

An

Vorstand des Onkologischen Leitlinienprogramms der DKG, DKH, AWMF

Prof. Dr. M. Bamberg

Präsident der AWMF

Prof. Dr. R. Kreienberg

Kuratoriumsmitglied der DKH

Prof. Dr. W. Jonat

OL-Office

Dr. M. Follmann

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Prof. Dr. D. Wallwiener

Gynäkologisches Leitliniensekretariat

Dr. M. Jentschke

Nachrichtlich:

- Bundesministerium für Gesundheit
- Bundesministeriums für Familie, Senioren, Frauen und Jugend
- Gemeinsamer Bundesausschuss
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
- Bundesärztekammer
- Fachausschuss für Transparenz und Unabhängigkeit der AkdÄ
- Kassenärztliche Bundesvereinigung
- Spitzenverband der gesetzlichen Krankenversicherungen

Kommentierung der Konsultationsfassung der Leitlinie

„Prävention des Zervixkarzinoms“ vom 29.2.2016

**Schwerwiegende und unkorrigierbare Fehler der aktuellen Fassung,
welche die Leitlinie unbrauchbar bzw. unanwendbar machen**

München | Freiburg | Düsseldorf | Berlin | Cölpin • 09. April 2016



**Berufsverband
der Frauenärzte e.V.**
Arnulfstraße 58
80335 München



**Arbeitsgemeinschaft für
Zervixpathologie und
Kolposkopie e.V.**
Königsallee 64
40212 Düsseldorf



**Deutsche Gesellschaft
für Zytologie e.V.**
Breisacher Str. 115a
79106 Freiburg



**Arbeitsgemeinschaft
zytologisch tätiger
Ärzte in Deutschland e.V.**
Maximilianstr. 38
80539 München



**Bundesverband Deutscher
Pathologen e.V.**
Robert-Koch-Platz 9
10115 Berlin



**Berufsverband zytologisch
tätiger Akademiker
Deutschlands e.V.**
Dorfstr. 11
17094 Cölpin

PRÄAMBEL

Die Unterzeichnenden lehnen die in der Konsultationsversion bereits vorliegende Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms ab. Die wichtigsten Gründe der Ablehnung werden nachfolgend der ausführlichen Erläuterung vorangestellt.

1. Die Evidenz der getroffenen Statements und konsentierten Empfehlungen erreicht in keinem einzigen Fall die höchste Stufe der GRADE-Klassifikation (++++). Bei 80% wird höchstens eine GRADE-Stufe von sehr niedrig (+) bis niedrig (++) erreicht. Die Leitlinie kann keine ‚Hilfestellung für das geplante organisierte Zervixkarzinom-Screening in Deutschland‘ geben. Die Qualität einer S3-Leitlinie liegt nicht vor.

2. Die laut AWMF-Regelwerk obligate Einbindung der Vertreter der Anwenderzielgruppe, die die Empfehlungen umsetzen sollen, war ab dem 12.5.2014 nicht gegeben (Austritt des Berufsverbandes der Frauenärzte BVF (> 14 000 Mitglieder), der Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie AGCPC der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen Gesellschaft für Zytologie DGZ, der Arbeitsgemeinschaft Zytologisch Tätiger Ärzte in Deutschland AZÄD). Dem Bundesverband deutscher Pathologen BDP und dem Berufsverband zytologisch tätiger Akademiker in Deutschland BEZAD wurde die Aufnahme in die Leitlinienarbeit mit dem Schreiben vom 15.11.2013 verweigert. Der Medizinische Dienst der Krankenkassen hatte sich bereits 2013 zurückgezogen.

3. Die einseitige Expertise der verbliebenen Mitglieder der Leitlinienentwicklungsgruppe verursachte schwerwiegende Fehler der Leitlinie und wird zur Nichtumsetzbarkeit führen.

4. Die schweren und vielfältigen Interessenskonflikte der verbliebenen Mitglieder der Leitlinienentwicklungsgruppe vor - und sogar noch während - der Leitlinienerstellung spiegeln sich in den meisten Statements und Empfehlungen wider.

5. Nach der AGREE-Collaboration (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) muss für hochwertige Leitlinien die interne und externe Validität gegeben sein [1]. Sowohl bei der Formulierung der Schlüsselfragen als auch bei der Bewertung der Evidenz und deren Abbildung in den Empfehlungen liegen schwerwiegende Defizite vor (interne Validität). Die Umsetzung der Empfehlungen für die Versorgungssituation in Deutschland (externe Validität) ist durch die mangelnde Einbindung der Verbände der niedergelassenen Frauenärzte nicht erreichbar.

Die Entwicklung einer echten S3-Leitlinie muss bis zum Vorliegen valider Daten aus Deutschland zurückgestellt werden. Die Ergebnisse in anderen Ländern durchgeführter Studien sind aufgrund geringer Evidenz und unterschiedlicher Prävalenz und Strukturen in Deutschland nicht geeignet, Fragen zur Änderung der Richtlinien zur Krebsfrüherkennungsuntersuchung Frauen zu beantworten.



Deutsche Gesellschaft
für Zytologie

AZÄD



BEZAD

WISSENSCHAFTLICHE KERNAUSSAGEN

1. Wegen der unzureichenden Qualität der Grundlagen zur Gewinnung evidenzbasierter Aussagen konnte kein den Anforderungen einer S3-Leitlinie entsprechendes Ergebnis erzielt werden: 71 konsensbasierten Empfehlungen stehen lediglich 32 evidenzbasierte Empfehlungen (45%) gegenüber, die in > 50 % nur einen sehr niedrigen Evidenzgrad (+) nach GRADE aufweisen. Lediglich 22% der Statements und Empfehlungen zeigen moderate Evidenz (+++), darunter Aussagen zum psychologischen Stressniveau bei HPV-Test und Zytologie sowie zum Thema HPV-Test-Selbstabnahme. Ein hoher Evidenzgrad (++++) wurde in keinem Fall gefunden.

Wie die Leitlinienautoren bei einer derart bescheidenen Evidenzlage in 96% ihrer Statements/Empfehlungen eine Zustimmung der Teilnehmer von 100% („starker Konsens“) und 76-95% („Konsens“) erreichen konnten, ist nicht nachvollziehbar.

Im Kapitel 10 (Differentialdiagnostik und Abklärungsalgorithmus S. 91 ff.) konnten die Autoren ihre Erkenntnisse zur Bedeutung von diagnostischen Verfahren ebenfalls nur mit sehr niedriger (bei 5 von 13 Empfehlungen/Statements) oder niedriger (1 von 13) Evidenz-Qualität und bei fehlender Evidenz (5 von 13) lediglich als Expertenkonsens verabschieden, haben in den Abklärungsalgorithmen hingegen Evidenz suggeriert. Die niedrige Evidenz entstammt in weiten Teilen Erhebungen aus den USA und kann aus verschiedenen Gründen nicht auf Deutschland angewendet werden (andere Rechtslage, unterschiedliche Häufigkeit von Gruppe II-p /ASC-US, fehlende Differenzierung von HSIL in Gruppe IVa oder IIID2). Der Expertenkonsens wurde ohne Einbeziehung der Expertise führender Fachgesellschaften und Organisationen erzielt (BVF, AGCPC, DGZ, AZÄD, BDP, BEZAD) mit der Folge von Verzerrungen (z. B. Elfenbeinturm-Aussagen der in der Leitlinienkommission verbliebenen Experten, Verkennung einer in Deutschland existierenden Versorgungsrealität durch Gynäkologen in der Niederlassung).

Zusammenfassend sind die Empfehlungen selbst für eine S2k-Leitlinie als Handlungsvorschlag nicht akzeptabel; die Qualität einer S3-Leitlinienempfehlung wird keinesfalls erreicht.

Zudem tauchen in den Empfehlungen und Abklärungsalgorithmen zahlreiche widersprüchliche Aussagen bzw. Nonsens-Aussagen zur Evidenz auf. Wenige Beispiele sollen dies verdeutlichen:

a) Auf S. 99 in Tabelle 10.12 heißt es unter „Evidenzbasierte Empfehlung“: „Bei einem positiven HPV-Screeningtest im kombinierten HPV-Pap-Screening kann bei zytologischen Auffälligkeiten bis II-p eine p16/Ki-67-Testung erfolgen.“ „Empfehlungsgrad 0“ und „GRADE +“. Auf S. 102 (10.8.1.) sieht der Algorithmus nach Gruppe II-p/II-g einen HPV-Test oder einen p16/Ki67-Test vor, wobei vermerkt wird, dass die Evidenz für p16/Ki-67 geringer als für den HPV-Test sei. Diese Nonsens-Aussagen provozieren die Frage, was die Autoren der Leitlinie unter „geringerer Evidenz als GRADE +“ und „Empfehlungsgrad 0“ sowie unter „zytologischen Auffälligkeiten bis II-p“ verstehen.

b) Die Angabe der Autoren, die Evidenzlage der Kolposkopie sei schlecht (S. 104), steht in Widerspruch zu der Aussage, sie sei der „Goldstandard“ der Diagnostik des frühen Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen (S. 105).

2. Unter 3.1. auf S. 26 findet sich eine die gesamte Leitlinie bestimmende Aussage: In 99,7% aller invasiven Zervixkarzinome sei HPV-DNA nachgewiesen worden. Belegt wird dies mit einer einzigen 16 Jahre alten Literaturstelle. Zahlreiche internationale Publikationen der letzten Jahre zeigen, dass diese Aussage falsch ist. Lediglich zwei Arbeiten sollen stellvertretend zitiert werden. In einer Arbeit von Pirog waren von 9.486 Plattenepithelkarzinomen 13% HPV-negativ (PCR). Für die in diese Auswer



tung einbezogenen 2.093 europäischen Gewebeproben findet sich in 30,5% der Adenokarzinome und in 9,7% der Plattenepithelkarzinome HPV-Negativität. Die untersuchten 682 Adenokarzinome waren in 37,2% HPV-negativ, in 28,2% für den klassischen Typ [2]. Eine Studie von de Sanjosé findet in 10.575 Zervixkarzinomen nur in 85% Positivität für HPV-DNA [3].

Das Thema „Drüsenzellläsionen“ wird in fast allen Kapiteln der Leitlinie (Epidemiologie, Histologie, Zytologie, HPV-Testung, Kolposkopie) ebenso wie durch die beiden externen Gutachter (Arbyn, Kleijnen) gar nicht oder nur am Rande abgehandelt, obwohl das Adenokarzinom ca. 20% aller Zervixkarzinome ausmacht (und nicht 4% wie auf S. 36 angegeben) und nur in 60-70% HPV-positiv ist (s. o.). Die drüsigen Läsionen nehmen in den letzten Jahren sowohl relativ als auch absolut zu, insbesondere bei jungen Frauen, jedoch auch bei Frauen > 30 Jahren. Zu diesem Thema liegen neben internationalen auch aktuelle deutsche Daten vor [4, 5, 6]. Die wenigen (dann meist günstigen) Aussagen zum Adenocarcinoma in situ und zum Adenokarzinom ergeben sich selbst in den Reviews der externen Gutachter lediglich aus gepoolten Daten (CIN2+/CIN3+/CIN+AIS) oder aus selektionierten Kollektiven der zitierten Studien.

3. Unter 2.1.1. auf S. 19 heißt es: „Mehrere internationale Studien konnten die Überlegenheit eines HPV-basierten Zervixkarzinomscreenings im Vergleich zur klassischen Zytologie zeigen.“ Dieser Aussage wird keine Quelle zugeordnet. Das IQWiG formulierte in seinem Abschlussbericht zur Anwendung des HPV-Tests im Primärscreening von 2014: „Für den Endpunkt CIN 3+ ergab sich in der Nutzenbewertung auch unter Berücksichtigung der neuen Ergebnisse ein Hinweis auf 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. Auch für den Endpunkt invasives Zervixkarzinom zeigte sich unter Berücksichtigung der zusätzlichen Ergebnisse der POBASCAM-Studie ein Hinweis auf einen Nutzen.“

Wie im Abschlussbericht S10-01 konnte keine Empfehlung für eine bestimmte Screeningstrategie ausgesprochen werden.“ [7]

Die Leitlinienautoren haben sich nicht an das Resümee des IQWiG-Berichtes und des Leitlinien-Reviews des externen Gutachters J. Kleijnen (8.8. S. 85) gehalten, nach denen die RCTs keine valide Aussage zur Überlegenheit eines drei- oder eines fünfjährigen Screening-Intervalls bzw. eines Co-Testings oder eines alleinigen HPV-Screenings erlauben. Ebenso ignorieren sie in ihren Empfehlungen, dass nach einer Metaanalyse (8.1. S. 74) keine Evidenz für das Alter bei Screeningbeginn und Screeningende vorliegt.

Lediglich 22% der Empfehlungen/Statements im Kapitel „Screeningstrategie“ gründen sich auf Evidenz, allerdings von sehr niedrigem Evidenzgrad (+). Diese Empfehlungen betreffen - trotz schlechtester Evidenzlage - auch die Verlängerung des Untersuchungsintervalls auf bis zu fünf Jahre und die Heraufsetzung des Screening-Beginns auf das 25. Lebensjahr. Trotz der im Leitlinien-Text dargestellten Problematik der in der Folge ansteigenden Mortalität junger Frauen infolge Zervixkarzinom (England versus Schottland) wird eine Empfehlung zur Heraufsetzung des Screening-Beginns auf 25 ausgesprochen. Aus der Feststellung, dass es keine Studien gibt, die belegen, dass der Nutzen des Screenings unter 25 Jahren größer ist als der mögliche Schaden, wird unethisch abgeleitet, dass man das Screening erst mit 25 Jahren beginnen sollte. Die aktuellen Daten aus Großbritannien [8] in der Altersgruppe der 20-24 Jährigen zeigen für die Jahre 2011 bis 2013 eine Inzidenz von 3.3/100.000. In Deutschland lag 2012 die Inzidenz für invasive Karzinome in dieser Altersgruppe bei 1.69/100.000 [9], zusammengefasst für 2010 bis 2012 bei 1.44/100.000.

Während sich das IQWiG bei der bestehenden Datenlage außerstande sah, eine Empfehlung für eine Screeningstrategie auszusprechen, haben die verbliebenen Leitlinienautoren Empfehlungen aus Guide



lines von Gesellschaften anderer Länder übernommen, ohne für Deutschland wichtige Details zu berücksichtigen.

Die Evidenzgrundlage für eine S3-Leitlinie fehlt.

4. Die Aussage unter 3.3. Pathogenese S.28/29 „Die Hauptdeterminanten, welche die treibende Kraft für die Progression zum malignen Tumor darstellen, sind virale Faktoren wie der vorherrschende HPV-Genotyp und die Dauer der typspezifischen Viruspersistenz“ ist unvollständig und unlogisch.

Richtig ist, dass die Hauptdeterminanten Virusinfekt, Immunabwehr und genetische Disposition sind. Anderenfalls gäbe es zwischen verschiedenen Frauen, die mit demselben HPV-Typ infiziert wurden, keine Unterschiede im Verlauf der Erkrankung. Dieser Teil des Kapitels wurde nicht von Experten verfasst. Die Niederschrift einer Fehlinformation zur Kanzerogenese in einer Leitlinie ist nicht trivial. Sie zeigt einmal mehr berechtigte Zweifel am wissenschaftlichen Niveau des gesamten Schriftstücks.

5. Die Autoren der Leitlinie haben die von ihnen angewandten Klassifikationen (Münchener Nomenklatur III für die Zytologie, Kolposkopie-Nomenklatur Rio de Janeiro, WHO-Nomenklatur für die Histologie) vielfach falsch wiedergegeben, und daher Empfehlungen gegeben, welche die Patientinnen gefährden. Dabei haben sie z.B. in der Münchener Nomenklatur III die Bedeutung der Befundgruppen nicht verstanden und dazu publizierte Erläuterungen ignoriert [10,11]. Diese Probleme schlagen sich in den Empfehlungen und Abklärungsalgorithmen nieder.

Beispielhaft werden hier nur drei Aussagen aus der Leitlinie angeführt:

a) S. 97, 10.5.3. „... Bei Befunden der Gruppe III-p, III-x*, III-e* oder III-g* im organisierten zytologischen Screening kann eine Abklärung mittels HR-HPV-Test oder p16/Ki-67-Immunzytochemie innerhalb von 3 Monaten erfolgen. Ist dieser HR-HPV-Test oder der p16/Ki-67-Nachweis positiv, sollte eine kolposkopische Abklärung innerhalb von 3 Monaten erfolgen. Bei Negativität der Abklärungstests sollte eine zytologische und HPV-Kontrolle nach 12 Monaten durchgeführt werden. (* Bei Befunden der Gruppe III-x*, III-e* und III-g sollte eine endometriumsspezifische Abklärung zum Ausschluss einer endometrialen Neoplasie erfolgen (Vaginalsonografie, Hysteroskopie, fraktionierte Abrasio etc.))“

Neben einer formal unglücklichen Vermengung verschiedenster Sachverhalte handelt es sich hier vor allem um sachliche Fehler:

Hinter den Gruppen III-p und III-g kann sich sowohl eine CIN 2/3 bzw. ein AIS verbergen als auch ein invasives Plattenepithel-/Adenokarzinom: Dies ist Inhalt des Wortgutachtens, das der Zytologe der Befundgruppe beifügt und wovon sinnvollerweise das weitere Prozedere abhängt. Es wäre für die Patientin fatal und für den dieser Leitlinie folgenden Frauenarzt justiziabel, z.B. bei Gruppe III-p mit Karzinomverdacht womöglich erst in 3 Monaten einen HPV-Test/eine p16/Ki-67-Immunzytochemie durchzuführen statt einer sofortigen Kolposkopie. Bei Gruppe III-e ist es notwendig, ein Endometriumkarzinom auszuschließen, bei III-x ein Malignom des Uterus oder anderen Ursprungs – das entsprechende Prozedere kann nicht mit Abklärungen mittels HPV-Test vermengt werden.

b) Unter Kapitel 11.3. wird die Internationale kolposkopische Terminologie [12] bei einigen Begriffen (adäquat, Definition des T-Zonentyps, „rag sign“) falsch wiedergegeben.

c) S. 31 Tabelle 3.3. „Die p16-Immunhistochemie zur histologischen Graduierung der zervikalen intraepithelialen Neoplasien soll nur in zweifelhaften Fällen eingesetzt werden.“ Diese Empfehlung mit einer Konsensusstärke von 100% stellt nicht nur die Erkenntnisse international renommierter Autoren



und Fachgesellschaften in Frage, sondern konterkariert auch Aussagen, die einzelne Autoren der vorliegenden Leitlinie als Co-Autoren z.B. der WHO-Klassifikation [13] mit unterzeichnet haben: die p16-Immunhistochemie kann nicht zur histologischen Graduierung der zervikalen intraepithelialen Neoplasien eingesetzt werden. Ihr Einsatz ist nur zur Differentialdiagnostik zwecks Abgrenzung der CIN2/3 von reaktiven Epithelveränderungen nützlich.

6. Aus der Erkenntnis, dass Frauen < 30 Jahren häufiger HPV-positiv sind als Frauen > 30 Jahren, leiten die Autoren der Leitlinie ihre Empfehlungen zu einem zytologischen Screening für Frauen < 30 Jahren und zu einem HPV-Screening > 30 Jahren ab. Die statistischen Auswertungen sind mathematisch korrekt, für die Umsetzung in ein Screening-Konzept hingegen nicht geeignet, da der Abfall der HPV-Prävalenz in Abhängigkeit vom Lebensalter in kleinen Schritten erfolgt [14,15]. Die HPV-Prävalenz von 31-jährigen Frauen unterscheidet sich nur marginal von denen 29-jähriger. Bei 35-jährigen Frauen liegt sie lediglich wenige Prozentpunkte unter der von 30-jährigen. Erst nach dem 40. Lebensjahr kommt es zu einem deutlicheren Abfall der HPV-Prävalenz.

Die Grenzwertfestlegung bei 30 Jahren für Screeningverfahren und -intervall erfolgt somit willkürlich. Auf S. 19 heißt es: „Die Leitlinie soll ratsuchenden Frauen bzw. Patientinnen und deren Angehörigen als Orientierungshilfe dienen.“ Orientiert sich die gut informierte 31-jährige Frau an der wissenschaftlichen Datenlage, wird sie nicht erkennen, aus welchem Grund sie sich einem anderen Screening-Konzept unterwerfen soll als eine 28- oder 29-jährige Frau.

7. Die Kolposkopieausbildung ist keine von der DKG und EFC (European Federation of Colposcopy) organisierte Fortbildung (Kapitel 11.5, S. 106). Diese Ausbildung wird ebenso wie die Zertifizierung (Dysplasie-Sprechstunde bzw. -Einheit) entsprechend den Standards der EFC nach einem gemeinsamen AGCPC- und DKG-Konzept durch die AGCPC umgesetzt und organisiert [16]. In Kapitel 2.1, S. 21 wird der Eindruck erweckt, dass bei der Abklärung kolposkopischer Befunde eine interdisziplinäre Dysplasiekonferenz etabliert werden müsste. Dies entspricht nicht den Zertifizierungskriterien für Dysplasiesprechstunden und Dysplasieeinheiten. Karzinome und Sonderfälle der Dysplasie sollten im Rahmen der Tumorkonferenz des Gynäkologischen Krebszentrums besprochen werden.

8. Im Deutschen Ärzteblatt wurde im Zusammenhang mit der S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ in einem Übersichtsartikel zu diesem Thema gefordert, dass Patienten nicht nur der Nutzen einer Methode, sondern auch der mögliche Schaden mitgeteilt werden soll. Insbesondere soll nicht nur auf die relative, sondern auch auf die absolute Risikominderung hingewiesen werden [17]. Die Leitlinienautoren halten sich nicht an diese auch von ihnen selbst formulierten Vorgaben. An mehreren Stellen wird ausschließlich auf die relativen Werte bzw. auf die relative Risikominderung hingewiesen (u.a. S. 62). Absolute Zahlen werden nicht genannt.

9. Wichtige klinische Gesichtspunkte bleiben unberücksichtigt, z.B. das Fehlen eines Kapitels zur Scheidenhygiene als Prophylaxe einer vaginalen Infektion zur Vermeidung einer Virusinfektion und nach einer solchen. Diese Information ist für Patientinnen unabdingbar.

Die Autoren haben sich nicht mit der Früherkennung von Endometriumkarzinomen als Zusatznutzen des zytologischen Screening beschäftigt. Die Inzidenz des Endometriumkarzinoms nimmt bei Frauen > 40 Jahren stetig zu (u.a. RKI-Daten). Der Nachweis von Endometriumzellen im Abstrich von asympto



Deutsche Gesellschaft
für Zytologie

AZÄD



BEZAD

matischen postmenopausalen Frauen ist von signifikanter Bedeutung für eine Endometriumkrankung [18]. In einer Metaanalyse von zytologisch auffälligen Abstrichen der Kategorie AGUS (916 Studien, von denen 24 die Einschlusskriterien erfüllten) zeigten sich nach histologischer Abklärung (8,5%) 5,2% invasive Karzinome, von denen 58% Endometriumkarzinome und 24% Zervixkarzinome waren [19]. Asymptomatische Frauen > 50 Jahren mit atypischen Drüsenzellen im Abstrich weisen häufiger Endometriumkarzinome auf als Platten- und Adenokarzinome der Zervix. Auch in Deutschland gibt es zu diesem Thema Daten: jährlich werden im Zervix-Screening ca. 2.400 Zervixkarzinome gefunden und 2.000 extrazervikale Malignome, meist Endometriumkarzinome [20].

10. Das Literaturverzeichnis weist für eine S3-Leitlinie unverhältnismäßig viele veraltete Publikationen auf. Zudem wurden trotz des Vorliegens aktueller Daten häufig überholte Zahlen zitiert (u.a. zur Inzidenz des Zervixkarzinoms S. 32 ff., zur Anzahl der Konisationen S. 19). Dieses unprofessionelle Vorgehen führte zu einer ungünstigeren Darstellung der Versorgungsqualität, als es bei der Verwendung aktueller Daten der Fall gewesen wäre.

Ergebnisse internationaler Publikationen, die über eine schlechtere Sensitivität eines alleinigen HPV-Screening gegenüber einem Co-Testing berichten, werden nicht diskutiert [21-29]. Dieser publication bias wiegt schwer, zumal die Ergebnisse dieser Publikationen die Empfehlungen der Leitlinie mehr als in Frage stellen [24]. Bei > 30-jährigen Frauen waren 19% aller Karzinome durch ein alleiniges HPV-Screening nicht diagnostiziert worden. Ein Co-Testing wies eine höhere Sensitivität zur Erkennung einer CIN3 in dieser Altersgruppe auf als ein HPV-Screening allein. 26,6% der Adenokarzinome waren HPV-negativ [24]. Die American Cancer Society hatte 2014 errechnet, dass durch ein alleiniges HPV-Screening bei Frauen >30 Jahren in den USA jährlich 2400 Karzinome nicht erkannt würden [24].

Wiederholt werden Bewertungen der US Federal Drug Administration (FDA) zitiert und als Argument für Empfehlungen und Statements herangezogen. Die Arbeit der FDA wird jedoch im eigenen Land kritisch gesehen. Schon Anfang 2014 berichtete der Online-Newsletter des Deutschen Ärzteblattes unter dem Titel „Neue Kritik an Zulassungsverfahren für Medikamente und Medizinprodukte“ darüber [30].

WHO-Aussagen, die offensichtlich für Entwicklungsländer bestimmt sind, werden als Beleg für Empfehlungen in Deutschland benutzt: “Yet, because of poor access to screening and treatment services, the vast majority of deaths occur in women living in low- and middle-income countries”...„The increasing availability of an alternative screening technology called VIA, and new vaccines against the Human papillomavirus (HPV) may help prevent cervical cancer further”... “At a minimum, screening is recommended for every woman 30–49 years of age at least once in a life time” [31] wird umgeschrieben in „Die WHO rät von einem Screeningbeginn vor dem 30. Lebensjahr ab“.

VERSTÖSSE GEGEN DAS REGELWERK DER AWMF

Mehrfach wurde gegen die obligaten Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften für die Erstellung einer S2k- oder S3-Leitlinie [32] verstoßen:

1. Nach den Regularien für eine Leitlinienerstellungsgruppe (AWMF vom 23.04.2010: ‚Empfehlungen zum Umgang mit Interessenskonflikten bei Fachgesellschaften‘) soll der Koordinator keiner Interessengruppe angehören. Das trifft nicht zu.



2. Die Leitliniengruppe (Entwicklergruppe) ist für den Adressatenkreis (Vertreter der Anwender- und Patientenzielgruppe) nicht repräsentativ: Vertreter der Anwenderzielgruppe (Berufsgruppen, die die Empfehlungen umsetzen sollen: Berufsverband der Frauenärzte, Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Deutsche Gesellschaft für Zytologie, Arbeitsgemeinschaft Zytologisch Tätiger Ärzte in Deutschland, Bundesverband deutscher Pathologen und Berufsverband zytologisch tätiger Akademiker in Deutschland) waren nicht beteiligt (detaillierte Gründe für den Rückzug siehe Schreiben an Prof. Hillemanns vom 12.5.2014 im Anhang).

3. Die klinisch relevanten Fragestellungen (PICO-Fragen, für die laut AWMF nur für die Patienten relevante oder validierte Surrogatmarker zu verwenden sind und über deren Relevanz Konsens zu erzielen ist) wurden nicht gemeinsam erarbeitet und formuliert, sondern in der konstituierenden Sitzung im Dezember 2012 vom Leitlinien-Sekretariat vorgegeben. Sie wurden trotz des Fehlens einiger Mitglieder, darunter auch des zweiten Koordinators, im Eilverfahren „konsentiert“ und trotz Aufforderung nicht im zweiten Treffen nachgebessert. Fragen, die für die Versorgung in Deutschland entscheidend sind, wurden ausgeklammert bzw. nicht beantwortet, zum Beispiel: Reduziert das derzeitige Früherkennungsprogramm weiterhin effektiv die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms? Wie groß ist die Gefahr einer psychischen Belastung der Patientin bei HPV-Positivität im Vergleich zur bisherigen Früherkennungsuntersuchung? Wie hoch ist die Gefahr einer Übertherapie bei HPV-Positivität im Vergleich zur jetzigen Früherkennungsuntersuchung?

4. Die Vorgaben der Gutachter der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zum Interessenkonflikt (COI) lauteten u.a.:

- explizite Erläuterung zur Rekrutierung der Leitlinienentwicklungsgruppe
- Ausschluss von Kommissionsmitgliedern mit COI (Diagnostik/Therapie) in den letzten 3 Jahren. Da dies für die meisten Kommissionsmitglieder zutreffen würde, sollten laut AkdÄ Mindestregeln gelten:
 - Der Leiter der Leitlinienkommission und die Leiter der Arbeitsgruppen 4.1, 4.2, 5 und 7 müssen in den letzten 3 Jahren (mindestens für die Zeit der Leitlinienarbeit) frei von COI im Bereich Beratertätigkeit, Vortragstätigkeit und Aktienbesitz sein (insbesondere, wenn die Verbindung eine langjährige ist...).
 - Die Zahl der Mitglieder einer Arbeitsgruppe mit entsprechenden COI soll die Hälfte (besser: ein Drittel) nicht übersteigen.
 - Die Mitglieder einer Arbeitsgruppe mit entsprechenden COI dürfen bei spezifischen Entscheidungen der Stellungnahme nicht Texte vorformulieren oder mitentscheiden, wenn die Entscheidung durch ihre COI berührt wird. ...Bei den kritischen Bewertungen der Arbeitsgruppen 4.1, 4.2, 5 und 7 muss bei jeder einzelnen Bewertung explizit dargestellt und diskutiert werden, welche COI bei den Arbeitsgruppenmitgliedern vorlagen und wie diese potentiell zu Verzerrungen geführt haben könnten.

Diesen Vorgaben zum COI wurde nicht entsprochen. Es wurden nach den Vorgaben der AkdÄ nur Positionen in Leitung und Zusammensetzung der Arbeitsgruppen umbesetzt, jedoch waren nach wie vor Personen maßgeblich beteiligt, die zeitgleich Studien zum HPV-Test durchführten oder für Unternehmen auftraten, deren Produkte in der Leitlinie empfohlen werden. Einzelne Mitglieder der Leitliniengruppe geben unter COI überproportional häufig Firmen an, deren Produkte sie trotz fehlender Evi



denz z.B. in den Abklärungsalgorithmen empfehlen (u.a. eine Firma, die neben einem HPV-Test immunzytologische und –histologische Kits anbietet).

5. Es fehlt die Darlegung der Gründe, die den Lenkungsausschuss des Leitlinienprogramms Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Deutsche Krebshilfe) sowie die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe dazu bewogen haben, die Leitlinienentwicklung fortzusetzen, obwohl die maßgeblichen Vertreter der Anwender der Leitlinie begründet aus der Leitliniengruppe ausgetreten sind, daher nicht an der Erstellung beteiligt waren und damit absehbar war, dass die Leitlinie ihre Hauptziele, die Akzeptanz und Umsetzung in der Praxis, nicht erreichen wird. Die weitere Förderung durch DKH und DKG können angesichts dieser gravierenden Mängel auch bereits bis dahin investierte Mittel nicht rechtfertigen.

6. Die Interessenskonflikte des Dr. M. Arbyn, WIV-ISP, aus Belgien wurden nicht gelistet, der als Auftragnehmer nicht nur einen Evidenzbericht schrieb, sondern mit dem Leitlinienkoordinator zusammen, selbst während der Leitlinienentwicklung, in 2014 (Accuracy of human papillomavirus testing on self-collected versus clinician-collected samples: a meta-analysis) und 2015 (HPV testing in the context of post-treatment follow up) publizierte [33].

7. Ehemalige Mandatsträger bzw. Mitarbeiter an der Leitlinie ohne ein Mandat ihrer Gesellschaften werden als Mandatsträger/Leitlinien-Autoren/-Co-Autoren geführt (U. Freitag, M. Steiner, K. Neis, M. Menton, W. Kühn, D. Schmidt für die DGZ).

ZUSAMMENFASSUNG

Entscheidende Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie der AWMF, der DKG und der DKH wurden nicht erreicht:

- Die Leitlinie ist weder wissenschaftlich begründet noch praktikabel.
- Es fehlt der Konsens der Anwender.
- Die Leitlinienerstellung erfüllt nicht die Anforderungen des Regelwerks der AWMF und darf daher nicht veröffentlicht werden.

Eine Veröffentlichung würde nicht nur das Vertrauen in die zur Therapie unabdingbare, unabhängige Arzt-Patienten-Beziehung, sondern in die Neutralität, Professionalität und Güte von Leitlinien insgesamt nachhaltig erschüttern.

München | Düsseldorf | Freiburg | Köln | Berlin | Cölpin, den 09. April 2016

UNTERZEICHNENDE

Berufsverband der Frauenärzte e.V. BVF
Präsident Dr. C. Albring (praesident@bvf.de)



Arbeitsgemeinschaft Zervixpathologie und Kolposkopie AG CPC
Vorsitzender PD. Dr. Volkmar Küppers (v.kueppers@ag-cpc.de)

Deutsche Gesellschaft für Zytologie DGZ
Präsidentin Dr. K. Marquardt (k.marquardt@d-g-z.de)

Arbeitsgemeinschaft zytologisch tätiger Ärzte in Deutschland e.V. AZÄD -
Bundesverband der Zytologen
Vorstandsvorsitzender Dr. B. Jordan (zytojordan@aol.com)

Bundesverband Deutscher Pathologen e.V. BDP
Präsident Prof. Dr. med. W. Schlake (bv@pathologie.de)

Berufsverband zytologisch tätiger Akademiker Deutschland e.V. BEZAD
Vorsitzende Dipl. Biol. B. Poeschel (b.poeschel@t-online.de)

Anhänge (digital):

1. Gutachten zum Umgang mit Interessenkonflikten innerhalb der S3-Leitlinienkommission Zervixcarcinom-Prävention, K. Lieb, D. Klemperer und W.-D. Ludwig für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, 11. November 2013
2. Rückzug der Unterzeichnenden aus der Mitarbeit an der Leitlinie, Schreiben an gynäkologisches Leitliniensekretariat, 12. Mai 2014

Literatur:

1. Semlitsch T, Blank, W, Kopp, I; Siering, U, Siebenhofer, A: Bewertung von Leitlinien. Ein Überblick über die wichtigsten Qualitätsaspekte. Dtsch Arztebl 2015; 112(27-28): 471-8; DOI: 10.3238/arztebl.2015.0471
2. Pirog EC et al.: HPV prevalence and genotypes in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma, worldwide analysis of 760 cases. Modern Pathol 2014; 27, 1559-76
3. de Sanjose´ S, Quint WG, Alemany L, et al.: Human papilloma virus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. Lancet Oncol 2010; 11: 1048-56
4. Van Hagenem N et al.: Fertility-sparing treatment in younger women with adenocarcinoma in situ of the cervix. Gynecol Oncol 2012; 24: 72-7
5. Bulk S, Meijer CJ et al.: Cervical cancer in the Netherlands 1998-1989: decrease of squamous cell carcinoma in older women; increase of adenocarcinoma in younger women. Int J Cancer 2005; 113, 1005-9
6. Marquardt K, Stubbe M, Broschewitz U: Zervixkarzinome in Mecklenburg-Vorpommern. Pathologe 2016; 1: 78-83
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Rapid Report S13-03 Version 1.0 HPV-Test im Primärscreening des Zervixkarzinoms 14.05.2014



8. www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/cervical-cancer/incidence#heading-One
9. Krebs in Deutschland 2011.10. Ausgabe. Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg.) Berlin 2015
10. Griesser H, Marquardt K, Jordan B et al.: Münchner Nomenklatur III. Frauenarzt 2013; 11: 2–7.
11. Griesser H. et al.: Das Prozedere bei auffälligen Befunden. Kommentar zur Münchner Nomenklatur III. Frauenarzt 2015; 56: 10-3
12. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F et al.: Colposcopic Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol 2012; 120(1): 166-72
13. Kurman R.J. et al.: WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. International Research of Cancer. Lyon 2014
14. Kjaer SK et al.: Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. Int J Cancer 2008; 123: 1864-70
15. Coupé VMH et al.: Age-dependant prevalence of 14 high-risk HPV types in the Netherlands: implication for prophylactic vaccination and screening. BJC 2008, 98: 646-51
16. Beckmann MW, Quaas J, Bischofsberger A et al.: Aufbau des Zertifizierungssystems "Gynäkologische Dysplasie" in Deutschland". Geburtsh Frauenheilk 2014; 74: 860-7
17. Weymayr, C: Krebsfrüherkennung. Vom Insistieren zum Informieren. Dtsch Aerztebl 2016; 113: A 276-A 280
18. Siebers AG et al.: Normal appearing endometrial cells in cervical smears of asymptomatic postmenopausal women have predictive value for significant endometrial pathology. Int J Gynecol Cancer 2006; 16 :1069-74
19. Mehaseb MK, Latimer JA: Controversies in the management of endometrial carcinoma: An update. Obstet Gynecol Int 2012 <http://dx.doi.org/10.1155/2012/676032>
20. Marquardt, K, Kossowski I, Pfandzelter R: Jahresstatistik Zervix-Zytologie. Frauenarzt 2015; 56: 954-6
21. Dudding N, Cossley J: Sensitivity and specificity of HPV testing: what are the facts? Cytopathology 2013; 24: 283-8
22. Won K-H, Lee JY, Suh DH, No JH, Kim Y-B: Impact of age on false negative rate of human papillomavirus DNA test in patients with atypical squamous cells of undetermined significance. Obstet Gynecol Sci 2015; 58: 117-23
23. Rijkaart DC, Berkoff J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, Kenter GG, Cuzick J, Snijders PJ, Meijer CJ: Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012; 13: 78-88
24. Blatt AJ, Kennedy R, Luff RD, Austin RM, Rabin DS: Comparison of cervical cancer screening results among 256,684 women in multiple clinical practices. Cancer Cytopathol 2015; DOI 10.1002/cncy.21544



25. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, Demuth F, Schiffman M, Wacholder S, Castle PE: Cervical cancer risk for 330,000 women undergoing concurrent HPV testing and cervical cytology in routine clinical practice at a large managed care organization. *Lancet Oncol* 2011; 12: 663-72
26. Tao X, Griffith CC, Zhou X, Wang Z, Yan Y, Li Z, Zhao C: History of high-risk HPV and Pap test results in a large cohort of patients with invasive cervical carcinoma: experience from the largest women's hospital in China. *Cancer Cytopathol* 2015; 123: 421-7
27. Zheng B, Li Z, Griffith CC, Yan S, Chen C, Ding X, Liang X, Yang H, Zhao C: Prior high-risk HPV testing and Pap test results for 427 invasive cervical cancers in China's largest CAP-certified laboratory. *Cancer Cytopathol* 2015; 123: 428-34
28. Sundström K, Ploner A, Dahlström LA, Palmgren J, Dillner J, Adami HO, Ylitalo N, Sparén P: Prospective study of HPV16 viral load and risk of in situ and invasive squamous cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 150-8
29. Kinney W, Wright TC, Dinkelspiel HE, DeFrancesco M, Cox JT, Huh W: Increased cervical cancer risk associated with screening at longer intervals. *Obstet Gynecol* 2015; 125: 311-5
30. www.aerzteblatt.de/nachrichten/57298
31. apps.who.int/iris/bitstream/10665/78128/3/9789241505147_eng.pdf
32. www.awmf.org/leitlinien/awmfregelwerk/hilfenwerkzeuge/klassifikation-S3.htm
33. <http://publicationslist.org/marc.arbyn>

