<p><b>3. Falsch positive Diagnosen</b> a) Wie häufig sind Abklärungsuntersuchungen unauffällig?</p> <p><b>5. Qualitätssicherung der HPV-Tests</b> a) Unterscheiden sich die verwendeten HPV-Tests beispielsweise hinsichtlich falsch positiver Befunde, falsch negativer Befunde und Detektionsraten?</p>	<p>Hier ist eine Definition unabdingbar: was sind „falsch positive Diagnosen“, wann ist eine Abklärungsuntersuchung unauffällig?</p> <p>Definition: Was soll ein falsch positiver HPV-Test sein? Bei ca. 96% aller positiven HPV-Teste findet sich keine therapiebedürftige Läsion, also wären das alles falsch positive Befunde?</p>
<p><b>oKFE-RL § 11</b></p>	
	<p>KBV-Position sollte übernommen werden</p>
<p><b>oKFE-RL § 12</b></p>	
	<p>KBV-Position sollte übernommen werden</p>
<p><b>oKFE-RL Anlage IV</b></p>	
<p>Muster altersspezifische Einladungen zum Programm zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs (S. 19) Da diese Kombinationsuntersuchung...  (S. 19) Wir helfen Ihnen gern bei der Suche einer Praxis in Ihrer Nähe.</p>	<p>Der KBV / PatV - Position folgen</p> <p>Eine „Vorauswahl“ von Arztpraxen durch GKV ist nicht zulässig!</p>



<p>(S. 19) Wenn Sie nicht an der Früherkennung teilnehmen möchten, entstehen Ihnen keinerlei Nachteile für Ihren Versicherungsschutz.</p>	<p>Satz streichen, da er zur Nicht-Teilnahme einlädt.</p>
<p><b>oKFE-RL Anlage VI A und B</b></p>	
<p>„PAP-Test“</p>	<p>Bitte <b>überall</b> durch „PAP-Abstrich“ ersetzen – die zytologische Untersuchung ist kein Test. Eine Doppelnennung in Klammern ist überflüssig, „PAP-Abstrich“ subsumiert die allseits bekannten Begriffe „PAP“ und „Abstrich“.</p>
<p>„Konisation“</p>	<p>Der historische Begriff „Konisation“, der die Exzision eines kegelförmigen Gewebstücks beschreibt, trifft heute nur noch selten zu (z. B. für Messerkonisationen bei endozervikal gelegenen Läsionen, insbesondere bei Adenocarcinoma in situ). Die heute durch LOOP oder Laser gewonnenen Operationspräparate entsprechen dem nicht, sodass auch international der Begriff „Konisation“ durch „Exzision“ ersetzt worden ist. Wir empfehlen, den historischen Begriff durch die heute übliche Bezeichnung Exzision zu ersetzen. (bitte auch in Anlage VII, Dokumentation Abklärungskolposkopie)</p>
<p>(S.25) <b>Was geschieht, wenn ich nicht teilnehme?</b></p>	<p>Absatz kontraproduktiv, da er die Nicht-Teilnahme fördert. Die wichtigste Maßnahme zur Senkung der Rest-Inzidenz wäre eine Motivation der Nicht-Teilnehmerinnen. Im IQWiG-Abschlussbericht spiegelt sich die nur mäßig motivierende Wirkung des Einladungsschreibens wider: "64 % bzw. 67 % der jungen Frauen und 59 % bzw. 60 % der älteren Frauen empfanden das Schreiben als zuratend." Das IQWiG konstatiert: "Eine explizite Aufforderung zum Screening widerspricht dem Ziel der informierten Entscheidung." Das mag stimmen, berechtigt aber nicht, die Frauen zu einer unregelmäßigen Teilnahme zu ermuntern. "Der Schutz ist dann fast ebenso gut, es kommt aber seltener zu auffälligen Befunden, die unnötig in Sorge versetzen. Zudem sinkt das Risiko für Überbehandlungen."</p>
<p>(S. 25) Auch Männer können sich mit HP-Viren anstecken und diese übertragen.</p>	<p>Der Sachverhalt lässt sich sicher besser ausdrücken.</p>
<p>Das Testergebnis erhält die Frauenarztpraxis meist innerhalb einer Woche.</p>	<p>Dieser Satz sollte gestrichen werden. Er bildet nicht das reale Procedere ab. Wenn bei pathologischen Befunden die abschließende Empfehlung an die Patientin erst nach Eingang sämtlicher Befunde beim veranlassenden Gynäkologen gegeben werden kann, ist die Frist von einer Woche nicht einzuhalten.</p>

<p>(S. 27) Eine leichte oder mittelgradige Dysplasie ist meist kein Grund zur Sorge. [...] die Veränderung meist auch wieder zurück – vor allem bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren.</p>	<p>Warum wird hier das Alter für rückbildungsfreudige Läsionen mit 30 begrenzt? Dafür gibt es keine Daten. Die HPV-Infektionsrate ist auch bei 30- bis 35-Jährigen noch sehr hoch und damit auch die Rate rückbildungsfähiger leichter und mittelgradiger Dysplasien. Auch irritiert die abweichend von der Eckpunkte-Regelung (Altersgrenze 35) ins Spiel gebrachte Altersangabe.</p>
<p>(S. 29) Welche Nachteile hat die Früherkennung? GKV-SV/PatV zusätzlich Hat es Nachteile, wenn man nicht jedes Jahr zur Früherkennung geht?</p>	<p>Diese Ergänzung ist nicht einzufügen, weil sie der geplanten oKFE-RL mit jährlicher Zytologie widerspricht.</p>
<p>(S. 29) Nach Hochrechnungen müssen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• etwa 110 bis 120 von 1000 <b>nicht</b> gegen HPV geimpfte Frauen mit einer [...]“</li> <li>• etwa 40 von 1000 gegen HPV geimpfte Frauen mit einer Konisation rechnen.</li> </ul>	<p>Diese Hochrechnungen sind unhaltbar und müssen aus dem Text und aus der abschließenden Tabelle entfernt werden, insbesondere, da sie verknüpft mit Aussagen zur Frühgeburtlichkeit abschreckend wirken.</p> <p>Die Hochrechnungen entsprechen Schätzungen von Ingrid Mühlhauser, die von jährlich 140.000 Konisationen in Deutschland spricht. Der BEK Arztreport 2012 geht von jährlich 21.500 Konisationen und insgesamt 43.000 Eingriffen aus. Hardy Müller vom WINEG der Techniker Krankenkasse hat 56.137 Konisationen pro Jahr errechnet. Betrachtet man die Zahlen ausgehend von der Rate abklärungsbedürftiger Zytologien (0,18 % Gruppe IVa bei 16 Millionen Abstrichen pro Jahr) so sind die Daten des BEK- Arztreports bzw. der TK plausibel.</p> <p>Für Deutschland als Einwanderungsland sollte der GBA den Auftrag zu einer Mehrsprachlichkeit der Informationsschriften (bzw. Verweis auf deren Verfügbarkeit im Internet) verbindlich feststellen.</p>
<p><b>oKFE-RL Anlage VII</b></p>	
<p>(S. 44) <b>7) GKV-SV/KBV/ 8) PatV</b> <b>Vorangegangene Untersuchung</b> i) zytologischer Befund nach MNK III</p>	<p>Der KBV Position wird zugestimmt.</p> <p>Bitte Münchner Nomenklatur III ausschreiben.</p>
<p>(S. 46) <b>Dokumentation Abklärungskolposkopie</b> 4) a) zytologischer Befund nach MNK III (letzter Befund vor der Kolposkopie)</p>	<p>ebenfalls</p>

<p>(S. 47) <b>Dokumentation Abklärungskolposkopie</b> 7) Ergebnis der Biopsie bzw. Kürettage (S. 49) <b>Dokumentation der Ergebnisse der operativen Eingriffe</b> 6) Endgültiger histologischer Befund</p>	<p>Die histologischen Ergebnisse dieser Abklärungs- bzw. Therapiemaßnahmen sind dem Zytologen in jedem Falle zu übermitteln, da dieser sie laut Qualitätssicherungsvereinbarung zur Erfüllung seiner Dokumentationspflicht für die Jahresstatistik unbedingt benötigt.</p>
<p>(S.49) <b>6) Endgültiger histologischer Befund</b> a) Grading b) Staging (FIGO / TNM) [falls bekannt]</p>	<p>Es sollte heißen: 6) Endgültiger histologischer Befund a) Bei CIN3/AIS incl. R-Status b) Bei Karzinomen incl. Grading und Staging CIN-Graduierung erfolgt mit arabischen Ziffern (WHO), also CIN1,2,3.</p>
<p>(S. 51) <b>Datenabgleich mit klinischen Krebsregistern</b> 4. CIN III / CIS/ AIS</p>	<p>CIN3 umfasst schwere Dysplasie und CIS, deshalb keine Extra-Nennung des CIS!</p>

Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V

DGZ Sekretariat, Burgunderstr.1, 79014 Freiburg

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung Methodenbewertung & veranlasste Leistungen  
Frau Heike Blümel  
Wegelystraße 8  
10623 Berlin

Sekretariat:  
Burgunderstr. 1  
79104 Freiburg  
Tel: +49 (0)15112781206  
Fax: +49 (0) 761 36733  
info@d-g-z.de

Präsidentin  
Dr. med. Marianne Engels

Vizepräsidentin  
Dr. med. Katrin Marquardt

Designierter Präsident  
Prof. Dr. med. Henrik Griesser

Ständiger Schriftführer  
Prof. Dr. Dr. h.c. Nikolaus Freudenberg

Schatzmeister  
Dr. med. Jan de Jonge

2. Schriftführer  
Prof. Dr. med. Raimund Schäffer

**Stellungnahme  
Änderung der Richtlinie für organisierte  
Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL),  
besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung  
von Zervixkarzinomen und eine Änderung der  
Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

18. Mai 2018

Sehr geehrte Frau Blümel,

beiliegend finden Sie die Stellungnahme unserer Gesellschaft, die gemeinsam mit weiteren Fachgesellschaften und Berufsverbänden erarbeitet worden ist.


Mit freundlichen Grüßen

Für den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Zytologie



Dr. Katrin Marquardt

**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ)</li> <li>- Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland (AZÄD)</li> <li>- Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)</li> </ul> <p><b>In Übereinstimmung mit:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie (AG CPC)</li> <li>- Berufsverband zytologisch tätiger Akademiker Deutschlands (BEZAD)</li> <li>- Bundesverband Deutscher Pathologen (BDP)</li> </ul> <p>18.05.2018</p>	
<b>Änderungen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie</b>	
<b>Änderungen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme</b>	
	<p>Das organisierte Krebsfrüherkennungsprogramm darf erst starten, wenn alle Voraussetzungen auch für das Monitoring erfüllt sind. Dies schließt sämtliche organisatorische und technische Voraussetzungen für die Datenerfassung, Datenübermittlung und Datenauswertung aller beteiligten Leistungserbringer und Institutionen ein.</p>
<b>oKFE-RL § 2</b>	
<p>II. B. Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms</p> <p>A. Geltungsbereich, Ziele, Anspruchsvoraussetzungen und Inhalte</p>	<p>Ergänzt werden sollte:</p> <p>Sollten die Krebsregister eine Zunahme der Zervixkarzinom-Inzidenz feststellen, wird das neu eingeführte Zervixkarzinom-Screening sofort korrigiert bzw. das vorher gültige System des jährlichen zytologischen Screenings für alle Altersgruppen wieder eingeführt, um die weibliche Bevölkerung in Deutschland diesbezüglich vor Schaden zu bewahren.</p> <p>Die Ergänzung von KBV und PatV sollte aufgenommen werden.</p>
<b>oKFE-RL § 6</b>	
<p>(3) a. Für das kombinierte Primärscreening werden Abstriche für eine zytologische Untersuchung und einen HPV-Test abgenommen</p>	<p>Für die zytologische Untersuchung ist die Qualität der gewonnenen Zellen entscheidend. Um die Zellausbeute, insbesondere den Erhaltungszustand der Zellen optimal zu gestalten und Blutbeimengungen zu vermeiden/gering zu halten, muss der Abstrich für die Zytologie zuerst entnommen werden. Die Einhaltung dieser Reihenfolge - zuerst Abstrich für die Zytologie und dann für den HPV-Test - ist essentiell. Das Ergebnis des HPV-Testes ist bei nachfolgender Entnahme nicht gefährdet.</p> <p>Deshalb sollte es heißen:</p> <p>(3) a. Für das kombinierte Primärscreening werden Abstriche für eine zytologische Untersuchung und einen HPV-Test abgenommen (in dieser Reihenfolge!) und zur synoptischen Begutachtung an eine Zytologie-Einrichtung gesandt.</p>

(3) „Das kombinierte Primärscreening ist unauffällig, ...	Zustimmung zur KBV-Position.
<b>oKFE-RL § 7</b>	
(5) a. zur Gruppe II-a	Der Position der KBV wird zugestimmt. Definitionsgemäß ist das Risiko bei Gruppe II-a größer als bei Gruppe I. Deshalb kann die Münchner Nomenklatur III nicht beliebig (von GKV-Seite) außer Kraft gesetzt werden.
(5) b. „[...] die Abklärung der Befunde II-e, III-e, III-x ist nicht Gegenstand dieser Richtlinie“	Der Satz sollte um die Gruppen V-e und V-x ergänzt werden.
(6) und (7) Abklärungsalgorithmus für das Primärscreening	Bevor auf Einzelheiten eingegangen wird, ist hinsichtlich der GKV-Vorschläge eine grundsätzliche Aussage zu treffen. Entgegen der in den Tragenden Gründen (2.4.2., S.8) festgestellten Notwendigkeit, auffällige Screening-Befunde risikoorientiert nach der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer CIN3+ abzuklären, würden die GKV-Vorschläge eine Überdiagnostik von bisher nicht bekanntem Ausmaß erwarten lassen. Grundlage für die GKV-Vorschläge ist die 2017 von der DGGG publizierte S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms. Aus dieser Leitlinie ist ersichtlich, dass für die dort ausgesprochenen Empfehlungen keine Evidenz vorliegt und lediglich Expertenmeinungen herangezogen werden konnten. Bemerkenswerterweise unterscheiden sich diese Expertenmeinungen vom ebenfalls 2017 veröffentlichten Abklärungsalgorithmus der sog. Ad-hoc-Kommission der DGGG und des Berufsverbandes der Frauenärzte. Allein diese Tatsache sollte genügen, die im GKV-SV-Vorschlag aus der S3-Leitlinie übernommenen Strategien abzulehnen, um Tausenden Frauen mit Niedrigrisiko-Befunden unnötige Abklärungsmaßnahmen zu ersparen.

<p>(6) Abklärungsalgorithmus für das Primärscreening mittels Zytologie</p> <p>a. Gruppen II-p, II-g, IIID1</p>	<p>In die Richtlinie sollte die KBV-Position aufgenommen werden. Dabei genügt nach einer Gruppe II-p/II-g bereits ein einmaliger unauffälliger zytologischer Kontrollbefund für die Rückkehr ins Screening.</p> <p>Nach Gruppe IIID1 sollten, wie von der KBV vorgesehen, vor der Rückkehr ins Screening zwei Befunde der Gruppe II-a vorliegen.</p> <p>Zur GKV-Position:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ein HPV-Test zur „Abklärung“ der Gruppe IIID1 ist nicht indiziert, da mehr als 80 % aller IIID1-Fälle HPV-positiv sind.</li> <li>2. Eine Kolposkopie beim erstmaligen IIID1-Befund ebenso wie beim erstmaligen II-p-Befund entspricht wegen des sehr geringen Risikos einer Überdiagnostik</li> </ol>
<p>b. Ein Befund der Gruppe III-p oder III-g soll innerhalb von 3 Monaten durch eine Kolposkopie abgeklärt werden.</p>	<p>Dies wird für die Gruppe III-g unterstützt.</p> <p>Für die Gruppe III-p ist (sofern kein Karzinomverdacht besteht, sondern lediglich eine CIN2/3 erwogen wird) zunächst eine Kontrollzytologie innerhalb von 3 Monaten adäquat.</p>
<p>c.</p>	<p>Für die Gruppen IIID2, IV und V wird der KBV-Position zugestimmt. Frühzeitige Abklärung bei Frauen über 35 bei abgeschlossener Familienplanung und in diesem Alter zunehmend auftretender T3-Transformationszone ist sinnvoll. Die von der GKV geforderte unmittelbare Kolposkopie beim ersten IIID2-Befund entspricht einer Überdiagnostik.</p>
<p>(6) d. Bei einem Zytologiebefund der Gruppen IV oder V soll eine Abklärungskolposkopie zur histologischen Untersuchung erfolgen.</p>	<p>KBV-Position wird unterstützt.</p> <p>Formulierung besser: Bei einem Zytologiebefund der Gruppen IV oder V soll eine Abklärungskolposkopie ggf. mit Gewebsentnahme zur histologischen Untersuchung erfolgen.</p>
<p>(7) Abklärungsalgorithmus für das kombinierte Primärscreening mittels HPV-Test und Zytologie:</p>	<p>Bei HPV-positiven II-p-/II-g/IIID1-Befunden</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Entspricht der GKV-Vorschlag einer Überdiagnostik (s.o.) und ist deshalb abzulehnen.</li> <li>- Sollte im KBV-Vorschlag für IIID1 das Kontrollintervall von 12 auf 6 Monate verkürzt und nur eine Zytologie durchgeführt werden.</li> </ul>
<p>(7) f.</p>	<p>KBV-Position übernehmen.</p> <p>Formulierung besser: Bei einem Zytologiebefund der Gruppen IV oder V soll eine Abklärungskolposkopie ggf. mit Gewebsentnahme zur histologischen Untersuchung erfolgen.</p>

<p>KBV (8) a. Abklärungsalgorithmus für histologisch auffällige Befunde:</p>	<p>Die KBV-Position muss exakt übernommen werden. Sie ist eine wesentliche Voraussetzung für die erfolgreiche Programm-Evaluation hinsichtlich aller Prozesse und Ergebnisse des Programms. Wenn auf die Erfassung der Biopsie-Daten und der nachfolgenden Verlaufsbefunde verzichtet wird, ist ein effektives Monitoring ausgeschlossen.</p>
<p><b>oKFE-RL § 8</b></p>	
<p>2) c. Der HPV-Test darf nur von Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden</p>	<p>Ergänzt werden sollte, dass der HPV-Test auch von den Ärztinnen und Ärzten gleichgestellten Fachbiologen der Medizin „Histologie/ Zytologie“ durchgeführt werden darf.</p>
<p><b>oKFE-RL § 10</b></p>	
<p><b>3. Falsch positive Diagnosen</b> a) Wie häufig sind Abklärungsuntersuchungen unauffällig?</p> <p><b>5. Qualitätssicherung der HPV-Tests</b> a) Unterscheiden sich die verwendeten HPV-Tests beispielsweise hinsichtlich falsch positiver Befunde, falsch negativer Befunde und Detektionsraten?</p>	<p>Hier ist eine Definition unabdingbar: was sind „falsch positive Diagnosen“, wann ist eine Abklärungsuntersuchung unauffällig?</p> <p>Definition: Was soll ein falsch positiver HPV-Test sein? Bei ca. 96% aller positiven HPV-Teste findet sich keine therapiebedürftige Läsion, also wären das alles falsch positive Befunde?</p>
<p><b>oKFE-RL § 11</b></p>	
	<p>KBV-Position sollte übernommen werden</p>
<p><b>oKFE-RL § 12</b></p>	
	<p>KBV-Position sollte übernommen werden</p>
<p><b>oKFE-RL Anlage IV</b></p>	
<p>Muster altersspezifische Einladungen zum Programm zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs (S. 19) Da diese Kombinationsuntersuchung...  (S. 19) Wir helfen Ihnen gern bei der Suche einer Praxis in Ihrer Nähe.</p>	<p>Der KBV / PatV - Position folgen</p> <p>Eine „Vorauswahl“ von Arztpraxen durch GKV ist nicht zulässig!</p>



<p>(S. 19) Wenn Sie nicht an der Früherkennung teilnehmen möchten, entstehen Ihnen keinerlei Nachteile für Ihren Versicherungsschutz.</p>	<p>Satz streichen, da er zur Nicht-Teilnahme einlädt.</p>
<p><b>oKFE-RL Anlage VI A und B</b></p>	
<p>„PAP-Test“</p>	<p>Bitte <b>überall</b> durch „PAP-Abstrich“ ersetzen – die zytologische Untersuchung ist kein Test. Eine Doppelnennung in Klammern ist überflüssig, „PAP-Abstrich“ subsumiert die allseits bekannten Begriffe „PAP“ und „Abstrich“.</p>
<p>„Konisation“</p>	<p>Der historische Begriff „Konisation“, der die Exzision eines kegelförmigen Gewebstücks beschreibt, trifft heute nur noch selten zu (z. B. für Messerkonisationen bei endozervikal gelegenen Läsionen, insbesondere bei Adenocarcinoma in situ). Die heute durch LOOP oder Laser gewonnenen Operationspräparate entsprechen dem nicht, sodass auch international der Begriff „Konisation“ durch „Exzision“ ersetzt worden ist. Wir empfehlen, den historischen Begriff durch die heute übliche Bezeichnung Exzision zu ersetzen. (bitte auch in Anlage VII, Dokumentation Abklärungskolposkopie)</p>
<p>(S.25) <b>Was geschieht, wenn ich nicht teilnehme?</b></p>	<p>Absatz kontraproduktiv, da er die Nicht-Teilnahme fördert. Die wichtigste Maßnahme zur Senkung der Rest-Inzidenz wäre eine Motivation der Nicht-Teilnehmerinnen. Im IQWiG-Abschlussbericht spiegelt sich die nur mäßig motivierende Wirkung des Einladungsschreibens wider: "64 % bzw. 67 % der jungen Frauen und 59 % bzw. 60 % der älteren Frauen empfanden das Schreiben als zuratend." Das IQWiG konstatiert: "Eine explizite Aufforderung zum Screening widerspricht dem Ziel der informierten Entscheidung." Das mag stimmen, berechtigt aber nicht, die Frauen zu einer unregelmäßigen Teilnahme zu ermuntern. "Der Schutz ist dann fast ebenso gut, es kommt aber seltener zu auffälligen Befunden, die unnötig in Sorge versetzen. Zudem sinkt das Risiko für Überbehandlungen."</p>
<p>(S. 25) Auch Männer können sich mit HP-Viren anstecken und diese übertragen.</p>	<p>Der Sachverhalt lässt sich sicher besser ausdrücken.</p>
<p>Das Testergebnis erhält die Frauenarztpraxis meist innerhalb einer Woche.</p>	<p>Dieser Satz sollte gestrichen werden. Er bildet nicht das reale Procedere ab. Wenn bei pathologischen Befunden die abschließende Empfehlung an die Patientin erst nach Eingang sämtlicher Befunde beim veranlassenden Gynäkologen gegeben werden kann, ist die Frist von einer Woche nicht einzuhalten.</p>

<p>(S. 27) Eine leichte oder mittelgradige Dysplasie ist meist kein Grund zur Sorge. [...] die Veränderung meist auch wieder zurück – vor allem bei Frauen zwischen 20 und 30 Jahren.</p>	<p>Warum wird hier das Alter für rückbildungsfreudige Läsionen mit 30 begrenzt? Dafür gibt es keine Daten. Die HPV-Infektionsrate ist auch bei 30- bis 35-Jährigen noch sehr hoch und damit auch die Rate rückbildungsfähiger leichter und mittelgradiger Dysplasien. Auch irritiert die abweichend von der Eckpunkte-Regelung (Altersgrenze 35) ins Spiel gebrachte Altersangabe.</p>
<p>(S. 29) Welche Nachteile hat die Früherkennung? GKV-SV/PatV zusätzlich Hat es Nachteile, wenn man nicht jedes Jahr zur Früherkennung geht?</p>	<p>Diese Ergänzung ist nicht einzufügen, weil sie der geplanten oKFE-RL mit jährlicher Zytologie widerspricht.</p>
<p>(S. 29) Nach Hochrechnungen müssen • etwa 110 bis 120 von 1000 <b>nicht</b> gegen HPV geimpfte Frauen mit einer [...]“ • etwa 40 von 1000 gegen HPV geimpfte Frauen mit einer Konisation rechnen.</p>	<p>Diese Hochrechnungen sind unhaltbar und müssen aus dem Text und aus der abschließenden Tabelle entfernt werden, insbesondere, da sie verknüpft mit Aussagen zur Frühgeburtlichkeit abschreckend wirken. Die Hochrechnungen entsprechen Schätzungen von Ingrid Mühlhauser, die von jährlich 140.000 Konisationen in Deutschland spricht. Der BEK Arztreport 2012 geht von jährlich 21.500 Konisationen und insgesamt 43.000 Eingriffen aus. Hardy Müller vom WINEG der Techniker Krankenkasse hat 56.137 Konisationen pro Jahr errechnet. Betrachtet man die Zahlen ausgehend von der Rate abklärungsbedürftiger Zytologien (0,18 % Gruppe IVa bei 16 Millionen Abstrichen pro Jahr) so sind die Daten des BEK- Arztreports bzw. der TK plausibel.</p> <p>Für Deutschland als Einwanderungsland sollte der GBA den Auftrag zu einer Mehrsprachlichkeit der Informationsschriften (bzw. Verweis auf deren Verfügbarkeit im Internet) verbindlich feststellen.</p>
<p><b>oKFE-RL Anlage VII</b></p>	
<p>(S. 44) <b>7) GKV-SV/KBV/ 8) PatV</b> <b>Vorangegangene Untersuchung</b> i) zytologischer Befund nach MNK III</p>	<p>Der KBV Position wird zugestimmt.</p> <p>Bitte Münchner Nomenklatur III ausschreiben.</p>
<p>(S. 46) <b>Dokumentation Abklärungskolposkopie</b> 4) a) zytologischer Befund nach MNK III (letzter Befund vor der Kolposkopie)</p>	<p>ebenfalls</p>

<p>(S. 47) <b>Dokumentation Abklärungskolposkopie</b> 7) Ergebnis der Biopsie bzw. Kürettage (S. 49) <b>Dokumentation der Ergebnisse der operativen Eingriffe</b> 6) Endgültiger histologischer Befund</p>	<p>Die histologischen Ergebnisse dieser Abklärungs- bzw. Therapiemaßnahmen sind dem Zytologen in jedem Falle zu übermitteln, da dieser sie laut Qualitätssicherungsvereinbarung zur Erfüllung seiner Dokumentationspflicht für die Jahresstatistik unbedingt benötigt.</p>
<p>(S.49) <b>6) Endgültiger histologischer Befund</b> a) Grading b) Staging (FIGO / TNM) [falls bekannt]</p>	<p>Es sollte heißen: 6) Endgültiger histologischer Befund a) Bei CIN3/AIS incl. R-Status b) Bei Karzinomen incl. Grading und Staging CIN-Graduierung erfolgt mit arabischen Ziffern (WHO), also CIN1,2,3.</p>
<p>(S. 51) <b>Datenabgleich mit klinischen Krebsregistern</b> 4. CIN III / CIS/ AIS</p>	<p>CIN3 umfasst schwere Dysplasie und CIS, deshalb keine Extra-Nennung des CIS!</p>



**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

<b>Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG)</b>	
<b>15.05.2018</b>	
<b>Vorbemerkung</b> Die DKG begrüßt die Implementierung des organisierten Früherkennungsprogramms für Zervixkarzinom auf Basis des Krebsfrüherkennungs- registergesetzes (KFRG). Mit dem KFRG wurde ein erster Baustein des Nationales Krebsplans (NKP) in einen rechtlichen Rahmen überführt. Basierend auf diesen und weiteren Ergebnissen des NKP hat die DKG gemeinsam mit der Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie (AG CPC), der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) bereits 2014 ein Zertifizierungsverfahren für die Vorbeugung und Früherkennung von Zervixkarzinomen implementiert. Grundlage für die Arbeit und den Qualitätsnachweis dieser Dysplasie-Sprechstunden und -Einheiten ist die S3-Leitlinie für die Prävention des Zervixkarzinoms Die Dysplasie-Sprechstunden und -Einheiten haben funktionierende Schnittstellen zu den zertifizierten Gynäkologischen Krebszentren, so dass auch die Behandlung der invasiven Befunde qualitätsgesichert entsprechend der S3-Leitline Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom erfolgt. Damit wurde für die Tumorentität Zervixkarzinom im Sinne des NKP eine qualitätsgarantierende Betreuung der Frauen und Patientinnen entlang der gesamten Versorgungskette von der Primärprävention bis zur Nachsorge/Palliation flächendeckend und mit transparenten Ergebnissen realisiert. Wir freuen uns sehr, dass der Gemeinsame Bundesausschuss in seinem Beschlussvorhaben die Qualitätsvorgaben dieser bereits sehr gut arbeitenden Strukturen aufgreift und somit die unterschiedlichen Elemente des NKP sinnvoll miteinander verknüpft. Aus unserer Sicht ist es zusätzlich notwendig, dass für das Erreichen der Ziele des Krebsfrüherkennungsprogramms, nämlich der Senkung der Neuerkrankungsrate, der Mortalität und Morbidität, die kurative Behandlung der Vorstufen (Exzision) und die Betreuung der invasiven Zervixkarzinome selbstverständlich auch den hohen Anforderungen genügen müssen, die vorbildlich mit dem Früherkennungsprogramm realisiert werden. Aus diesem Grund beziehen wir uns in den nachfolgenden Änderungseingaben v.a. auf die Schnittstellen zwischen den ausgewiesenen Dysplasie-Sprechstunden, -Einheiten und Gynäkologischen Krebszentren.	
<b>Änderungen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 7</b>	
<b>Neu: Absatz 9</b> <b>Für die Abklärung histologisch auffälliger Befunde nach Absatz 8 gelten die Anforderungen an Struktur- und Prozessqualität gemäß §8</b>	Die kurative Versorgung der auffälligen prämaligen und malignen Befunde muss analog zu der Feststellung der Befunde mit entsprechender Expertise durchgeführt werden, um mögliche Komplikationen (v.a. Blutungen und Frühgeburten) der Therapie gering zu halten. Zudem erfordert die Prävention/Früherkennung des Zervixkarzinoms fundiertes Wissen über den Diagnostik- und Therapiealgorithmus der nicht zum Standardwissen gehört und eine klare Spezialisierung der Leistungserbringer und der Behandlungseinrichtung notwendig macht.
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 8</b>	

<p>Absatz 3, Nummer 3, lit b. Nachweis der erfolgreichen Teilnahme an einem Basiskolposkopiekurs von 8 Stunden und einem Fortgeschrittenenkurs von 14 Stunden <b>oder einer in Inhalt und Umfang gleichwertigen Qualifikation.</b></p>	<p>Die Prüfung, ob Inhalte und Umfang von verschiedenen Fortbildungsmaßnahmen gleichwertig sind, ist häufig sehr schwierig und ermöglicht und fördert vor allem ein Unterlaufen der Anforderung und damit der Qualität. Seit 2004 gibt es in Deutschland ein sehr gut etabliertes System für den Erwerb des Kolposkopiediploms, das über die wissenschaftliche Fachgesellschaft (AG CPC in der DGCG) entwickelt und durchgeführt wird. Die Anforderungen entsprechen den Anforderungen, die im Beschlussentwurf aufgeführt sind. Dieses durch die Fachgesellschaften und die Behandler getragene System zu destabilisieren, wäre ein deutlicher qualitativer Verlust und würde dem Ziel des Früherkennungsprogramms entgegenstehen.</p>
<p>Absatz 3, Nummer 3, lit d. <b>Ersatzlose Streichung</b></p>	<p>Die personengebundene qualitative und quantitative Qualifikation (b. und c.) kann nicht sicher über die „Tätigkeit“ in einer Einrichtung garantiert werden. Zum einen ist die Spezialisierung der Einrichtung nicht definiert und zum anderen kann die Ärztin oder der Arzt selbstverständlich andere Aufgaben (z.B. Ultraschall) innerhalb der Einrichtung wahrgenommen haben. Die Durchführung einer aussagekräftigen Abklärungskolposkopie setzt ohne Zweifel Kenntnisse der Theorie und eigenständig durchgeführte Umsetzung derselben in einer ausreichenden Anzahl von Fällen voraus. Insbesondere bei mikroinvasiven Läsionen und Frauen ohne Geburt ist diese Expertise nötig.</p>
<p>Absatz 3, Nummer 3, lit e, Satz 2. Statt der unter b-e genannten Kriterien kann auch <b>das Zertifikat Dysplasie-Sprechstunde/-Einheit der AGCPC, DGCG, AGO und DKG eine in Inhalt und Umfang gleichwertige Qualifikation nachgewiesen werden.</b></p>	<p>Die mit den Kriterien b-e geforderten Qualifikationen sind Inhalte der Zertifizierung als Dysplasie-Sprechstunde/-Einheit und werden im Rahmen der regelmäßig durchgeführten Audits überprüft. Somit können sinnvoll Synergien genutzt werden und ressourcenverwendende Doppelnachweise werden verhindert. Durch das Zurückgreifen auf bereits flächendeckend bestehende Strukturen können die noch zu bestimmenden Bürokratiekosten des Früherkennungsprogramms reduziert werden.</p>
<p>Absatz 3, Nummer 3, lit f. Nachweis mindestens einer Kooperationsvereinbarung <b>mit zwischen Gynäkologischer Dysplasie-Sprechstunde/-Einheit und einem gGynäkologischen Krebszentrum.</b></p>	<p>Um die Ziele des Krebsfrüherkennungsprogramms, nämlich die Senkung der Neuerkrankungsrate, der Mortalität und der Morbidität erreichen zu können, ist es unabdingbar, dass kurative Eingriffe (z.B. Exzision) bei histologisch festgestellten Vorstufen des Zervixkarzinoms mit entsprechender Expertise durchgeführt werden. Allein die Feststellung der Läsionen über den Pap/HPV-Test wird nicht ausreichen, um den potentiellen Gesamtnutzen des Früherkennungsprogramms zu erreichen. Auch die kurative Therapie der Vorstufen (Exzision) muss qualitätsgesichert erfolgen, um die Neuerkrankungsraten erfolgreich senken zu können. Aus diesem Grund regen wir an, dass, analog zu dem Darmkrebs-Früherkennungsprogramm, die Schnittstelle zu den kurativen Therapien der Vorstufen über die Kooperationsvereinbarung zwischen den Gynäkologischen</p>

	<p>Dysplasie-Sprechstunden/-Einheiten bzw. Krebszentren adressiert wird.</p> <p>Darüber hinaus unterstützen wir nachdrücklich den Nachweis einer Kooperationsvereinbarung mit einem Gynäkologischen Krebszentrum für die Betreuung und Behandlung der Patientinnen mit invasivem Zervixkarzinom.</p> <p>Aus Sicht der Patientin sollte der vom GKV-SV geforderten Kooperationsvereinbarung unbedingt der Vorzug gegeben werden vor der „dokumentierten Zusammenarbeit“. Für die Patientin mit Zervixdysplasie bzw. -karzinom haben wir die sehr glückliche Situation, dass sowohl die Diagnose als auch die Therapie der Erkrankungen in einem gemeinsamen Netzwerk durchgeführt werden kann, das die gesamte Versorgungskette umfasst. Die Kooperationsvereinbarung definiert im gegenseitigen Einverständnis der Leistungserbringer die Grundlagen der Zusammenarbeit z.B. in Tumorkonferenzen, bei der Dokumentation, für Fortbildungen oder ähnlichem. Damit ist eine positive Verbindlichkeit gewährleistet.</p>
--	---

## **Stellungnahme der GenID GmbH zum Beschluss zu einer zukünftigen Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) und eine Anpassung der KFE-RL im Zusammenhang mit dem Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen**

Die Infektion mit Humanpathogenen Papillomaviren (HPV) gelten heute als eine der in den Industriestaaten am häufigsten sexuell übertragenen Infektionserkrankungen. Die meisten dieser Infektionen verlaufen asymptomatisch und klingen spontan nach 1 – 3 Jahren ab. Bei etwa 20 % der Betroffenen allerdings persistieren die Humanpathogenen Papillomaviren in den Epithelzellen und können schwergradige Krebsvorstufen (Dysplasie, zervikale intraepitheliale Neoplasie, CIN) verursachen.

Ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms steht im Zusammenhang mit einer persistierenden HPV Infektion eines Genotypes (1). Bei 3 – 6 % der infizierten Frauen entwickelt sich nach durchschnittlich 15 Jahren ein Karzinom (2).

Es sind mehr als 200 verschiedene HPV-Typen beschrieben, die die Haut oder Schleimhäute infizieren können. Etwa 40 HPV - Typen (genital HPV-Typen) befallen vor allem Genitalbereich und After. Darunter fallen die als „high-risk (HR)“ bezeichneten HPV - Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 und 73. Sie sind assoziiert mit 94,5 % aller Gebärmutterhalskarzinome weltweit (3,4).

Die Weltgesundheitsorganisation WHO empfiehlt 2013 (5) das primäre HR – HPV - Screening wenn zytologische Untersuchungsprogramme nicht / schwer etabliert werden können. Dies löste unter anderem in Fachkreisen ein Paradigmen - Wechsel von Zytologie hin zur HPV- Diagnostik zur Prävention von Gebärmutterhalskrebs aus (6, 7, 8).

Die zytomorphologische Diagnostik ist durch eine hohe Zahl falsch-negativer Ergebnisse weniger sensitiv als der molekularbiologische Nachweis von HPV – HR Genotypen. Für ein HPV-Screening ist eine DNA-Diagnostik zu empfehlen, da die höhere Stabilität der DNA einen verlässlichen Nachweis auch über einen längeren Zeitraum ermöglicht. RNA-basierte Verfahren unterliegen der deutlich größeren Dynamik beim Umsatz dieses Markers im Milieu der Schleimhaut.

Durch eine Typisierung des Infektionsstammes kann zwischen einer persistierenden Infektion oder einer Neuinfektion differenziert werden. Neben der Information für den Patienten lassen sich auch epidemiologische Informationen wie ein Typenshift aufgrund von Impfung oder eine Korrelation zwischen HPV-Typ und Krebsverlauf ableiten.

**Literaturstellen:**

- (1) Schlecht, N.F., et al.,  
*Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia.*  
JAMA, 2001. **286**(24): p. 3106-3114.
- (2) Schneider, A., Hoyer, H., Dürst, M. (2001)  
*Bedeutung des Nachweises von humanen Papillomviren für die Vorsorge, Dt Ärztebl* 98: A2517-2521
- (3) Clifford, G., et al.,  
*Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases.*  
Vaccine, 2006. 24 Suppl 3: p. S3/26-34.
- (4) Clifford GM et al., (2005)  
Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 366(9490):991-8.
- (5) World Health Organization, WHO guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. 2013.
- (6) Agorastos, T., et al.,  
Primary screening for cervical cancer based on high-risk human papillomavirus (HPV) detection and HPV 16 and HPV 18 genotyping, in comparison to cytology. *PLoS One*, 2015. 10(3): p. e0119755.
- (7) Snijders P.J., van den Brule A.J., Meijer C.J. (2003)  
The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity, *J Pathol.* 201:1-6.
- (8) Cox T., Cuzick J. (2006)  
HPV DNA testing in cervical cancer screening: from evidence to policies  
*Gynecol Oncol.* 103(1):8-11.





**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

<b>Genome Identification Diagnostics GmbH (GenID)</b>	
<b>18. Mai 2018</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b> Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu.  Bitte machen Sie kenntlich, auf welchen Absatz innerhalb eines Paragraphen Ihre Stellungnahme bzw. Ihr Änderungsvorschlag Bezug nimmt.  Bitte machen Sie kenntlich, auf welche Position Sie sich beziehen, sofern mehrere Positionen zu einer Änderung bestehen.  Vielen Dank.	<b>Stellungnahme zu 2.5.2 HPV Test</b>  Ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms steht im Zusammenhang mit einer <b>persistierenden</b> HPV Infektion eines Genotypes. Bei 3 – 6 % der infizierten Frauen entwickelt sich nach durchschnittlich 15 Jahren ein Karzinom.  Die zytomorphologische Diagnostik ist durch eine hohe Zahl falsch-negativer Ergebnisse weniger sensitiv als der molekularbiologische Nachweis von HPV – HR Genotypen.  Für ein HPV-Screening ist eine <b>DNA-Diagnostik</b> zu empfehlen, da die höhere Stabilität der DNA einen verlässlichen Nachweis auch über einen längeren Zeitraum ermöglicht. RNA-basierte Verfahren unterliegen der deutlich größeren Dynamik beim Umsatz dieses Markers im Milieu der Schleimhaut.  Durch eine <b>Typisierung</b> des Infektionsstammes kann zwischen einer persistierenden Infektion oder einer Neuinfektion differenziert werden. Neben der Information für den Patienten lassen sich auch epidemiologische Informationen wie ein Typenshift aufgrund von Impfung oder eine Korrelation zwischen HPV-Typ und Krebsverlauf ableiten.



**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

<b>Gesellschaft für Virologie (GfV)</b>	
<b>18.05.2018</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b> Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu.  Bitte machen Sie kenntlich, auf welchen Absatz innerhalb eines Paragraphen Ihre Stellungnahme bzw. Ihr Änderungsvorschlag Bezug nimmt.  Bitte machen Sie kenntlich, auf welche Position Sie sich beziehen, sofern mehrere Positionen zu einer Änderung bestehen.  Vielen Dank.	<b>Begründung</b> Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Änderungen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 1</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 5</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 6</b>	

<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 7</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 8</b>	
<b>Änderungen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme</b>	
<b>oKFE-RL § 1</b>	
<b>oKFE-RL § 2</b>	
<b>oKFE-RL § 3</b>	
<p>Der zytologische Abstrich sollte nicht unter 25 Jahren erfolgen</p> <p style="color: blue;">Konsens: 2/4 2 Enthaltungen (UW, SS)</p>	<p>S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms, AWMF Nr. 015/027OL, Seite 76, Statement 8.1 und 8.2.</p>
<b>oKFE-RL § 4</b>	
<b>oKFE-RL § 5</b>	
<p>Es ist kein Call-Recall System zur Einladung geplant. Wie wird sichergestellt, dass die Teilnehmerate mind. 80% beträgt? Es sollte bei Nichterscheinen zur KFE mindestens ein Recall (auch telefonisch) erfolgen (in Analogie zum Brustkrebs-screening)</p> <p style="color: blue;">Konsens: 4/4</p>	
<b>oKFE-RL § 6</b>	
<b>oKFE-RL § 7</b>	

### oKFE-RL § 8

Der Vorschlag der KBV/PatV das Dünnschichtverfahren in der Zytologie zuzulassen wird unterstützt. Die publizierte Evidenz attestiert der Dünnschichtzytologie keine Überlegenheit in der Sensitivität gegenüber der konventionellen Zytologie, jedoch wird die Rate von nicht-auswertbaren Abstrichen gesenkt. Aus der gleichen Probe können neben der Zytologie und dem HPV-Test noch weitere Parameter, wie HPV-Genotyp, sowie Biomarker wie p16/Ki67 bestimmt werden.

Bei Ko-Testung mit konventioneller Zytologie wird die Abstrichbürste nach Herstellung des Zytologie-Präparates in das für den jeweiligen HPV-Test kompatible Proben-transportmedium platziert und nach Angaben des HPV-Test Herstellers weiter prozessiert.

Bei Ko-Testung mit Dünnschicht-Zytologie wird nach Herstellung des Dünnschicht-Zytologie-Präparates der HPV-Test aus dem verbliebenen Probenvolumen durchgeführt. Der HPV-Test muss mit dem verwendeten Probenmedium kompatibel sein.

**Begründung:** Nur die Probenentnahmeverfahren, die in den drei in der S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms (AWMF Nr. 015/027OL, Abschnitt 7.3, S. 70) aufgeführten kontrollierten Studien mit Ko-Testung verwendet wurden, sind genügend validiert. Die NTCC- und die Artistic-Studie nutzten das gleiche Verfahren: 1 Abstrich in ThinPrep/PreservCyt, davon wurde zuerst das Dünnschicht-Zytologie-Präparat hergestellt und aus dem Restvolumen wurde danach der HPV-DNA Test (HC2) durchgeführt (Ronco et al. JNCI 98 (11), 765-74; Kitchener et al. Lancet Oncology 10, 672-82, 2009). Die POBASCAM-Studie benutzte auch nur einen Abstrich, aber mit konventioneller Zytologie. Nach dem Herstellen des konventionellen Zytologie-Präparates wurde die Bürste mit dem verbliebenen Rest des Abstriches in das Transportmedium für den HPV-DNA Test (GP5+6+ PCR-EIA) platziert (Bulkmans et al. Int. J. Cancer 110. 94-101, 2004).

Konsens: 4/4

Wir schließen uns dem Vorschlag der KBV in großen Teilen an.

DNA- und RNA-basierte HPV-Tests dürfen nur verwendet werden, wenn die Testverfahren eine klinische Sensitivität von mindestens 90% und eine klinische Spezifität von mindestens 98% (95% CI > 0.90-0.98) im Vergleich zu den etablierten Testverfahren HC2 oder GP5+/6+PCR (Gold-Standard) haben. Die Vergleichsstudien sollten in einer repräsentativen Anzahl von Abstrichen aus einer Routine-Screening Population von Frauen, die mindestens 30 Jahre alt sind und mindestens 60 Fälle mit Präkanzerosen (Zervikale Intraepitheliale Neoplasie Grad 2 und höher, CIN2+), sowie mindestens 800 Abstriche von histologisch unauffälligen Frauen enthalten, durchgeführt werden. Zusätzlich wird von dem neuen Testverfahren eine hohe intra- und inter- Labor Reproduzierbarkeit von mindestens 87% erwartet (Meijer et al., Int. J. Cancer 2009; 124(3):516–520). Der Test muss die 13 Hochrisiko-HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68 detektieren (S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms, AWMF Nr. 015/027OL, Empfehlung 7.1). Zu dem jeweiligen Verfahren muss mindestens eine Studie Follow-up Daten von mindestens 3 Jahren nach negativem Basistest mit einem vergleichbaren kumulativen Risiko für CIN2/3+ und einem NPV wie bei den oben genannten etablierten und validierten Tests aufweisen (Arbyn et al. Clin Microbiol Infect. 21(9):817-26, 2015). Zusätzlich sollten die Tests die Möglichkeit bieten, gleichzeitig oder sukzessive aus derselben Probe die beiden Höchstrisiko-Typen HPV16/18 nachzuweisen (S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms, AWMF Nr. 015/027OL, Empfehlung 10.11). Außerdem ist von dem Test zu fordern, dass der Anteil an positiven Testergebnissen in einer Screening-Population von zytologisch unauffälligen Frauen vergleichbar oder kleiner sein soll als die entsprechende Positivitätsrate nachgewiesen durch bereits etablierte HPV Testverfahren (S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms, AWMF Nr. 015/027OL, S. 59, Abschnitt 7.1). Eine höhere Positivitätsrate würde zu einer höheren Nachuntersuchungsrate der positiven Frauen führen und das Gesundheitssystem unnötig belasten.

HPV-Tests, welche diese Kriterien nicht erfüllen, sollten nicht im bevölkerungsbezogenen Screening angewendet werden. Dies gilt vor allem für (*in house*) HPV (PCR) Testverfahren, die weder qualitätsgesichert, unter standardisierten Bedingungen hergestellt werden oder weder klinisch validiert und qualitätsgeprüft sind, sowie keinen aus klinischen Studien definierten Schwellenwert für ein positives Testergebnis haben.

Alle HPV-Tests, welche die oben genannten Kriterien erfüllen, sollen streng nach Packungsbeilage und nach geprüften SOPs in Laboren, die nach DIN EN ISO 15189 oder einem gleichwertigen System akkreditiert bzw. zertifiziert sind, durchgeführt werden. Außerdem sollen geeignete Labor-interne und Labor-übergreifende Qualitätssicherungsmaßnahmen angewendet werden (S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms, AWMF Nr. 015/027OL, S. 60).

Konsens: 2/2

2 Nicht-Teilnahmen (TI, MP)

Das eingesetzte HPV-Testverfahren soll auf der Befundmitteilung benannt werden (S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms, AWMF Nr. 015/027OL, Empfehlung 7.2)

Konsens: 4/4

Seite 11, Punkt c: CE- um IVD-Kennzeichnung ergänzen, also IVD/CE-Kennzeichnung  
Begründung: Üblicher diagnostischer Standard.

Konsens: 4/4

Es sollte im Auftrag des GBA eine Liste von für das Screening geeigneten HPV-Testverfahren erstellt werden (z.B. durch das IQWiG), die halbjährlich aktualisiert wird und öffentlich zugänglich gemacht wird.

Konsens: 4/4

Wir schließen uns dem Vorschlag der KBV S.15 des Dokuments „Tragende Gründe“ Abb. 3 für den Abklärungsalgorithmus für das kombinierte Screening für Frauen ab 35 Jahren an, würden aber zusätzlich vorschlagen, dass für Frauen mit positivem HPV-Test und Befunden der Gruppe IIID1 eine zusätzliche HPV-Genotypisierung erfolgen und bei einem positiven Ergebnis für die Typen HPV16/18 eine direkte kolposkopische Abklärung erfolgen sollte (S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms, AWMF Nr. 015/027OL, Empfehlung 10.11).

Konsens: 4/4

<b>oKFE-RL § 9</b>	
Das eingesetzte HPV-Testverfahren soll dokumentiert werden.	
Konsens: 4/4	
<b>oKFE-RL § 10</b>	

<b>oKFE-RL § 11</b>	
<b>oKFE-RL § 12</b>	
<b>oKFE-RL Anlage IV</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V</b>	
<b>oKFE-RL Anlage VI A</b>	
<p>Seite 29 und 31: die Zahlenangabe zu den zu erwartenden Konisationen bei geimpften Frauen scheint sich auf den bi- bzw. quadri-valenten Impfstoff zu beziehen und sollte um aktuelle (niedrigere) Zahlen für den nonavalenten Impfstoff ergänzt werden.</p> <p><b>Konsens: 4/4</b></p> <p>Seite 29 und 31: die Zahlenangabe zu den zu erwartenden Gebärmutterhalskrebs-Erkrankungen bei geimpften Frauen scheint sich auf den bi- bzw. quadri-valenten Impfstoff zu beziehen und sollte um aktuelle (niedrigere) Zahlen für den nonavalenten Impfstoff ergänzt werden. Entsprechend sollte die Mortalitätsrate bei mit dem nonavalenten Impfstoff Geimpften ergänzt werden.</p> <p><b>Konsens: 4/4</b></p>	<p>Siehe Hartwig et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. <i>Infectious Agents and Cancer</i> (2017) 12:19, DOI 10.1186/s13027-017-0129-6 Gemäß Tabelle 3 des Artikels können durch den nonavalenten Impfstoff 82% der CIN2+ Läsionen verhindert werden.</p> <p>Siehe Hartwig et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. <i>Infectious Agents and Cancer</i> (2017) 12:19, DOI 10.1186/s13027-017-0129-6 Gemäß Tabellen 1 und 2 des Artikels können durch den nonavalenten Impfstoff 89% der Zervixkarzinome verhindert werden.</p>

<b>oKFE-RL Anlage VI B</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V II</b>	

**Interessenkonflikte:** siehe Anlagen (GBA-Formular)

UW: Ulrike Wieland (Uniklinik Köln)

SS: Sigrun Smola (Universitätsklinikum des Saarlandes)

MP: Michael Pawlita (DKFZ, Heidelberg)

TI: Thomas Iftner (Universitätsklinikum Tübingen)



**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

**Hologic Deutschland GmbH**

**18.05.2018**

**Vorbemerkung**

Nach dem Beschluss vom 12. April 2018 des G-BA (Unterausschuss Methodenbewertung) zum Stellungnahmeverfahren zu der Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und einer Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL) kann die Hologic Deutschland GmbH als Medizinproduktehersteller am Stellungnahmeverfahren teilnehmen. Hologic bedankt sich ausdrücklich für diese Gelegenheit. Mit Abgabe dieser Stellungnahme erklärt sich Hologic einverstanden, dass diese im Abschlussbericht wiedergegeben werden kann. Im Vorfeld zu den detaillierten Ausführungen kommentiert Hologic den Beschlussentwurf nachfolgend zunächst allgemein.

Grundsätzlich begrüßt Hologic den Beschlussentwurf und die Absicht des G-BA, die Beratungen zügig abzuschließen. Besonders hervorzuheben ist das zugrundeliegende Ziel der Früherkennung des Zervixkarzinoms, die Neuerkrankungsraten durch rechtzeitige Diagnose und Therapie von Krebsvorstufen zu senken. Daraus sollten sich alle weiteren Inhalte des Programmes ableiten.

Die grundlegende Intention des Gesetzgebers ist es, anhand der Methodenbewertung gemäß §§ 135 - 139 SGB V die Versorgungsqualität fortlaufend an den aktuellen Stand der Wissenschaft anzupassen, Patientinnen und Patienten erhalten demnach Anspruch auf medizinische Leistungen, sofern diese wirtschaftlich sind und über den entsprechenden Evidenznachweis verfügen. Vor diesem Hintergrund begrüßt Hologic das eingeleitete Stellungnahmeverfahren des Programms zur Früherkennung von Zervixkarzinomen.<sup>1</sup>

Hologic begrüßt ferner, dass der Richtlinienentwurf in den zentralen Paragrafen technologieunabhängig von „Zytologie“ spricht und es somit den Ärztinnen und Ärzten sowie den Patientinnen überlässt, welches Produkt sie für die zytologische Untersuchung wählen. Dennoch halten wir es aus Gründen der Rechtssicherheit für angezeigt, die Klarstellung von KBV und PatV in den Richtlinienbeschluss aufzunehmen, dass diese zytologische Untersuchung sowohl mittels konventioneller Zytologie als auch mittels Dünnschichtzytologie erfolgen kann. Wie wir später zeigen, ist dies nicht nur rechtssicher, sondern auch sachgerecht. Dabei handelt es sich um Methoden, die gleichwertig und zumindest in der Ko-Testung nahezu kostenidentisch sind – mit Anwendungsvorteilen für die Dünnschichtzytologie.

Hinsichtlich der HPV-Testung unterstützt Hologic die hohen Anforderungskriterien des GKV-SV für die Verwendung von validierten HPV-Tests. Gleichzeitig besteht Klärungsbedarf, dass die Anforderungskriterien grundsätzlich für alle Massenscreening-tauglichen HPV-Tests gelten sollten. Einen wichtigen Ausgangspunkt, um ein Screeningprogramm nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft zu entwickeln, stellt die S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ dar. Hologic verweist insbesondere auf diese Quelle als Grundlage des zukünftigen Screeningprogramms.

Ferner weist Hologic darauf hin, dass die Bezeichnung für die zytologische Untersuchung nicht einheitlich im Beschlussentwurf und den Anlagen verwendet wird. Neben „zytologische Untersuchung“ werden die Begriffe „Pap-Test“ / „Pap Abstrich“ benutzt. Dies könnte bei Gynäkologen und Patientinnen Missverständnisse verursachen. Die Begriffe können deswegen nicht synonym verwendet werden. Um eine einheitliche Bezeichnung zu gewährleisten, sollte analog zu §3, §6, § 8 etc. der oKFE-RL die Formulierung „zytologische Untersuchung“ verwendet werden.

Zusammengefasst ist Hologic der Auffassung, dass

- der vorgelegte Beschlusstext prinzipiell zu begrüßen ist,
- im Stellungnahmeverfahren und in der Anhörung die Gelegenheit genutzt werden sollte, die Begriffe und Kriterien von „zytologischer Untersuchung“ und „HPV-Test“ zu klären und in der finalen Fassung entsprechend anzupassen.

<sup>1</sup> Orłowski, Dr. Ulrich, Rau, Ferdinand, Wasem, Prof. Dr. Jürgen, Zipperer, Dr. Manfred (Hg.) (2016): SGB V, Gesetzliche Krankenversicherung, Kommentar.



Änderungsvorschläge in der Formulierung des Beschlusses sind „**fett**“ hervorgehoben.

Stellungnahme / Änderungsvorschlag	Begründung
<b>Änderungen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 1</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 5</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 6</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 7</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 8</b>	
<b>Änderungen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme</b>	
<b>oKFE-RL § 1</b>	
<b>oKFE-RL § 2</b>	
<b>oKFE-RL § 3</b>	
<b>oKFE-RL § 4</b>	
<b>oKFE-RL § 5</b>	
<b>oKFE-RL § 6</b>	
<p>Zu S.6 (3)</p> <p>(3) Kombiniertes Primärscreening ab dem Alter von 35 Jahren</p> <p><b>a. Für das kombinierte Primärscreening wird ein Abstrich für einen HPV-Test und eine zytologische Untersuchung entnommen, sofern eine Dünnschichtzytologie durchgeführt wird. Wird ein konventioneller Pap-Abstrich mit dem HPV-Test kombiniert, müssen zwei</b></p>	<p>Das kombinierte Primärscreening kann aus einem einzigen Abstrich erfolgen, sofern dieser mittels Dünnschichtzytologie (Liquid Based Cytology, LBC) durchgeführt wird. Nur die Dünnschichtzytologie ermöglicht die Entnahme von Material aus einem Abstrich. Eine Verwendung von verbleibendem Abstrichmaterial, das vorher für einen konventionellen Pap-Ausstrich (CC) verwendet wurde, für einen HPV-Test ist nicht zulässig. Hier bietet die Dünnschichtzytologie durch die Möglichkeit der gleichzeitigen HPV-Testung aus einer entnommenen Probe deutliche Anwendungsvorteile.</p> <p>Bei der zweckmäßigen Ausgestaltung der Kombinationsuntersuchung wird die zytologische Untersuchung mit der HPV-Testung simultan durchgeführt. Dabei kommt es darauf an, dass zytologische</p>

<p><b>Abstriche in der vorher genannten Reihenfolge entnommen werden.</b></p>	<p>Untersuchung und HPV-Test aus einer Probe entnommen werden können.  Wenn zwei Proben aus zwei nacheinander erfolgten Entnahmen in einer Sitzung genutzt werden, muss sichergestellt werden, dass zuerst die Entnahme für die klassische Zytologie vorgenommen wird und erst dann die Entnahme für den HPV-Test erfolgt.</p> <p>Eine detaillierte Begründung können Sie der Begründung zu oKFE-RL § 8 unter C. organisatorische und Anwendungsvorteile in der Ko-Testung sowie der Anlage 1 entnehmen.</p> <p><b>S3-Leitlinie</b></p> <p>In der im Dezember 2017 veröffentlichten <b>S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms</b> äußert sich die Expertenkommission wie folgt:</p> <p><b>6.5 Konsensbasierte Empfehlung</b>  „Die Dünnschicht-Zytologie kann im Screening eingesetzt werden. Aus dem Probenmaterial für die Dünnschicht-Zytologie können Zusatztests ohne Wiedereinbestellung der Frau durchgeführt werden.“</p> <p><b>6.2.3. Zusammenfassung</b>  [...] „Überlegungen, die Dünnschichtzytologie im Primärscreening einzusetzen, beruhen auf zusätzlichen Vorteilen wie eine verbesserte Probenqualität, kürzere Mikroskopiedauer und die Möglichkeit, Zusatztests durchzuführen.“ [...]</p>
<p><b>oKFE-RL § 7</b></p>	
<p><b>oKFE-RL § 8</b></p>	
<p>Zu Seite 10 § 8 (1) a. befürworten wir die Übernahme der Ergänzung von KBV und PatV.</p>	<p>Seit der G-BA-Befassung mit der Dünnschichtzytologie (LBC) in 2006 hat sich die Evidenzlage zum Nutzen verbessert: es können nun Vorteile der Dünnschichtzytologie gegenüber der konventionellen Zytologie (CC) gezeigt werden. Gleichzeitig bietet die Dünnschichtzytologie durch die Möglichkeit der gleichzeitigen HPV-Testung aus einer Probe deutliche Anwendungsvorteile, die auch für die betroffene Frau zu weniger Belastungen führen können. Vor allem aber zeigt die ökonomische Analyse, dass die ursprüngliche Einschätzung des G-BA aus 2006 hinsichtlich der Wirtschaftlichkeit so nicht mehr aktuell ist. Die Kostenunterschiede im Vergleich zur konventionellen Zytologie haben sich für das Screening auf Gebärmutterhalskrebs deutlich verringert. Im Rahmen der Ko-Testung sind die Kosten von Dünnschichtzytologie und konventioneller Zytologie nahezu gleich.</p> <p>Dies begründen wir im Einzelnen wie folgt:</p> <p><b>A. S3-Leitlinie</b></p> <p>In der im Dezember 2017 veröffentlichten <b>S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms</b> äußert sich die Expertenkommission wie folgt:</p> <p><b>6.1. Qualitätsmerkmale eines guten zytologischen Abstrichs</b>  [...] „In der randomisierten Rhein-Saar Studie war Sensitivität der Dünnschichtzytologie im Vergleich zur konventionellen Zytologie statistisch signifikant höher (relative Sensitivität 2,74 (95% Konfidenzintervall 1,66-4,53) [Klug et al. IJC, 2013]. Da eine solche Überlegenheit der Dünnschichtzytologie in anderen aktuellen großen randomisierten Studien nicht gefunden wurde, könnte dies ein Hinweis auf eine weiterhin niedrige Qualität der opportunistischen Krebsfrüherkennung für das Zervixkarzinom in Deutschland sein.“</p>

#### **6.4 Evidenzbasiertes Statement**

„Es gibt keinen Beleg dafür, dass sich die Dünnschicht-Zytologie und der zytologische Standard-Abstrich hinsichtlich der Testgenauigkeit für CIN 2+ unterscheiden.“

#### **6.5 Konsensbasierte Empfehlung**

„Die Dünnschicht-Zytologie kann im Screening eingesetzt werden. Aus dem Probenmaterial für die Dünnschicht-Zytologie können Zusatztests ohne Wiedereinbestellung der Frau durchgeführt werden.“

#### **6.2.3. Zusammenfassung**

[...] „Überlegungen, die Dünnschichtzytologie im Primärscreening einzusetzen, beruhen auf zusätzlichen Vorteilen wie eine verbesserte Probenqualität, kürzere Mikroskopiedauer und die Möglichkeit, Zusatztests durchzuführen.“ [...]

### **B. Vergleichende wesentliche medizinische Evidenz der konventionellen Zytologie (CC) und der Dünnschicht-Zytologie (LBC):**

Neuere Studien auf hohem Evidenz-Level unterstützen die Überlegenheit der LBC hinsichtlich der diagnostischen Sensitivität. Gleiches gilt für die Zahl nicht auswertbaren Probenmaterials. Zudem konnte trotz der gesteigerten Sensitivität hinsichtlich der Spezifität kein klinisch relevanter Unterschied zwischen LBC und CC nachgewiesen werden.

Hervorzuheben ist bei der Beurteilung der Evidenzlage die Rhein-Saar-Studie. Sie ist nicht die erste randomisierte große Studie, die LBC und CC vergleicht, jedoch die erste Studie, die unter den Bedingungen der Routineversorgung des deutschen Gesundheitssystems durchgeführt wurde. Sie zeigt, dass die Sensitivität der LBC für die Detektion histologisch bestätigter Dysplasien aller Schweregrade erhöht ist. Die Resultate halten verschiedenen Sensitivitätsanalysen stand. Zudem konnte trotz der gesteigerten Sensitivität hinsichtlich der Spezifität kein klinisch relevanter Unterschied zwischen LBC und CC nachgewiesen werden.

Zielsetzung der Rhein-Saar-Studie war der Vergleich von LBC, entweder allein oder unter Einsatz von Computerassistenz (Computer-Assisted Imaging Technology, CAS) mit CC zur Detektion von histologisch bestätigten zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN). Die Haupt-Outcome-Parameter waren die Detektionsrate, die relative Sensitivität, die positiv prädiktiven Werte und relativ positiv prädiktive Werte im Vergleich von CC mit LBC ohne und mit CAS (Klug et al., 2013).

Bei der Rhein-Saar-Studie handelt es sich um eine cluster-randomisierte, multizentrische Studie, bei der die teilnehmenden Praxen wöchentlich in eine der beiden Methoden zur Aufbereitung der Abstriche (LBC oder CC) randomisiert wurden. Die Rhein-Saar-Studie wurde in 20 gynäkologischen Praxen in Rheinland-Pfalz und im Saarland durchgeführt. Die Region umfasst städtische und ländliche Gebiete. Mittels CC aufbereitete Abstriche wurden in neun verschiedenen Laboren analysiert, die routinemäßig mit den jeweiligen Praxen zusammenarbeiten.

Mittels LBC prozessierte Abstriche wurden in dem einzigen deutschen Labor ausgewertet, das bereits ausreichend Erfahrung mit der CAS-Auswertung von LBC-Proben hatte. Unterschiedliche Zytotechniker nahmen die Auslesung der LBC-Proben mit und ohne CAS vor und waren hinsichtlich der Resultate verblindet. Die Mehrzahl der Zytotechniker hatte Erfahrung mit mehr als 50.000 CC-Proben und mehr als 5.000 LBC-Proben. Alle auffälligen Objektträger wurden zusätzlich von einem Zytologen beurteilt.

In der Zytologie auffällige Frauen wurden zu einer Kolposkopie und Biopsieentnahme durch einen Experten in einem von drei Kolposkopiezentren eingeladen. Die Biopsien wurden durch zwei

verschiedene Pathologen an verschiedenen Institutionen beurteilt und im Fall von Diskrepanzen von zwei weiteren Pathologen an zwei weiteren Institutionen geprüft.

#### **Resultate der Rhein-Saar-Studie**

20.935 Patientinnen wurden randomisiert, davon verblieben 20.627 (97,9%) für die Per Protokoll Analyse. Die relative Sensitivität der LBC im Vergleich zur CC lag bei CIN2+ als Grenzwert bei 2,74 (95% Konfidenz-Intervall [CI] 1.66–4.53). Der positive prädiktive Wert von LBC und CC lagen bei CIN2+ bei 48% beziehungsweise 38%. Der relative positive prädiktive Wert unterschied sich nicht signifikant von 1. Eine Sensitivitätsanalyse, bei der alle Frauen solcher Praxen von der Analyse ausgeschlossen wurden, die niedrige Raten histologischen Follow-ups hatten, ergab eine etwas niedrigere relative Sensitivität im Vergleich, die mit einem Wert von 2,18 (LBC/CC, 95% CI 1.23–3.85) weiterhin signifikant ausfiel. Bei computerassistierter Beurteilung der mittels LBC aufbereiteten Proben ergab sich eine zusätzlich erhöhte Sensitivität, die sich jedoch nicht signifikant von der Sensitivität manuell beurteilter LBC unterschied. Daher verzichteten wir an dieser Stelle auf Details (Klug et al., 2013).

Eine Subgruppenanalyse mit Focus auf Frauen, die jünger als 30 Jahre alt waren, zeigte, dass die relative Sensitivität von LBC im Vergleich zur CC sogar höher lag, nämlich bei 3,22 (CI 95% 1,32-7,74; LSIL+ (LSIL-Low-grade squamous intraepithelial lesion) und CIN2+ Grenzwert) (Klug et al., 2013).

#### **Fazit Rhein-Saar-Studie**

Die Rhein-Saar-Studie zeigt, dass die Sensitivität der LBC für die Detektion histologisch bestätigter Dysplasien aller Schweregrade erhöht ist. Die Resultate halten verschiedenen Sensitivitätsanalysen stand.

Somit liegt mit der LBC ein sensitiveres Verfahren für die frühzeitige Detektion von Zellveränderungen bzw. Krebs und dessen zelluläre Vorstufen vor. Das bedeutet: weniger unentdeckte Zellveränderungen, weniger unbehandelte Frauen mit Krebs oder entsprechenden Vorstufen und somit tendenziell weniger Todesfälle oder kostenintensive Behandlungsfälle.

Bei der LBC gibt es zudem weniger nicht auswertbares Probenmaterial. Das bedeutet: Frauen müssen seltener erneut zur Probenentnahme einbestellt werden. Dies war beispielsweise für NICE ausschlaggebend, um für das NHS-System in England die LBC als bevorzugte Methode für die Aufbereitung von Abstrichen für die Zytologie für die Gebärmutterhalskrebsprophylaxe zu empfehlen.

#### **C. Organisatorische und Anwendungs-Vorteile in der Ko-Testung**

Bei der zweckmäßigen Ausgestaltung der Kombinationsuntersuchung wird die zytologische Untersuchung mit der HPV-Testung simultan durchgeführt. Dabei kommt es darauf an, dass zytologische Untersuchung und HPV-Test aus einer Probe entnommen werden können. Dies leistet nur die LBC:

Die Validierung und Zulassung der HPV-Tests und ihrer Entnahme- bzw. Transportsysteme, in deren Gebrauchsinformationen darauf eingegangen wird, setzt voraus, dass die Probe sofort - also ohne Zwischenschritt, wie für die konventionelle Zytologie notwendig - in das Transportmedium überführt wird. Die Nutzung einer für den HPV-Test bestimmten Abstrich-Probe für die konventionelle Zytologie wäre somit Off-Label-Use und steht jeglicher Validierung der in-vitro Diagnostika entgegen.

Wenn zwei Proben aus zwei nacheinander erfolgten Entnahmen in einer Sitzung genutzt werden, muss sichergestellt werden, dass zuerst die Entnahme für die klassische Zytologie vorgenommen wird und erst dann

die Entnahme für den HPV-Test erfolgt. Dieses Vorgehen könnte im Versorgungsalltag fehlerbehaftet sein und könnte daher zu einer potenziell signifikanten Verminderung der diagnostischen Aussage der zytologischen Präparate führen. Überdies sei auch herausgehoben, dass durch mehrfaches Probenentnehmen in einer Sitzung durch den mechanischen Stress an der Schleimhaut vermehrt Blutungen auftreten können.

Außerdem gibt es Hinweise, dass der Nukleinsäuregehalt einer zweiten Probe niedriger ist. In diesem Szenario bestünde also das Risiko, den Nutzen des HPV-Tests nicht voll auszuschöpfen.

Eine detaillierte Darstellung zu den organisatorischen und Anwendungsvorteilen, welche die in der S3-Leitlinie empfohlenen HPV-Testsysteme und die dafür erforderlichen Entnahme- und Transportsysteme berücksichtigt, finden Sie in Anlage 1.

Die LBC bietet auch unabhängig von der Kombinationsuntersuchung praktische Vorteile. Auch Frauen im Alter von 20-35 Lebensjahr können davon profitieren: Nach positivem Befund in der Zytologie, kann bei Anwendung von LBC aus derselben Probe ein HPV-Test vorgenommen werden. Diese Möglichkeit zieht eine geringere psychische Belastung für die Frauen nach sich, da sie nicht erneut mit einer Wartezeit einbestellt werden müssen. Zusätzlich werden bei den Gynäkologen und den Laboren weniger Ressourcen benötigt. Der gesamte Ablauf von Früherkennung und Triage wird gestrafft.

#### **D. Wirtschaftlichkeit der Verwendung der LBC in der Kombinationsuntersuchung**

Die Wirtschaftlichkeit ist gegenüber der Annahme zum Zeitpunkt des G-BA-Beschlusses von 2006 deutlich verbessert. Während man damals in der reinen Kostenbetrachtung der Untersuchung noch von höheren Kosten der LBC in der Größenordnung von bis zu 11 Euro im Vergleich zur CC ausging, können heute durchschnittliche Mehrkosten von unter 3 Euro angenommen werden.

In der Ko-Testung (Zytologie plus HPV-Test) geht Hologic von nahezu identischen Kosten beim Einsatz von LBC oder CC aus. Nach unseren Berechnungen liegen die durchschnittlichen Mehrkosten hier nur bei 0,50 Euro. Denn den höheren Labor-Kosten der LBC stehen Einsparungen gegenüber, die sich insbesondere darin begründen, dass bei der LBC/HPV-Test-Kombination sicher aus einer Entnahmeprobe gearbeitet werden kann – was bei der Kombination von CC und HPV-Test aus methodischen Gründen nicht gegeben ist (wir verweisen an dieser Stelle auf dem Abschnitt zum Thema organisatorische und Anwendungsvorteile sowie die Anlage 1). Im Einzelnen ist dabei zu beachten:

In der Anwendung der Liquid Based Cytology (LBC) zur zytologischen Untersuchung von Zervixmaterial werden die mit einer Bürste oder einem Spatel entnommenen Zellen in einem Probentransportmedium (z.B.: Hologic ThinPrep® Pap Test PreservCyt® Solution), welches die Zellen konserviert und von Verunreinigungen wie Blut, Schleim oder Entzündungszellen befreit, ausgewaschen. Diese Probe mit Zellen des Gebärmutterhalses in Lösung wird vom Frauenarzt an das Labor geliefert und dort in einem Dünnschichtverfahren (z.B.: ThinPrep®) kontrolliert auf einen Objektträger zur Zell-Färbung und Analyse übertragen.

In der konventionellen Zytologie (CC) hingegen werden die Zellen, welche der Frauenarzt entnommen hat, direkt auf einen Objektträger ausgestrichen, in Fixierlösung überführt oder Spray-fixiert und dann an das Labor zur Zell-Färbung und Analyse versendet.

Es ist wichtig, sich bewusst zu machen, dass bei der geplanten Ko-Testung für Frauen ab 35 Jahren in jedem Fall eine Zellprobe in einer Lagerungslösung für die HPV-Testung entnommen und an Labore übermittelt werden muss, da nur so Material für den

	<p>molekularbiologischen Test auf HPV-Infektionen zur Verfügung gestellt werden kann (vergleiche hierzu auch Organisatorische und Anwendungs-Vorteile vorheriger Abschnitt und Anlage 1).</p> <p>Die zu erwartenden mittleren Mehrkosten der LBC im Rahmen der Ko-Testung durch das unterschiedliche methodische Vorgehen im Vergleich zur CC ergeben sich somit nur aus der Notwendigkeit der Nutzung eines Filters zur kontrollierten Überführung (Prozessierung) der Zellen auf einen Objektträger (+0,80 EUR), welcher jedoch den Einsparungen des Bürsten- oder Spatelverbrauchs beim Gynäkologen (-0,30 EUR) gegenübersteht (siehe dazu Anlage 2).</p> <p>Im Mittel könnten somit aufgrund des notwendigen Einmalmaterials Mehrkosten von 0,50 EUR pro LBC im Vergleich zur CC im Rahmen der geplanten dreijährlichen Ko-Testung angenommen werden. (Vergleiche: Anlage 2 – Gegenüberstellung der Zytologie-relevanten Materialkosten der Ko-Testung durchgeführt mit CC im Vergleich zur Ko-Testung durchgeführt mit LBC)</p> <p>Nicht einbezogen wurden die Arbeitszeitkosten der Spekulumseinstellung mit einfacher Probenentnahme (LBC) bzw. zweifacher Probenentnahme mit Zellausstrich und Präparate-Fixierung (CC) plus HPV-Test beim Gynäkologen. Ebenso sind nicht einbezogen die automatisierte Probenaufarbeitung im Labor, Kosten für die Anschaffung und Wartung der Laborinstrumentation (LBC-Prozessoren), sowie die bei beiden zytologischen Untersuchungsmethoden einheitlich notwendige Färbung nach Papanicolaou, sowie das Mikroskopieren und die Beurteilung und Dokumentation der Probenergebnisse. Da diese Effekte (Arbeitskosten versus Sachkosten) für die Methoden gegenläufig sind, gehen wir in der Summe von keinen relevanten Effekten dieser Kostenunterschiede aus.</p> <p><b>E. Qualitätssicherungsmaßnahmen</b></p> <p>Für zytologische Untersuchungen im Rahmen des Primärscreenings und in der Abklärungsdiagnostik gilt die <b>Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen</b> nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri (Stand 01.01.2015). Dem zugrunde liegt die gesetzgeberische Intention, die bestmögliche Versorgungsqualität orientiert am aktuellen Stand der Wissenschaft herzustellen. In diesem Sinne wird heute sowohl im Rahmen der Empfängnisregelung als auch im Rahmen der kurativen Versorgung die Dünnschichtzytologie bereits eingesetzt und erstattet. In der Vereinbarung von KBV und GKV-Spitzenverband heißt es:</p> <p>„Die Vereinbarung regelt die fachlichen, räumlichen, apparativen und organisatorischen Voraussetzungen für die Ausführung und Abrechnung der präventiven zytologischen Untersuchungsleistung gemäß Krebsfrüherkennungs-Richtlinien, der zytologischen Untersuchung im Rahmen der Empfängnisregelung und der kurativen zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri in der vertragsärztlichen Versorgung.“</p>
<p>Zu S.10/11 § 8 (2) befürworten wir die Festlegung der Validierungskriterien für HPV-Tests von GKV-SV und KBV mit der Ergänzung, dass „RNA-basiert“ mit aufgenommen wird und schlagen folgende kombinierte Formulierung vor:</p> <p>(2) Anforderungen für den HPV-Test Für das Primärscreening und die Abklärungsdiagnostik dürfen nur folgende</p>	<p>In der vom GKV-SV angegebenen Übersichtspublikation von M. Arbyn et al. 2015 werden diejenigen validierten HPV-Tests aufgeführt, die definierte Kriterien für die Eignung zum Einsatz im primären Zervixkarzinom-Screening erfüllen, darunter auch ein mRNA-basierter HPV-Test. Dieser wird auch 2017 in einer Stellungnahme von der Gesellschaft für Virologie e.V., in der gefordert wird, für das geplante Massen-Screening nur Testverfahren einzusetzen, deren Nutzen und Sicherheit in klinischen Studien nachgewiesen sind, aufgeführt. Schließlich finden sich die definierten Validierungskriterien für DNA- und RNA-basierte HPV-Tests im Screening auch in der Ende 2017</p>

Hochrisiko-HPV-Tests verwendet werden:

a. **HPV-Tests**, die in mindestens einer randomisiert kontrollierten Studie mit mindestens 3-Jahresintervall einen Nutzen im Vergleich zu einem Zytologie-basierten Screening hinsichtlich der Reduktion der Inzidenz von CIN2+ in einer Screening-Population zeigen konnten

oder

b. **DNA- oder RNA-basierte HPV-Tests, die in mindestens einer prospektiven Studie mit mindestens 3 Jahren Follow-up zeigen, dass die kumulative Inzidenz von CIN3+ nach einem negativen Baseline Test ähnlich eines etablierten und validierten HPV-Tests ist**

und

**die mindestens 90% der Sensitivität für CIN2+ eines etablierten und validierten HPV-Tests und mindestens 98% der Spezifität für CIN2+ bei Frauen ab einem Alter von 30 Jahren haben.**

Alle HPV-Tests müssen darüber hinaus folgende Kriterien erfüllen:

a. mindestens Detektion der Hochrisiko-HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68,

b. die Inter- und Intra-Labor-Reproduzierbarkeit muss mindestens 87% betragen.

c. CE-Kennzeichnung.

erschienen S3 Leitlinie „Prävention Zervixkarzinom“ wieder. Auch hier ist der oben angeführte mRNA-basierte HPV-Test gelistet.

Dies begründen wir im Einzelnen wie folgt:

#### **A. S3-Leitlinie**

In der im Dezember 2017 veröffentlichten **S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms** äußert sich die Expertenkommission wie folgt:

##### **7.1 Konsensbasierte Empfehlung**

„Es sollen nur HPV Testverfahren angewendet werden, die alle folgenden Kriterien erfüllen (nach Meijer et al. und Stoler et al.):

1. Detektion der Hochrisiko-HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68
2. Mindestens 90% der Sensitivität eines etablierten und validierten HPV-Tests für CIN2+
3. Mindestens 98% Spezifität eines etablierten und validierten HPV-Tests für CIN2+. Der Anteil positiver Testergebnisse in zytologisch negativen Frauen einer Screeningpopulation soll nicht größer sein als der von validierten und etablierten HPV-Tests.“

„Die Inter und Intra-Labor Reproduzierbarkeit (durchgeführt von verschiedenen Personen und auf unterschiedlichen Geräten) sollte mindestens 90% betragen.“

[...] „Da in der neuen KFU-RL für das Zervixkarzinom verlängerte Screening-Intervalle im Vergleich zu den bisherigen 1-jährigen Intervallen für Frauen ab 35 Jahren vorgesehen sind sollen alle HPV-Testverfahren nachgewiesenermaßen die oben genannten Kriterien in prospektiven Studien mit mindestens 3-jähriger Nachbeobachtungszeit für den Endpunkt CIN2+ erfüllen.“

#### **B. Stellungnahme der Gesellschaft für Virologie e.V.**

In der am 09. Juni 2017 veröffentlichten **Stellungnahme der Gesellschaft für Virologie e.V.** fordert die Fachgesellschaft, für das geplante Massen-Screening nur Testverfahren einzusetzen, deren Nutzen und Sicherheit in klinischen Studien nachgewiesen sind.

[...] „Lediglich ein Verfahren ist in der Lage, die virale Aktivität durch den Nachweis der Transkripte für die viralen Onkogene E6 und E7 für alle Hochrisiko Typen als Gruppen-Test nachzuweisen.“ (*Anmerkung: Aptima HPV Assay, Hologic*)

[...] „Naturgemäß sollte ein Test, der die Aktivität der viralen Onkogene direkt nachweisen kann, spezifischer sein als Tests für den bloßen Nachweis der HPV-DNA, die in Form von viralen Partikeln auch außerhalb einer infizierten Zelle vorliegen kann und daher nicht notwendigerweise eine Präkanzerose anzeigt. In der Tat zeigen publizierte Arbeiten eine zum Goldstandard vergleichbare Sensitivität dieser Nachweisverfahren gekoppelt mit einer signifikant erhöhten Spezifität, die somit zu einer erheblichen Reduktion (23%) der benötigten Nachfolgeuntersuchungen aufgrund eines positiven Testergebnisses führen würde (Haedicke & Iftner J. Clin. Virol. 2016; Iftner et al., J. Clin. Microbiol. 2015).“

[...] „Für drei DNA Tests, die auf dem Nachweis der genomischen Region für das Hauptkapsidprotein beruhen und den oben angesprochenen RNA Test für den Gruppennachweis der Hochrisiko-HPV Typen sind Daten aus prospektiven Studien über drei Jahre verfügbar, die eine vergleichbare Sicherheit wie der Goldstandard nahelegen (Poljak et al., J Clin Virol. 2016, Reid et al., Am. J. Clin. Pathol. 2015, Wright et al., Gynecol. Oncol. 2015) . Somit wären diese Tests für den Einsatz in dem neuen G-BA Zervixkarzinom Screening prinzipiell geeignet.“

	<p><b>C. Review Arbyn et al., CMI 2015: Which high-risk HPV assays fulfil criteria for use in primary cervical cancer screening?</b></p> <p>[...] “The similar relative sensitivity and superior specificity of APTIMA compared to HC2, observed in primary screening, is in agreement with the findings from a previous meta-analysis on its performance in triage of women with minor cytologic abnormalities.”</p> <p>[...] “It should be remarked that recently a low longitudinal risk of CIN3+ (&lt;0.3%) was demonstrated up to 3 years after a negative APTIMA test which was similar to the risk after a negative HC2 test. This means that screening at 3-year intervals after a negative APTIMA test could be considered acceptable.”</p> <p><b>D. Entscheidungen im Rahmen der Neuordnung der GOP 32820 EBM, April 2015</b></p> <p>Mit der Neuordnung der GOP 32820 EBM wurde die HPV mRNA-Testung im April 2015 in den Einheitlichen Bewertungsmaßstab zur HPV Triage aufgenommen:</p> <p><b>„DNA- und/oder mRNA-Nachweis</b> ausschließlich von High-Risk HPV Typen aus einem Zervix-/Vaginalmaterial mittels sequenzspezifischen Nachweises ggf. einschl. Aufbereitung und/oder Amplifikation nur bei einem Zervixzytologiebefund ab Gruppe III nach Münchner Nomenklatur III“.</p> <p>Dies ist auch von besonderer Bedeutung für oKFE-RL § 7 Abklärungsdiagnostik mit den entsprechenden Algorithmen für Frauen 20-34 Jahren und Frauen ≥35 Jahren (Ko-Testung).</p> <p>Es gibt vor diesem Hintergrund keine Begründung, mRNA-basierte Tests nicht analog einzubeziehen.</p>
<b>oKFE-RL § 9</b>	
<b>oKFE-RL § 10</b>	
<p>Zu S.15 § 10 2. e)</p> <p>2. Screening, Abklärungsdiagnostik und Detektionsraten</p> <p>e) Wie hoch ist die Follow-up-Rate bei einem hochgradigen <b>zytologischen Befund</b> oder HPV+/Zyto+ in einem definierten Zeitraum von 3, 6, 9, 12 Monaten?</p> <hr/> <p>Zu S.15 § 10 5. a), b)</p> <p>5. Qualitätssicherung <b>der zytologischen Untersuchung</b> und der HPV-Tests</p> <p><b>a) Unterscheiden sich die verwendeten zytologischen Verfahren (konventioneller Pap-Abstrich, dünnschichtzytologische</b></p>	<p>„Pap-Befund“ soll durch <i>zytologischen Befund</i> ersetzt werden.</p> <p>Um eine einheitliche Bezeichnung zu gewährleisten, sollte analog zu §3, §6, § 8, etc. sowie der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri (Stand 01.01.2015) allgemein die Formulierung <i>zytologische Untersuchung</i> bzw. <i>zytologischer Befund</i> verwendet werden.</p> <hr/> <p>Da laut § 8 die zytologische Untersuchung sowohl mittels konventioneller Abstrichmethode (Pap-Abstrich) als auch mittels Dünnschichtzytologie erfolgen kann, sollten – wie bei der HPV-Testung – auch hier unterschiedliche Qualitätsmerkmale definiert, dokumentiert und im Rahmen der Evaluierung ausgewertet werden.</p> <p>Zum Beispiel sollte detailliert dokumentiert werden wie im Falle der Verwendung von konventioneller Zytologie und HPV-Test die zweifache Abstrichentnahme erfolgt ist.</p>



<p><b>Verfahren) beispielsweise hinsichtlich falsch positiver Befunde, falsch negativer Befunde, Detektionsraten und Anteil qualitativ unzureichender Präparate?</b></p> <p>b) Unterscheiden sich die verwendeten HPV-Tests beispielsweise hinsichtlich falsch positiver Befunde, falsch negativer Befunde und Detektionsraten?</p>	
<b>oKFE-RL § 11</b>	
<b>oKFE-RL § 12</b>	
<b>oKFE-RL Anlage IV-VI B</b>	
<p>Zu S. 19 – S.41</p> <p><b>„Pap-Test“ / „Pap-Abstrich“ sollten generell durch „zytologische Untersuchung“ ersetzt werden.</b></p>	<p>Um eine einheitliche Bezeichnung zu gewährleisten und Missverständnisse zu vermeiden, sollte analog zu §3, §6, § 8, etc. dieses KFE-RL Entwurfs sowie der <i>Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri (Stand 01.01.2015)</i> allgemein die Formulierung <b>zytologische Untersuchung</b> verwendet werden.</p> <p>Die Begriffe „Pap-Test“ / „Pap-Abstrich“ erfüllen nicht die Vorgabe des G-BA-Beschlusses vom 15. September 2016, der von „zytologischer Untersuchung“ spricht.</p> <p>Die Worte „zytologische Untersuchung“ und „Pap-Test“ können nicht synonym verwendet werden. Dies muss einheitlich im gesamten Dokument angepasst werden.</p>
<b>oKFE-RL Anlage V</b>	
<b>oKFE-RL Anlage VI A</b>	
<b>oKFE-RL Anlage VI B</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V II</b>	
<p>Zu S. 50 5)</p> <p>Dokumentation Zytologie durch Labore (Primärscreening und Abklärung)</p> <p><b>5) Ergebnis zytologische Untersuchung</b></p> <p><b>a) Konventioneller Abstrich oder Dünnschichtzytologie (Produktname)</b></p> <p><b>b) Befund nach der Münchner Nomenklatur III</b></p>	<p>Analog der „Dokumentation HPV Test durch Labore“ (S.50) soll auch die zytologische Untersuchung spezifiziert und dokumentiert werden.</p>

## ANLAGE 1

### Organisatorische und Anwendungs-Vorteile

#### Darlegung der Vorteile im Rahmen der Ko-Testung bei Frauen

Aufgrund der vom G-BA laut den Eckpunkten für das zukünftige Zervixkarzinomscreening angekündigten Ko-Testung für Frauen ab 35 Jahren auf HPV-Infektionen sowie Zellveränderungen im Gebärmutterhals wird es in Zukunft notwendig sein, routinemäßig zelluläres Material des Zervix-Abstrichs für die molekularbiologische Detektion von HPV spezifischer mRNA oder DNA an Labore zu übermitteln.

Die Entnahme kann bei allen validierten und FDA-, bzw. CE-zertifizierten Verfahren, die in der aktuell vorliegenden S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) empfohlen werden – siehe nachstehende Tabelle 1 –, mittels einer Bürste oder Spatel erfolgen und in ein Transportgefäß mit Probentransportmedium überführt werden.

Wir möchten herausstellen, dass sämtliche Systeme zur Entnahme bzw. für den Transport des Materials für die HPV-Testung vorsehen, dass die Entnahmebürste- bzw. der Entnahmespatel unverzüglich in das Transportröhrchen zu überführen ist und keinesfalls die Außenseite des Transportröhrchens oder ein anderer Gegenstand berührt werden darf. Das Ausstreichen der Entnahmebürste über einen Objektträger für die konventionelle Zytologie ist damit ausgeschlossen und somit auch nicht validiert:

*Tab. 1: Übersicht der in der S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ (AWMF-Registernummer 015/027OL) empfohlenen HPV-Testverfahren, sowie kompatiblen Probentransportmedien und FDA, bzw. CE Zulassung der in vitro Diagnostika.*

Test	Kompatibles Probentransportmedium	FDA Clearance	CE Zertifizierung
<b>APTIMA HPV Assay (Hologic)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aptima Cervical Specimen Collection and Transport Kit</li> <li>• Cytoc ThinPrep® Pap test PreservCyt® Solution</li> <li>• (TriPath Imaging® SurePath® Preservative Fluid: nur bei Anwendung mit Tigris DTS oder Panther System)</li> </ul>	✓	✓
<b>Cervista™ HPV HR and Genfind™ DNA Extraction Kit (Hologic)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytoc ThinPrep® Pap test PreservCyt® Solution</li> <li>• TriPath Imaging® SurePath® Preservative Fluid</li> </ul>	✓	✓
<b>cobas HPV Test (Roche Diagnostics)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Roche cobas® PCR Cell Collection-Medium</li> <li>• Cytoc ThinPrep® Pap test PreservCyt® Solution</li> <li>• TriPath Imaging® SurePath® Preservative Fluid</li> </ul>	✓	✓
<b>Digene Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA Test (QIAGEN Gaithersburg, Inc.)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• digene Specimen Transport Medium™</li> <li>• Cytoc ThinPrep® Pap test PreservCyt® Solution</li> <li>• TriPath Imaging® SurePath® Preservative Fluid</li> </ul>	✓	✓
<b>Abbott RT Highrisk HPV Test</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytoc ThinPrep® Pap test PreservCyt® Solution</li> <li>• TriPath Imaging® SurePath® Preservative Fluid</li> <li>• Abbott Cerci-Collect Specimen Collection Kit</li> </ul>		
<b>BD Onclarity HPV Test</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytoc ThinPrep® Pap test PreservCyt® Solution</li> <li>• BD SurePath® Preservative Fluid</li> <li>• BD Onclarity HPV Cervical Brush Collection Kit,</li> </ul>		
<b>Papillocheck HPV Test</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cytoc ThinPrep® Pap test PreservCyt® Solution</li> <li>• TriPath Imaging® SurePath® Preservative Fluid</li> <li>• PapilloCheck® Collection Kit</li> <li>• digene Specimen Transport Medium™</li> </ul>		

Für das Produkt Aptima® HPV Cervical Specimen Collection and Transport (CSCT) Kit, welches für die zervikale Zellentnahme von Hologic empfohlen wird, werden in der deutschen Beschreibung deutlich die Ablaufschritte dargelegt. Hier ist keine Möglichkeit des Ausstreichens über einen Objektträger für einen konventionellen zytologischen Abstrich angedacht.

In der Dokumentation zum Produkt Aptima Unisex Swab Specimen Collection Kit for Endocervical and Male Urethral Swab Specimens, welches ebenso durch Hologic vertrieben wird und für die Probenentnahme aus der Zervix genutzt werden kann, ist noch einmal deutlicher herausgehoben, dass kein Zwischenschritt zwischen Abstrichentnahme und Überführung in das Probentransportmedium erlaubt ist *“Remove the cap from the swab specimen transport tube and immediately place the specimen collection swab into the transport tube.”*

Desgleichen widmen sich andere führende Hersteller von HPV-Testsystem diesem Detail und verweisen auf eine unmittelbare Überführung des Abstrichmaterials in das Probentransportmedium, so findet sich der Passus

*“6. Die Bürste vorsichtig herausziehen. Die Borsten nicht mit der Außenseite des Transportröhrchens oder einem anderen Gegenstand berühren.”*

in der Produktbeschreibung des Abbott Cervi-Collect Specimen Collection Kit (Kit zur Probenentnahme).

Ebenfalls geht BD in der aktuell gültigen Version ihrer Produktbeschreibung auf den Umstand ein und erläutert in der Produktbeschreibung zum Onclarity™ HPV Assay

*“2. Remove cap from the BD Onclarity HPV Cervical Brush Diluent tube and immediately place the brush into the bottom of the tube.”*

Gleichermaßen ist in der Produktbeschreibung des durch QIAGEN vertriebenen digene® HC2 DNA Collection Device ebenso eindeutig darauf hingewiesen, dass eine Berührung der Entnahmebürste mit anderen Gegenständen zu vermeiden ist:

*“Entfernen Sie die Bürste anschließend aus dem Kanal. Vermeiden Sie die Berührung der Außenseite des Röhrchens oder eines anderen Gegenstands mit den Borsten.“*

Im QIAGEN digene® Female Swab Specimen Collection Kit ist ebenso kein Zwischenschritt zwischen Entnahme und Probenüberführung in das Transportmedium eingeplant.

Ferner erklärt auch die Firma Roche in der Beschreibung zum cobas® 4800 HPV Test eindeutig, dass der Vorgang der Probenentnahme ein kritischer Faktor ist, von welchem die Detektion der Hochrisiko-HPV-Typen abhängen kann:

*“Detection of high-risk HPV is dependent on the number of copies present in the specimen and may be affected by specimen collection methods, patient factors, stage of infection and the presence of interfering substances.”*

Des Weiteren empfiehlt Roche für den cobas® 4800 HPV Test die Probenentnahme entweder im cobas® PCR Cell Collection Media oder in der PreservCyt Solution (Hologic) als auch der SurePath Preservative Fluid (BD). Da, wie oben dargelegt, diese Medien zur Probenentnahme in den entsprechenden Kits, bzw. grundlegend ebenso in ihren Gebrauchsanweisungen darauf hinweisen, dass eine sofortige Probenüberführung nach Entnahme erfolgen muss, ist auch das Testsystem von Roche von einer unverzüglichen Probenentnahme betroffen, um eine maximierte Assay-Qualität zu garantieren.

In Summe ist somit herauszuheben, dass für keines der oben genannten Verfahren ein Zwischenschritt, bzw. ein zellulärer Ausstrich zwischen Entnahme und Probenkonservierung für den Transport im Rahmen der HPV Testung erlaubt und damit in deren Validierung eingeschlossen ist.

Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass durch eine Ko-Testung mit konventioneller Zytologie die Notwendigkeit entstehen würde, nacheinander zwei Abstriche bei allen Frauen zu entnehmen, um das Material für die gepaarte Testung von HPV mit konventioneller Zytologie zu erlangen.

Sollte diese zweifache Abnahme forciert werden, muss hervorgehoben werden, dass die Abnahmereihenfolge durch den Gynäkologen nicht unabhängig ist, sondern, dass für den Erhalt einer guten zytologischen Probenqualität immer der Zellausstrich von der ersten Entnahme erfolgen muss, da ansonsten mit einer Reduktion der Entnahme von aussagekräftigem Material gerechnet werden muss. Dieses ist deutlich in der FDA-Empfehlung zur Ko-Testung dargelegt:

*“For tests that are to be performed directly from liquid-based cytology (LBC) specimens, all investigative HPV test results should be performed on the same LBC sample that was used to generate the cytology result. This will enable you to avoid any sampling bias in your study (i.e., infections that may resolve between the time the original cytology sample and investigative sample are taken, removal of a large portion of the HPV infected cells in the first sample, etc.). Although one approach to mitigating sampling bias when collecting an extra sample is to randomize the test procedures performed on the two samples (i.e., cytology and HPV testing), this is not an acceptable approach for generating a cytology result in patients. The first cytology sample taken from a patient should always be the sample utilized to generate a cytology result, so that this result (and subsequently, the health of the patient) is not compromised. Therefore, randomizing testing on two cytology samples would not mitigate sampling bias for HPV studies.” (Quelle: Establishing the Performance Characteristics of In Vitro*

Diagnostic Devices for the Detection or Detection and Differentiation of Human Papillomaviruses; FDA, November 2011)

Überdies sei auch herausgehoben, dass durch mehrfaches Probenentnehmen in einer Sitzung durch den mechanischen Stress an der Schleimhaut vermehrt Blutungen auftreten können. Einige Hersteller weisen schon jetzt in ihren Packungsbeilagen bei der Entnahme von HPV Probenmaterial aus dem Gebärmutterhals darauf hin, dass eine bestimmte Anzahl von Bürstenrotationen nicht überschritten werden soll, um das Auftreten unnötiger Blutungsereignisse zu verhindern.

Vergleiche hierzu:

- Anleitung für den HPV Test Onclarity™ HPV Assay (BD):

“To reduce unnecessary bleeding, do not over-rotate the cervical brush during specimen collection.”

“CERVICAL BRUSH SPECIMEN Collection [...] Slowly rotate ¼ to ½ turn in one direction. To reduce unnecessary bleeding, do not over-rotate the brush.”

- Abbott Cervi-Collect Specimen Collection Kit (Kit zur Probenentnahme):

„5. Die Bürste langsam dreimal vollständig in eine Richtung drehen. Die Bürste nicht übermäßig drehen.“

Schließlich liegen ebenso Hinweise vor, dass bei einer zweifachen Entnahme von Material aus dem Gebärmutterhals eine Verminderung des Nukleinsäuregehalts in der zweiten Probe gegeben ist (siehe dazu auch: Sampling bias occurs with dual sample collection of cervical cytology samples for molecular testing. Kaiser M et al., J Mol Diagn. 2012;14:684.)

Um die Notwendigkeit einer zweifachen und häufig unangenehmeren Abnahme von Zervixmaterial bei der Frau zu verhindern, sowie mögliche Fehler durch Nichteinhaltung der korrekten Reihenfolge in der Versorgungsrealität zu vermeiden, bietet somit die LBC im Rahmen der Ko-Testung einen klaren methodischen und organisatorischen Vorteil.

### **Darstellung der Vorteile im Rahmen der primären zytologischen Untersuchung bei Frauen im Alter von 20-35 Jahren**

Des Weiteren möchten wir herausheben, dass durch die Anwendung der LBC zur primären zytologischen Untersuchung von jungen Frauen (20-35 Jahren) in der Krebsvorsorge ebenso organisatorische und methodische Vorteile bei Auffälligkeiten in der zytologischen Untersuchung zum Tragen kommen.

Zum Ersten wird die Anzahl von nicht auswertbaren Proben verringert und diese könnten gegebenenfalls direkt wiederholt werden. Zum Zweiten kann bei zytologischen Auffälligkeiten direkt und ohne Zeitverzögerung eine HPV Testung erfolgen und die Frauen müssten nur bei vorliegendem positivem HPV Testresultat zur weiteren Differentialdiagnostik wiedereinbestellt werden.

## ANLAGE 2

Gegenüberstellung der Zytologie-relevanten Materialkosten der Ko-Testung durchgeführt mit CC im Vergleich zur Ko-Testung durchgeführt mit LBC:

Kostenposten	Ko-Testung durchgeführt mit CC		Ko-Testung durchgeführt mit LBC	
	<i>Gynäkologe</i>	<i>Labor</i>	<i>Gynäkologe</i>	<i>Labor</i>
Bürste oder Spatel für die Entnahme des Abstrichs	2x 0,30 EUR = 0,60 EUR		0,30 EUR	
Probenröhrchen mit Lagerungslösung für zelluläres Material zur HPV-Testung		2,15 EUR	entfällt	entfällt
ThinPrep® Probenröhrchen mit Lagerungslösung für zelluläres Material zur LBC Durchführung und zur HPV-Testung	entfällt	entfällt		2,15 EUR
Objektträger	0,20 EUR			0,20 EUR
Fixierungslösung	0,15 EUR			0,15 EUR
Filter zum Aufbringen der Zellen auf den Objektträger	-	-		0,80 EUR
Summe der Kosten	0,95 EUR	2,15 EUR	0,30 EUR	3,30 EUR
<b>Totale Summe</b>	<b>3,10 EUR</b>		<b>3,60 EUR</b>	



**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

KARL STORZ SE & Co. KG	
18.05.2018	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<b>Änderungen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 1</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 5</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 6</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 7</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 8</b>	
<b>Änderungen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme</b>	
<b>oKFE-RL § 1</b>	
<b>oKFE-RL § 2</b>	
<b>oKFE-RL § 3</b>	
<b>oKFE-RL § 4</b>	
<b>oKFE-RL § 5</b>	
<b>oKFE-RL § 6</b>	
<b>oKFE-RL § 7</b>	

<b>oKFE-RL § 8</b>	
<p><b>§8 Anforderungen an Struktur- und Prozessqualität (3) Punkt 1.a</b> der Beschlussvorschläge der GKV-SV und der KBV: Der Begriff „<b>Kolposkop</b>“ <b>sollte ersetzt werden durch „Kolposkop oder bildschirmgestützten optischen System mit Vergrößerung“.</b></p>	<p>Bei einem Kolposkop handelt es sich um ein „Operationsmikroskop“, das durch einen binokularen Einblick und einer bestimmten Vergrößerung im Okular definiert ist. Im Beschlussvorschlag wird nur das Kolposkop genannt, um eine kolposkopische Untersuchung durchzuführen. <b>Dadurch werden neuere Verfahren, so z.B. die Bildschirmgestützten, optischen Systeme und somit auch bestimmte Produkte bzw. deren Hersteller vom Einsatz im Screening ausgeschlossen.</b> Zudem ermöglichen diese neuen Verfahren auch den Einsatz digitaler Filter mit denen Kontrast und Farbe verändert werden können, was zu einer verbesserten Diagnostik führen kann.</p> <p>Der Formulierungsvorschlag „Kolposkop oder Bildschirmgestützte optische Systeme mit Vergrößerung“ umfasst sowohl die üblichen Kolposkope als auch das neuere und komfortablere Verfahren der bildschirmgestützten Vergrößerung z.B. durch VITOM.</p> <p>Die Vergleichbarkeit bildschirmgestützter Vergrößerung mittels VITOM mit der Kolposkopie wurde in Studien belegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vercellino GF, Erdemoglu E, Chiantera V, et al. Validity of the colposcopic criteria inner border sign, ridge sign, and rag sign for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. <i>Obstet Gynecol</i> 2013;121:624-31.</li> <li>• Vercellino GF, Erdemoglu E, Chiantera V, et al. Clinical relevance of objectifying colposcopy. <i>Arch Gynecol Obstet</i> 2015;291:907-15.</li> <li>• Schneider A, Rakozy C, Stolte C, et al. Correlation between VITOM videocolposcopy and histopathology for pathognomonic grading criteria. <i>Arch Gynecol Ostet</i> 2015;292:1361-6.</li> <li>• Vercellino GF, Chiantera V, Gassmann J, et al. Prospective Comparison of Loop Excision under Colposcopic Guidance versus VITOM Guidance. <i>Geburtshilfe Frauenheilkd</i> 2012;72:945-8.</li> <li>• Vercellino GF, Erdemoglu E, Chiantera V, et al. A multicentric randomized study comparing two techniques of magnification assisted loop excision of high-grade cervical intraepithelial neoplasia: video exoscopy and colposcopy. <i>Arch Gynecol Obstet</i> 2014;289:1301-7.</li> <li>• Schneider A, Wagner, Rakozy C, et al. Cervical strip biopsy for high grade CIN: a valid alternative to conventional punch technique. <i>Geburtsh Frauenheilk im Druck.</i></li> <li>• Vercellino GF et al: Evaluation of the VITOM in digital high-definition video exocolposcopy. <i>J Low Genit Tract Dis</i> 2011; 15(4)292-5.</li> </ul>

<p><b>§ 8</b> Anforderungen an Struktur- und Prozessqualität  <b>(3) Punkt 3.g</b> der Beschlussvorschläge der GKV-SV: Der Begriff „<b>Kolposkop</b>“ sollte ersetzt werden durch „<b>Kolposkop oder ein bildschirmgestütztes optisches System mit Vergrößerung</b>“.</p>	<p>Siehe oben</p>
<p><b>§ 8</b> Anforderungen an Struktur- und Prozessqualität  <b>(3) Punkt 3.g</b> der Beschlussvorschläge der KBV: Der Begriff „<b>Kolposkop</b>“ sollte ersetzt werden durch „<b>Kolposkop oder ein bildschirmgestütztes optisches System mit Vergrößerung</b>“.</p>	<p>Siehe oben</p>
<b>oKFE-RL § 9</b>	
<b>oKFE-RL § 10</b>	
<b>oKFE-RL § 11</b>	
<b>oKFE-RL § 12</b>	
<b>oKFE-RL Anlage IV</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V</b>	
<b>oKFE-RL Anlage VI A</b>	
<b>oKFE-RL Anlage VI B</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V II</b>	





**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

<b>Medac GmbH</b>	
<b>18.05.2018</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b> Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu.  Bitte machen Sie kenntlich, auf welchen Absatz innerhalb eines Paragraphen Ihre Stellungnahme bzw. Ihr Änderungsvorschlag Bezug nimmt.  Bitte machen Sie kenntlich, auf welche Position Sie sich beziehen, sofern mehrere Positionen zu einer Änderung bestehen.  Vielen Dank.	<b>Begründung</b> Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Änderungen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 1</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 5</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 6</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 7</b>	

<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 8</b>	
§ 8 Abs. 2 a - c	unabhängig ob DNA- oder RNA-basierte Tests, sollten für beide Methoden die gleichen Kriterien gelten
§ 8 Abs. 2 b Vorschlag vom GKV-SV	Anmerkung zu den Sensitivitäten und Spezifitäten: Wir befürworten bei der Spezifität eine klare Formulierung bzw. einen Bezug auf die bereits etablierten und validierten HPV-Tests, so wie es auch bei der Sensitivität getan wurde. Die Forderung „... und mindestens 98% der Spezifität für CIN2+ bei Frauen ab einem Alter von 30 Jahren haben...“ kann so wie es geschrieben steht als ein einzelnes Kriterium gewertet werden ohne Bezug auf die bereits validierten Tests. Eine 98%ige Spezifität ist de facto praktisch nicht erreichbar, weil sie sich aus den negativen Proben berechnet. Ebenso würde eine solche Forderung auch den bisherigen validierten Tests widersprechen, denn so z.B. weist der HC2+ von Qiagen auch nur eine Spezifität von 57,7% bis 64,4% auf.
<b>Änderungen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme</b>	
<b>oKFE-RL § 1</b>	
<b>oKFE-RL § 2</b>	
<b>oKFE-RL § 3</b>	
<b>oKFE-RL § 4</b>	
<b>oKFE-RL § 5</b>	
<b>oKFE-RL § 6</b>	
<b>oKFE-RL § 7</b>	
<b>oKFE-RL § 8</b>	
<b>oKFE-RL § 9</b>	
<b>oKFE-RL § 10</b>	
<b>oKFE-RL § 11</b>	

<b>oKFE-RL § 12</b>	
<b>oKFE-RL Anlage IV</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V</b>	
<b>oKFE-RL Anlage VI A</b>	
<b>oKFE-RL Anlage VI B</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V II</b>	



**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

<b>Mikrogen GmbH</b>	
<b>22.05.2018</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b> Prüfung der Aufnahme des HPV Onkoprotein E7- Nachweises für eine mögliche, zukünftige Ergänzung der oKFE-RL als zusätzlich vorgeschaltete Triage-Tests innerhalb der Abklärungsdiagnostik zur Verringerung der Anzahl unnötiger Kolposkopien und als spezifischem Nachweis klinisch relevanter und therapiebedürftiger Läsionen.	<b>Begründung</b> Siehe auch die eingereichten Unterlagen zur Anmeldung, Mikrogen_G-BA-Meldung Früherkennung-Zervixkarzinom vom 10.04.2018.  Aufgrund der langen Beratungsdauer der Änderung der Krebsfrüherkennungsrichtlinie in Bezug auf das Zervixkarzinom-Screening bildet der Richtlinien-Entwurf nicht mehr umfassend den aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik vorhandener Testmöglichkeiten ab. Mit dem HPV Onkoprotein E7-Nachweis steht mittlerweile eine weitere, neuere Methode zur Verfügung, die innerhalb der Abklärungsdiagnostik (§ 7) ihren Einsatz finden könnte und die Anzahl der unnötig durchgeführten Kolposkopien verringern kann. Der Nachweis setzt an der Erkenntnis an, dass eine erhöhte Expression des E7-Onkoproteins der HPV-Hochrisikotypen 16 u/o 18 u/o 45 bei einem Krankheitsgeschehen zu finden ist. Deshalb könnte mit dem Einsatz als zusätzlicher Triage -Test die Folgediagnostik beeinflusst werden. Nur bei einem positiven E7-Nachweis müsste eine weitere Abklärung über eine Kolposkopie erfolgen, ein negativer Nachweis zur Wiedereinbestellung zum Screening innerhalb eines Jahres führen. Erste Studienergebnisse sehen in der Altersgruppe > 30 Jahren einen Rückgang von über 30 % unnötig durchgeführter Kolposkopien (Agorastos et al, Int J Cancer 2017 Aug 1;141 (3):519-530).  Überarbeitung Mikrogen: Ergänzungen: <b>fett-kursiv</b> Streichungen: <b>fett-kursiv und durchgestrichen</b>
<b>Änderungen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 1</b>	
	Keine Änderungen
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 5</b>	

	Keine Änderungen
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 6</b>	
	Keine Änderungen
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 7</b>	
	Keine Änderungen
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 8</b>	
	Keine Änderungen
<b>Änderungen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme</b>	
<b>oKFE-RL § 1</b>	
	Keine Änderungen
<b>oKFE-RL § 2</b>	
	Keine Änderungen
<b>oKFE-RL § 3</b>	
	Keine Änderungen
<b>oKFE-RL § 4</b>	
	Keine Änderungen
<b>oKFE-RL § 5</b>	
	Keine Änderungen
<b>oKFE-RL § 6</b>	
	Keine Änderungen
<b>oKFE-RL § 7</b>	
<p>Absatz (2) Die Entnahme des Untersuchungsmaterials von der Portio-Oberfläche und aus dem Zervixkanal für die Zytologie oder den HPV-Test <b>oder den HPV Onkoprotein E7 Nachweis</b> umfasst eine klinische Untersuchung mit Spiegeleinstellung der Portio und Befundmitteilung (auch zum Befund des Abstrichs) mit anschließender diesbezüglicher Beratung.</p>	<p>Wir unterstützen diesen Vorschlag, da die Qualität der Probe für alle Teste ausschlaggebend ist, möchten diesen um den HPV Onkoprotein E7 Nachweis erweitern, da dieser mit dem gleichen Patientenmaterial durchgeführt wird.</p>
<p>Absatz (3) Für die Zytologie, den HPV-Test, <b>den HPV Onkoprotein E7 Nachweis</b> und die Abklärungskolposkopie gelten die Vorgaben zur Struktur- und Prozessqualität gemäß § 8.</p>	<p>Grundsätzlich würden wir dem Vorschlag des GKV-SV und der Patientenvertretung folgen, jedoch müssen die Vorgaben zur Struktur- und Prozessqualität spezifisch für den HPV Onkoprotein E7 Nachweis erweitert werden.</p>

<p>Absatz (4) Soweit eine zytologische Untersuchung oder ein HPV-Test <b>oder den HPV Onkoprotein E7 Nachweis</b> der Abklärungsdiagnostik nicht verwertbar war, ist die Frau darüber zu informieren, dass die zytologische Untersuchung oder der HPV-Test <b>oder den HPV Onkoprotein E7 Nachweis</b> innerhalb von 3 Monaten wiederholt werden muss.</p>	<p>Wir unterstützen diesen Vorschlag, da die Qualität der Probe für alle Teste ausschlaggebend ist, möchten diesen um den HPV Onkoprotein E7 Nachweis erweitern.</p>
<p>Absatz (6 a) GKV-SV Die Abklärung der Befunde der Gruppe II-p, II-g oder IIID1 erfolgt altersabhängig. Bei Frauen im Alter von 20 – 24 Jahren erfolgen Wiederholungen der Zytologie in 6-12-monatigem Intervall. Eine Abklärungskolposkopie sollte nur dann erfolgen, wenn geringgradige Zellveränderungen über 24 Monate persistieren oder hochgradige Zellveränderungen auftreten. Bei Frauen ab dem Alter von 25 Jahren soll nach 6 -12 Monaten <b>der HPV Onkoprotein E7 Nachweis als molekulare Triage Test zur Kolposkopie eingesetzt werden ein HPV-Test durchgeführt werden. Ist der HPV Test der HPV Onkoprotein E7 Nachweis</b> negativ, erfolgt wieder eine Teilnahme am Primärscreening. <b>Ist der HPV Onkoprotein E7 Nachweis positiv</b>, soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p>	<p>Grundsätzlich folgen wir dem Vorschlag des GKV-SV und der Patientenvertretung für die jungen Frauen im Alter von 20-24 Jahren.</p> <p>Bei Frauen ab dem Alter von 25 Jahren ist davon auszugehen, dass aufgrund der hohen Prävalenz von HPV-Infektionen in dieser Altersgruppe von einer hohen Positivitätsrate bei NAT-basierten HPV-Tests auszugehen ist. Der NAT-basierte HPV-Test hat hier eine geringe diagnostische Aussagekraft hinsichtlich der Spezifität in der Detektion von CIN2+ Läsionen, da dieser jegliche Infektion (akut bis persistierend) ohne Unterscheidung detektiert (s. S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms).</p> <p>Um die Anzahl an unnötig durchgeführten Kolposkopien zu reduzieren, bietet sich somit eine molekulare Triage an, welche auf dem Erkennen des - für das Progredieren der Krankheit verantwortliche - Onkoprotein E7 basiert. Nur bei einem positiven E7-Nachweis muss eine weitere Abklärung über eine Kolposkopie erfolgen, ein negativer Nachweis führt zur Wiedereinbestellung zum Screening innerhalb eines Jahres (Agorastos et al, Int J Cancer 2017 Aug 1;141 (3):519-530).</p>
<p>Absatz (6 a) KBV Bei einem Zytologiebefund der Gruppen II-p, II-g, IIID1 erfolgt eine Wiederholung der Zytologie in 6 bis 12-monatigem Intervall. Nach zwei unauffälligen Wiederholungsuntersuchungen (II-a) erfolgt wieder eine Teilnahme am Primärscreening. <b>Nach der ersten auffälligen Wiederholungsuntersuchung soll der HPV Onkoprotein E7 Nachweis als molekulare Triage zur Kolposkopie eingesetzt werden. Bei auffälligen Wiederholungsuntersuchungen (mind. II-p) soll 12 – 24 Monate nach</b></p>	<p>Grundsätzlich folgen wir dem Vorschlag.</p> <p>Um die Anzahl an unnötig durchgeführten Kolposkopien zu reduzieren, bietet sich eine molekulare Triage an, welche auf dem Erkennen des - für das Progredieren der Krankheit verantwortliche - Onkoprotein E7 basiert. Nur bei einem positiven E7-Nachweis muss eine weitere Abklärung über eine Kolposkopie erfolgen, ein negativer Nachweis führt zur Wiedereinbestellung zum Screening innerhalb eines Jahres (Agorastos et al, Int J Cancer 2017 Aug 1;141 (3):519-530).</p>

<p><b>dem auffälligen Primärscreeningbefund eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</b></p>	
<p>Absatz (6b) Ein Befund der Gruppe III-p oder III-g soll <b>der HPV Onkoprotein E7 Nachweis als molekulare Triage zur Kolposkopie durchgeführt werden. Bei positivem HPV Onkoprotein E7 Nachweis soll der Befund</b> innerhalb von 3 Monaten durch eine Kolposkopie abgeklärt werden.</p>	<p>Grundsätzlich folgen wir dem Vorschlag. Um die Anzahl an unnötig durchgeführten Kolposkopien zu reduzieren, bietet sich dennoch eine molekulare Triage an, welche auf dem Erkennen des - für das Progredieren der Krankheit verantwortliche - Onkoprotein E7 basiert. Nur bei einem positiven E7-Nachweis muss eine weitere Abklärung über eine Kolposkopie erfolgen, ein negativer Nachweis führt zur Wiedereinbestellung zum Screening innerhalb eines Jahres (Chatzistamatiou et al, May 2017, Volume 295, Issue 5, pp 1247–1257).</p>
<p>Absatz (6c) KBV Bei einem Zytologiebefund der Gruppe IIID2 erfolgt eine Wiederholung der Zytologie <b>mit HPV Onkoprotein E7 Kotestung</b> in einem Intervall von 3 bis 6 Monaten. Nach zwei unauffälligen Wiederholungsuntersuchungen (II-a) <b>und negativem HPV Onkoprotein E7 Nachweis</b> erfolgt wieder eine Teilnahme am Primärscreening. Bei auffälligen Wiederholungsuntersuchungen (IIID1 oder IIID2) <b>oder positivem HPV Onkoprotein E7 Nachweis</b> soll innerhalb von 12 Monaten nach dem auffälligen Primärscreeningbefund eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p>	<p>Grundsätzlich folgen wir dem Vorschlag. Um die Anzahl an unnötig durchgeführten Kolposkopien zu reduzieren, bietet sich dennoch eine zusätzliche molekulare Triage an, welche auf dem Erkennen des - für das Progredieren der Krankheit verantwortliche - Onkoprotein E7 basiert. Nur bei einem positiven E7-Nachweis muss eine weitere Abklärung über eine Kolposkopie erfolgen, ein negativer Nachweis führt zur Wiedereinbestellung zum Screening innerhalb eines Jahres (Chatzistamatiou et al, May 2017, Volume 295, Issue 5, pp 1247–1257).</p>
<p>Absatz (7a) Bei einem Zytologiebefund der Gruppe I und einem positiven HPV-Test soll nach 12 Monaten eine Ko-Testung (Zytologie und HPV-Test) erfolgen. Bei einem unauffälligen Ergebnis (Gruppe I und HPV negativ) erfolgt wieder die Teilnahme am Primärscreening. Ist mindestens ein Befund der erneuten Ko-Testung auffällig (mindestens II-p oder HPV positiv), <b>soll der HPV Onkoprotein E7 Nachweis als molekulare Triage zur Kolposkopie eingesetzt werden. Bei positivem HPV Onkoprotein E7 Nachweis</b> soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen. <b>Ist der HPV Onkoprotein E7 Nachweis</b> negativ, erfolgt wieder eine Teilnahme am Primärscreening.</p>	<p>Grundsätzlich folgen wir dem Vorschlag.  Bei einem auffälligen Befund der erneuten Kotestung sollte der HPV Onkoprotein E7 Nachweis als Folgenachweis zur Unterstützung der diagnostischen Aussage und für die Reduktion nicht-notwendiger Kolposkopien eingesetzt werden. Nur bei einem positiven E7-Nachweis muss eine weitere Abklärung über eine Kolposkopie erfolgen, ein negativer Nachweis zur Wiedereinbestellung zum Screening innerhalb eines Jahres führen.  Erste Studienergebnisse sehen in der Altersgruppe &gt; 30 Jahren einen Rückgang von über 30 % unnötig durchgeführter Kolposkopien bei HPV 16/18/45 positiver Frauen (Agorastos et al, Int J Cancer 2017 Aug 1;141 (3):519-530).</p>

<p>Absatz (7c)</p> <p>Bei einem Zytologiebefund der Gruppe IIID1 und einem negativen HPV-Test soll nach 12 Monaten eine Ko-Testung (Zytologie und HPV-Test) erfolgen. Bei einem unauffälligen Ergebnis der Ko-Testung (Gruppe I und HPV negativ) erfolgt wieder die Teilnahme am Primärscreening. Ist mindestens ein Befund der erneuten Ko-Testung auffällig (mindestens II-p oder HPV positiv), <b>soll der HPV Onkoprotein E7 Nachweis als molekulare Triage zur Kolposkopie eingesetzt werden. Bei positivem HPV Onkoprotein E7 Nachweis</b> soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen. <b>Ist der HPV Onkoprotein E7 Nachweis</b> negativ, erfolgt wieder eine Teilnahme am Primärscreening.</p>	<p>Grundsätzlich folgen wir dem Vorschlag.</p> <p>Bei einem auffälligen Befund der erneuten Kotestung sollte der HPV Onkoprotein E7 Nachweis als Folgenachweis zur Unterstützung der diagnostischen Aussage und für die Reduktion nicht-notwendiger Kolposkopien eingesetzt werden. Nur bei einem positiven E7-Nachweis muss eine weitere Abklärung über eine Kolposkopie erfolgen, ein negativer Nachweis zur Wiedereinbestellung zum Screening innerhalb eines Jahres führen.</p> <p>Erste Studienergebnisse sehen in der Altersgruppe &gt; 30 Jahren einen Rückgang von über 30 % unnötig durchgeführter Kolposkopien bei HPV 16/18/45 positiver Frauen (Agorastos et al, Int J Cancer 2017 Aug 1;141, Chatzistamatiou et al, May 2017, Volume 295, Issue 5, pp 1247–1257).</p>
<p>Absatz (7d) GKV-SV</p> <p>Bei einem Zytologiebefund Gruppe II-p, II-g oder IIID1 und einem positiven HPV-Test soll <b>der HPV Onkoprotein E7 Nachweis als molekulare Triage zur Kolposkopie eingesetzt werden. Bei positivem HPV Onkoprotein E7 Nachweis</b> soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p>	<p>Grundsätzlich folgen wir dem Vorschlag.</p> <p>Bei einem auffälligen Befund der Kotestung sollte der HPV Onkoprotein E7 Nachweis als Folgenachweis zur Unterstützung der diagnostischen Aussage und für die Reduktion nicht-notwendiger Kolposkopien eingesetzt werden. Nur bei einem positiven E7-Nachweis muss eine weitere Abklärung über eine Kolposkopie erfolgen.</p> <p>Erste Studienergebnisse sehen in der Altersgruppe &gt; 30 Jahren einen Rückgang von über 30 % unnötig durchgeführter Kolposkopien bei HPV 16/18/45 positiver Frauen (Agorastos et al, Int J Cancer 2017 Aug 1;141).</p>
<p>Absatz (7d) KBV</p> <p>Bei einem Zytologiebefund Gruppe II-p, II-g oder IIID1 und einem positiven HPV-Test soll nach 12 Monaten eine Ko-Testung (Zytologie und HPV-Test) erfolgen. Bei einem unauffälligen Ergebnis (Gruppe I und HPV negativ) erfolgt wieder die Teilnahme am Primärscreening. Ist mindestens ein Befund der erneuten Ko-Testung auffällig (mindestens II-p oder HPV positiv), <b>soll der HPV Onkoprotein E7 Nachweis als molekulare Triage zur Kolposkopie eingesetzt werden. Bei positivem HPV Onkoprotein E7 Nachweis</b> soll innerhalb von 3 Monaten Abklärungskolposkopie erfolgen.</p>	<p>Grundsätzlich folgen wir dem Vorschlag.</p> <p>Bei einem auffälligen Befund der Kotestung sollte der HPV Onkoprotein E7 Nachweis als Folgenachweis zur Unterstützung der diagnostischen Aussage und für die Reduktion nicht-notwendiger Kolposkopien eingesetzt werden. Nur bei einem positiven E7-Nachweis muss eine weitere Abklärung über eine Kolposkopie erfolgen.</p> <p>Erste Studienergebnisse sehen in der Altersgruppe &gt; 30 Jahren einen Rückgang von über 30 % unnötig durchgeführter Kolposkopien bei HPV 16/18/45 positiver Frauen (Agorastos et al, Int J Cancer 2017 Aug 1;141).</p>



<b>oKFE-RL § 8</b>	
<p>Absatz (2a) Anforderungen für den HPV-Test Für das Primärscreening und die Abklärungsdiagnostik dürfen nur folgende Hochrisiko-HPV-Tests verwendet werden:</p> <p>GKV-SV DNA-basierte HPV Tests die in mindestens einer randomisiert kontrollierten Studie mit mindestens 3- Jahresintervall einen Nutzen im Vergleich zu einem Zytologiebasierten Screening hinsichtlich der Reduktion der Inzidenz von CIN2+ in einer Screening-Population zeigen konnten oder</p>	<p>Grundsätzlich folgen wir dem Vorschlag, ergänzen diesen Paragraphen um einen weiteren Absatz nach Absatz 2c um Vorschläge für die Anforderungen für einen molekularen Abklärungstest zur Reduktion von unnötigen Kolposkopien einzufügen.</p>
<p>Absatz (2b) GKV-SV DNA-basierte HPV-Tests, die mindestens 90% der Sensitivität für CIN2+ eines etablierten und validierten HPV-Tests und mindestens 98% der Spezifität für CIN2+ bei Frauen ab einem Alter von 30 Jahren haben oder</p>	
<p>Absatz (2c) GKV-SV zusätzlich nicht DNA-basierte HPV-Tests die in mindestens einer prospektiven Studie mit mindestens 3 Jahren Follow-up zeigen, dass die kumulative Inzidenz von CIN3+ nach einem negativen Baseline Test ähnlich eines etablierten und validierten HPV-Tests ist.</p> <p>Alle HPV-Tests müssen darüber hinaus folgende Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. mindestens Detektion der Hochrisiko-HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68,</li> <li>b. die Inter- und Intra-Labor- Reproduzierbarkeit muss mindestens 87% betragen.</li> <li>c. CE-Kennzeichnung.</li> </ul>	
<p><b>Neuer Absatz:</b> <b>Für die Abklärungsdiagnostik dürfen zusätzlich nur HPV Onkoprotein E7 Nachweise eingesetzt werden, welche in mindestens einer multizentrischen Studie als molekulare Triage zur Kolposkopie eine Reduktion an nicht-</b></p>	<p>Ab hier sind die Vorschläge für die Anforderungen für der HPV Onkoprotein E7 Nachweis eingefügt.</p>

**notwendigen Kolposkopien im Vergleich zum Vorgehen ohne Triage zeigen. Weiterhin muss mit mindestens einer randomisiert kontrollierten, multizentrischen Studie nachgewiesen werden, dass alle progredierenden HPV-induzierten CIN2+ Befunde erkannt werden.**

**Der HPV Onkoprotein E7 Nachweis muss folgende Leistungsdaten aufweisen:**

	<i>Sens*</i>	<i>Spez</i>	<i>NPV</i>	<i>PPV</i>
<b>CIN2+</b>	<b>&gt;25%</b>	<b>&gt;98%</b>	<b>&gt;97%</b>	<b>&gt;50%</b>
<b>CIN3+</b>	<b>&gt;50%</b>	<b>&gt;98%</b>	<b>&gt;98%</b>	<b>&gt;50%</b>
<b>CIS/CxCa</b>	<b>&gt;80%</b>	<b>&gt;98%</b>	<b>&gt;99%</b>	<b>&gt;12%</b>

**\* Sensitivität spiegelt hier die potentiell progredierenden HPV-induzierten Läsionen wieder**

**Zusätzlich muss die Anzahl nicht-notwendiger Kolposkopien um mindestens 30% reduziert werden.**

**Alle HPV Onkoprotein E7 Nachweise müssen darüber hinaus folgende Kriterien erfüllen:**

- a. mindestens Detektion der Hochrisiko-HPV-Typen 16, 18 und 45**
- b. CE-Kennzeichnung.**

Die Erfüllung der Anforderungen muss mit mindestens einer aussagekräftigen Studie nachgewiesen sein. Die Studie ist in geeigneter Form öffentlich zur Verfügung zu stellen. Der Hersteller legt gegenüber der Vertragsärztin oder dem Vertragsarzt in einer Herstellererklärung dar, dass die oben genannten Anforderungen erfüllt sind. Die HPV-Tests sollen genau nach Herstellerangaben durchgeführt werden. Der HPV-Test darf nur von Ärztinnen und Ärzten durchgeführt werden, die eine Genehmigung gemäß der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur Erbringung von speziellen Untersuchungen der

<p>Laboratoriumsmedizin (Qualitätssicherungsvereinbarung Spezial-Labor, Stand: 01.04.2018) zur Ausführung und Abrechnung dieser Leistung besitzen. Die Ärztin oder der Arzt muss entsprechend den Vorgaben in § 9 der Medizinprodukte- Betreiberverordnung ein Qualitätssicherungssystem etabliert haben und sich regelmäßig an geeigneten externen Qualitätssicherungsmaßnahmen für den gemäß dieser Richtlinie eingesetzten Test beteiligen.</p>	
<b>oKFE-RL § 9</b>	
	Keine Änderungen
<b>oKFE-RL § 10</b>	
	Keine Änderungen
<b>oKFE-RL § 11</b>	
	Keine Änderungen
<b>oKFE-RL § 12</b>	
	Keine Änderungen
<b>oKFE-RL Anlage IV</b>	
	Keine Änderungen
<b>oKFE-RL Anlage V</b>	
	Keine Änderungen
<b>oKFE-RL Anlage VI A</b>	
	Keine Änderungen
<b>oKFE-RL Anlage VI B</b>	
	Keine Änderungen
<b>oKFE-RL Anlage V II</b>	
	Keine Änderungen



**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

<b>Oncnostics GmbH</b>	
<b>15.05.2018</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b> Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu.  Bitte machen Sie kenntlich, auf welchen Absatz innerhalb eines Paragraphen Ihre Stellungnahme bzw. Ihr Änderungsvorschlag Bezug nimmt.  Bitte machen Sie kenntlich, auf welche Position Sie sich beziehen, sofern mehrere Positionen zu einer Änderung bestehen.  Vielen Dank.	<b>Begründung</b> Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.
<b>Änderungen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 1</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 5</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 6</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 7</b>	

<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 8</b>	
<b>Änderungen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme</b>	
<b>oKFE-RL § 1</b>	
<b>oKFE-RL § 2</b>	
<b>oKFE-RL § 3</b>	
<b>oKFE-RL § 4</b>	
<b>oKFE-RL § 5</b>	
<b>oKFE-RL § 6</b>	
<b>oKFE-RL § 7</b>	
<p>(6) Abklärungsalgorithmus für das Primärscreening mittels Zytologie:</p> <p><i>a. Die Abklärung der Befunde der Gruppe II-p, II-g oder IIID1 erfolgt altersabhängig.</i></p> <p><i>Bei Frauen im Alter von 20 – 24 Jahren erfolgen Wiederholungen der Zytologie in 6-12 monatigem Intervall. Bei einer auffälligen Wiederholungsuntersuchung (mind. II-p) soll 12 – 24 Monate nach dem auffälligen Primärscreeningbefund ein Methylierungsmarker-Test wie GynTect® zur Abklärung durchgeführt werden. Erst bei positivem Befund durch die Abklärung mittels Methylierungsmarkern soll</i></p>	<p>In den Tragenden Gründen ist sowohl durch GKV-SV als auch KBV die hohe Regressionsrate vor allem bei jüngeren Frauen und den Läsionen der Grade CIN1 und 2 hervorgehoben: Seite 9 GKV-SV („Bei jungen Frauen ist die Rückbildungsrate von Läsionen höher als bei älteren Frauen...“) sowie Seite 14 KBV („Auf Nachfrage des G-BA teilten Vertreter ... mit, dass bei Frauen unter 35 Jahren und mit einem Ausgangsbefund der Gruppe IIID2 analog zu den Gruppen II-p, II-g und IIID1 mit einer hohen spontanen Remissionsrate von ca. 60% zu rechnen sei...“).</p> <p>In der wissenschaftlichen Literatur stützen vielfältige Untersuchungen diese Standpunkte (Trimble 2005 (doi: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2599), 2010 (doi: 10.1007/s00262-009-0806-4), 2015 (doi: 10.1016/S0140-6736(15)00239-1),</p>

*innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie mit ggfs Biopsie erfolgen. Bei negativer Abklärung mittels Methylierungsmarkern erfolgt eine Wiederholungsuntersuchung nach 12-24 Monaten.*

*Bei Frauen ab dem Alter von 25 Jahren soll nach 6-12 Monaten bei erneut auffälliger Zytologie (Pap II – IID1) ein HPV-Test durchgeführt werden. Ist der HPV-Test negativ erfolgt wieder Teilnahme am Primärscreening. Bei einem positiven HPV-Test soll innerhalb von 3 Monaten ein Methylierungsmarker-Test wie GynTect® zur Abklärung durchgeführt werden. Erst bei positivem Befund durch die Abklärung mittels Methylierungsmarkern soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen. Bei negativer Abklärung mittels Methylierungsmarkern erfolgt eine Wiederholungsuntersuchung nach 12-24 Monaten.*

*b. Ein Befund der Gruppe III-p oder III-g soll innerhalb von 3 Monaten abgeklärt werden durch Methylierungsmarker-Tests wie GynTect®. Bei positivem Befund durch die Abklärung mittels Methylierungsmarkern soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen. Bei negativer Abklärung mittels Methylierungsmarkern erfolgt eine Wiederholungsuntersuchung nach 6-12 Monaten.*

McCredie 2008 (doi: 10.1016/S1470-2045(08)70103-7), Grimm 2012 (doi: 10.1097/AOG.0b013e31825bc6e8), Tainio 2018 (doi: 10.1136/bmj.k499)).

Basierend darauf ist ein längeres Intervall zur Wiedereinbestellung erwünscht, um den Patientinnen Zeit zur Selbstheilung zu geben.

Mit einem Methylierungsmarker-Test, der wie GynTect® einen prognostischen Wert bei positivem wie auch negativem Befund aufweist, kann die Abklärung effizient erfolgen und die Anzahl der heute durchgeführten Abklärungskolposkopien deutlich verringert werden.

Bei negativem GynTect Ergebnis ist, entsprechend der in den Tragenden Gründen angegebenen Regressionshäufigkeiten, bei Pap II-p, II-g und IID1 ein 12 bis 24 monatiges Überwachungsintervall ausreichend, da die Regressionswahrscheinlichkeit sehr groß ist. Bei Pap III-p, III-g und IID2 sind 6 bis 12 Monate zu empfehlen.

Die Abklärung durch Methylierungsmarker-Tests mit prognostischem Charakter wie GynTect® ist insbesondere bei er vom GKV-SV auf Seite 13 angesprochenen Fällen der Gruppe III-p und III-g (unklare, zweifelhafte Befunde, die ein Plattenepithelkarzinom bzw. ein Adenokarzinom nicht ausschließen) oder einem Befund mindestens der Gruppe IID2 (mittelschwere/ hochgradige Zellveränderungen) sinnvoll. Die Zuverlässigkeit dieser Abklärungstests macht aufgrund der dahinterliegenden sehr sensitiven Technologie mit objektivem Ergebnis keinen Unterschied zwischen Plattenepithelkarziomen sowie den häufig tiefer im Gebärmutterhals sitzenden Adenokarzinomen, die daher durch zytologische Untersuchungen schwer zugänglich sind und daher nicht immer erkannt werden können.

<p>(7) Abklärungsalgorithmus für das kombinierte Primärscreening mittels HPV-Test und Zytologie</p> <p><i>a., c. und d.:</i>  .... Ist mindestens ein Befund der erneuten Ko-Testung auffällig (mindestens II-p oder HPV positiv), sollte vor der Überweisung zur Expertenkolposkopie eine Abklärungsuntersuchung mit Methylierungsmarker-Tests wie GynTect erfolgen. Bei negativem Testergebnis ist eine Wiedereinbestellung in 12 bis 24 Monaten zu empfehlen. Bei positivem Testergebnis ist eine Überweisung zur Expertenkolposkopie erforderlich.</p> <p><i>e. Unabhängig vom Befund des HPV-Tests soll ein Zytologiebefund der Gruppe III-p, II-g und ab IIID1 innerhalb von 3 Monaten durch eine Untersuchung mit Methylierungsmarker-Tests wie GynTect abgeklärt werden. Bei negativem Testergebnis ist eine Wiedereinbestellung in 6 bis 12 Monaten zu empfehlen. Bei positivem Testergebnis ist eine Überweisung zur Expertenkolposkopie erforderlich.</i></p>	<p>Zeitschienen zur Abklärung und Wiedereinbestellung in den Fällen II-p, II-g und IIID1 bzw. III-p, III-g und IIID2 UND positivem HPV Test siehe oben; bei PapIV und V sollte direkt eine Expertenkolposkopie erfolgen.</p>
	<b>oKFE-RL § 8</b>
	<b>oKFE-RL § 9</b>
	<b>oKFE-RL § 10</b>

<b>oKFE-RL § 11</b>	
<b>oKFE-RL § 12</b>	
<b>oKFE-RL Anlage IV</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V</b>	
<b>oKFE-RL Anlage VI A</b>	
<b>oKFE-RL Anlage VI B</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V II</b>	



Gemeinsamer Bundesausschuss  
Unterausschuss "Methodenbewertung"

Hilden, 22. Mai 2018

Postfach 12 06 06

D-10596 Berlin

**Stellungnahme zur Änderung des BT „Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen“ der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL)**

Sehr geehrte Damen und Herren,

in der Anlage übersenden wir Ihnen die Stellungnahme der QIAGEN GmbH zu der vorgelegten Neufassung des BT „Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen“ der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL).

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gern zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Dr. Hartmut Götte  
Director Marketing, Strategic Accounts & Public Health EMEA  
Tel. +49 2103 29 11613 / Mobil +49 1520 1811613  
hartmut.goette@qiagen.com

**Anlage (Versand per email):**  
Stellungnahme QIAGEN GmbH zur Änderung der oKFE-RL



**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

<b>QIAGEN GmbH, QIAGEN Straße 1, 40724 Hilden</b>	
<b>22.05.2018</b>	
<b>Änderungen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme</b>	
<b>oKFE-RL § 2</b>	
Ergänzung: ...durch rechtzeitige Diagnose und Therapie von Krebsvorstufen.	Vorschlag der KBV / PatV sollte aufgenommen werden zur Verdeutlichung der Zielsetzung der neuen RL.
<b>oKFE-RL § 6</b>	
§ 6 Abs. 3 [GKV-SV] Das kombinierte Primärscreening gilt als unauffällig, wenn der HPV-Test negativ ist und ein zytologischer Befund der Gruppe I, II-p, II-g vorliegt.[...] Über einen zytologischen Befund der Gruppe II-p und II-g sollen die Versicherten informiert werden.	Vorschlag der GKV-SV wird unterstützt. Studien belegen ein sehr geringes Risiko für CIN3+ innerhalb von 3 – 5 Jahren von ≤ 0,4% bei HPV-negativem Pap II-p/II-g/“ASC-US“-Befund. (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“, Langversion 1.0 – Dez. 2017; ASCCP Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors 2012; Stoler et al.; Am. J. Clin. Pathol. 2011, 135:468-475)
<b>§ 7</b>	
§ 7 Abs. 6a [GKV-SV] Die Abklärung der Befunde der Gruppe II-p, II-g oder IID1 erfolgt altersabhängig. Bei Frauen im Alter von 20 – 24 Jahren erfolgen Wiederholungen der Zytologie in 6 – 12-monatigem Intervall. Eine Abklärungskolposkopie sollte nur dann erfolgen, wenn geringgradige Zellveränderungen über 24 Monate persistieren oder hochgradige Zellveränderungen auftreten. Bei Frauen ab dem Alter von 25 Jahren soll nach 6 (– 12) Monaten ein HPV-Test durchgeführt werden. Ist der	Vorschlag der GKV-SV wird unterstützt. Dieser orientiert sich an der aktuellen S3-Leitlinie und berücksichtigt die nachgewiesene klinische Relevanz der HPV-Diagnostik auch im Management junger Frauen. (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“, Langversion 1.0 – Dez. 2017, Kap. 7+10; European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, 2nd Edition 2008; Kap. 6).

<p>HPV-Test negativ erfolgt wieder die Teilnahme am Primärscreening. Bei einem positivem HPV-Test soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p>	
<p>§7 Abs. 6b Ein Befund der Gruppe III-p oder III-g soll <b>durch einen HPV-Test innerhalb von 3 Monaten abgeklärt werden. Ist der Abklärungstest positiv, sollte eine kolposkopische Abklärung erfolgen. Bei negativem Abklärungstest soll eine zytologische und HPV-Test-Kontrolle nach 12 Monaten erfolgen.</b></p>	<p>Die Empfehlungen der S3-Leitlinie sollten übernommen werden, da sie dem aktuellen Stand der Evidenz entsprechen. Die klinische Abklärung mit einem HPV-Test vor Zuweisung zur Kolposkopie ist sinnvoll, da hiermit die Anzahl an unnötigen Kolposkopien verringert werden kann (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“, Langversion 1.0 – Dez. 2017, Kap. 10).</p>
<p>§7 Abs. 6c [GKV-SV] Bei einem Befund mindestens der Gruppe IIID2 soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p>	<p>Vorschlag der GKV-SV wird unterstützt. Dieser orientiert sich an der aktuellen S3-Leitlinie und den European Guidelines (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“, Langversion 1.0 – Dez. 2017, Kap. 10; European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, 2nd Edition 2008; Kap. 6).</p>
<p>§7 Abs. 7a Bei einem Zytologie-Befund der Gruppe I und einem positiven HPV-Test soll nach <b>6 (– 12)</b> Monaten eine Ko-Testung (Zytologie und HPV-Test) erfolgen.[...]</p>	<p>Empfohlen wird die Formulierung gemäß der European Guidelines, die sich auch in der S3-Leitlinie widerspiegeln. (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“, Langversion 1.0 – Dez. 2017, Kap. 10; European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, 2nd Edition Suppl. 2015; Kap. 1.4). <i>Anmerkung: HPV-Genotypisierung führt bei nur geringem Sensitivitätsgewinn zu einer überproportional erhöhten Rate an (unnötigen) Kolposkopien (siehe S3 LL and EU LL).</i></p>
<p>§7 Abs. 7c Bei einem Zytologie-Befund der Gruppe IIID1 und einem positiven HPV-Test soll nach <b>6 (– 12)</b> Monaten eine Ko-Testung (Zytologie und HPV-Test) erfolgen.[...]</p>	<p>Empfohlen wird die Formulierung gemäß der European Guidelines, die sich auch in der S3-Leitlinie widerspiegeln (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“, Langversion 1.0 – Dez. 2017, Kap. 10; European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, 2nd Edition Suppl. 2015; Kap. 1.4).</p>
<p>§7 Abs. 7d Bei einem Zytologie-Befund Gruppe II-p, II-g oder IIID1 und einem positiven HPV-Test soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p>	<p>Vorschlag der GKV-SV wird unterstützt. Dieser orientiert sich an der aktuellen S3-Leitlinie (S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“, Langversion 1.0 – Dez. 2017, Kap. 10).</p>
<p>§7 Abs. 8 Die Festlegung des weiteren Vorgehens nach einer Abklärungskolposkopie erfolgt indi-</p>	<p>Vorschlag der GKV-SV wird unterstützt. Empfohlen wird der zusätzliche Verweis auf die Beachtung der aktuellen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie und Nachsorge bei der Festlegung des weiteren Vorgehens.</p>

<p>viduell unter Berücksichtigung der Vorbefunde, des kolposkopischen Befundes und der Ergebnisse der histologischen Untersuchung, sofern eine Biopsie oder endozervikale Curettage durchgeführt wurde.</p>	<p>(S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“, Version 1.0 – Sep. 2014, bzw. Neufassung sobald publiziert).</p>
<p><b>oKFE-RL § 8</b></p>	
<p>§8 Abs. 2a-c</p>	<p>Dieser Abschnitt sollte neugefasst werden und sich in der Formulierung anlehnen an die in der S3- Leitlinie im Kapitel 7.1 genannten Validierungskriterien für alle im Screening eingesetzten Tests, unabhängig davon, ob es sich um DNA-basierte oder nicht-DNA basierte HPV-Tests handelt.          Insbesondere ist im Hinblick auf die Sicherheit im bevölkerungsbezogenen Screening zu fordern, dass die eingesetzten HPV-Tests neben der Erfüllung der „Meijer-Kriterien“ auch nachgewiesenermaßen diese genannten Kriterien in mindestens einer prospektiven Studie mit mindestens 3-jähriger Nachbeobachtungszeit für den Endpunkt CIN2+ erfüllen.          (Meijer et al.; Int. J. Cancer 2009, 124:516-520; S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“, Langversion 1.0 – Dez. 2017, Kap. 7).</p>
<p><b>Allgemeine Anmerkung</b></p>	
<p>Prüfung der Aufnahme eines Methylierungsmarkers für eine mögliche, zukünftige Ergänzung der oKFE-RL als zusätzlich vorgeschalteten Triage-Test innerhalb der Abklärungsdiagnostik (§ 7) nach erfolgter Ko-Testung, zur Verringerung der Anzahl unnötiger Kolposkopien und spezifischerem Nachweis klinisch relevanter und therapiebedürftiger Läsionen.</p>	<p>Im Lauf der aufwändigen und langen Beratungen zum vorliegenden Entwurf sind inzwischen neue und aktuell bereits verfügbare Testmöglichkeiten entwickelt worden, die innerhalb der Abklärungsdiagnostik ihren Einsatz finden könnten und zu einer Reduktion an durchgeführten Kolposkopien führen können. Dies würde die Fokussierung der vorhandenen Ressourcen auf die Behandlung direkt therapiebedürftiger Läsionen erlauben. Der Nachweis der Hypermethylierung spezifischer DNA-Abschnitte in Zervikalzellen erlaubt die Abgrenzung länger bestehender, vornehmlich progredienter, Läsionen von nicht akut therapiebedürftigen Läsionen.          Studiendaten zum Methylierungstest zeigen, dass der Methylierungsnachweis bei Frauen &gt;30 Jahren in der Sensitivität für den Nachweis schwerer Läsionen der HPV-Genotypisierung überlegen ist, und zugleich deutlich spezifischer ist als Zytologie und/oder HPV-Genotypisierung          (Steenbergen et.al.; Nature Rev. Cancer 2014, 14:395-405; Luttmmer et al.; Int. J. Cancer 2016, 138, 992-1002).</p>



**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

<b>Roche Diagnostics Deutschland GmbH</b>	
<b>22. Mai 2018</b>	
<b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b>	<b>Begründung</b>
<p><b>Stellungnahme / Änderungsvorschlag</b> Bitte nutzen Sie nach Möglichkeit für inhaltlich voneinander abgrenzbare Aspekte Ihrer Stellungnahme bzw. Änderungsvorschläge jeweils gesonderte Tabellenzeilen und fügen bei Bedarf weitere Tabellenzeilen hinzu.</p> <p>Bitte machen Sie kenntlich, auf welchen Absatz innerhalb eines Paragraphen Ihre Stellungnahme bzw. Ihr Änderungsvorschlag Bezug nimmt.</p> <p>Bitte machen Sie kenntlich, auf welche Position Sie sich beziehen, sofern mehrere Positionen zu einer Änderung bestehen.</p> <p>Vielen Dank.</p>	<p><b>Begründung</b> Bitte fügen Sie hier eine entsprechende Begründung ein.</p>
<b>Änderungen der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie</b>	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 6</b>	
<p><b>§6, Seite 7, Absatz 3b</b> GKV-SV: Das kombinierte Primärscreening gilt als unauffällig, wenn der HPV-Test negativ ist und ein zytologischer Befund der Gruppe I, II-p, II-g</p> <p>GKV-SV zusätzlich: Über einen zytologischen Befund der Gruppe II-p und II-g sollen</p>	<p>Wir unterstützen den Vorschlag des GKV-SV. Studien zeigen, dass Pap II-p/II-g (ASC-US) Befunde kombiniert mit einem HPV negativen Befund ein sehr geringes Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms haben.</p> <p>Nach Stoler et al. Am. J. Clin. Pathol 2011; 135:468 - 475 haben HPV negative Frauen mit einem ASC-US Befund ein absolutes Risiko von nur 0,3% für eine CIN3+ Erkrankung.</p>

die Versicherten informiert werden	
<b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 7</b>	
<p><b>§7, Seite 7, Absatz 6a</b> Die Abklärung der Befunde der Gruppe II-p, II-g oder IIID1 erfolgt altersabhängig. Bei Frauen im Alter von 20 – 24 Jahren erfolgen Wiederholungen der Zytologie in 6-12-monatigem Intervall. Eine Abklärungskolposkopie sollte nur dann erfolgen, wenn geringgradige Zellveränderungen über 24 Monate persistieren oder hochgradige Zellveränderungen auftreten. Bei Frauen ab dem Alter von 25 Jahren soll nach 6 -12 Monaten ein HPV-Test durchgeführt werden. Ist der HPV-Test negativ erfolgt wieder die Teilnahme am Primärscreening. Bei einem positivem HPV-Test soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p>	Wir befürworten den Vorschlag des GKV-SV, da der Vorschlag der KBV in keinster Weise die bewiesene klinische Relevanz des HPV-Tests in der Zervixkarzinomfrüherkennung berücksichtigt (siehe S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms Langversion 1.0 - Dezember 2017; AWMF-Registrierungsnummer 015/027OL).
<p><b>§7, Seite 8, Absatz 6b</b> Ein Befund der Gruppe III-p oder III-g soll innerhalb von 3 Monaten durch eine Kolposkopie abgeklärt werden.</p>	Wir schlagen vor, die Empfehlungen der Leitlinie ( S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms Langversion 1.0 - Dezember 2017; AWMF-Registrierungsnummer 015/027OL) zu übernehmen: Gemäß S3- Leitlinie Kapitel 10.5.3. ist klinisch eine Abklärung mit HPV-Test sinnvoll, bevor die Patientin in die Kolposkopie überwiesen wird.
<p><b>§7, Seite 8, Absatz 6c</b> GKV-SV: Bei einem Befund mindestens der Gruppe IIID2 soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p>	Wir befürworten den Vorschlag des GKV-SV, dieser entspricht den Empfehlungen der S3-Leitlinien (S. 100 Kapitel 10.5.4).
<p><b>§7, Seite 9, Absatz 7a</b> Bei einem Zytologiebefund der Gruppe I und einem positiven HPV-Test soll nach 12 Monaten eine Ko-Testung (Zytologie und HPV-Test) erfolgen.</p>	Unabhängig von dem zytologischen Befund sollte ein HPV 16 oder HPV 18 positiver Befund gemäß S3-Leitlinie Kap. 10.6; 10.11 kolposkopisch abgeklärt werden.
<p><b>§7, Seite 9, Absatz 7d</b> Bei einem Zytologiebefund Gruppe II-p, II-g oder IIID1 und einem positiven HPV-Test soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p>	Wir befürworten den Vorschlag des GKV-SV, da dieser den Empfehlungen der S3-Leitlinie entspricht (Kapitel 10.5 S. 97 - 99).

<p><b>§7, Seite 9, Absatz 8</b> Die Festlegung des weiteren Vorgehens nach einer Abklärungskolposkopie erfolgt individuell unter Berücksichtigung der Vorbefunde, des kolposkopischen Befundes und der Ergebnisse der histologischen Untersuchung, sofern eine Biopsie oder endozervikale Curettage durchgeführt wurde.</p>	<p>Wir befürworten den Vorschlag des GKV-SV.</p>
<p><b>Krebsfrüherkennungs-Richtlinie § 8</b></p>	
<p><b>§8, Seite 11, Absatz 2 a und b</b> Anforderungen für den HPV-Test: a. DNA-basierte HPV-Tests [...] <b>ODER</b> b. DNA-basierte HPV-Tests, die mindestens 90% der Sensitivität für CIN2+ eines etablierten und validierten HPV-Tests und mindestens 98% der Spezifität für CIN2+ bei Frauen ab einem Alter von 30 Jahren haben oder</p>	<p>Wir befürworten den Vorschlag des GKV-SV, weisen jedoch darauf hin, dass <b>BEIDE</b> Kriterien aus a. <b>und</b> b. gemäß S3-Leitlinie und EU-Leitlinie erfüllt sein sollen. Dies schließt auch die Validierung nach Meijer et al. ein (Kriteriendefinition gemäß S3-Leitlinie und EU-Leitlinie).</p> <p>Anforderungen für den HPV-Test: a. DNA-basierte HPV-Tests [...] <b>UND</b> b. DNA-basierte HPV-Tests, die mindestens 90% der Sensitivität für CIN2+ eines etablierten und validierten HPV-Tests und mindestens 98% der Spezifität für CIN2+ bei Frauen ab einem Alter von 30 Jahren haben oder</p>
<p><b>§8, Seite 11, Absatz 2c</b> [...] nicht DNA-basierte HPV-Tests die in mindestens einer prospektiven Studie mit mindestens 3 Jahren Follow-up zeigen, dass die kumulative Inzidenz von CIN3+ nach einem negativen Baseline Test <u>ähnlich</u> eines etablierten und validierten HPV-Tests ist.</p>	<p>“ähnlich”: Bitte quantitative Kriterien (analog zu b) definieren, die eine Wertigkeit und Vergleichbarkeit der Studien mit Studien etablierter HPV-DNA Tests gewährleisten.</p>
<p><b>§8, Seite 11, Absatz 2:</b> GKV-SV/PatV zusätzlich: Der Nachweis der erfolgreichen Teilnahme an der externen Qualitätssicherung gegenüber der Kassenärztlichen Vereinigung ist Voraussetzung für die Durchführung und Abrechnung des HPV-Tests nach dieser Richtlinie.</p>	<p>Wir befürworten die Forderung der GKV-SV/PatV nach einer externen Qualitätssicherung.</p>
<p><b>Fussnote S. 11</b> “HC2 = Hybrid Capture. Der HC2 erfüllt diese Vorgaben”</p>	<p>Auf welchen Satz bezieht sich die Fußnote?</p>
<p><b>Änderungen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme</b></p>	

<b>oKFE-RL § 1</b>	
<b>oKFE-RL § 2</b>	
<b>oKFE-RL § 3</b>	
<b>oKFE-RL § 4</b>	
<b>oKFE-RL § 5</b>	
<b>oKFE-RL § 6</b>	
<b>oKFE-RL § 7</b>	
<b>oKFE-RL § 8</b>	
<b>oKFE-RL § 9</b>	
<b>oKFE-RL § 10</b>	
<b>oKFE-RL § 11</b>	
<b>oKFE-RL § 12</b>	
<b>oKFE-RL Anlage IV</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V</b>	
<b>oKFE-RL Anlage VI A</b>	
<b>oKFE-RL Anlage VI B</b>	
<b>oKFE-RL Anlage V II</b>	







**Stellungnahme zur Änderung der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL), besonderer Teil (BT): Programm zur Früherkennung von Zervixkarzinomen und eine Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL)**

<b>Verband der Diagnostika Industrie e.V. (VDGH)</b>	
<b>22.05.2018</b>	
<b>Änderungen der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme</b>	
<b>Allgemeine Anmerkung:</b> Prüfung der Aufnahme des HPV Onkoprotein E7-Nachweises und des Methylierungsmarkers für eine mögliche, zukünftige Ergänzung der oKFE-RL als zusätzlich vorgeschaltete Triagetests innerhalb der Abklärungsdiagnostik nach erfolgter Ko-Testung, zur Verringerung der Anzahl unnötiger Kolposkopien und als spezifischem Nachweis klinisch relevanter und therapiebedürftiger Läsionen.	<p>Aufgrund der langen Beratungsdauer bildet der Richtlinien-Entwurf nicht mehr umfassend den aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik vorhandener Testmöglichkeiten ab. Mit dem HPV Onkoprotein E7-Nachweis sowie den Nachweis der Hypermethylierung spezifischer DNA-Abschnitte in Zervikalzellen stehen mittlerweile weitere Methoden zur Verfügung, die innerhalb der Abklärungsdiagnostik ihren Einsatz finden könnten und die Anzahl der unnötig durchgeführten Kolposkopien verringern könnten. Die vorhandenen Ressourcen könnten auf die Behandlung direkt therapiebedürftiger Läsionen fokussiert werden.</p> <p>Erste Studienergebnisse zum Onkoprotein E7-Nachweis sehen in der Altersgruppe &gt; 30 Jahren einen Rückgang von über 30% unnötig durchgeführter Kolposkopien (Agorastos et al, Int. J. Cancer 2017 Aug 1;141 (3):519-530).</p> <p>Erste Studiendaten zum Methylierungstest zeigen, dass der Methylierungsnachweis bei Frauen &gt;30 Jahren in der Sensitivität für den Nachweis schwerer Läsionen der HPV-Genotypisierung überlegen und deutlich spezifischer ist als Zytologie und/oder HPV-Genotypisierung (Luttmer et al.; Int. J. Cancer 2016, 138, 992-1002).</p>
<b>Allgemeine Anmerkung:</b> Notwendige Folgeergänzung der Möglichkeit des Einsatzes von Computerassistenzsystemen (CAS) bei der Zytologiebefundung in der Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie	<p>In der neuen S3-Leitlinie<sup>1</sup> stellen die Autoren fest, dass etwa ein Drittel der falsch-negativen zytologischen Diagnosen die Folge von Screeningfehlern ist (siehe Abschnitt 6.3.1.1). Das bedeutet, dass auffällige Zellen übersehen oder fehlinterpretiert werden. Dies kann durch den Einsatz von Computer-assistenzsystemen (CAS) verringert werden. Nach evidenzbasierter Bewertung der Leitlinienkommentatoren sind CAS im Vergleich mit manuellen zytologischen Verfahren in klinischer Hinsicht als mindestens gleichwertig einzuschätzen und deshalb grundsätzlich für den Einsatz im populationsbasierten Screening geeignet.</p> <p>Dem steht die aktuell gültige Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Cervix uteri (Stand: 1.1.2015) entgegen. Nach § 6 Abs. 2 dürfen am</p>

<sup>1</sup> Bei der Bezugnahme auf die S3-Leitlinie ist immer die im Dezember 2017 veröffentlichte S 3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“, Langversion 1.0 - Dezember 2017; AWMF-Registrierungsnummer 015/027OL, gemeint.

	<p>Mikroskop arbeitende (Präparate-) Befunder durchschnittlich pro Arbeitsstunde nicht mehr als 10 Präparate befunden. Durch den Einsatz der CAS kann die zu screenende Anzahl an Gesichtsfeldern eines Objektträgers bei konventionellen- und Dünnschichtpräparaten signifikant reduziert werden. Dies ermöglicht einen höheren Durchsatz bei gleichbleibender Qualität, was insbesondere bei größeren Probenaufkommen von Vorteil ist. Da die optionale Nutzbarkeit in einem unmittelbaren Zusammenhang mit der Einführung der Dünnschichtzytologie steht, ist eine entsprechende Anpassung der Qualitätssicherungsvereinbarung für die Zervix-Zytologie erforderlich.</p>
<p><b>Allgemeine Anmerkung</b> Anpassung der Formulierungen „PAP-Abstrich“ und „PAP-Befund“ an die gewählten Formulierungen im Richtlinien text „zytologische Untersuchungen“ und „zytologischer Befund“</p>	<p>Während im Richtlinien text für ein Ergebnis einer zytologischen Untersuchung durchgehend die Formulierung „zytologischer Befund“ gewählt worden ist, wird in den Anlagen IV und V sowie in den Tragenden Gründen stattdessen von „PAP-Test“, „PAP-Abstrich“, „PAP-Untersuchung“ oder „PAP-Befund“ gesprochen. Wir befürworten die einheitliche Verwendung der Begriffe „zytologische Untersuchung“ und „zytologische Befund“, da diese methodenunspezifisch sind und schlagen vor, diese auch in den Anlagen IV und V sowie in den Tragenden Gründen zu verwenden.</p>
<b>oKFE-RL § 2</b>	
<p>§ 2 Ergänzung des letzten Halbsatzes: rechtzeitige Diagnose und Therapie von Krebsvorstufen.</p>	<p>Dem Vorschlag der KBV und PatV ist zu folgen, da mit diesem die Zielsetzung der Richtlinie verdeutlicht wird.</p>
<b>oKFE-RL § 6</b>	
<p>§ 6 Abs. 3b Unterstützung des GKV-SV Vorschlags: Das kombinierte Primärscreening gilt als unauffällig, wenn der HPV-Test negativ ist und ein zytologischer Befund der Gruppe I, II-p,II-g vorliegt... Über einen zytologischen Befund der Gruppe II-p und II-g sollen die Versicherten informiert werden.</p>	<p>Wir unterstützen den Vorschlag des GKV-SV, da Studien zeigen, dass Pap II-p/II-g (ASC-US) Befunde kombiniert mit einem HPV negativen Befund ein sehr geringes Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms haben. Nach Stoler et al. Am. J. Clin. Pathol 2011; 135:468 - 475 haben HPV negative Frauen mit einem ASC-US Befund ein absolutes Risiko von nur 0,3% für eine CIN3+ Erkrankung.</p>
<b>oKFE-RL § 7</b>	
<p>§ 7 Abs. 6a GKV-SV: Die Abklärung der Befunde der Gruppe II-p, II-g oder IIID1 erfolgt altersabhängig. Bei Frauen im Alter von 20 –</p>	<p>Wir befürworten den Vorschlag des GKV-SV, da der Vorschlag der KBV die bewiesene klinische Relevanz des HPV-Tests in der Zervixkarzinomfrüherkennung nicht berücksichtigt (siehe hierzu S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms, Abschnitt 7.2).</p>

<p>24 Jahren erfolgen Wiederholungen der Zytologie in 6-12-monatigem Intervall. Eine Abklärungskolposkopie sollte nur dann erfolgen, wenn geringgradige Zellveränderungen über 24 Monate persistieren oder hochgradige Zellveränderungen auftreten. Bei Frauen ab dem Alter von 25 Jahren soll nach 6 -12 Monaten ein HPV-Test durchgeführt werden. Ist der HPV-Test negativ erfolgt wieder die Teilnahme am Primärscreening. Bei einem positivem HPV-Test soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p>	
<p>§7 Abs. 6b Ein Befund der Gruppe III-p oder III-g soll innerhalb von 3 Monaten durch eine Kolposkopie abgeklärt werden, <b>wenn ein positiver HPV-Test den Befund bestätigt hat.</b></p>	<p>Wir schlagen vor, die Empfehlungen der S3-Leitlinie zu übernehmen und den GKV-SV Vorschlag entsprechend zu ergänzen. Nach Kapitel 10.5.3. der S3-Leitlinie ist klinisch eine Abklärung mit einem HPV-Test sinnvoll, bevor die Patientin in die Kolposkopie überwiesen wird. Mit diesem Vorgehen kann die Anzahl an unnötigen Kolposkopien verringert werden</p>
<p>§7 Abs. 6c (GKV-SV): Bei einem Befund mindestens der Gruppe IIID2 soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p>	<p>Wir befürworten den Vorschlag des GKV-SV, da dieser den Empfehlungen der S3-Leitlinien entspricht (siehe S. 100, Kapitel 10.5.4).</p>
<p>§7 Abs. 7a Bei einem Zytologiebefund der Gruppe I und einem positiven HPV-Test soll nach <b>6 Monaten</b> eine Ko-Testung (Zytologie und HPV-Test) erfolgen.</p>	<p>Der genannte Zeitraum von 12 Monaten für die Durchführung einer Ko-Testung nach einem positiven HPV-Test ist zu lang gewählt. Die erneute Ko-Testung muss nach 6 (max. aber 9) Monaten erfolgen. Zur Erläuterung zu diesen kürzeren Intervallen verweisen wir auf die Empfehlungen und Begründungen in der Europäische Leitlinie „European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening, 2008“ unter Abschnitt 3.8.5 „Use of HPV Testing in triageging women with LSIL“.</p> <p>In dieser Frage sollten aber bereits schon in der Übergangsphase zur dann folgenden Evaluierung des Screeningprogramms die Beratungen dahingehend aufgenommen werden, ob – analog der Forderungen in der aktuellen S3 Leitlinie - unabhängig von dem zytologischen Befund ein HPV 16- oder HPV 18-positiver Befund gemäß Kap. 10.6; 10.11 direkt kolposkopisch abgeklärt werden sollte.</p>

<p>§7 Abs. 7d Bei einem Zytologiebefund Gruppe II-p, II-g oder IIID1 und einem positiven HPV-Test soll innerhalb von 3 Monaten eine Abklärungskolposkopie erfolgen.</p>	<p>Wir befürworten den Vorschlag des GKV-SV, da dieser den Empfehlungen der S3-Leitlinie entspricht (siehe Kapitel 10.5 S. 97 - 99).</p>
<p>§ 7 Abs. 7e <del>e. Unabhängig vom Befund des HPV-Tests soll ein</del> Bei einem positiven HPV Test und einem Zytologiebefund der Gruppe III-p, III-g und ab Gruppe IIID2 soll innerhalb von 3 Monaten durch eine Kolposkopie abgeklärt werden.</p>	<p>Hinsichtlich unseres Änderungsvorschlags verweisen wir auf die entsprechende Konsensempfehlung in der neuen S3-Leitlinie in Kapitel 10.12 und empfehlen den dortigen Expertenmeinungen zu folgen.</p>
<p>§7 Abs. 8 Die Festlegung des weiteren Vorgehens nach einer Abklärungskolposkopie erfolgt individuell unter Berücksichtigung der Vorbefunde, des kolposkopischen Befundes und der Ergebnisse der histologischen Untersuchung, sofern eine Biopsie oder endozervikale Curettage durchgeführt wurde.</p>	<p>Wir befürworten den Vorschlag des GKV-SV, da die Gesamtheit der Befunde für eine Therapieentscheidung des Arztes entscheidend ist. Diese muss dann aber nach den Vorgaben der aktuellen Leitlinie S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom“ beruhen.</p>
<p><b>oKFE-RL § 8</b></p>	
<p>Ergänzung des § 8 Abs. 1 (a) um den Zusatz der KBV/PatV: als konventioneller Abstrich oder mittels Dünnschichtverfahren</p>	<p>Die Ergänzung des KBV/PatV-Vorschlags ist notwendig, um im Sinne der Methodenvielfalt und Anpassung an den aktuellen Stand der Wissenschaft und Technik alle heute in der Praxis eingesetzten, gleichwertigen Verfahren im Rahmen der Zervixzytologie in der oKFR-RL abgebildet zu haben. Da der Einsatz von Verfahren der Dünnschichtzytologie im Entwurfstext nicht ausgeschlossen ist und daher als gleichberechtigte Methode neben den konventionellen Abstrichen möglich ist, bedarf es in dieser Hinsicht einer Klarstellung, die den Einsatz der Dünnschichtzytologie explizit ermöglicht. Unabhängig von neueren Registerstudien, die anhand von populationsbasierten Auswertungen in Screeningverfahren den klinischen Mehrwert der Dünnschichtzytologie an patientenrelevanten Endpunkten (invasives Zervixkarzinom) nachweisen konnten, erkennt die S3-Leitlinien Kommission</p>

	<p>bereits auf Basis älterer Daten eine mindestens klinische Äquivalenz der Dünnschichtzytologie im Vergleich zur konventionellen Zytologie an (siehe Abschnitt 6.2.1. der S3-Leitlinie).</p> <p>In der Ko-Testung liegen die Vorteile der Dünnschichtzytologie darin, dass das Probenmaterial eines Abstrichs sowohl für die zytologische Untersuchung wie auch den HPV-Test verwendet werden könne. Den Frauen bleibt damit ein zweiter Abstrich erspart, die Diagnostik in beiden Verfahren mit dem gleichen Zellmaterialien durchgeführt werden.</p> <p>Die erheblich ökonomischen Vorteile kommen insbesondere im zytologischen Primärscreening zu tragen, da Frauen mit auffälligem zytologischem Erstbefund für eine HPV-Triage nicht neu einbestellt werden müssen.</p>
§ 8 Abs. 2 a - c	Wir befürworten die vollständige Übernahme der in der S3-Leitlinie unter den Abschnitten 7.1 und 7.2 genannten Validierungskriterien für alle im Screening eingesetzten Tests, unabhängig davon, ob es sich um DNA oder nicht-DNA basierte Tests handelt. Deshalb sollte auch in der Richtlinie nicht differenziert werden, sondern allgemein von HPV-Tests gesprochen werden.
§8 Abs. 2, letzter Satz: GKV-SV/PatV zusätzlich: Der Nachweis der erfolgreichen Teilnahme an der externen Qualitätssicherung gegenüber der Kassenärztlichen Vereinigung ist Voraussetzung für die Durchführung und Abrechnung des HPV-Tests nach dieser Richtlinie.	Wir befürworten die Forderung der GKV-SV/PatV nach einer Teilnahme an einer externen Qualitätssicherung (Ringversuch).
Seite 11, Fußnote: <del>1HC2 = Hybrid Capture. Der HC2 erfüllt diese Vorgaben.</del>	Da nicht ersichtlich ist, worauf sich diese Fußnote bezieht, sollte diese aus dem Text gestrichen werden sollte.
Anlage VII, Dokumentation Zytologie durch Labore, Seite 50	Analog zur Nennung des Produktnamens des HPV-Tests schlagen wir vor unter der Dokumentation der Zytologie aufzuführen, nach welcher zytologischen Methoden (konventionell oder Dünnschicht) vorgegangen worden ist und welches Produkt verwendet wurde.