



Im Dienste der Vorsorge Tel 02921 96 95 132

dr steinberg und partner
mvz labor für cytopathologie

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – IQWiG
Stellungnahme zum Vorbericht S10-1
Prof. Dr. med. Jürgen Windeler
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Betr.: Stellungnahme zum Vorbericht S10-1 „Nutzenbewertung des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms“

Sehr geehrter Herr Professor Windeler,

Soest, 07.07.2011

Nach Publikation des Vorberichts S10-1 „Nutzenbewertung des HPV-Test im Primärscreening“ ist das Stellungnahmeverfahren eröffnet. Als in der Früherkennung für den Gebärmutterhals tätiger Laborbetrieb, welches die Krebsvorsorge am Gebärmutterhalskrebs seit fast von Beginn an (1971) und auch den Wandel in der molekularbiologische Diagnostik miterlebt hat, kommen wir dem Aufruf gerne nach. Es besteht kein Zweifel, dass eine HPV Infektion mit Hochrisikotypen der Humanen Papillomaviren über ein Zeitfenster von mehreren Jahren zu der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs führen kann, aber nicht muss. Daher ist eine Infektion nicht zwingend mit einer Erkrankung und eine Erkrankung nicht zwingend mit einer Infektion zu vergleichen. Dies hatte bereits ein altbekannter Zytologe, Leopold Koss, in einer Keynote bei der Eurogin 2006 in Paris treffend formuliert: „Infection is not equal to disease, disease is not equal to infection“.

Es wird oftmals vergessen, dass die Infektion mit diesen Hochrisikotypen zwar eine notwendige, aber nicht hinreichende Voraussetzung für die Entwicklung von Gebärmutterhalskrebs ist. Eines der entscheidenden Kriterien scheint eine andauernde, persistente Infektion mit demselben Typus zu sein, der mit weiteren onkogen wirkenden Ursachen zusammenspielen und durch die persistente Infektion einen malignen Transformationsprozess der Zelle triggern kann. Sie kann über eine Latenzzeit von mehreren Jahren zu Gebärmutterhalskrebs führen. Da aber mehr als 90 Prozent der HPV-Infektionen asymptomatisch bleiben, vom eigenen Immunsystem eliminiert werden und zu keinem malignen Transformationsprozess beitragen, ergibt sich mit einer Neueinführung des HPV Testes lediglich die Möglichkeit eine in der Regel vorübergehende Infektion zu markieren, die normalerweise nicht zu einer Erkrankung führt.

Dr. med. W. Steinberg M.I.A.C.
Ärztl. Leitung, Geschäftsführender Gesellschafter
Dr. med. W. Schneider, Facharzt für Pathologie
Dr. med. H.W. Gross, Facharzt für Gynäkologie
Dr. med. R. Herbst, Facharzt für Gynäkologie
Im Stiftsfeld 1 · 59494 Soest Paradiese

Laborzentrale
Tel 0 29 21 96 95 132 · Fax 0 29 21 96 95 138
Rechnungsabteilung
Tel 0 29 21 96 95 135 · Fax 0 29 21 96 95 138
BSNR 183 209 600 · NBSNR 200 232 600
Steuernummer 343/5725/0312

Apo-Bank
Konto 0 104 108 043 · Blz 300 606 01
IBAN Nr. DE 53 3006 0601 0104 1080 43
BIC Nr. DAAEDED
info@steinberg-partner.de
www.steinberg-partner.de

Zertifiziert nach Din EN ISO 9001:2008



Für den praktischen Alltag ist aber die Entdeckung der Erkrankung wesentlich. Dies kann der HPV-Test nicht leisten. Der HPV-Test, bedarf einer weiteren Methode, die bei positivem HPV-Test eine mögliche Vorstufe einer malignen Veränderung identifiziert, z. B. eine Differentialkolposkopie einschließlich der Entnahme einer Gewebeprobe und deren histologischer Aufarbeitung. In der Tat handelt es sich somit um eine aufwendige Kombinationsstrategie aus HPV-Testung und Expertenkolposkopie. Außerdem wird in dieser Darstellung nicht berücksichtigt, dass es in Deutschland diese Expertenkolposkopien nicht in einem ausreichenden Maße gibt und sie in der normalen Sprechstunde nicht, sondern nur unter Studienbedingungen durchführbar sind.

Zudem zeigt der orientierende Studienvergleich (Tübingen, Hannover, Jena) (1), dass der kombinierte Einsatz von HPV-Diagnostik und Expertenkolposkopie eine intensive psychologische Betreuung der HPV-positiven Frauen erfordert.

Aus unserer Sicht offeriert eine Umstellung auf ein HPV Primärscreening für die Krebsfrüherkennung für den Gebärmutterhals nicht zwingend eine Verbesserung:

1. Nicht alle Zervixkarzinome sind HPV-DNA positiv. Dies zeigt eine Arbeit des katalanischen Instituts für Onkologie. Von 11.248 invasiven Zervixkarzinomen, die retrospektiv mit einem SPF-10 Primer und anschließender DEIA mit Genotypisierung analysiert wurden, waren 9.172 HPV-DNA-positiv (81,54%) und damit 18,46% Zervixkarzinome HPV-negativ (2). Ein weiterer Bericht weist 8.977 von 10.575 invasiven Zervixkarzinomen (84,89%) als HPV DNA-positiv bzw. 15,11% als HPV-DNA negativ (3) aus.
2. Erhebungen aus Mecklenburg-Vorpommern weisen 60% der erfassten 617 Karzinompatientinnen als Nicht-Teilnehmerinnen an der Vorsorge aus. Nicht-Teilnehmerinnen hatten mindestens 5 Jahre vor Diagnosestellung keine zytologische Untersuchung. 31% der Frauen mit dokumentierten Zervixkarzinome hatten sich unregelmäßig, d.h. nicht jährlich, an der Vorsorge beteiligt. Nur 9% der Zervixkarzinome können als Screeningversager bezeichnet werden, da sie trotz jährlicher Untersuchung ein Zervixkarzinom ausgebildet haben (4). Aber auch unter diesen sah man hauptsächlich günstige Invasionsstufen – 80% im Stadium FIGO I. Die ungünstigen Stadien fanden sich hauptsächlich unter den Nichtteilnehmerinnen. In dieser Konstellation kann auch die Einführung eines



HPV-Primärscreenings nicht zur Reduzierung der Inzidenz- und Mortalitätsrate des Zervixkarzinoms beitragen.

3. In einer weiterführenden Analyse unserer publizierten Daten (5) konnten wir feststellen, dass 20,79% (21/101) der histologisch gesicherten CIN III Läsionen bei Frauen unter 30 Jahren auftraten daher darf das Screening zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr nicht vernachlässigt werden.
4. In der Früherkennung für den Gebärmutterhals hat der Pap-Abstrich ein einzigartiges Erfolgskapitel geschrieben. Lag die Rate des Zervixkarzinoms in Deutschland Anfang der 1970er Jahre bei nahezu 30.000 erkrankten Frauen, so weisen aktuelle Zahlen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister (6) für das Jahr 2007 einen Rückgang bei den Krebsneuerkrankungen am Gebärmutterhals auf 4.790 Frauen aus – ein Rückgang wie in keinem anderen europäischen Land. Eine vergleichbare Situation stellt sich bei den Krebssterbefällen dar. Für 2008 weisen die epidemiologischen Krebsregister 1.596 Zervixkarzinom-induzierte Sterbefälle aus (7). Es ist zu erwarten, dass sich dieser Trend bei der bestehenden Krebsvorsorge durch die fortlaufende Realisierung von Qualitätssicherungsmaßnahmen (8) fortsetzen wird. Die Hauptlast der Inzidenz- und Mortalitätsrate entfällt mit 85% auf die less developed Regions und die Minderheit, 15%, werden in den more developed Regions registriert (9). D.h. in den Ländern, in denen keine Krebsvorsorgeprogramme existieren, ist die Last der Zervixkarzinome am höchsten, in Ländern mit Vorsorgeprogrammen konnte die Krankheitslast reduziert werden.
5. Laut Statistischem Bundesamt Wiesbaden liegt die Inzidenz des Gebärmutterhalskrebses bezogen auf alle Krebsarten damit nur noch auf Platz 12, die Sterblichkeit auf Platz 13 im Jahr 2006 (7). Daher verantwortet die Früherkennung für den Gebärmutterhals über den Pap-Abstrich den Rückgang des Gebärmutterhalskrebses von einer häufigen zu einer seltenen Krebsart mit einer geringeren Neuerkrankungsrate als das Non-Hodgkin-Lymphom.



6. Für Deutschland wird die Sensitivität des Pap-Abstrichs mit 20 bzw. 37% LSIL/CIN 2+ und 43,5% ASCUS/CIN 2+ angegeben. Ob diese Werte zutreffend sind, ist angesichts des evidenten Rückgangs der Inzidenz- und Mortalitätsraten des Gebärmutterhalskrebs zumindest zweifelhaft, da diese Daten auf Erhebungen vor neuen Qualitätssicherungsmaßnahmen des GBA zur Abstrichentnahme von 2005 und der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Zervix uteri 2007 beruhen, die zur weiteren Verbesserung der Versorgungssituation der Frauen beitragen werden. Selbst bei unterstellter geringen Sensitivität von 50% für einen einmalig entnommenen Pap-Abstrich für das Vorliegen CIN2+, liegt die Sensitivität bereits im zweiten Jahr auf $1-(0,25 \times 0,25)$, also 0,75 oder 75% und in den Folgejahren entsprechend höher, wenn systematische Entnahmefehler wie z.B. Blindentnahme des Abstriches vermieden werden. Die Qualität der Früherkennung des Zervixkarzinoms steht und fällt daher mit der jährlichen Wiederholung. Eine Verlängerung des Vorsorgeintervalls würde die Sensitivität der Methode erheblich verringern. Dies kann zu einer Steigerung der „Intervall-Karzinome“ gerade bei jungen Frauen führen. Das leuchtet jedem in der Praxis tätigen Gynäkologen und Zytologen ein, der solche Fälle in der eigenen Klientel leidvoll miterlebt hat.
7. Die Spezifität der Zytologie ist hoch, die der HPV Diagnostik gering, denn die HPV-Diagnostik bedarf einer Zusatzmethode zur Abklärung vermeintlich Kranker. Hingegen erfüllt die Zytologie als „einfache und preiswerte Methode mit hoher Akzeptanz bei den Frauen die Kriterien eines Massenscreenings in der Medizin nach den Vorgaben der WHO. In der Onkologie ist sie das einzige Verfahren, das nachweislich zu einer deutlichen Senkung von Inzidenz und Mortalität einer Krebserkrankung beigetragen hat. Andere Methoden im Screening müssen diesen Nachweis noch führen. (10)
8. In der Praxis beobachten wir oftmals die nachfolgend skizzierten typische Verläufe bei HPV-Testung und folgender kolposkopischer Abklärung: Die Patientin hat einen zytologisch auffälligen Pap-Abstrich (Pap IVa CIN III) und ein positives HPV-Testergebnis gefolgt von einer Kolposkopie mit anschließender PE. Bei der Kontrolluntersuchung stellt sich zytologisch erneut ein auffälliges Abstrichergebnis (Pap IVa CIN III) dar. Es folgt eine diagnostische und therapeutische Konisation



mit Sicherung einer Vorstufenläsion, der zytologische Befund korreliert mit dem histologischen: Die Patientin ist geheilt und es besteht keine Gefahr einer fortgesetzten Kanzerogenese. Hier hat die HPV Testung die Infektion markiert, aber keine Erkrankung entdeckt. Auch die anschließende Abklärungsmethode, Kolposkopie mit konsekutiver PE, lieferte kein Ergebnis. Hierzu schreiben Mangold und Nauth (11), die in ihrem Studienkollektiv eine fünffach höhere Anzahl der falsch negativen Befunde im Biopsiekollektiv gegenüber dem Konisationskollektiv dokumentieren konnten, dass dieses Phänomen im Wesentlichen der relativen geringen Spezifität der Kolposkopie und der schwierigen technischen Bearbeitung und diagnostischen Beurteilung der Biopsieproben zuzuschreiben ist.

9. In einem Interview (12) hat Dr. med. Diane Harper, eine der führenden Wissenschaftlerinnen der HPV-Impfstoff Entwicklung, Stellung bezogen und die These aufgestellt, dass HPV-Impfstoffe die Zervixkarzinom-Inzidenz nur unwesentlich reduzieren werden. Die beiden Impfstoffe, so Diane Harper, „will do little to reduce cervical cancer rates“. Außerdem sei die Inzidenz an Zervixkarzinomen in den USA so gering, dass “even if we get the vaccine and continue Pap-screening, we will not lower the rate of cervical cancer in the US“. Selbst bei einer HPV-Durchimpfungsrate von 70% (Die zusammengefasste Durchimpfungsquote bei den 12- bis 17-jährigen privatversicherten Mädchen lag zum Ende des Jahres 2009 bei 28,5 % (13)) rechnet sie nur mit einer minimalen Reduktion der Inzidenzrate. Die momentan zur Verfügung stehenden konventionellen Techniken und therapeutischen Maßnahmen tragen weiter zu einer Reduktion der Inzidenzrate bei. Diane Harper spricht in diesem Zusammenhang von einer vierprozentigen Verbesserung der Situation und rechnet über ein Zeitfenster von 60 Jahren mit einem „91.4% decline just with the current treatment“, d.h. mit einem 91.4% Rückgang auf Basis der jetzigen Vorsorgemaßnahmen und Behandlungsmöglichkeiten.
10. Ist es nicht eher so, dass ein HPV-Infektionsnachweis als Screeningtool für Präkanzerosen bei schlechterer Spezifität gegenüber der Zytologie für ein Primärscreening ungeeignet ist? Da nicht jede HPV-positiv getestete Frau das Risiko trägt Gebärmutterhalskrebs zu entwickeln, kann eine HPV-Infektion nicht mit einer Krebserkrankung gleichgesetzt werden. Sie erhöht lediglich das Risi-



ko, dass sich eine Vorstufe von Gebärmutterhalskrebs entwickeln kann. Die jährliche Krebsvorsorgeuntersuchung sorgt dagegen für das frühzeitige Erkennen dieser Vorstufen selbst und kann rechtzeitig mit einem operativen Eingriff eine definitive Heilung herbeiführen. Darüber hinaus bringt die Feststellung einer HPV-Infektion ohne die Möglichkeit einer Therapie Angst, Sorge und Nöte mit sich, die mit einer intensiveren Betreuung verbunden sind.

11. Zusätzlich beobachten wir bereits jetzt eine Zunahme von Konisationen bei Patientinnen mit lange persistierenden HPV-Infektionen ohne zytologische Veränderungen, obgleich eine persistente HPV-Infektion nur mit einer Genotypisierung nachgewiesen werden kann. Ein weiterer Anstieg wird in einem HPV-Screening zu erwarten sein. In der Tat scheint es bislang auch noch nicht geklärt zu sein, wie der persistente Nachweis des Humanen Papillomvirus in der Praxis ablaufen soll, zumal eine eindeutige und wiederkehrende Identifizierung eines HPV-Typen nur über eine Genotypisierung möglich ist. So ist es durchaus möglich, dass eine Frau zunächst mit z.B. HPV-16 infiziert ist, bei Re-Testung aber dann negativ für HPV-16, dafür aber positiv für HPV-45 ist. Als Standarduntersuchung ist aber der Nachweis von den skizzierten HPV Hochrisikotypen vorgesehen. Durch den zweimalig positiven HR-HPV-DNA-Nachweis stellt sich der Eindruck einer persistenten Infektion ein, die in der Realität nicht vorliegt. Wie sollte diese Situation bewertet werden?
12. Ein von der Bevölkerung akzeptiertes und wie durch keine andere Therapie und Diagnostik erreichtes Erfolgsmodell zu verlassen, ist mit dem gesunden Menschenverstand und den nicht zu übersehenden Schwächen einer neuen Methode nicht zu verstehen.
13. Der Stellenwert des HPV Testes liegt in der Markierung und damit in einem erhöhten Risiko, eine Erkrankung ausbilden zu können. Die HPV Impfung ist ebenfalls ein willkommener ergänzender Baustein in einer funktionierenden Früherkennung für den Gebärmutterhals. Das Wesentliche, die Entdeckung der Krankheit, sollte einer Screeningmethode für Präkanzerosen, dem Pap-Abstrich, vorbehalten bleiben.



14. In der Praxis stellen sich immer wieder ungewöhnliche Behandlungswünsche von Patientinnen ein, die unter dem Aspekt der psychosozialen Folgen eines positiven HPV-Tests bei bekannter negativer Zytologie summiert werden können. So hat eine Patientin nach dreimalig positivem HPV-DNA-Test aus Angst vor der Entwicklung eines Zervixkarzinoms auf eine Hysterektomie hingewirkt, bis es schließlich zur Hysterektomie kam. In einem weiteren Fall interpretierte eine verheiratete Frau ihren positiven HPV-Test als Fremdgehen ihres Ehemanns und leitete die Scheidung ein. Solche seelischen Folgen sind nur mühsam aufzulösen. Zudem ist die Wahrscheinlichkeit einer Dysplasie bei einem positiven HPV-Befund gering. Nur bei einer von zehn HPV-positiven Frauen wird im Rahmen der Expertenkolposkopie ein behandlungsbedürftiger Befund festgestellt.

Somit ist die Krebsvorsorge aus unserer Sicht auf Basis des bisherigen Standards obligat, denn der Pap-Abstrich ist kostengünstig und hat seine Wirkung unter Beweis gestellt. Er ist die einzige Screeningmethode, die signifikant die Sterblichkeit an einem Karzinom senken konnte.

Die Kombination einer gezielten Teilnehmerinnenzahl-Erhöhung am Screening ist für den weiteren Rückgang des Zervixkarzinoms essentiell. Ebenso wird die weitere Verbesserung der Sensitivität durch differenzierte Qualitätssicherungsmaßnahmen bei den Abstrichentnahmetechniken und der täglichen Arbeit im Labor, in der gynäkologischen Praxis und im Follow-Up zu einer weiteren Reduktion der Inzidenz- und Mortalitätsrate des Zervixkarzinoms führen.

Neben diesen von uns angeführten Informationen sind Sie nach eingehender Analyse zu dem vorläufigen Fazit gelangt, dass „keine Empfehlung für eine bestimmte Strategie ausgesprochen werden (kann)“, d.h. weder für die HPV-Diagnostik allein, noch in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren, da es nur einen „Anhaltspunkt für einen Nutzen einer HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren gegenüber einer ausschließlich zytologiebasierten Strategie im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening“ gibt.

Sie konstatieren auch, dass „ein möglicher Schaden durch eine HPV-Diagnostik allein oder in Kombination mit einem zytologiebasierten Verfahren im Rahmen der Früherkennung des Zervixkarzinoms im Primärscreening aufgrund fehlender Daten nicht beurteilt werden (kann)“.



Da Sie bei den analysierten Studien sowohl niedrige als auch hohe Verzerrungspotentiale auf Studienebene (Randomisierungssequenz, Zuteilungsverdeckung, Verblindung der Screeningteilnehmerin und des Med. Personal, Ergebnisunabhängige Berichterstattung) und Endpunktebene (Verblindung Endpunkterheber, ITT-Prinzip, Fehlen sonstiger Aspekte) als Schwachstellen identifiziert haben, die die Ergebnisqualität und Aussagen der Studien abschwächen, möchten wir Ihnen anbieten bei einem Szenario zur Nutzenbewertung differenter Screeningstrategien im Rahmen einer populationsbasierten, randomisierten, kontrollierten Interventionsstudie mit parallelen Gruppen zusammenzuarbeiten, um die angestrebten Daten in einem deutschen Screening-Kontext zu erheben.

So wäre es durch eine Kooperation z.B. mit dem Zentrum für Pathologie und Zytodiagnostik (ZPZ) in Köln möglich eine Multi Center Studie in NRW (NRW-EVISCCS) – **E**valuation of **I**deal **S**trategies for **C**ervical **C**ancer **S**creening) realisieren. Dabei haben sowohl das ZPZ als auch unser MVZ jahrelange Erfahrung in der Beurteilung von zytologischen und histologischen Proben, in der Auswertung unterschiedlicher molekularbiologischer Verfahren (Hybrid-Capture 2, PCR-Technologie, L1-Kapsid und p16^{INK4a}/Ki-67 Nachweis) und der computerassistierten Dünnschichtzytologie bei hinreichend großem Probenaufkommen.

Durch die Expertise der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie kann eine ergebnisoffene Evaluation der Studiendaten für den deutschen Screeningkontext realisiert werden. Bereits in 2009 hatte die Fachgesellschaft in Ihrer Stellungnahmen im Rahmen der HPV-Impfung an die damalige Gesundheitsministerin Ulla Schmidt darauf hingewiesen, dass „die Grundlage von Evaluationsansätzen ... die standardisierte Dokumentation erfolgter Impfungen sowie die Erfassung von intermediären und endgültigen Endpunkten, wie zum Beispiel HPV-Status, Inzidenz von Vorstufen und Inzidenz invasiver Zervixkarzinome (bilden)“ und erklärt das „(die) wissenschaftliche und unabhängige Expertise ..., wie auch zur Durchführung systematischer Studien, eines Monitoring und zum Aufbau von Registern, ... bei den Wissenschaftlern der unterzeichnenden Fachgesellschaften vorhanden (ist). .

Bei Etablierung von Impf- und zytologischen Registern, die mit den Landeskrebsregistern verlinkt werden können, könnte unter Nutzung der bestehenden Strukturen ein System für die Erhebung geeigneter Daten auf den Weg gebracht werden, welches durch Interaktion mit einem zu erstellenden Impfregister, einem zytologischen Register und dem Landeskrebsregister eine systematische Endpunktevaluation (CIN3+) er-



Im Dienste der Vorsorge Tel 02921 96 95 132

dr steinberg und partner
mvz labor für cytopathologie

möglichst, wie es auch im Rahmen einer HPV-Impfevaluation durch die Deutsche Gesellschaft der Epidemiologie vorgeschlagen wurde (14).

Dies würde es erlauben, den seit 2007 eingeschlagenen Weg einer verbesserten Qualitätsanforderung konsequent weiterzuverfolgen.

Gerne stehen wir für Rückfragen zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. med. W. Steinberg, stellvertretend für das MVZ Dr. Steinberg und Partner

M. Sc. S. Tiews – Leiter der F&E Abteilung des MVZ Dr. Steinberg und Partner

Anlage: Stellungnahme zu den Ausführungen in diesem Schreiben und Kooperationsangebot für die Durchführung einer Screeningstudie von Prof. Dr. H. Griesser, Zentrum für Pathologie und Zytodiagnostik in Köln

Dr. med. W. Steinberg M.I.A.C.
Ärztl. Leitung, Geschäftsführender Gesellschafter
Dr. med. W. Schneider, Facharzt für Pathologie
Dr. med. H.W. Gross, Facharzt für Gynäkologie
Dr. med. R. Herbst, Facharzt für Gynäkologie
Im Stiftsfeld 1 · 59494 Soest Paradiese

Laborzentrale
Tel 0 29 21 96 95 132 · Fax 0 29 21 96 95 138
Rechnungsabteilung
Tel 0 29 21 96 95 135 · Fax 0 29 21 96 95 138
BSNR 183 209 600 · NBSNR 200 232 600
Steuernummer 343/5725/0312

Apo-Bank
Konto 0 104 108 043 · Blz 300 606 01
IBAN Nr. DE 53 3006 0601 0104 1080 43
BIC Nr. DAAEDED
info@steinberg-partner.de
www.steinberg-partner.de



Literaturverzeichnis

1. **Menton M, Menton S.**, Schenck U, Schenk U.B. (Hrsg.): *Klinische Zytologie. 19. Fortbildungstagung München 2007: Nutzen und Risiken eines primären HPV-Screenings mit kolposkopischer Differentialdiagnostik. Ergebnisse und Analysen von HPV-Screeningstudien.* München Wien New York : Zuckschwerdt-Verlag, 2007.
2. **Aleman L.** *Time trends in the hpv types distribution in cervical cancer.* Malmö: 25th International Papillomavirus Conference - Abstract book, 2009.
3. **Sanjose et al.** Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* epub Oct 18, 2010.
4. **Marquardt.** Brauchen wir ein neues Früherkennungsprogramm? *Cyto-Info.* 3/2011: p91-92, 2011.
5. **Tiews S.** Determination of the diagnostic accuracy of testing for high risk (HR) human Papillomavirus (HPV) types 16, 18, 45 in precancerous cervical lesions: Preliminary data. *Journal Clin Vir.* 46 , 2009, Bde. S3, S11-S15.
6. **Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID).** Datenstand: Mitte 2010. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de>. [Online] 2009. [Zitat vom: 18. März 2010.] <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Help/Methoden%20GEKID%20Atlas.htm>.
7. **Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. .** *Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends.* Berlin : Westkreuz-Druckerei, Berlin , 2010. 978-3-89606-207-9.
8. *Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur zytologischen Untersuchung von Abstrichen der Zervix uteri (Qualitätssicherungsvereinbarung Zervix-Zytologie) vom .* 01.10.2007.
9. *Globocan 2000 Software, International Agency for Research.*
10. **W., Kühn.** Die Kolposkopie-Empfehlungen der AG Zervixpathologie. *Frauenarzt.* 52, 2010, Bde. Nr5; 434-440.
11. **Mangold, B. R., Nauth H. F.** Konisation oder kolposkopisch gesteuerte Portiobiopsie. *Frauenarzt.* 2008, Bd. 49 , Nr. 6: 522-527.
12. **Brinkmann, S.** Gardasil Researcher Drops A Bombshell, Harper: Controversal Drug Will Do Little To Reduce Cervical Cancer Rates. *The Bulletin.* 25.10.2009.
13. **Wild F.** *Impfung gegen humane Papillomaviren - Eine Analyse der Verwaltungsdaten Privatversicherter.* Köln : Wissenschaftliches Institut der PKV, 03/2011.
14. **Klug S.J., Hense H.-W., Giersiepen K., Jöckel K.-H., Schmidt-Prokrzywniak A., Stang A., Zeeb H.** HPV-Impfung – Notwendigkeit der Begleitforschung und Evaluation. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen.* 2009, Bd. 4.