

Aus dem Bereich der Klinischen Medizin

der Medizinischen Fakultät  
der Universität des Saarlandes, Homburg/ Saar

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**

**Ergebnisse der neuen Screeningstrategie zur Prävention des  
Zervixkarzinoms (oKFE-RL) in den Jahren 2020 bis 2022 mit  
Einführung der Kombinationsuntersuchung bestehend aus  
Zytodiagnostik und HPV-HR-Test sowie erste erkennbare Effekte  
der HPV-Impfung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

(Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der

UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2025

vorgelegt von:

Diplom-Biologin Birgit Pöschel

Fachbiologin der Medizin

geb. am: 28.12.1960

in Bad Sülze

# **Kolloquium**

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2025

Dekan der Medizinischen Fakultät Prof. Dr. Matthias Hannig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Klaus J. Neis

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Erich Solomayer

## Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung/ Summary.....	1
1.1	Deutsch.....	1
1.2	English.....	3
2	Einleitung.....	5
2.1	Humane Papillomviren und globale Verteilung der HPV-HR-Typen .....	6
2.2	Prävalenz von HPV-HR in Deutschland.....	13
2.3	Prävention in der Bundesrepublik Deutschland.....	14
2.3.1	Einführung der oKFE-RL in der Bundesrepublik Deutschland .....	14
2.3.2	HPV-Impfung .....	15
2.3.3	Umsetzung der oKFE-RL und Auswertung.....	18
3	Fragestellung .....	20
4	Material und Methode .....	21
5	Ergebnisse.....	23
5.1	HPV-HR-Testresultate und Ergebnisse der Abklärungen 2020–2022 .....	23
5.1.1	Verteilung aller an der oKFE-RL teilnehmenden Frauen über die verschiedenen Altersgruppen.....	23
5.1.2	HPV-HR-Testergebnisse bei der Kombinationsuntersuchung.....	25
5.1.3	HPV-HR-Genotypen einschließlich der Mehrfachinfektionen: prozentuale Verteilung nach Alter .....	26
5.1.4	CIN und HPV-HR-Genotypen .....	30
5.2	Zielläsion CIN 3 .....	43
5.2.1	CIN 3 im Untersuchungsintervall 2020–2022.....	44
5.2.2	CIN 3 im Zeitraum von 16 Jahren: Untersuchungsintervalle 2007–2009, 2013–2015, 2017–2019, 2020–2022.....	44
6	Diskussion.....	50
6.1	HPV .....	50
6.2	HPV und CIN .....	52
6.3	Zielläsion CIN 3 .....	57
7	Literaturverzeichnis.....	60
	Abbildungsverzeichnis.....	I
	Tabellenverzeichnis .....	III
	Abkürzungsverzeichnis .....	IV
	Eidesstattliche Erklärung.....	V
	Lebenslauf .....	VI
	Danksagung .....	VII

# 1 Zusammenfassung/ Summary

## 1.1 Deutsch

Die vorliegende Arbeit untersucht den Effekt der im Jahr 2020 vom G-BA eingeführten oKFE-RL zur Prävention des Zervixkarzinoms. Diese sieht bei Frauen bis zum Alter von 34 Jahren eine jährliche zytologische Diagnostik vor. Für Frauen ab 35 Jahren wird eine Kombinationsuntersuchung eingeführt, die aus Zytologie und HPV-HR-Test (P-Ko-Test) besteht und alle drei Jahre erfolgt.

Unsere Daten von 2020–2022 bilden die erste Runde dieses neuen Screeningprogramms ab, das zunächst für einen Zeitraum von sechs Jahren geplant ist.

Der zusätzlich zur Zytologie eingeführte HPV-HR-Test erfordert eine Testung auf 13 definierte HPV-HR-Typen und bei positivem Befund eine Differenzierung der HPV-HR-Typen 16 und 18. Wir haben ein Testsystem eingesetzt, das eine erweiterte Genotypisierung ermöglicht und insgesamt 14 Genotypen erfasst, inklusive sechs Einzeltypen und drei Gruppen.

Aus den Laboratorien für Zytodiagnostik und Molekularbiologie der Praxen in Cölpin und Saarbrücken liegen für die erste vollständige Runde der oKFE-RL über den Zeitraum 2020–2022 Daten zu insgesamt 222.861 Präventionsuntersuchungen vor. Davon sind 128.272 Kombinationsuntersuchungen bei Frauen ab 35 Jahren.

Unsere Analyse ergab eine HPV-HR-Positivrate von 8,11 %. Der dominierende HPV-Typ ist HPV 16, gefolgt von HPV 56/59/66 und HPV 31.

Die Gesundheitsforen Leipzig, welche im Auftrag des G-BA eine begleitende Evaluation durchführen, geben für die Jahre 2021–2022 eine Positivrate von 8,56 % an. Diese Raten liegen eng beieinander, und wir können daher davon ausgehen, dass unsere Daten auch für ein größeres Kollektiv repräsentativ sind. Somit kann die Dokumentationslücke der Gesundheitsforen Leipzig für das dort fehlende Jahr 2020 geschlossen werden.

Ein stringenter altersabhängiger Abklärungsalgorithmus fordert bei auffälligen Befunden sowie persistierenden HPV-HR-Infektionen eine Abklärungskolposkopie und, falls indiziert, eine Biopsie mit histologischer Untersuchung.

Auf dieser Grundlage war es möglich, die epidemiologischen, zytologischen, virologischen und histologischen Befunde in diesen drei Jahren zu erfassen und miteinander zu korrelieren.

Im Vergleich zur Ausgangssituation im Jahre 2019 wurde bei Frauen ab 35 ein Anstieg der CIN 3-Läsionen um das Doppelte festgestellt.

Der Altersgipfel der Patientinnen mit einer CIN 3 verschob sich um 10 Jahre auf die Gruppe der Frauen zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr.

Parallel dazu beobachteten wir einen deutlichen Rückgang der CIN 3- in der Altersklasse der Frauen unter 35 Jahren, speziell in der Gruppe der 20–29-jährigen, von denen fast 70 % eine HPV-Impfung erhalten hatten.

Die Altersstratifizierung der unterschiedlichen HPV-HR-Genotypen, sowohl unabhängig von der Morphologie als auch bei histologisch nachgewiesenen CIN 1-, CIN 2- und CIN 3-Läsionen, ermöglicht einen differenzierteren Einblick als bisher in die Interaktion von Morphologie und Virologie.

Die Inzidenz der Zervixkarzinome zeigte im Vergleich zu den Vorjahren keine Veränderung. Diese Entität muss aufgrund ihres biologischen Verhaltens über einen längeren Zeitraum beobachtet werden, bevor weitere Rückschlüsse gezogen werden können.

Die vorliegende Beobachtungsstudie wurde an einem größeren Kollektiv unter *real-world*-Bedingungen durchgeführt. Die Robustheit unserer Daten und der Umfang unserer über drei Jahre dokumentierten Untersuchungsergebnisse erlauben belastbare Rückschlüsse auf die Prävalenz von verschiedenen HPV-HR-Typen bei Frauen ab 35 Jahren in Deutschland. Darüber hinaus können wir Aussagen treffen über die Verteilung der jeweiligen HPV-HR-Typen in histologisch nachgewiesenen zervikalen intraepithelialen Neoplasien. Eine solche Differenzierung wird in dieser Größenordnung erstmalig in Deutschland gezeigt.

Mit der erweiterten Genotypisierung lässt sich auch das onkogene Potential der HPV-HR-Typen bei den einzelnen zervikalen intraepithelialen Neoplasien im Individualfall abschätzen. Hier sehen wir einen Ansatz zur Risikostratifizierung, um mit einem überarbeiteten Abklärungsalgorithmus zukünftig Überdiagnostik und Übertherapie zu vermeiden.

## 1.2 English

This study investigates the effect of Germany's organised cancer screening guideline (oKFE-RL) for the prevention of cervical cancer, introduced in 2020 by the Joint Federal Committee (G-BA). This guideline recommends annual cytological diagnostics for women up to the age of 34 and a combined examination, consisting of cytology and HPV testing (co-testing) every three years for women aged 35 and older.

Our data from 2020–2022 cover the first of two rounds of this new screening program, initially planned for a six-year period.

The HPV test, introduced in addition to cytology, requires testing for 13 defined high-risk HPV types and, in case of a positive result, a differentiation of HPV types 16 and 18. We used a testing system that enables extended genotyping and captures a total of 14 genotypes, including six individual types and three groups.

Data for the entire first round of the oKFE-RL, i. e. over the period 2020–2022, were collected in our laboratories for cytodiagnosics and molecular biology in Cölpin and Saarbrücken, covering a total of 222,861 preventive examinations. Of these, 128,272 were combined examinations conducted for women aged 35 and older.

Our analysis indicated an HPV positivity rate of 8.11%, with HPV 16 being the most prevalent type, followed by HPV 56/59/66 and HPV 31. The Gesundheitsforen Leipzig, which conducted an accompanying evaluation on behalf of the Joint Federal Committee (G-BA), report a positivity rate of 8.56% for the period 2021–2022. Our data are consistent with this result, suggesting that our sample can be considered representative of a larger cohort and may serve to bridge the 2020 documentation gap in the evaluation of the Gesundheitsforen Leipzig.

A stringent, age-dependent diagnostic algorithm mandates colposcopy for clinically relevant findings and persistent HPV infections, with a biopsy and histological examination performed when indicated. Based on this framework, we were able to collect and correlate epidemiological, cytological, virological, and histological findings over these three years.

An increase in CIN 3 lesions by a factor of two was observed in women aged 35 and older compared to the 2019 baseline, with the peak age shifting by ten years to the group of women aged 35–40.

Concurrently, a substantial decrease in CIN 3 lesions was observed in women under 35, particularly in those aged 20–29, of whom nearly 70% had received an HPV vaccination.

Age-stratified analysis of different HPV genotypes – in histologically confirmed CIN 1, CIN 2, and CIN 3 lesions or irrespective of morphology – provides a more nuanced understanding of the interaction between morphology and virology than previously available.

The incidence of cervical carcinomas remained unchanged compared to previous years. Due to their biological behavior, these entities must be observed over a longer period before further conclusions can be drawn.

This observational study was conducted on a large cohort under real-world conditions. The robustness of our data and the range and volume of our findings, documented over three years, allow valid conclusions about the prevalence of different HPV types in women aged 35 and older in Germany. Furthermore, we can provide insights into the distribution of respective HPV types in histologically confirmed cervical intraepithelial neoplasms. This level of differentiation is being shown for the first time in Germany at this scale.

Extended genotyping also allows for the assessment of the oncogenic potential of HPV types in individual cervical intraepithelial neoplasms. This may represent an approach for risk stratification, with the goal of preventing overdiagnosis and overtreatment through a refined diagnostic algorithm in the future.

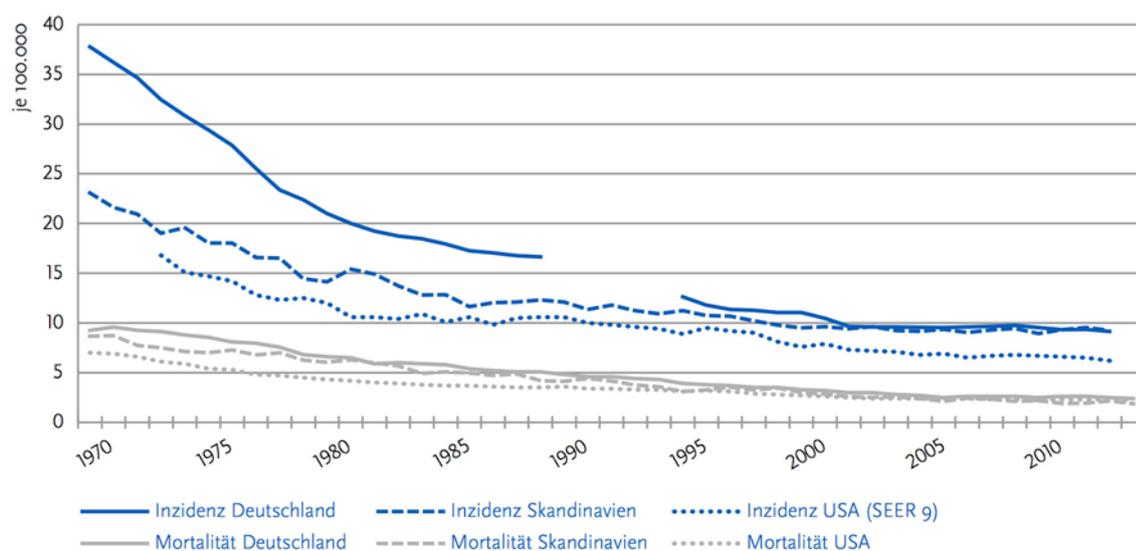
## 2 Einleitung

Das invasive Zervixkarzinom steht weltweit an vierter Stelle aller Krebserkrankungen bei Frauen. Im Jahr 2022 erkrankten 662.301 Frauen am Zervixkarzinom; davon verstarben 348.874 Frauen, entsprechend 52,7 % [1, 2].

Die Entdeckung von Georges PAPANICOLAOU, dass durch einen Abstrich von der Zervix zytologisch Zellen des invasiven Zervixkarzinoms, aber auch seiner Vorläufer detektiert werden können, stellt die Grundlage für das Zervixkarzinom-Screening dar [3].

In den 1970er-Jahren wurde in Europa das Screening zum Zervixkarzinom eingeführt [4]. Dies führte insbesondere in Nordeuropa zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz und Mortalität des invasiven Zervixkarzinoms[5-7].

In Deutschland wurde das zytologiebasierte, opportunistische Screening zur Prävention des Zervixkarzinoms 1971 etabliert [8]. Jede Frau ab dem Alter von 20 Jahren hatte Anspruch auf eine jährliche Früherkennungsuntersuchung. Damit konnte seit 1971 – in den letzten 50 Jahren – die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms in Deutschland um 75 bis 80 % gesenkt werden [9]. LANDY ET AL. geben die Sensitivität für die Zytologie mit 89,4 % für Läsionen vom Typ CIN 2+ an [10].



Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten für Gebärmutterhalsrebs (ICD-10 C53), in Deutschland, Skandinavien und den USA (SEER 9-Register), 1970– 2013/2014. Quellen Inzidenz: Zentrum für Krebsregisterdaten, National Cancer Institute (USA); Mortalität: Statistisches Bundesamt, Centers for Disease Control and Prevention (USA), Association 5th the Nordic Cancer Registries (Skandinavien). **RKI-Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 C 53 [11]**

Abbildung 1 Inzidenz und Mortalität, RKI-Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 C 53 (11)

Entscheidend für den Erfolg eines Programms zur Prävention jeder Erkrankung ist die Teilnahme der anspruchsberechtigten Personen. Für das Screening zur Prävention des invasiven Zervixkarzinoms wurde vom Zentralinstitut der Kassen die Teilnahmequote für die anspruchsberechtigten Frauen ermittelt. Danach liegt die Teilnahmequote der Frauen unter 50 Jahren innerhalb von drei Jahren in Deutschland bei 70 % bis 80 %. Bei Frauen von 50 bis unter 65 Jahren sind es noch ca. 60 %. Nach dem 75. Lebensjahr nehmen nur noch wenige Frauen am Screening teil.

Insgesamt geht man von einer Teilnahme von ca. 65–70 % aus [9, 12].

## **2.1 Humane Papillomviren und globale Verteilung der HPV-HR-Typen**

Mit der Entdeckung der Humanen Papillomviren als Auslöser des invasiven Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen durch HARALD ZUR HAUSEN und seine Arbeitsgruppe in den 1980er-Jahren bahnte sich ein Umbruch in der Früherkennung und Prävention des invasiven Zervixkarzinoms an [13].

DÜST ET AL. haben schon 1983 vermutet, dass HPV 16 in malignen Tumoren der Zervix vorherrscht [14].

So beschrieben BOSCH UND MUNOZ 1992 [15] einen kausalen Zusammenhang zwischen der Infektion mit den HPV-Typen 16, 18, 31, 33 und 35 und der Entstehung des invasiven Zervixkarzinoms. CUZICK ET AL. untersuchten den Zusammenhang zwischen Zytologie, dem Nachweis der HPV-Typen 16, 18, 31 und 33 und dem Bestehen einer CIN [16]. Sie schlugen vor, die konventionelle Zytologie mit dem ergänzenden HPV-Test zu optimieren.

Inzwischen liegen zahlreiche internationale Studien vor, die sich mit der Interaktion zwischen bestimmten HPV-Typen und der Entstehung der zervikalen intraepithelialen Neoplasien und dem invasiven Zervixkarzinom beschäftigen [17]. Wright et al. stellen fest, dass bei Frauen  $\geq$  21 Jahre mit einer auffälligen Zytologie (ASCUS oder LSIL) mit Hilfe der Genotypisierung das Risiko einer Läsion vom Typ CIN 2+ stratifiziert werden kann.

So ist das Risiko für eine CIN 2+ in diesen Fällen bei Nachweis vom Typ HPV 16 am höchsten, gefolgt vom HPV-Typ 31 [18].

KJAER ET AL. beschreiben 2014 die Gesamtprävalenz von HPV-HR mit 20,6 %, wobei der höchste Anteil (46 %) auf die Altersgruppe der 20–23-jährigen Frauen entfällt [19].

Bei Frauen mit auffälliger Zytologie und einem positiven HPV 16-Test ist das Risiko für die Entstehung CIN 3-Läsion am höchsten [20]. Khan et al. untersuchten das 10-Jahres-Risiko für Läsionen vom Typ CIN 3+ bei Frauen mit nachgewiesenen HPV-Typen 16 und 18. Die Identifizierung und Differenzierung von HPV-Typen 16 und 18 im Screening kann das Risiko für eine Läsion vom Typ CIN 3+ für Frauen bestimmen und eine Entscheidungshilfe für das Therapiemanagement sein [21]. Ein erhöhtes Risiko für CIN 3-Läsionen besteht bei Nachweis von HPV 16 [19].

Die HPV-HR-Typen 31, 18, 33/58, 51 und 52, kombiniert mit den zytologischen Gruppen ASCUS und LSIL, zeigen ein mittleres Risiko für eine Läsion vom Typ CIN 2+ [18], gefolgt von den HPV-HR-Typen 33 und 31 sowie den HPV-HR-Typen 35/39/68, 45 und 56/59/68. In einer systematischen Überprüfung untersuchten Bonde et al. den Nutzen der HPV-HR-Genotypisierung zur Risikostratifizierung im Zervixkarzinom-Screening [22]. Dabei wurde nachgewiesen, dass HPV 16 in allen überprüften Studien das höchste Risiko für die Entwicklung einer CIN 3 oder mehr über einen definierten Nachbeobachtungszeitraum von 3, 3,5, 4,1, 6 und 14 Jahren hat. Dieses Risiko stieg weiter bei einer positiven Zytologie (ASCUS, LSIL).

Es folgten die Typen 31, 18 und 33/58, wobei HPV 31 und 33/58 ein ähnliches Risikopotential wie HPV 18 aufwiesen. Ein deutlich geringeres Risikopotential über die Jahre der Nachbeobachtung wurde für die Typen 35/39/68, 51 und 56/59/66 beobachtet.

In der folgenden Abbildung zeigen Bonde et al. eine Übersicht ihrer Ergebnisse:

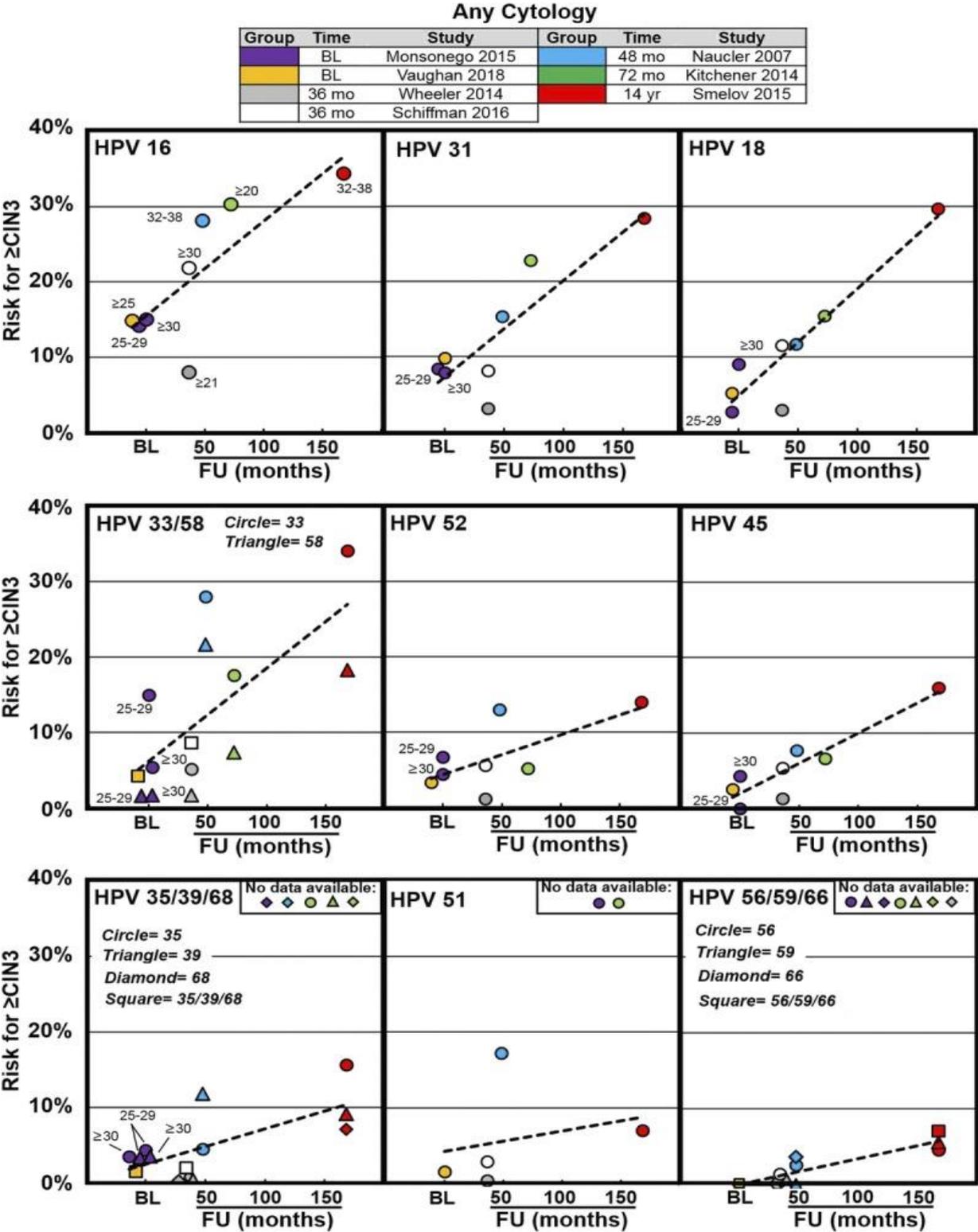


FIGURE 1 Cervical intraepithelial neoplasia 3 or worse risk values associated with individual HPV genotypes from previously described screening populations—regardless of cytology result. The x-axis represents time to follow-up in months or years (where indicated) and the y-axis represents increasing risk for CIN 3 or worse. Data were extracted from 7 articles that represent baseline results (Monsonogo et al, 2015; Vaughan et al, 2018) and results at 36 months (Wheeler et al, 2014; Schiffman et al, 2016) 48 months (Naucler et al, 2007), 72 months (Kitchener et al, 2014), and 14 years (Smelov et al, 2015) following baseline in each of the respective studies. Trend lines are superimposed across time points from baseline to 14 years to help visualize the increasing risk associated with long-term HPV infection. Abbreviation: BL, baseline.

Abbildung 2 Risikoabschätzung einzelner HPV-Genotypen unabhängig vom zytologischen Befund über einen angegebenen Zeitraum [22]

ADCOCK ET AL. [23] untersuchten neben den Genotypen auch die Rolle von Mehrfachinfektionen und die Viruslast bezogen auf das Risiko, eine Läsion vom Typ CIN 2+ oder CIN 3+ zu entwickeln. Im Ergebnis spielen Mehrfachinfektionen eine untergeordnete Rolle für das Risiko einer CIN 2+ oder CIN 3+. Von größerer Bedeutung für die Prognose einer CIN 2+ oder CIN 3+ sind dagegen der HPV-Typ und die Viruslast [23, 24].

HP-Viren treten sowohl bei Männern [25] als auch bei Frauen auf. Die meisten Menschen infizieren sich mit Aufnahme der sexuellen Aktivität. Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit HPV im Laufe des Lebens liegt bei Frauen etwa bei 80 % [26]. Die meisten dieser Infektionen sind spontan regredient und heilen innerhalb von wenigen, meist 1–2 Jahren aus [26-28].

Nur ca. 4 bis 10 % der HPV-Infektionen persistieren über einen längeren Zeitraum und können Auslöser für eine CIN oder ein invasives Zervixkarzinom sein [29, 30].

In 99,7 % aller Fälle werden invasive Zervixkarzinome durch persistierende HPV-HR-Infektionen verursacht [31].

Aktuell sind mehr als 200 HPV-Typen bekannt [32]. Phylogenetisch werden die HP-Viren in fünf Gattungen eingeteilt: alpha, beta, gamma, mu und nu.

Nur alphaHPV ist verantwortlich für die Karzinome des Anogenitaltraktes beim Menschen; die anderen vier Genera bevorzugen die Haut [33]. Hinsichtlich ihres onkogenen Potentials bezogen auf das invasive Zervixkarzinom werden alphaHPV in low-risk (LR) und high-risk (HR) eingeteilt [34]. Während HPV-LR-Typen in Läsionen vom Typ CIN 3+ nur sehr selten nachgewiesen wurden [35], sind HPV-HR-Typen bei Läsionen vom Typ CIN 2+ außerordentlich relevant. Den HPV-HR-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59 wird weltweit Bedeutung in der Karzinogenese des invasiven Zervixkarzinoms beigemessen [34, 36].

MUNOZ ET AL. unterscheiden 15 HR-HPV-Typen: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 und 82. Als wahrscheinliche Hochrisikotypen wurden HPV 26, 53 und 66 klassifiziert [34].

HPV-Teste müssen, um im Screening eingesetzt werden zu können, bestimmte Kriterien erfüllen, die die Reproduzierbarkeit der Testsysteme nachweisen [37]. Insbesondere werden hier die Meijer-Kriterien [38] für die angewandten Testsysteme vorgeschrieben, die diese im Screening erfüllen müssen.

Inzwischen wurden Vergleichstests in der 2.Generation entwickelt. Diese sollten sich mindestens auf die von der IARC-Gruppe I als karzinogen eingestuften 12 HPV-HR-Genotypen beziehen und entsprechende Benchmarks von 0,95 für die relative Sensitivität und 0,98 für die relative Spezifität aufweisen [39].

In über 90 % aller invasiven Zervixkarzinome sind HP-Viren mittels virologischer Testsysteme nachweisbar [31].

PETRY ET AL. zeigten in einer prospektiven Studie, dass HPV-negative Karzinome sehr selten sind. Nur in Einzelfällen wurden die HPV-Typen 53, 70 und 73 in zusätzlichen Tests nachgewiesen [40].

XING ET AL. zufolge handelt es sich bei wirklich HPV-negativen Zervixkarzinomen fast immer um Adenokarzinome mit unklarer Ätiologie. Die Pathogenese dieser Karzinome ist HPV-unabhängig und die Diagnose eines HPV-negativen Zervixkarzinoms hängt hauptsächlich vom zytologischen Screening ab [41].

Die zervikalen Adenokarzinome werden von der WHO in einer gesonderten Gruppe zusammengefasst und unterschieden nach HPV-assoziierten und HPV-unabhängigen zervikalen Adenokarzinomen [42]. Als Vorläufer der HPV-unabhängigen Adenokarzinome zählt auch das gastrische Adenocarcinoma in situ (g-Ais) [43].

In einer systematischen Übersichtsarbeit zeigen WEI ET AL., dass in invasiven Zervixkarzinomen weltweit – nach HPV 16 und 18 – die Typen 45, 33, 58, 31 und 52 (in absteigender Reihenfolge) am häufigsten vorkommen [44]. HPV 16 und 18 finden sich in über 70 % aller Zervixkarzinome.

Für high-grade Läsionen (HSIL) geben CLIFFORD ET AL. die HPV-Prävalenz für HPV 16 und 18 weltweit mit 41–67 % an. In low grade Läsionen (LSIL) kommen diese beiden Typen nur mit 16–32% anteilig vor [45]

Darüber hinaus ist die Infektion mit HPV verantwortlich für die Induktion von weiteren Karzinomen, z.B. am Penis, an der Vulva, der Vagina oder im Mund-Rachenbereich [46].

Bei Frauen mit unauffälliger Zytologie liegt die Prävalenz von HPV-HR weltweit bei durchschnittlich 11–12 %. Einige Regionen verzeichnen höhere Prävalenzen. Diese schwanken beispielsweise deutlich zwischen den Gebieten der Sub-Sahara in Afrika (24 %), Ost-Europa (21 %) und Lateinamerika (16 %) [46].

Die folgende Tabelle gibt einen generellen Überblick über die weltweite Verteilung der häufigsten HPV-HR-Typen. Für die Übersicht ausgewählt wurden Länder, zu denen das HPV Information Centre ausreichende, d. h. für unsere Untersuchung relevante Daten publiziert hat [47].

Country	Population of women 15 years or older (in millions)	Normal cytology		Low-grade lesions		High-grade lesions		Cervical cancer	
		HPV type	Prevalence	HPV type	Prevalence	HPV type	Prevalence	HPV type	Prevalence
China	582,4	<b>52</b>	2,8%	<b>52</b>	16,0%	16	37,1%	<b>16</b>	59,5%
India	511,4	<b>16</b>	3,6%	<b>16</b>	22,0%	16	56,1%	<b>16</b>	69,7%
United States	140,5	<b>16</b>	2,9%	<b>16</b>	16,8%	16	51,1%	<b>16</b>	54,3%
Japan	56,8	<b>52</b>	1,8%	<b>52</b>	13,5%	16	33,7%	<b>16</b>	38,9%
Germany	36,6	<b>16</b>	2,5%	<b>16</b>	17,0%	16	44,6%	<b>16</b>	57,4%
United Kingdom	28,3	<b>16</b>	2,3%	<b>16</b>	21,0%	16	49,2%	<b>16</b>	41,4%
France	27,9	<b>16</b>	3,9%	<b>16</b>	19,7%	16	56,0%	<b>16</b>	60,7%
South Africa	22,2	<b>16</b>	2,0%	<b>52</b>	17,5%	16	24,5%	<b>16</b>	50,7%
Canada	16,3	<b>16</b>	4,7%	<b>16</b>	26,2%	16	56,1%	<b>16</b>	47,9%
Australia	10,8	<b>16</b>	5,8%	<b>16</b>	20,1%	16	47,4%	<b>16</b>	56,8%
Netherlands	7,5	<b>16</b>	1,1%	<b>16</b>	14,5%	16	61,5%	<b>16</b>	55,8%
Sweden	4,3	<b>16</b>	2,0%	<b>16</b>	23,4%	16	39,9%	<b>16</b>	48,5%
Denmark	2,49	<b>16</b>	4,5%	<b>51</b>	22,8%	16	46,1%	<b>16</b>	55,5%

Tabelle 1 Globale Verteilung und Prävalenz der häufigsten HPV-Typen bei Frauen ab 15 Jahren, mit und ohne Zervixläsion [47]

In fast allen von uns betrachteten Ländern kommt am häufigsten der HPV-HR-Typ 16 vor. Nur in Japan und China tritt HPV 52 als häufigster Typ auf; eine weitere Ausnahme ist Dänemark mit HPV 51. Diese HPV-Typen werden beschrieben bei Fällen mit normaler Zytologie und low-grade Läsionen (LSIL).

Ab der Stufe der high-grade Läsionen tritt nur noch HPV 16 auf. Bei der CIN 2+ steigt dessen Prävalenz bereits sehr deutlich an; bei den invasiven Zervixkarzinomen wird, mit wenigen Ausnahmen, HPV 16 in nahezu oder mehr als der Hälfte der dokumentierten Fälle nachgewiesen.

Die folgende Tabelle zeigt, welche HPV-HR-Typen am zweit- und dritthäufigsten in den oben angeführten Ländern auftreten:

Country	Rank of HPV type	Population of women 15 years or older (in millions)	Normal cytology		Low-grade lesions		High-grade lesions		Cervical cancer	
			HPV type	Prevalence	HPV type	Prevalence	HPV type	Prevalence	HPV type	Prevalence
United States	2	140,5	52	1,5%	51	13,0%	31	12,1%	18	16,9%
Germany	2	36,6	51	1,9%	51	9,4%	31	12,3%	18	19,1%
United Kingdom	2	28,3	18	0,9%	51	11,1%	31	14,0%	18	17,6%
France	2	27,9	51	2,7%	51	15,3%	31	12,5%	18	14,9%
Canada	2	16,3	18	1,5%	56	8,0%	31	13,8%	18	26,0%
Australia	2	10,8	51	4,1%	51	12,9%	31	11,5%	18	19,2%
Netherlands	2	7,5	31	0,6%	31	13,0%	31	13,8%	18	26,3%
Denmark	2	2,49	31	3,5%	16	17,6%	31	18,1%	18	18,7%
Sweden	2	4,3	31	1,0%	56	10,4%	33	10,1%	18	22,0%
South Africa	2	22,2	35	1,9%	35	12,3%	35	14,8%	18	13,5%
India	2	511,4	18	1,4%	56	15,4%	51	10,0%	18	13,5%
China	2	582,4	18	2,7%	16	15,9%	52	17,6%	18	9,6%
Japan	2	56,8	16	1,2%	58	11,0%	52	21,7%	18	14,0%
India	3	511,4	56	0,8%	31	15,4%	18	6,7%	45	5,1%
United States	3	140,5	51	1,5%	56	9,9%	52	9,4%	45	5,0%
United Kingdom	3	28,3	52	0,7%	31	10,1%	33	9,6%	45	4,4%
Canada	3	16,3	31	1,4%	51	7,7%	18	10,9%	45	8,6%
Australia	3	10,8	52	3,0%	31	10,8%	52	10,3%	45	5,5%
Netherlands	3	7,5	18	0,4%	18	8,2%	18	8,7%	45	4,8%
Denmark	3	2,49	52	3,3%	31	17,4%	52	16,9%	45	7,0%
France	3	28,9	56	1,8%	52	11,3%	33	10,2%	31	3,8%
South Africa	3	22,2	58	1,6%	16	12,3%	52	16,3%	33	7,3%
Sweden	3	4,3	45	0,7%	31	9,8%	18	8,2%	35	5,3%
Japan	3	56,8	51	1,1%	16	10,8%	58	16,7%	52	8,7%
Germany	3	36,6	31	1,5%	31	9,4%	51	7,9%	52	5,9%
China	3	582,4	58	1,7%	58	12,6%	58	15,7%	58	8,2%

Tabelle 2 Globale Verteilung und Prävalenz der am zweit- und dritthäufigsten auftretenden HPV-Typen bei Frauen ab 15 Jahren, mit und ohne Zervixläsion [47]

Die zweit- und dritthäufigsten HPV-Typen sind bei unauffälligen Zytologien und low-grade Läsionen sehr variabel. Bei high-grade Läsionen dominiert als zweithäufigster Typ HPV-HR 31 in europäischen Ländern, Australien und den USA. In China und Japan ist es der Typ HPV-HR 52.

In invasiven Zervixkarzinomen weltweit betrachtet sind – nach HPV 16 – HPV 18 und HPV 45 die am häufigsten nachgewiesenen Genotypen [44, 47]. Die einzelnen HPV-HR-Genotypen haben ein unterschiedliches kanzerogenes Potential. In einer der ersten Untersuchungen konnte Khan bereits 2005 zeigen, dass verschiedene HPV-HR-Genotypen auch mit einem unterschiedlichen Risiko für die Entstehung einer CIN 3 verbunden sind. Dabei dominierten insbesondere HPV 16 und 18. Die kumulative 10-Jahres-Inzidenz für Läsionen vom Typ CIN 3+ betrug in dieser Studie 17,2 % für HPV 16 und 13,6 % für HPV 18. Bei Frauen mit einem nachgewiesenen HPV-HR-Typ -nicht 16, -nicht 18 betrug sie nur 3,0 % [21]. In einer Untersuchung zu HPV-HR-Genotypen und dem jeweiligen Progressionsverhalten stellten DAMGAARD ET AL. fest, dass der HPV-Typ 16 mit einem höheren Risiko für eine Läsion vom Typ CIN 2+ verbunden ist, insbesondere bei zusätzlich auffälligem zytologischen Befund [48].

KJAER UND IFTNER [19] konnten 2014 an einer dänischen Kohorte zeigen, dass bei einer weitergehenden differenzierten Genotypisierung auch andere Genotypen für die Entstehung der CIN 3 von Bedeutung sind. SAND ET AL. [49] haben die HPV-Typen 33, 18 und 31, die KHAN noch unter ‚Other‘ zusammengefasst hatte, mit einem 8-Jahres-Risiko für eine CIN 3+ von 33 %, 32 % bzw. 31 % belegt.

BONDE ET AL. [22] wiesen 2020 nach, dass die Genotypisierung ein wichtiges Hilfsmittel zur Risikostratifizierung bei persistierenden HPV-HR-Infektionen ist: ihre Übersichtsarbeit analysiert einzelne HPV-HR-Typen in Hinsicht auf ihr Risikopotential für die Entwicklung einer CIN 3 über einen Zeitraum von bis zu 150 Monaten (Abb. 2).

Zur Risikostratifizierung bezüglich der Entwicklung oder des möglichen Vorliegens einer Läsion vom Typ CIN 3+ hat sich dieser Aspekt in den letzten Jahren auch in der klinischen Arbeit sehr hilfreich gezeigt. Die European Cancer Organisation empfiehlt, dass bis 2030 mindestens 70 % der Frauen in Europa mit einem entsprechenden HPV-HR-Test auf das invasive Zervixkarzinom untersucht werden. Bei der Erfassung der Teilnehmeraten sollten auch Selbsttests berücksichtigt werden, wobei es an dieser Stelle auch eine breite Unterstützung in der Praxis notwendig ist [50, 51]. 2020 verabschiedete die WHO eine Globale Strategie zur Beschleunigung der Eliminierung von invasiven Zervixkarzinomen. Dazu gehört unter anderem vorrangig die Impfung von Mädchen bis 15 Jahren [52]. Dieser Ansatz wird von RAYNER ET AL. unterstützt, die ergänzend sogar eine Impfung für Personen von 9–45 Jahren vorschlagen. Eine weitere Option sind neben dem Screening auch Selbsttests auf HPV [26].

## 2.2 Prävalenz von HPV-HR in Deutschland

Für Deutschland gibt es bisher nur Daten zur Prävalenz von HPV-HR innerhalb von Studien [53-55]. Diese beziehen sich jedoch überwiegend auf jüngere Frauen. So liegt nach PETRY ET AL. die Prävalenz von HPV-HR bei den Frauen zwischen 25 und 30 Jahren bei ca. 23 %. Eine Infektion mit HPV-HR-16 ist verbunden mit einem erhöhten Risiko für eine CIN 3-Läsion [56].

In der Bundesrepublik Deutschland ist das Screening zur Prävention des invasiven Zervixkarzinoms seit dem Jahr 2020 mit einer neuen Screeningstrategie ausgerichtet worden. Zunächst gibt es für die Altersgruppen 20–34 Jahre nach wie vor ein zytologiebasiertes Screening. Dies liegt darin begründet, dass in dieser Altersgruppe die Wahrscheinlichkeit einer HPV-Infektion hoch ist. LEINONEN gibt in Europa für am Screening teilnehmende Frauen

bis 25 Jahren eine HPV-HR-Rate zwischen 22 und 43 % an, die bis zum Alter von 34 Jahren auf 8 bis 22 % absinkt [57]

Aus diesem Grund wurde erst ab dem Alter von 35 Jahren eine Kombinationsuntersuchung (Ko-Test), bestehend aus Zytologie und HPV-HR-Testung, in einem Intervall von drei Jahren durch den G-BA beschlossen. Ein vorgeschriebener Abklärungsalgorithmus legt Kontrollintervalle, Diagnostik und Therapie fest [58]. Damit wird es möglich, für die Bundesrepublik Deutschland umfassende Aussagen über die Prävalenz von HPV-HR sowie deren Verteilung in zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) zu treffen.

## **2.3 Prävention in der Bundesrepublik Deutschland**

### **2.3.1 Einführung der oKFE-RL in der Bundesrepublik Deutschland**

Seit dem Ende der 1990er-Jahre konnte die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms nur noch mäßig gesenkt werden [59]. Im Jahr 2022 erkrankten in Deutschland 4388 Frauen am invasiven Zervixkarzinom; die altersstandardisierte Erkrankungsrate lag bei 8,7 [60] (pro 100.000 Personen, nach Europastandard).

Um eine weitere Verbesserung der Krebsfrüherkennung zu erreichen und das deutsche System dem europäischen Standard anzupassen, wurde in Deutschland der Nationale Krebsplan entwickelt. Im Jahr 2008 wurden diese Ziele im Nationalen Krebsplan formuliert und Handlungsfelder definiert [61]. Ein wesentliches Ziel des Nationalen Krebsplanes ist die Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennungsuntersuchungen. Dazu gehört das Programm zur Früherkennung des invasiven Zervixkarzinoms, dessen Ziel wie folgt formuliert ist:

Ziel 2a: Anpassung der Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung an die Qualitätsvorgaben der aktuellen Auflage der „Europäischen Leitlinien für die Qualitätssicherung des Zervixkarzinom-Screenings“[61]

Ein weiteres Ziel ist die Entwicklung und Fortschreibung onkologischer Leitlinien der höchsten Entwicklungsstufe (S3 Leitlinien) für alle häufigen Tumorarten. Für das Zervixkarzinom wurde 2015 die S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms abgeschlossen [37]. Diese wird derzeit überarbeitet.

In Folge des Nationalen Krebsplanes wurde das bisherige opportunistische Screening in ein organisiertes Screening mit einem Einladungsmodell überführt. Seit dem Jahr 2020 gilt die

organisierte Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (oKFE-RL) in der Bundesrepublik Deutschland. Abschnitt III Besonderer Teil der oKFE-RL [58] beinhaltet das Programm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms.

Bestandteil der oKFE-RL ist die Dokumentation des Programms. Das Programm besteht aus einer jährlichen zytologischen Untersuchung für Frauen bis 34 Jahre und einer Kombinationsuntersuchung für Frauen ab 35 Jahren, bestehend aus Zytologie und HPV-HR-Testung in einem dreijährigen Intervall. Bei auffälligen Befunden setzt ein altersabhängiger Abklärungsalgorithmus ein. Für alle Untersuchungen, Abstrichentnahmen, Zytodiagnostik, HPV-Testung, Abklärung im Algorithmus, Abklärungskolposkopie und die daraus resultierenden histologischen Befunde einschließlich des Tumorstadiums gilt die Pflicht zur Dokumentation [58]. Die Daten der Dokumentationsbögen werden von den Gesundheitsforen Leipzig GmbH im Auftrag des G-BA gesammelt, zusammengeführt und ausgewertet.

Damit ist es im Rahmen des organisierten Screenings zum Zervixkarzinom in der Bundesrepublik Deutschland möglich, Screeningdaten im Zusammenhang mit zervikalen intraepithelialen Neoplasien und der Prävalenz von HPV-HR zu erfassen, diese auszuwerten und die Präventions- und Therapieempfehlungen zu optimieren.

Hierbei erfolgt die Auswertung der zytologischen Befunde über die seit 2015 anzuwendende Münchner Nomenklatur III (MN III) [62]. Die obligat zu bestimmenden HPV-HR-Genotypen und die Kriterien für die einzusetzenden Testsysteme werden ebenfalls in der oKFE-RL festgelegt [58].

### **2.3.2 HPV-Impfung**

Als Primärprävention des invasiven Zervixkarzinoms wurde seit 2007 in der Bundesrepublik Deutschland die Impfung gegen Humane Papillomviren etabliert. Es gab zwei Impfstoffe: einen bivalenten Impfstoff gegen HPV 16 und 18 sowie einen tetravalenten Impfstoff, der zusätzlich die HPV-Typen 6 und 11 abdeckte und somit auch gegen HPV-induzierte Kondylome wirkte.

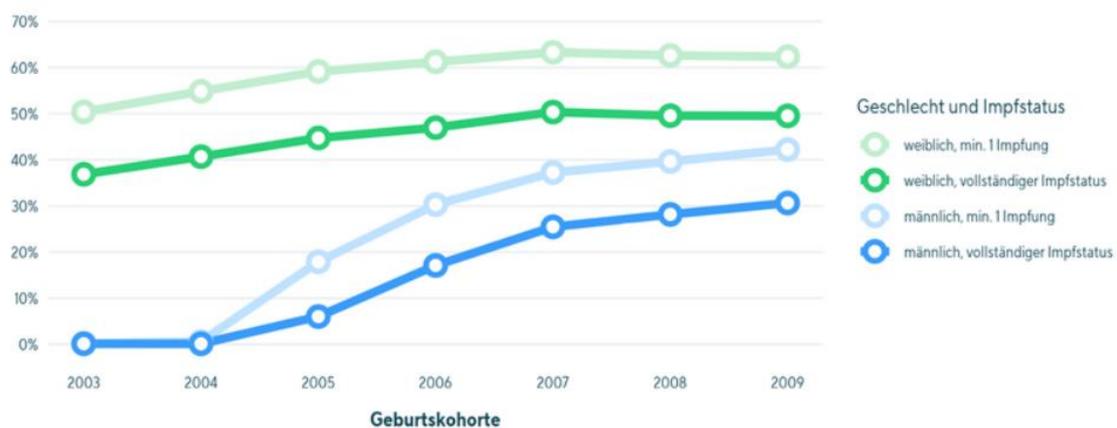
Zum damaligen Zeitpunkt empfahl die Ständige Impfkommission (STIKO) erstmalig die Impfung von 12- bis 17-jährigen Mädchen. Die zum Einsatz kommenden Impfstoffe waren Gardasil® mit den Typen 6, 11, 16 und 18 sowie Cervarix® mit den Typen 16 und 18 [63]. Die erste Kohorte, die mit diesen Impfstoffen versorgt wurde, waren die Geburtsjahrgänge 1990–1995. Nach RUDOLPH UND KATALINIC konnten erste Untersuchungen zur Auswirkung der HPV-Impfung auf die Inzidenz des Zervixkarzinoms frühestens ab dem Jahr 2019 erfolgen [64]. Bei Beginn der oKFE-RL im Jahr 2020 hatten die 1990 geborenen Frauen der ersten geimpften Kohorte das Alter von 29 bzw. 30 Jahren erreicht. Somit kann die vorliegende

Studie auch den Effekt der HPV-Impfung im Hinblick auf die Entwicklung einer CIN 3 auswerten, sofern die untersuchten Frauen im Jahr 2020 entweder 30 Jahre alt oder jünger waren.

Zunächst wurde eine dreimalige Impfung empfohlen, im Abstand von sechs Wochen bzw. sechs Monaten nach Erstapplikation. Diese Empfehlung wurde mehrfach modifiziert. 2015 wurde Gardasil 9® zugelassen. Dieser Impfstoff deckt die HPV-HR-Genotypen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 ab und ist der aktuell verwendete nonavalente Impfstoff gegen diese neun Typen [65]. Das Impfenster wurde zeitgleich auf das 9. bis 14. Lebensjahr festgelegt. Im Jahr 2018 empfiehlt die STIKO diese Impfung auch für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren [66]. Die mit diesem Impfstoff versorgten Mädchen finden sich in den Geburtsjahrgängen 2001–2006. Die ersten Frauen aus dieser Kohorte sind im Jahr 2020 im 19. bzw. 14. Lebensjahr und treten ab 2021 in das organisierte Screening ein. Somit haben wir aktuell zwei Gruppen von Frauen bis 35 Jahren im Screening. Zur ersten Gruppe gehören die Frauen, die eine Immunisierung gegen HPV 16 und 18, ggf. auch 6 und 11 erhalten haben und die jetzt zwischen 25 und 35 Jahren alt sind. Die andere Gruppe bilden die Frauen, denen ab 2015 der nonavalente Impfstoff gegen HPV angeboten und verabreicht wurde.

In Deutschland sind im Jahr 2021 die 14-jährigen Mädchen zu 50,4 % vollständig geimpft; bei gleichaltrigen Jungen liegt die vollständige Impfquote bei ca. 30 %. Mindestens eine Impfung haben 63,3 % der Mädchen und 37,2 % der Jungen erhalten. Im Vergleich der Bundesländer variiert die vollständige Impfquote der im Jahr 2007 geborenen 14-jährigen Mädchen zwischen 38,8 % in Baden-Württemberg und 70,7 % in Sachsen-Anhalt. Die folgende Abbildung zeigt die bundesweite Impfquote der Geburtsjahrgänge 2003-2009 [67]:

**Bundesweite HPV-Impfquote bei 9- bis 14-Jährigen der Geburtsjahrgänge 2003-2009 nach Impfstatus und Geschlecht**



Datenbasis: Vertragsärztliche Abrechnungsdaten 2012-2023. N = 3.546.526.  
Eine vollständige Impfserie beinhaltet min. 2 Impfdosen (Epidemiologisches Bulletin 4/2024).

Abbildung 3 Bundesweite HPV-Impfquote [67]

In ihrer Studie zur Prävalenz und Wirksamkeit des Impfstoffes gegen HPV bei jungen Frauen 2017/2018 konnten LOENNENBACH ET AL. zeigen, dass die Prävalenz von HPV 16 und HPV 18 bei geimpften Frauen stark zurückgegangen ist im Vergleich zum Zeitraum vor Einführung der Impfung (2010/2012). Bei nicht geimpften Frauen war ebenfalls ein Rückgang der Prävalenz von HPV 16 und 18 zu beobachten [68]. Verschiedene Studien untersuchten die Auswirkungen des HPV-Impfprogrammes auf die Inzidenz von invasiven Zervixkarzinomen und Präkanzerosen CIN 2+. Es konnte nachgewiesen werden, dass mit der HPV-Impfung die Inzidenz dieser Entitäten deutlich gesenkt wurde [69-71]. Ein nachlassender Schutz vor HPV 16 und 18 konnte in Studien über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren nicht nachgewiesen werden [72].

GOODMAN ET AL. untersuchten erste Impfeffekte auf Erkrankungen des Anogenitaltraktes in Deutschland. Dabei verglichen sie die Krankheitsprävalenz bei Frauen im Alter von 28–33 Jahren vor und nach Einführung des HPV-Impfprogrammes in Deutschland. Im Ergebnis konnten sie einen deutlichen Rückgang von Läsionen des Typs CIN 2+ und anogenitalen Warzen nachweisen. Eine Erhöhung der Impfquote in Deutschland könnte einen positiven Effekt auf die Inzidenz dieser Läsionen haben [73]. Auch GRIEGER ET AL. konnten eine rückläufige Inzidenz des Zervixkarzinoms in der geimpften Kohorte feststellen [74]. DE SANJOSE ET AL. [75] gehen von einer Reduktion der Zervixkarzinomfälle von etwa 90 % bei Einsatz des nonavalenten HPV-Impfstoffes aus. ARBYN ET AL. bewerteten Schaden und Nutzen der HPV-Impfung anhand der Analyse ausgewählter Studien und konnten nachweisen, dass die HPV-Impfung ein primärer Schutz vor Erkrankung am Zervixkarzinom und seinen Vorstufen darstellt. Es wurde kein erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen festgestellt [76].

Die WHO empfiehlt eine Impfquote von mehr als 90 % insbesondere für Mädchen. Um diesem Ziel auch in Deutschland näher zu kommen, ist eine „Interventionsstudie zur Steigerung der HPV-Impfquoten in Deutschland“ (InveSt HPV) aufgelegt worden [77].

In anderen Ländern wird die HPV-Impfung stringent auch an Schulen durchgeführt, womit eine hohe Impfquote von 90 % erreicht werden kann.

Die Bereitschaft zur HPV-Impfung in Deutschland ist regional sehr unterschiedlich. In der PRÄZIS-Studie (Prävention von Gebärmutterhalskarzinom und seinen Vorläufern bei Frauen im Saarland) wird gezeigt, dass die HPV-Impfquote in Deutschland durch angebotene Untersuchungen im Kindes- (U11 – Kinder 9 bis 10 Jahre) und Jugendalter (J1 – Jugendliche 12 bis 14 Jahre) durchaus beeinflusst werden kann. Die Teilnahme an den Untersuchungen ist freiwillig und wird leider nicht von allen Krankenkassen angeboten. Diese Untersuchungen betreffen jedoch genau die zu impfende Altersgruppe der Mädchen und Jungen. In ihrer Studie

zeigt die Arbeitsgruppe Smola einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Teilnahme an der U11- bzw. J1-Untersuchung und der HPV-Impfung. Hier könnte ein möglicher Schlüssel für die Steigerung der Impfquote liegen [78].

Aus mehreren Arbeiten ist heute bekannt, dass ein vollständiger Impfschutz auch schon bei einmaliger Applikation vorliegen kann [70, 79-81]. Nicht sicher ist, ob eine einmalige Impfung denselben langen Schutz über Jahrzehnte bietet wie die dreimalige Gabe des Impfstoffes. Konsens herrscht darüber, dass die Impfung so früh wie möglich erfolgen soll, da der aufgebaute Antikörperlevel dadurch umso höher ausfällt.

Inzwischen haben verschiedene Studien eine rückläufige Prävalenz der in der Impfung enthaltenen HPV-Typen analog zur Impfrate nachgewiesen sowie Hinweise auf eine Herdenimmunität gefunden [71, 82]. Die Frage nach einer Kreuzimmunität konnte bisher noch nicht abschließend beantwortet werden [83, 84].

Um eine Herdenimmunität zu erreichen, wurde in Deutschland bisher ein zu geringer Prozentsatz der Heranwachsenden geimpft. Daher bleibt die Sekundärprävention des Zervixkarzinoms weiterhin unerlässlich, um das Ziel des Nationalen Krebsplans zu erreichen.

Die S3-Leitlinie Impfprävention HPV-assoziiertes Neoplasien [85] wurde im Jahr 2020 überarbeitet und gilt bis 2025. Allerdings sind nicht alle HPV-HR-Typen durch die Impfung abgedeckt oder werden durch den jeweiligen HPV-Test detektiert [86, 87]. Aus diesem Grund sollte das Screening zum Zervixkarzinom auch geimpften Frauen weiterhin angeboten werden. Hier gilt die S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms sowie die oKFE-RL [37].

### **2.3.3 Umsetzung der oKFE-RL und Auswertung**

Ab 01.01.2020 wurde das Screening zur Prävention des Zervixkarzinoms entsprechend den Vorgaben des G-BA [58] umgestellt. Um einen möglichst guten Übergang für alle an diesem Screening beteiligten Fachärzte und Fachärztinnen zu ermöglichen, wurde im Vorfeld der Beschluss des G-BA in einschlägigen Fachzeitschriften erläutert und ein Konzept entwickelt, wie die Kombinationsuntersuchung für Frauen ab 35 Jahren und der vorgegebene Algorithmus umgesetzt werden können [88, 89].

Mit dem Ende des Jahres 2022 wurde die erste dreijährige Runde der oKFE-RL abgeschlossen. Bereits 2021 zogen Neis und Albring eine erste Zwischenbilanz [90], mit der wir unsere Fragestellung spezifizieren konnten.

Unsere Ergebnisse der ersten Runde der oKFE-RL werden in dieser Arbeit vorgestellt.

Entsprechend der oKFE-RL erfolgen die zytologischen Untersuchungen in Abhängigkeit vom Alter; zusätzlich wird ab dem Alter von 35 Jahren der HPV-HR-Test eingesetzt. Die Zytodiagnostik erfolgt weiterhin nach den Vorgaben des SGB V [91]. Für die HPV-Testung legt der G-BA die Anforderungen für die Testsysteme fest. Nach intensiver Auseinandersetzung mit allen zugelassenen Testsystemen haben wir uns für den Onclarity Test der Firma Becton und Dickinson entschieden, da hiermit einerseits eine umfassendere Genotypisierung möglich ist, und andererseits belegt war, dass dieses Analysesystem in der Lage ist, auch ein größeres Untersuchungsgut problemlos zu bewältigen. Zudem enthält es eine sogenannte Negativ-Kontrolle auf menschliche DNA, so dass falsch negative Teste auf Grund fehlenden Untersuchungsmaterials ausgeschlossen werden können.

### 3 Fragestellung

Im Gegensatz zu den meisten anderen Ländern, in denen ein Zervixkarzinom-Screening durchgeführt wird, fehlen in Deutschland Angaben über die Prävalenz der unterschiedlichen HPV-HR-Typen in der weiblichen Bevölkerung außerhalb von Studien. Nach den Vorgaben der oKFE-RL wird bei Frauen ab dem 35.Lebensjahr eine Kombinationsuntersuchung, bestehend aus Zytologie und HPV-HR-Test durchgeführt. Diese Vorgaben ermöglichen einen Einblick in die Prävalenz von HPV-HR in der weiblichen Bevölkerung in Deutschland. Nach den Vorgaben des Gesetzgebers müssen allerdings lediglich die Typen 16 und 18 dokumentiert werden. Hierzu stehen verschiedene Testsysteme, die den Vorgaben aus der oKFE-RL genügen, zur Verfügung. Der von uns eingesetzte Onclarity Test der Firma Becton und Dickinson gehört ebenfalls dazu. Er ermöglicht uns, neben der Aussage zur Prävalenz der vorgeschriebenen HPV-HR-Typen 16 und 18 zusätzlich Aussagen über die Prävalenz von weiteren vier Einzeltypen: 31, 45, 51, 52 sowie von drei Gruppen: 33/58, 56/59/66 und 35/39/68. So sind mit dem von uns eingesetzten Testsystem insgesamt 14 Genotypen nachgewiesen worden.

Aus den vorliegenden Daten werden zwei Felder bearbeitet:

1. Effekte der oKFE-RL auf den gesamten Ablauf des Screenings, insbesondere auf die Läsionen vom Typ CIN 1, CIN 2 und die Zielläsion CIN 3 sowie auf das invasive Zervixkarzinom in den ersten drei Jahren (2020, 2021 und 2022) seit Einführung der oKFE-RL.
2. Effekte der HPV-Impfung auf die Inzidenz der CIN 3-Läsion.

Damit können wir folgende Fragen beantworten:

1. Wie ist die Prävalenz der verschiedenen HPV-HR-Genotypen ab dem 35.Lebensjahr?
2. Wie stellt sich diese Prävalenz in den jeweiligen Altersgruppen ab dem 35.Lebensjahr dar?
3. Wie verteilen sich die HPV-HR-Genotypen, inklusive der Mehrfachinfektionen?
4. Wie verteilen sich die unterschiedlichen Genotypen bei zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN 1, 2, 3 und invasiven Zervixkarzinomen) – insgesamt und nach Altersgruppen?
5. Wie häufig ist eine CIN 3 unabhängig vom HPV-Status über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren aufgetreten? Wie verteilt sich dabei die CIN 3 auf die verschiedenen Altersgruppen?

## 4 Material und Methode

Um die oben genannten Fragen beantworten zu können, wurden die Daten, die im Rahmen des Screenings erhoben wurden, von zwei Laboratorien für Zytologie und Molekularbiologie erfasst:

1. Praxis für Zytodiagnostik Cölpin
2. Frauenärzte am Staden Saarbrücken

Die Daten von Zytologie und HPV-Diagnostik sowie der histologische Befund wurden nach den Vorgaben der Qualitätssicherungsvereinbarung Zervixzytologie der Kassenärztlichen Bundesvereinigung [91] im Laborsystem der Fa. Nexus AG/dc-Pathos dokumentiert. Dieses System wird an beiden Standorten eingesetzt.

Für die vorliegende Arbeit wurden relevante Daten aus den oben genannten Erhebungen anonymisiert und in einer Excel-Tabelle zusammengestellt. Die beiden Datensätze wurden zusammengeführt und zentral in der Praxis für Zytodiagnostik Cölpin ausgewertet.

Für diese Auswertung steht dort ein spezielles Modul zur Verfügung, welches in der Vergangenheit für die interne Qualitätsüberprüfung eingesetzt wurde.

Aus dem Gesamtdatensatz aller von 2020–2022 am Screening teilnehmenden Frauen ( $n = 222.861$ ) wurden folgende Analysen erstellt:

1. Für alle Frauen ab 35 Jahren: HPV-negative und -positive Ergebnisse der Kombinationsuntersuchung (P-Ko-Test), unabhängig vom zytologischen Befund ( $n = 128.272$ ).
2. Für alle Frauen ab 35 Jahren: Alle HPV-HR-positiven Untersuchungsergebnisse verteilt auf die Altersgruppen ( $n = 10.405$ ) und differenziert nach Genotypen einschließlich der Mehrfachinfektionen ( $n = 10.072$ ).
3. Für alle durchgeführten Abklärungen über alle Altersgruppen: Alle histologisch diagnostizierten Läsionen vom Typ CIN 1, CIN 2, CIN 3 und alle invasiven Zervixkarzinome, mit und ohne HPV-Testung ( $n = 4.637$ ).

Die zytologischen Befunde liegen zu allen Testergebnissen vor, wurden in dieser Arbeit aber nicht weiter analysiert – mit der Reduktion der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms um 75 % in den vergangenen 50 Jahren ist der Erfolg des zytologiebasierten Screenings zweifelsfrei und hinreichend beschrieben.

Ein zusätzlicher Datensatz wurde erstellt aus histologisch gesicherten CIN 3-Läsionen, die die Praxis für Zytodiagnostik Cölpin zwischen 2007 und 2022 erfasst hat (Daten der Jahressammelstatistik – Qualitätssicherungsvereinbarung Zervixzytologie). Um mögliche langfristige Veränderungen in der CIN 3-Inzidenz abzubilden, wurden zusätzlich zu den bereits für die Untersuchung 2020–2022 erhobenen Daten drei Vergleichsintervalle von jeweils drei Jahren betrachtet, beginnend 2007–2009, gefolgt von 2013–2015 sowie 2017–2019. Die Länge der Intervalle wurde analog zur ersten Runde der oKFE-RL gewählt, um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten. Aus diesem Grund wurden die Intervalle auch zunächst rückwirkend ab dem Jahr 2022 gewählt. Das erste Intervall wiederum beginnt im Jahr 2007, dem Jahr, in dem die Impfung gegen HPV in Deutschland für Mädchen ab dem Alter von 12 Jahren eingeführt wurde und in dem die Qualitätssicherungsvereinbarung Zervixzytologie in Kraft trat.

Während der vier Intervalle wurden insgesamt 1.062.899 zytologische Untersuchungen (mit und ohne HPV-Testung) von Frauen ab dem 20. Lebensjahr dokumentiert. Dieser Datensatz wurde analysiert im Hinblick auf das Vorkommen einer CIN 3 und deren Verlauf über das gesamte Altersspektrum innerhalb der Vergleichsintervalle.

Für die Durchführung der oben genannten Untersuchungen liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald für den Standort Cölpin in Mecklenburg-Vorpommern (BB 122-22) sowie der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (BU 314/21) vor.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 HPV-HR-Testresultate und Ergebnisse der Abklärungen 2020–2022

#### 5.1.1 Verteilung aller an der oKFE-RL teilnehmenden Frauen über die verschiedenen Altersgruppen

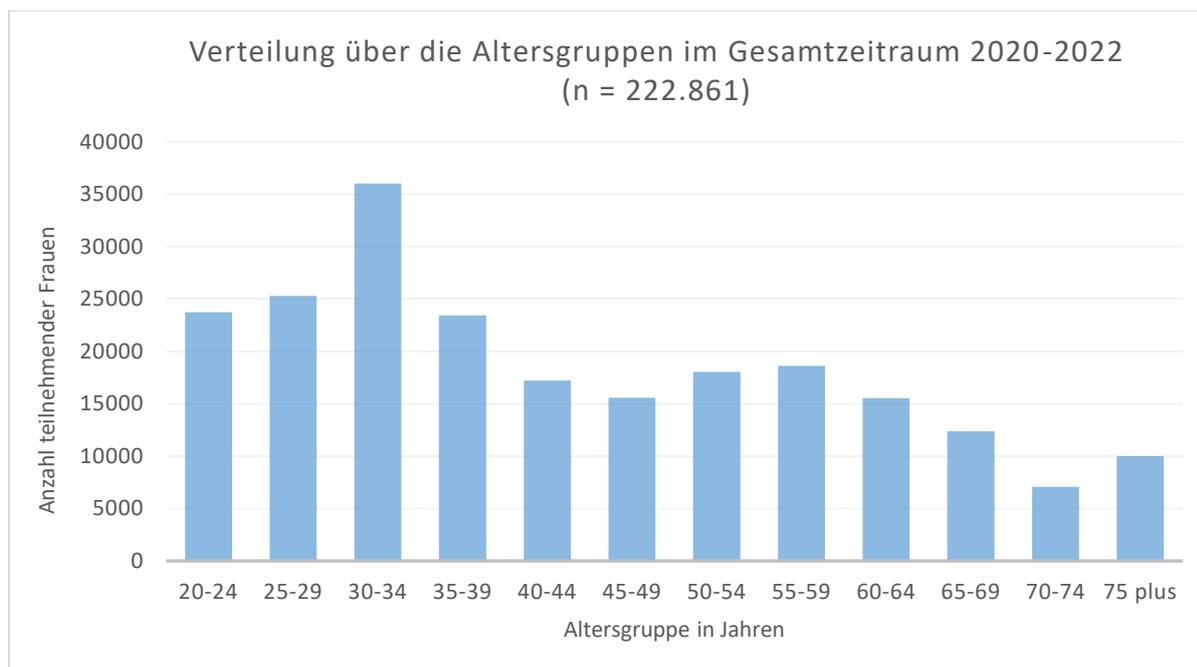


Abbildung 4 Verteilung aller an der oKFE-RL teilnehmenden Frauen über die verschiedenen Altersgruppen im Gesamtzeitraum 2020–2022 (n = 222.861)

In den drei Jahren von 2020 bis 2022 haben 222.861 Frauen ab dem Alter von 20 Jahren an der Krebsfrüherkennungsuntersuchung zur Prävention des Zervixkarzinoms teilgenommen. Die Altersgruppe der bis 34-jährigen Frauen wurde dabei jährlich erfasst, soweit diese jährlich an der Vorsorge teilgenommen haben.

Die folgende Abbildung zeigt die Teilnehmeraten pro Jahr:

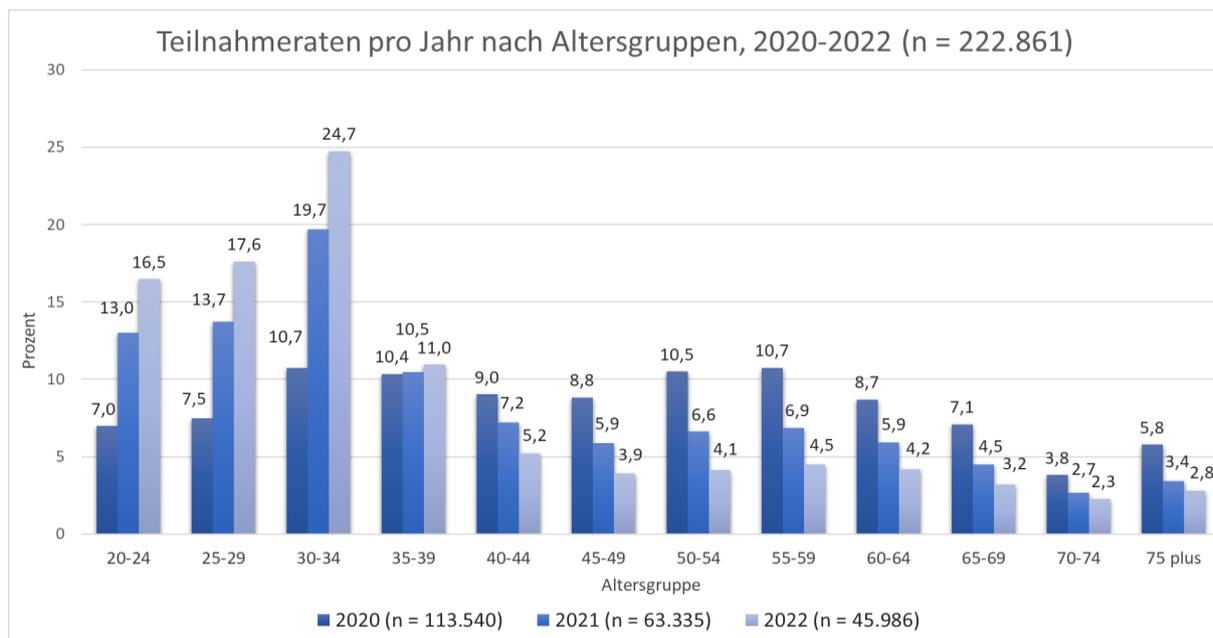


Abbildung 5 Prozentuale Verteilung aller an der oKFE-RL teilnehmenden Frauen über die verschiedenen Altersgruppen, pro Jahr 2020–2022 (n = 222.861)

Es fällt auf, dass im Vergleich zum Jahr 2020 (n = 113.540) die Gesamtzahl der untersuchten Frauen in den Jahren 2021 (n = 63.335) und 2022 (n = 45.986) deutlich zurückgeht. Dies ist dem von der oKFE-RL vorgegebenen altersabhängigen Untersuchungsintervall geschuldet. Der Anteil der Frauen bis 34 Jahre, die im jeweiligen Jahr an der Krebsfrüherkennung teilgenommen haben, erhöht sich nur scheinbar – diese Frauen haben wie bisher jährlich an der Vorsorge teilgenommen. Die Frauen ab 35 Jahren dagegen hatten während des dreijährigen Untersuchungszeitraumes nur einmal Anspruch auf die Vorsorge in Form einer Kombinationsuntersuchung, bestehend aus Zytologie und HPV-Test.

Unabhängig vom Alter stellt sich diese Diskrepanz für die einzelnen Jahre des Untersuchungszeitraums wie folgt dar:

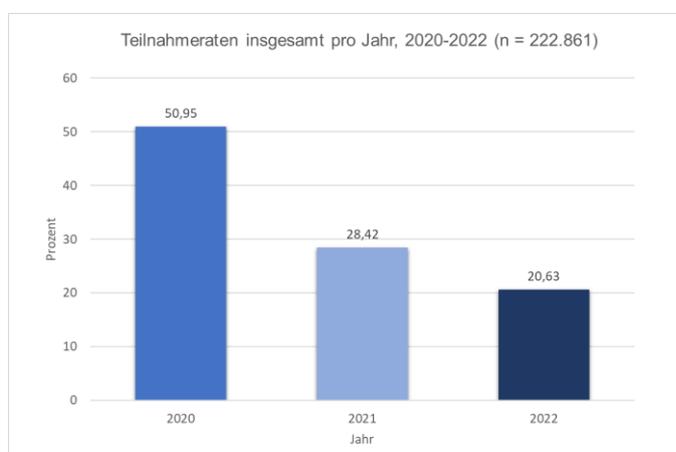


Abbildung 6 Teilnehmeraten aller Frauen pro Jahr für den Zeitraum 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl aller von 2020–2022 erfassten Frauen (n = 222.861) ermittelt.

### 5.1.2 HPV-HR-Testergebnisse bei der Kombinationsuntersuchung

Untersucht wurde die Prävalenz von HPV-HR ab dem 35. Lebensjahr sowie deren Verteilung auf die verschiedenen Altersgruppen.

Die folgende Abbildung zeigt den prozentualen Anteil der positiven und negativen HPV-HR-Testergebnisse in den Kombinationsuntersuchungen (P-Ko-Teste) bei Frauen ab 35 Jahren:

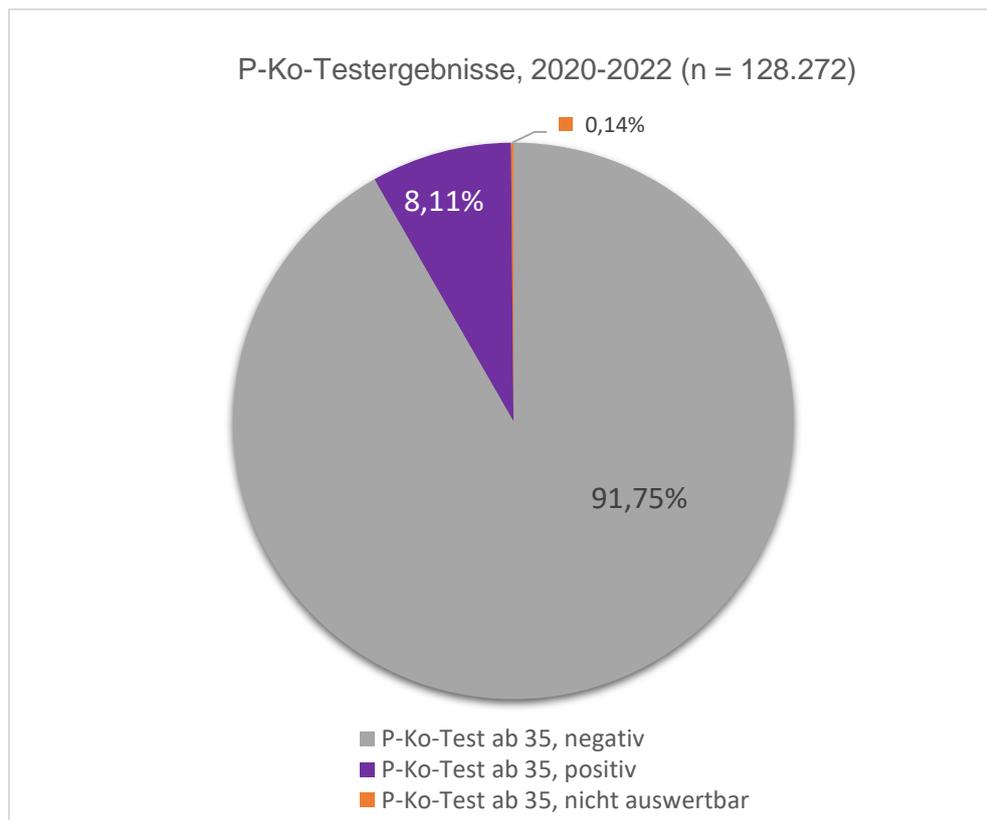


Abbildung 7 HPV-HR-Testergebnisse für P-Ko-Teste aller Frauen ab 35 J. über den Gesamtzeitraum 2020–2022 (n = 128.272)

Im Untersuchungszeitraum 2020–2022 wurden 128.272 Kombinationsuntersuchungen (P-Ko-Test) durchgeführt. Von diesen Testen waren 91,75 % (n = 117.687) HPV-HR-negativ; 8,11 % (n = 10.405) der Frauen ab 35 Jahren hatten ein positives Testergebnis für einen oder mehrere der nachgewiesenen HPV-HR-Genotypen. In 0,14 % (n = 180) der untersuchten Fälle war der Test nicht auswertbar.

Die nächste Abbildung zeigt die Prävalenz der 10.405 HPV-HR-positiv getesteten Fälle in den einzelnen Altersgruppen:

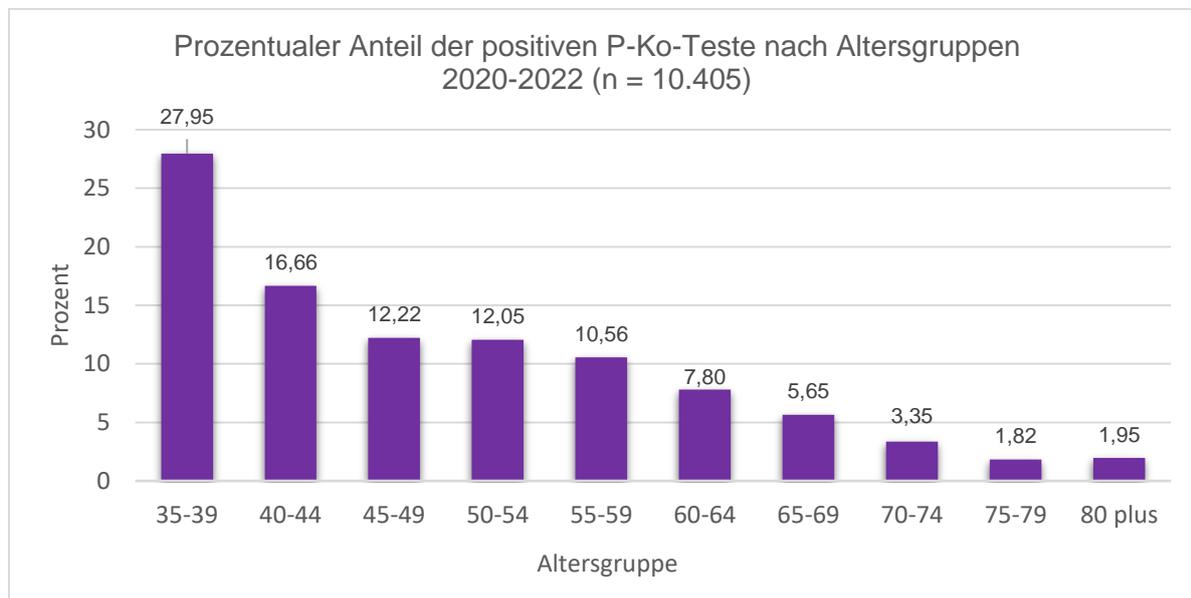


Abbildung 8 Prävalenz von HPV-HR in den einzelnen Altersgruppen über den Gesamtzeitraum 2020–2022 (n = 10.045)

Die Positivrate lag in der Altersgruppe der 35–39-jährigen Frauen mit 27,95 % (n = 2908) am höchsten, gefolgt von 16,66 % (n = 1733) in der Altersgruppe der 40–44-jährigen Frauen. Mit zunehmendem Alter, insbesondere ab der Gruppe der über 55-jährigen Frauen, fällt die HPV-HR-Positivrate deutlich ab. Ab 70 Jahren liegt sie bei unter 5 % (n = 740).

### 5.1.3 HPV-HR-Genotypen einschließlich der Mehrfachinfektionen: prozentuale Verteilung nach Alter

Das verwendete Testsystem ermöglicht eine Genotypisierung der HPV-HR-Testresultate. Von insgesamt 10.405 positiven HPV-HR-Testergebnissen für alle untersuchten Frauen ab 35 Jahren konnten aus technischen Gründen 333 nicht im Rahmen der erweiterten HPV-HR-Genotypisierung ausgewertet werden. Dadurch standen 10.072 HPV-HR-positive Testergebnisse für die Untersuchung zur Verfügung.

Im Folgenden wird die Verteilung der einzelnen HPV-HR-Genotypen für den Gesamtzeitraum der Untersuchung dargestellt:

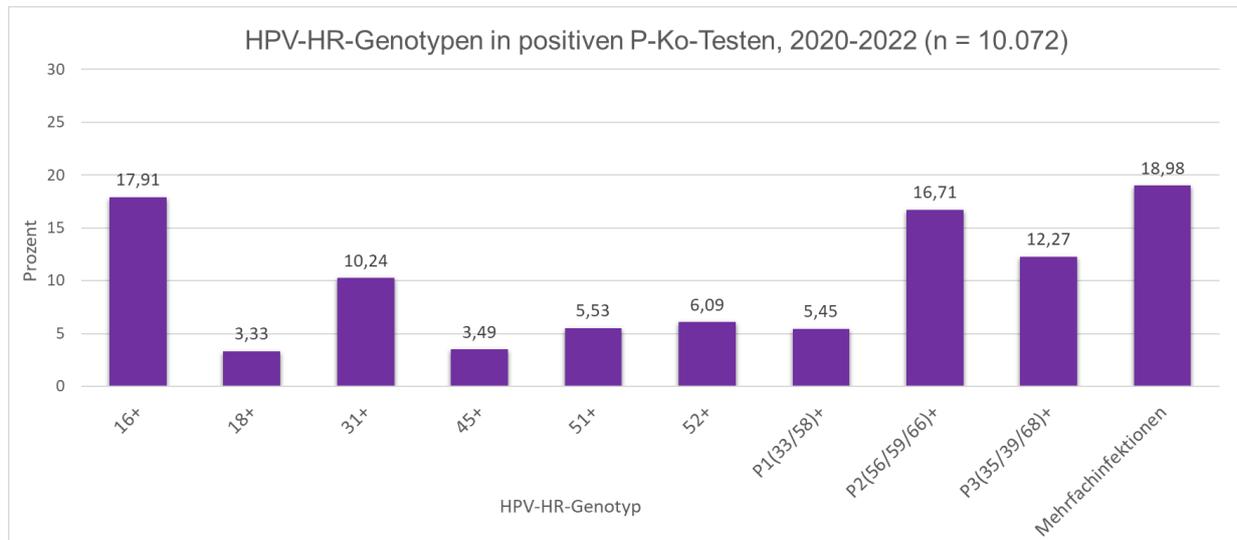


Abbildung 9 Prozentuale Verteilung der einzelnen HPV-HR-Genotypen in positiven P-Ko-Testen (n = 10.072) über den Gesamtzeitraum 2020–2022

Die HPV-HR-Typen 16 (17,91 %) und die Gruppe 56/59/66 (16,71 %) sind fast in gleicher Häufigkeit vertreten, gefolgt von der Gruppe 35/39/68 (12,27 %) und HPV 31 (10,24 %). Mehrfachinfektionen kommen zu 18,98 % vor.

Diese Mehrfachinfektionen wurden genauer betrachtet und im Einzelnen den HPV-HR-Genotypen mit der höchsten onkogenen Potenz zugeordnet:

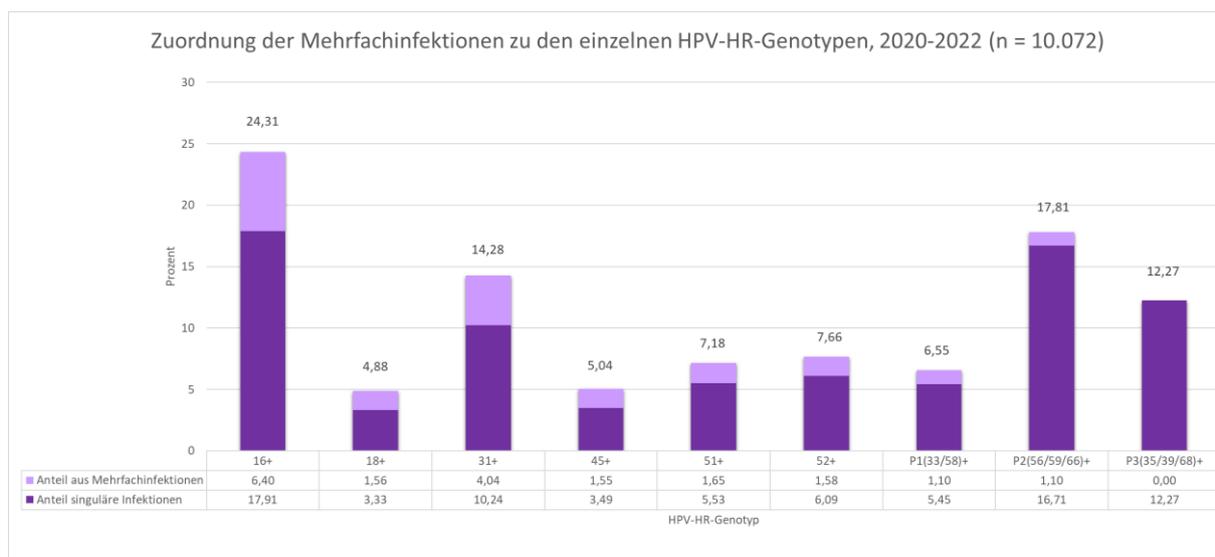


Abbildung 10 Zuordnung der Mehrfachinfektionen zu den einzelnen HPV-HR-Genotypen nach der höchsten onkogenen Potenz, für den Gesamtzeitraum 2020–2022 (n = 10.072)

Danach ist der HPV-HR 16 mit einem Anteil von 24,31 % (n = 2.449) der am häufigsten nachgewiesene HPV-HR-Typ in unserem Untersuchungsgut, gefolgt von den Typen der Gruppe 56/59/66 mit einem Anteil von 17,81 % (n = 1.794) sowie HPV-HR-Typ 31 mit 14,28 % (n = 1.438). An vierter Stelle liegen die Typen der Gruppe 35/39/68 mit einem Anteil von 12,27 % (n = 1.236). Die Typen HPV-HR 51 (n = 723) und 52 (n = 772) treten in 7,18 % bzw. 7,67 % aller untersuchten Fälle auf und sind damit beide ähnlich häufig vertreten. Die Gruppe der HPV-HR Typen 33/58 liegt bei 6,55 % (n = 660). HPV-HR 18 (4,89 %; n = 492) und 45 (5,04 %; n = 508) fast gleich häufig auftreten und bei etwa 5 % liegen.

Nachdem alle HPV-HR-Genotypen bestimmt und aufgeschlüsselt sind, haben wir deren Verteilung innerhalb der einzelnen Altersgruppen sowie über alle Altersgruppen hinweg betrachtet, um zu sehen, welche Altersgruppen am häufigsten von welchem HPV-HR-Typ betroffen sind:

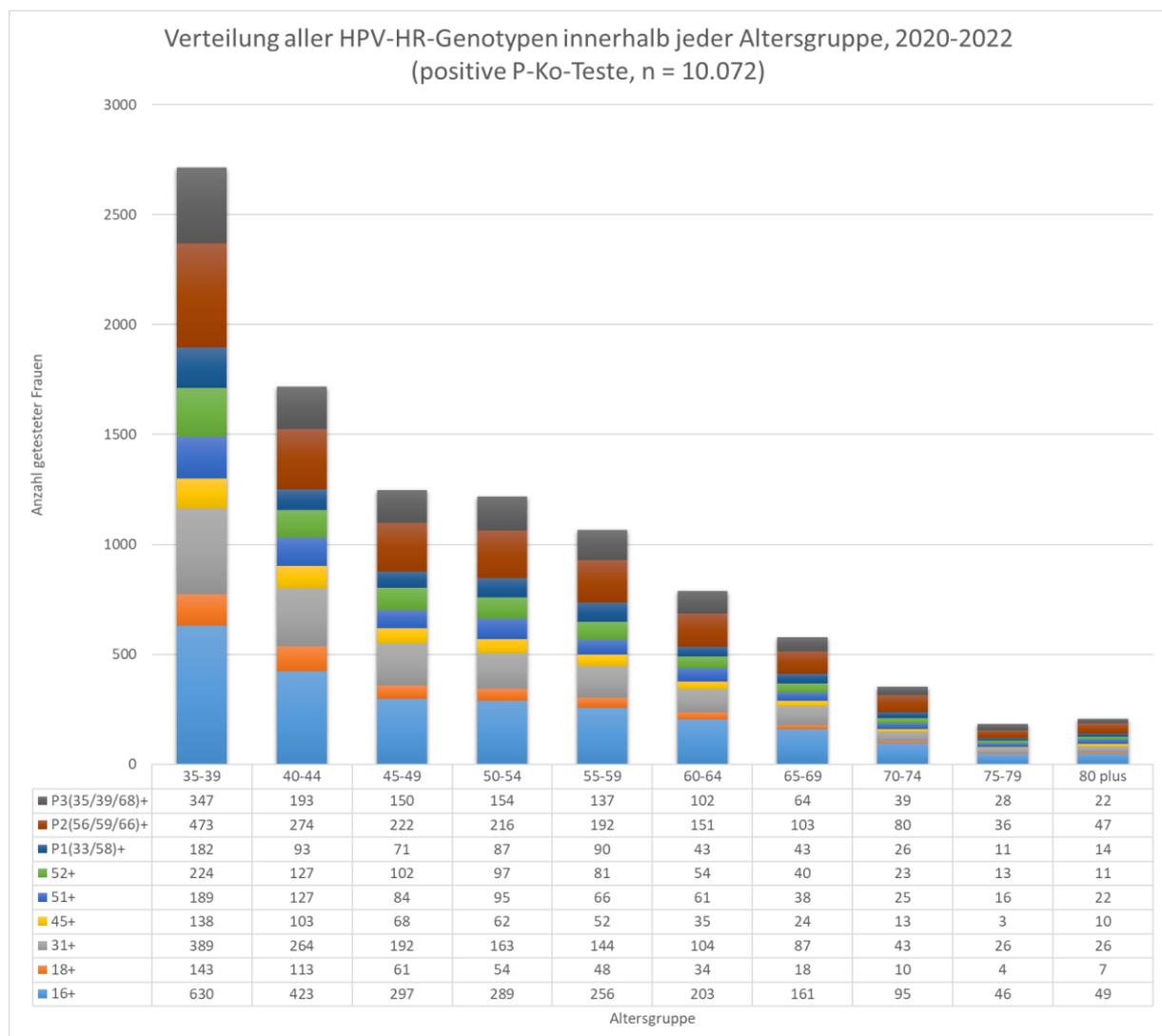


Abbildung 11 Verteilung aller HPV-HR-Genotypen innerhalb jeder Altersgruppe, im Gesamtzeitraum 2020–2022 (n = 10.072)

Die verschiedenen HPV-HR-Genotypen zeigen sich über die einzelnen Altersgruppen ähnlich verteilt. In der Altersgruppe der 35–39-jährigen Frauen findet sich die für alle HPV-HR-Genotypen höchste Anzahl der Positivität; ab der Gruppe der 45–49-jährigen Frauen fällt diese stark ab. Der HPV-Typ 31 ist über alle Altersgruppen der neben HPV 16 am zweithäufigsten nachgewiesene Typ. Fast gleich häufig treten HPV 18 und 45 auf; mit zunehmendem Alter der untersuchten Frauen zeigen diese Typen auch einen fast gleich verlaufenden Abfall.

Auch HPV 51, 52 und die Gruppe 33/58 verhalten sich in ihrer Verteilung ähnlich und nehmen mit fortschreitendem Alter ab.

Die Gruppen 56/59/66 und 35/39/68 treten häufiger auf, jedoch mit ähnlichem Abfall ab der Altersgruppe 45–49 Jahre. Vom 60. Lebensjahr an findet sich nur noch in ca. 5 % der Fälle ein HPV-HR-positiver Befund.

Nachdem die Verteilung der einzelnen HPV-HR-Genotypen über die Altersgruppen analysiert wurde, haben wir den prozentualen Anteil der jeweiligen HPV-Typen innerhalb der einzelnen Altersgruppen ermittelt und im Verlauf über alle Altersgruppen dargestellt.

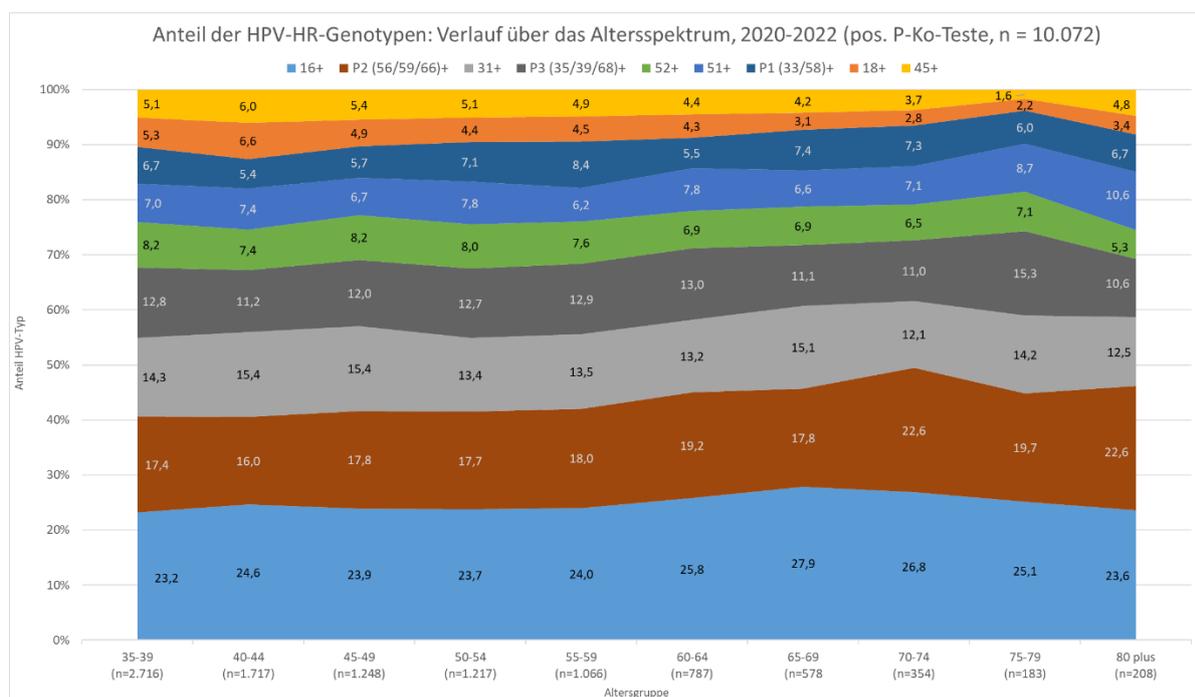


Abbildung 12 Überblick über den prozentualen Anteil der HPV-HR-Genotypen innerhalb der Altersgruppen im Verlauf über das gesamte Altersspektrum (positive P-Ko-Teste 2020–2022; n = 10.072). Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der Fälle in der jeweiligen Altersgruppe ermittelt.

In den verschiedenen Altersgruppen sind die HPV-HR-Genotypen 16, 18, 31 und 45 jeweils relativ gleichbleibend vertreten – über das gesamte Altersspektrum zeigen sich nur geringe Schwankungen.

HPV-Typ 16 bleibt relativ konstant zwischen 23 und 25 %, mit einem leichten Anstieg auf 27,85 % in der Gruppe der 65–69-jährigen Frauen.

Mit geringen Schwankungen verhält sich HPV-Typ 31 ähnlich; er bewegt sich zwischen ca. 12 und 15 %.

Die HPV-Typen 18 und 45 treten insgesamt fast gleich häufig auf und sind auch innerhalb der einzelnen Altersgruppen ähnlich verteilt. Mit Ausnahme der Gruppen von Frauen zwischen 75 und 79 Jahren, wo sie um etwa die Hälfte abfallen, liegen sie durchgehend bei ca. 5 %.

Ein ähnlich konstantes Verteilungsmuster ist bei den HPV-HR-Genotypen 51, 52, 33/58 zu beobachten.

Für die HPV-HR-Gruppe 56/59/66 zeigt sich ein leichter Anstieg ab dem 65. Lebensjahr. Ebenfalls einen leichten Anstieg sehen wir für die HPV-HR-Gruppe 35/39/68 bei den 75–79-jährigen Frauen.

Insgesamt geht aus dieser Darstellung hervor, dass die Verteilung der einzelnen HPV-HR-Genotypen innerhalb der jeweiligen Altersgruppen annähernd konstant ist. Eine altersabhängige Infektion bei Frauen ab 35 Jahren mit einzelnen HPV-HR-Genotypen ist in unseren Untersuchungen nicht nachzuweisen.

#### **5.1.4 CIN und HPV-HR-Genotypen**

Die oKFE-RL sieht für Frauen ab 35 Jahren eine Kombinationsuntersuchung in einem dreijährigen Intervall vor. Liegen eine unauffällige Zytologie und ein positives Testergebnis für HPV-HR vor, ist eine Kontrolle der Kombinationsuntersuchung nach zwölf Monaten vorgeschrieben. Bei persistierendem, positivem HPV-HR-Test ist eine Abklärungskolposkopie notwendig; falls erforderlich, werden Biopsien durchgeführt. Bei positivem zytologischem Befund und HPV-HR-Positivität erfolgt die Vorstellung der Patientin in der Abklärungskolposkopie bereits innerhalb von drei Monaten.

Bei den von uns untersuchten Frauen wurden in der ersten Runde der oKFE-RL von 2020 bis 2022 in insgesamt 4.637 Fällen Abklärungsuntersuchungen notwendig. Dies entspricht 2,08 % aller an der Vorsorge teilnehmenden Frauen im untersuchten Zeitraum. Eine geringfügig höhere Anzahl von Abklärungskolposkopien ist möglich, da wir trotz der gesetzlichen Vorgaben nicht zu allen abklärungsbedürftigen Befunden eine Rückinformation erhalten haben.

Die Anzahl und die histologischen Ergebnisse dieser Abklärungskolposkopien werden im Folgenden abgebildet und erläutert:

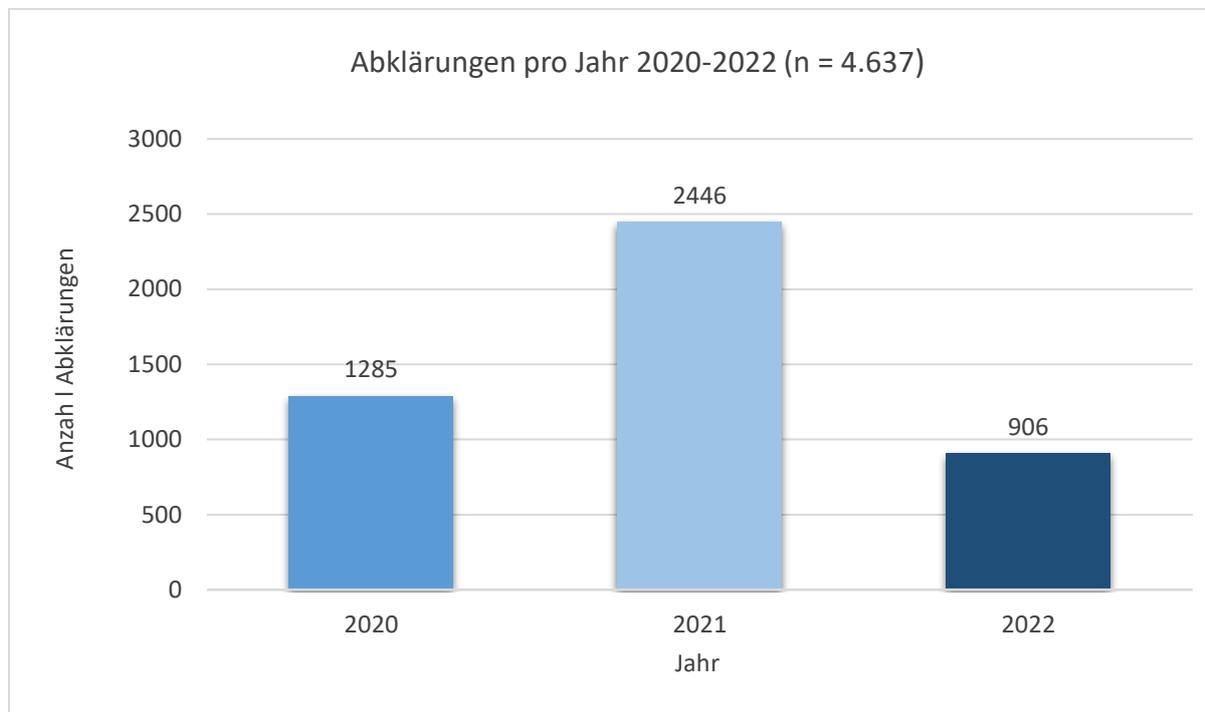


Abbildung 13 Abklärungen pro Jahr bei Frauen ab 20 Jahren im Gesamtzeitraum 2020–2022 (n = 4.637)

Die Anzahl der Abklärungen variiert in den einzelnen Jahren und ist im Jahr 2021 fast doppelt so hoch wie im Jahr 2020. Im ersten Jahr der oKFE-RL wurde bei allen Frauen, die eine zytologische Gruppe  $\geq$  IIp nach MN III und ein positives HPV-HR Testergebnis hatten, eine Abklärungskolposkopie durchgeführt. Nicht in jedem Fall erfolgte eine Biopsie.

Die Varianz der Abklärungen ist eine Folge des Algorithmus: so wurden 2021 die Frauen, bei denen gegenüber 2020 ein über ein Jahr persistierender HPV-HR-Infekt nachgewiesen wurde, erstmals zur Abklärungskolposkopie überwiesen. Dies erklärt die Verdopplung der Biopsien und der histologischen Untersuchungsergebnisse im Jahr 2021.

Entsprechend diesem Algorithmus wurden unabhängig vom Alter alle Frauen mit einer zytologischen Diagnose ab Gruppe III/ IIID2 und mehr innerhalb von drei Monaten oder unmittelbar in die Abklärungskolposkopie überwiesen. Bei den Frauen der Altersgruppe 30–34 Jahre erfolgt eine HPV-HR-Testung bei einem Befund IIp, IIID1 innerhalb eines Zeitraums von 6–12 Monaten. Ist das HPV-HR-Testergebnis positiv, wird auch hier innerhalb von drei Monaten eine Abklärungskolposkopie durchgeführt.

Die Ergebnisse der histologischen Untersuchung in den 4.637 abgeklärten Fällen sind in der folgenden Abbildung dargestellt. An dieser Stelle beschränken wir uns zunächst auf die

Präkanzerosen; die Karzinome ( $n = 63$ ) werden zu einem späteren Zeitpunkt abgebildet und erläutert. In vier Fällen handelte es sich um sonstige Malignome und Metastasen, die mit der Prävention des Zervixkarzinoms zufällig detektiert wurden und für unsere Untersuchungen nicht relevant sind.

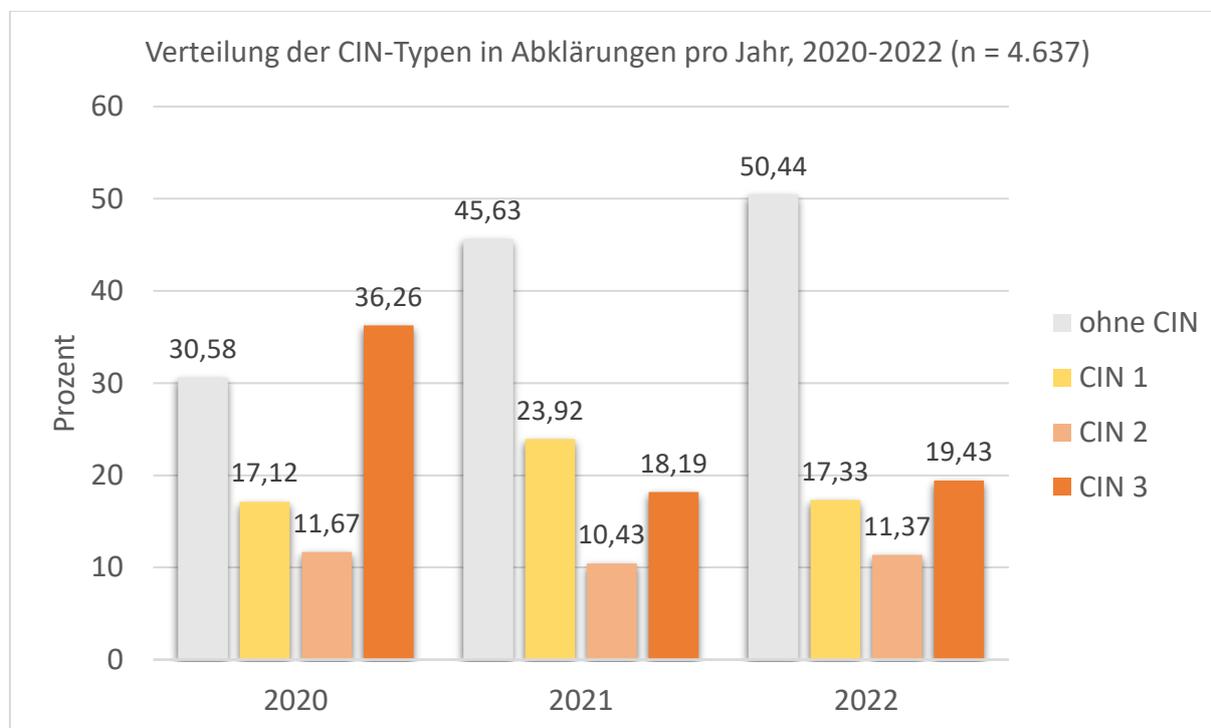


Abbildung 14 Prozentuale Verteilung der histologischen Ergebnisse pro Jahr im Gesamtzeitraum 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der abgeklärten Fälle für das jeweilige Jahr ermittelt (2020:  $n = 1.285$ ; 2021:  $n = 2.446$ ; 2022:  $n = 906$ ). Hier nicht abgebildete Fälle wurden in der Gruppe der invasiven Karzinome und sonstiger Malignome erfasst. Die Analyse der Karzinome wird in Abbildung 23 und 24 dargestellt.

Der prozentuale Anteil der abgeklärten Fälle, bei denen keine CIN nachgewiesen wurde, steigt innerhalb dieser drei Jahre an. Dies hängt mit dem Algorithmus der Abklärung zusammen und betrifft insbesondere die Fälle mit positivem, persistierendem HPV-HR-Ergebnis und unauffälliger Zytologie.

Im Jahr 2020 sehen wir mit 36,26 % den höchsten Anteil der CIN 3. In den Jahren 2021 und 2022 fällt der Anteil der CIN 3 deutlich ab. Die CIN 1 steigt im Jahr 2021 um 6,8 % an (von 17,12 % auf 23,92 %), sinkt aber 2022 wieder auf den Wert von 2020.

Der Anteil der CIN 2 ist in allen drei Jahren etwa gleich.

Betrachten wir den Altersgipfel aller CIN (1-3) in den Jahren 2020–2022 (Abb. 15), so liegt dieser in der Gruppe der 35–39-jährigen Frauen. Erklärbar ist dieser Altersgipfel mit der Struktur des Abklärungsalgorithmus. Die Anzahl der CIN 3 ist mit 1087 Fällen am höchsten,

gefolgt von der CIN 1 (n = 961). Das Vorkommen der CIN 2 ist über die drei Jahre annähernd konstant und liegt mit 508 Fällen etwa bei der Hälfte der CIN 3-Fälle.

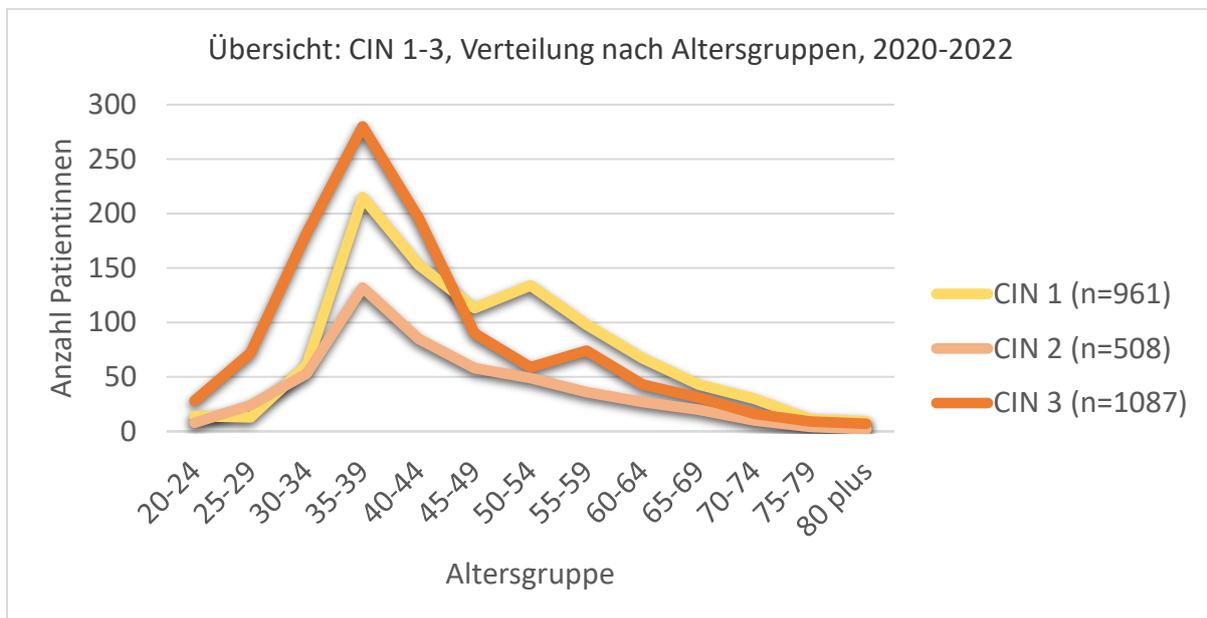


Abbildung 15 Verteilung der CIN nach Altersgruppen über den Gesamtzeitraum (2020–2022)

Im Folgenden wird die Verteilung der jeweiligen CIN nach Altersgruppen detailliert für die Jahre 2020, 2021 und 2022 dargestellt:

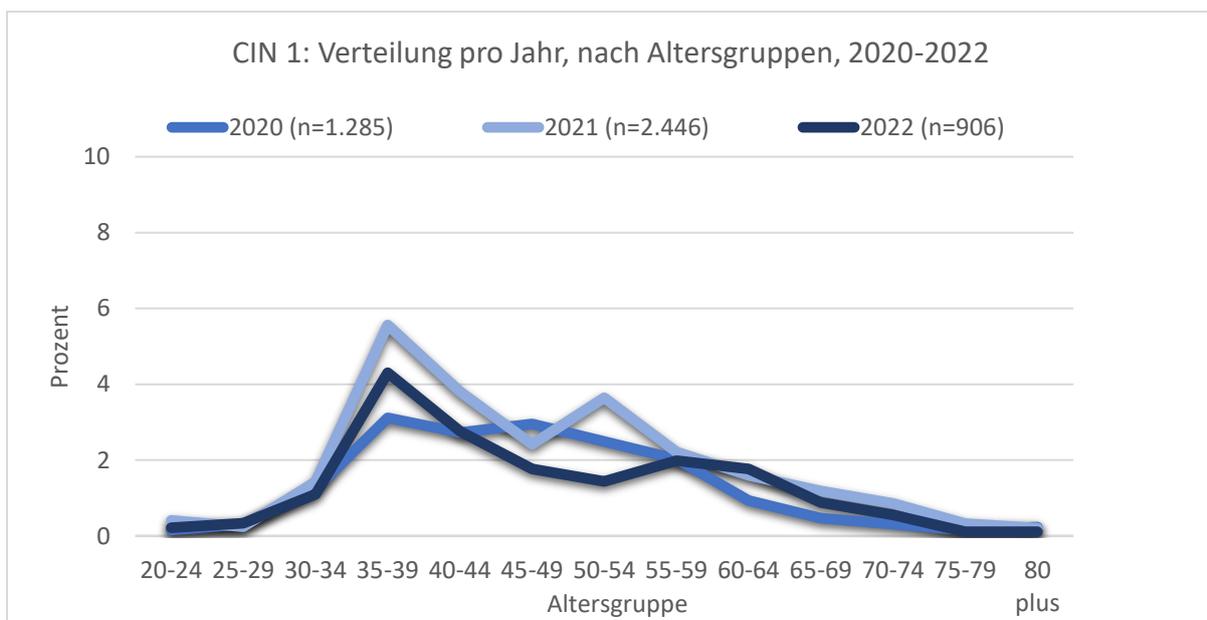


Abbildung 16 Prozentuale Verteilung der CIN 1 über die verschiedenen Altersgruppen, pro Jahr von 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der abgeklärten Fälle für das jeweilige Jahr ermittelt.

Die CIN 1 hat ihren Gipfel in der Altersgruppe der 35–39-Jährigen in allen drei Jahren und weist im Jahr 2021 einen weiteren, kleineren Gipfel in der Altersgruppe der 50–54-jährigen Frauen auf. Dieser zweite Anstieg ist in den Jahren 2020 und 2022 nicht zu erkennen.

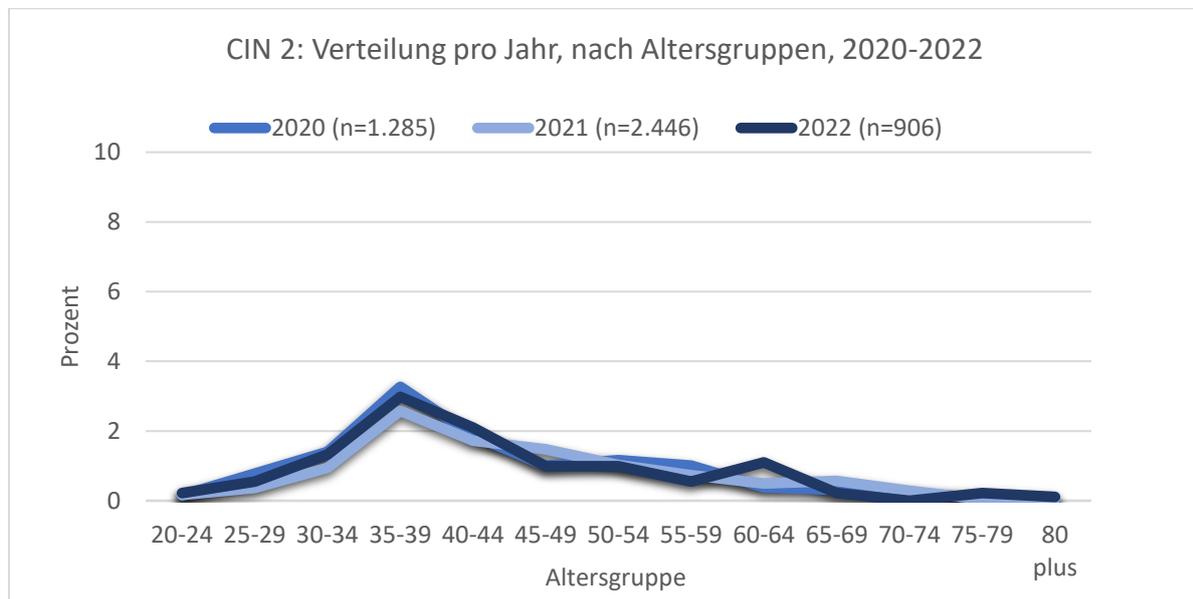


Abbildung 17 Prozentuale Verteilung der CIN 2 über die verschiedenen Altersgruppen, pro Jahr von 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der abgeklärten Fälle für das jeweilige Jahr ermittelt.

Die CIN 2 kommt, wie schon in der Übersicht (Abb. 15) zu sehen ist, in allen drei Jahren deutlich weniger häufig vor als die CIN 1 und CIN 3; der Gipfel liegt auch hier in der Altersgruppe der 35–39-jährigen Frauen und fällt dann ab. 2022 ist noch einmal ein leichter Anstieg in der Altersgruppe der 60–64-jährigen Frauen zu erkennen.

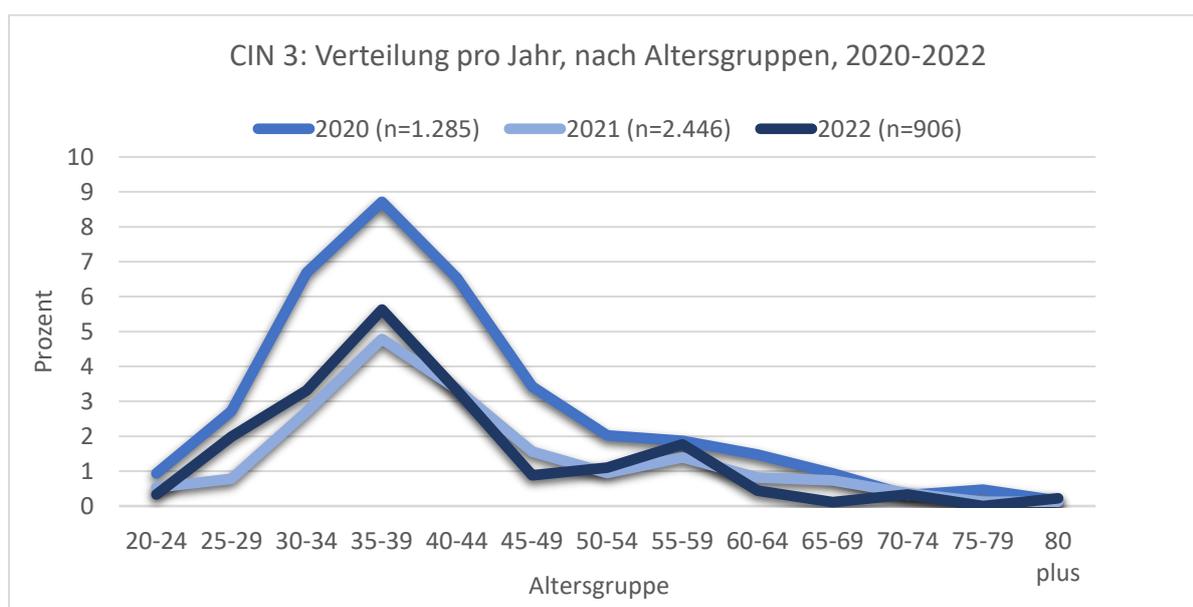


Abbildung 18 Prozentuale Verteilung der CIN 3 über die verschiedenen Altersgruppen, pro Jahr von 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der abgeklärten Fälle für das jeweilige Jahr ermittelt.

Die CIN 3 hat ihren Altersgipfel in der Gruppe der 35–39-jährigen Frauen, wobei ihr Anteil in dieser Gruppe im Jahr 2020 mit ca. 9 % besonders hoch ist. In den Jahren 2021 und 2022 sehen wir einen ähnlichen Anstieg in den entsprechenden Altersgruppen, jedoch ist der Gesamtanteil der CIN 3 geringer als im Jahr 2020. Ein leichter Anstieg der CIN 3 zeigt sich noch einmal in den Altersgruppen 50–54 und 55–59 Jahre.

Der Altersgipfel der CIN 1, CIN 2 und CIN 3 in der Altersgruppe der 35–39-jährigen Frauen ist erklärbar mit den Konsequenzen des Abklärungsalgorithmus: es wird früh mit einer weiteren Diagnostik begonnen.

So sind die im Jahr 2020 diagnostizierten und therapierten CIN 3 in den folgenden Jahren schon aus dem System eliminiert.

Die Abklärungskolposkopie setzt bei den Frauen ab 35 Jahren ein, wenn nach zwölf Monaten ein persistierendes HPV-HR-Testergebnis vorliegt.

Wir haben die Frauen ab 35 Jahren, deren HPV-HR-Test positiv war und bei denen eine CIN nachgewiesen wurde, herausgefiltert und die zugehörige HPV-HR-Genotypen-Verteilung innerhalb der diagnostizierten CIN abgebildet, was wir im Folgenden darstellen (Abb. 19 A-C):

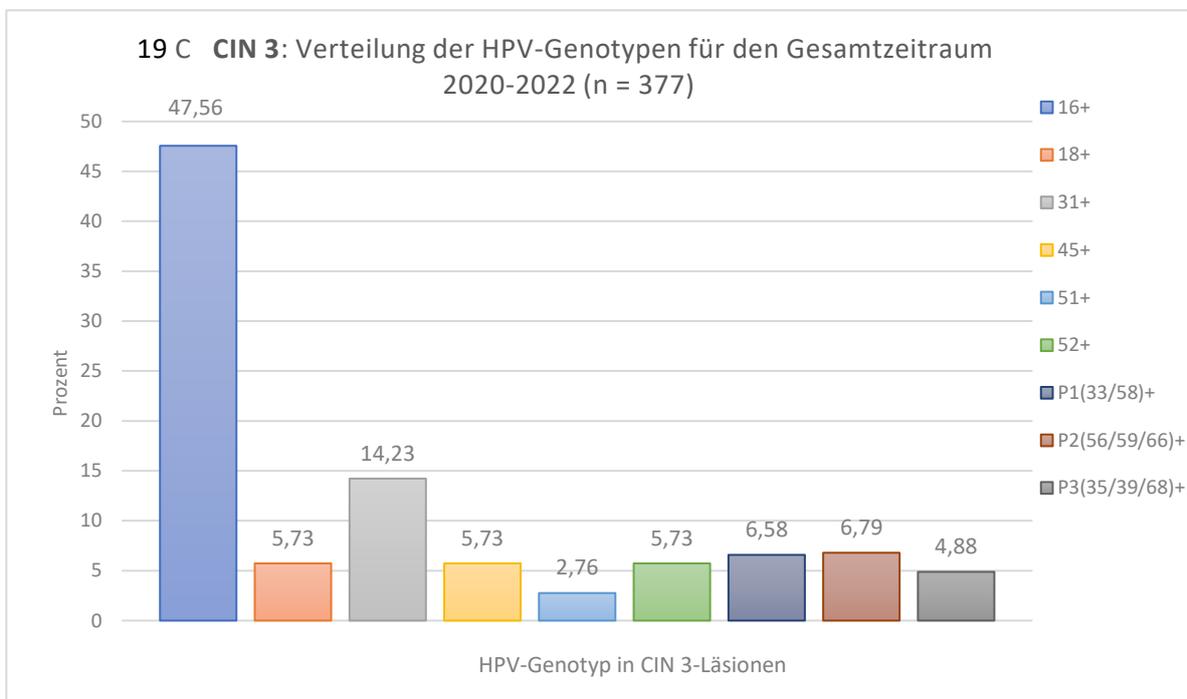
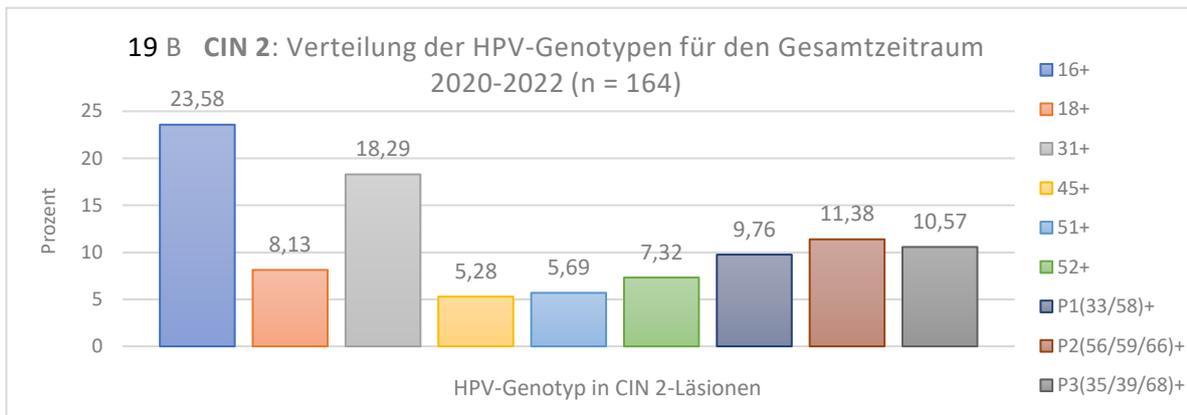
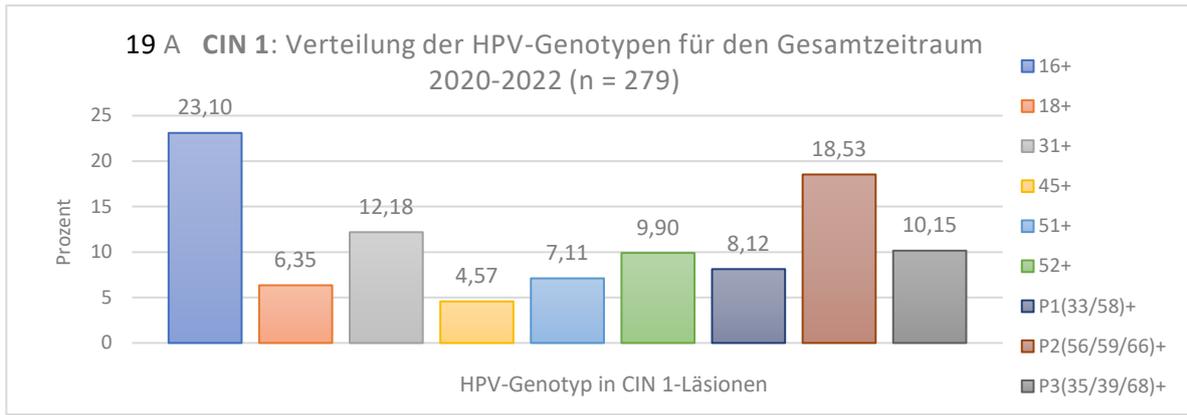


Abbildung 19 A-C Prozentuale Verteilung der positiven HPV-HR-Genotypen für die CIN 1 (A), die CIN 2 (B) und die CIN 3 (C) für die Jahre 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der jeweiligen CIN-Typen ermittelt

Dabei wird deutlich, dass HPV 16 zu fast 48 % bei der CIN 3 auftritt; im Vergleich dazu liegt dieser Anteil bei der CIN 1 und CIN 2 bei etwa der Hälfte (23,10 % bzw. 23,58 %). HPV 31 ist in der CIN 2 und der CIN 3 am zweithäufigsten vertreten (18,2 % bzw. 14,23 %). Auch bei der CIN 1 spielt HPV 31 mit 12,18 % durchaus eine Rolle, wird aber in der Häufigkeit seines Auftretens von der Gruppe 56/59/66 um ca. 6 % übertroffen.

In der CIN 3 kommen HPV 16 und HPV 31 mit 47,56 % bzw. 14,23 % am häufigsten vor. Zusammen treten sie damit in nahezu zwei Dritteln der Gesamtfälle aller CIN 3 auf. Daher muss diesen beiden HPV-HR-Genotypen in der Genese der CIN 3 eine besondere Bedeutung beigemessen werden.

Alle anderen HPV-HR-Genotypen liegen in der CIN 3 anteilig jeweils unter 7 %.

#### 5.1.4.1 CIN 1 und HPV-HR-Genotypen

Für die jeweilige CIN wurden die einzelnen HPV-HR-Genotypen auf die entsprechenden Altersgruppen aufgeschlüsselt. Im Gegensatz zu den anderen Darstellungen haben wir bei den folgenden Abbildungen die HPV-HR-Typen mit dem höchsten prozentualen Anteil so angeordnet, dass weniger präsente HPV-HR-Typen in ihren Anteilen ebenso gut erkennbar sind.

Wir betrachten im Folgenden die von der oKFE-RL vorgegebene Altersgruppen der Frauen ab 35 Jahren.

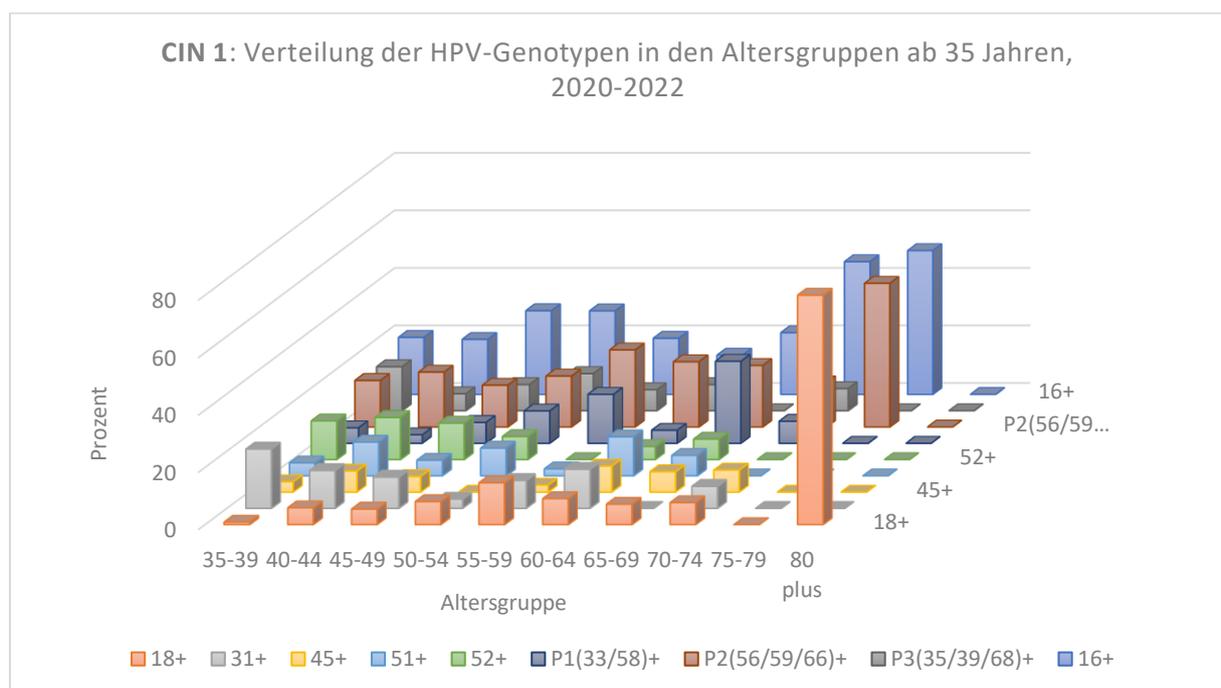


Abbildung 20 CIN 1: prozentuale Verteilung der HPV-HR-Genotypen in den Altersgruppen ab 35 Jahren, 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der Frauen in der jeweiligen Altersgruppe ermittelt.

Bei der CIN 1 ist HPV 16 über alle Altersgruppen hinweg der am häufigsten auftretende Genotyp, gefolgt von der Gruppe 56/59/66. Alle anderen HPV-HR-Genotypen kommen nur in geringer Prozentzahl, aber relativ weit über die Altersgruppen verteilt vor. Insgesamt sehen wir noch keine deutliche Dominanz eines einzelnen Genotyps. Die hohen Prozentsätze bei Frauen ab 75 Jahren sind den geringen Fallzahlen ( $n = 3$ ) geschuldet.

#### 5.1.4.2 CIN 2 und HPV-HR-Genotypen

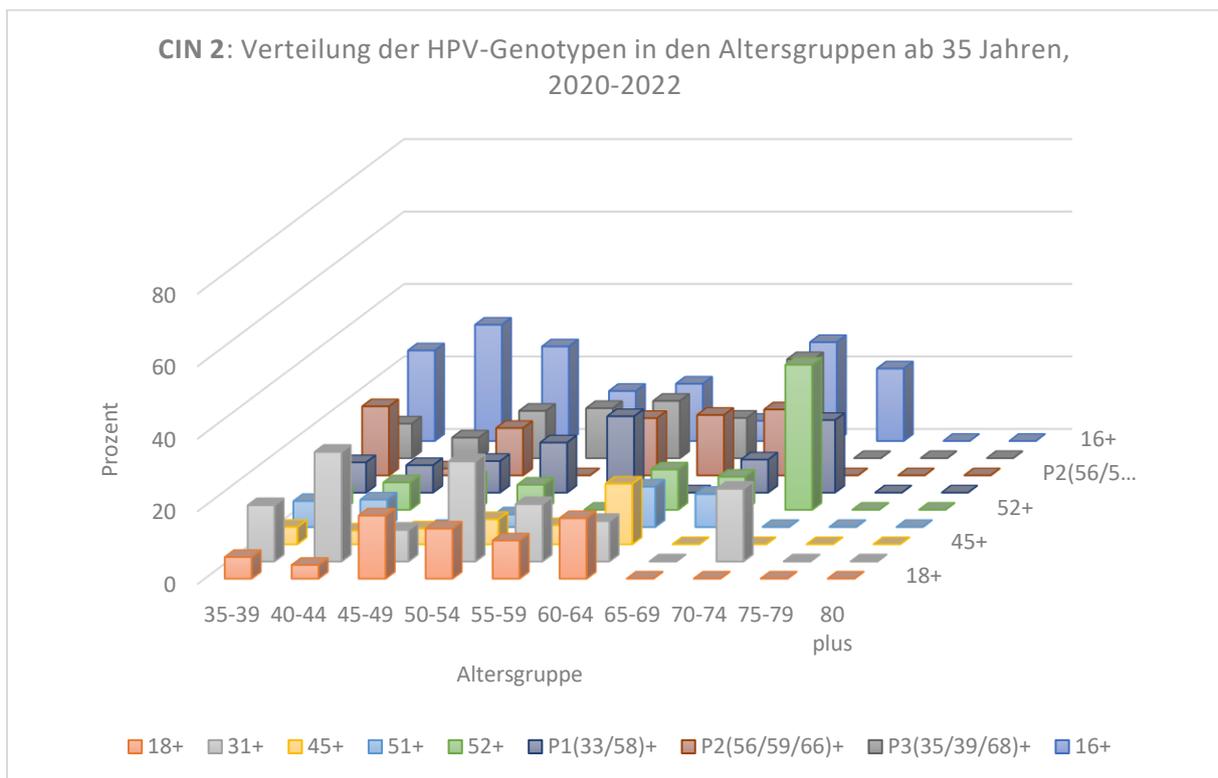


Abbildung 21 CIN 2: prozentuale Verteilung der HPV-HR-Genotypen in den Altersgruppen ab 35 Jahren, 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der Frauen in der jeweiligen Altersgruppe ermittelt.

Auch in der CIN 2 tritt HPV 16 am häufigsten auf, dominiert aber nicht in dem Maße, wie wir es bei der CIN 3 sehen werden. Es folgen die HPV-HR-Genotypen 31, 18 und 45 sowie die Gruppen 56/59/66 und 35/39/68. Alle anderen sind auch hier nur in geringer Prozentzahl vertreten, aber immer noch relativ weit über die Altersgruppen verteilt. Die hohen Prozentsätze der Altersgruppe 70–74 sind den geringen Fallzahlen ( $n = 5$ ) in dieser Gruppe geschuldet.

### 5.1.4.3 CIN 3 und HPV-HR-Genotypen

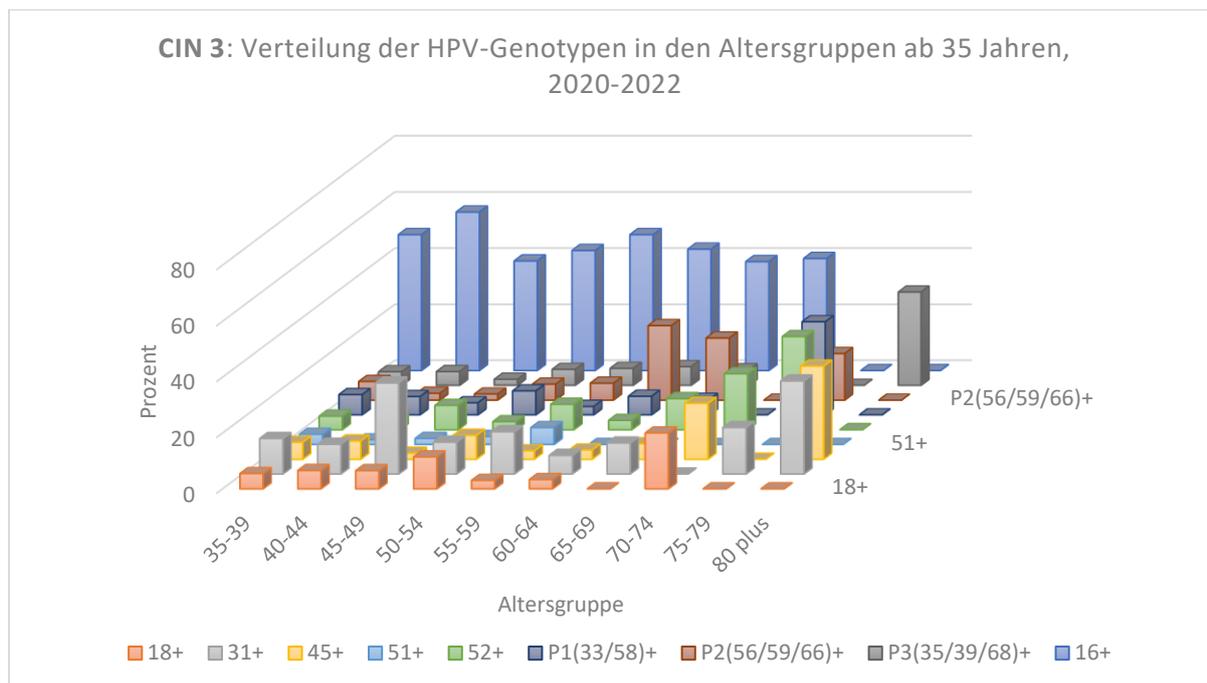


Abbildung 22 CIN 3: prozentuale Verteilung der HPV-HR-Genotypen in den Altersgruppen ab 35 Jahren, 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der Frauen in der jeweiligen Altersgruppe ermittelt.

Bei nachgewiesener CIN 3 dominiert HPV 16 nun sehr deutlich gegenüber allen anderen HPV-Typen, und über das gesamte Altersspektrum bis 74 Jahre. Am häufigsten tritt er in der Altersgruppe der 40–44-jährigen Frauen auf; einen weiteren, kleineren Gipfel beobachten wir noch einmal in der Altersgruppe 55–59.

Am zweithäufigsten und nahezu durchgehend tritt HPV 31 auf – hier liegt der Gipfel bei den 45–49-jährigen Frauen und fällt dann ab.

Die HPV-Typen 18 und 45 verhalten sich ähnlich in ihrem Verlauf über das Altersspektrum, sind aber in geringerem Maße als HPV 16 und 31 in der CIN 3 vertreten.

Ab dem 60. Lebensjahr sehen wir eine Veränderung bei Frauen mit einer CIN 3: innerhalb dieser Altersgruppen tritt die Gruppe 56/59/66 häufiger auf, als dies innerhalb jüngerer Altersgruppen der Fall ist.

Der Anstieg von HPV 16, 18, 45 und 52 in der Altersgruppe der 70–74-jährigen Frauen mit einer nachgewiesenen CIN 3 ist nicht relevant, da den geringen Fallzahlen ( $n = 5$ ) geschuldet. Erstaunlich ist, dass ab der Altersgruppe der Frauen 75 Jahre und mehr HPV 16 und 18 in CIN 3-Läsionen nicht mehr nachweisbar sind. Durch die geringen Fallzahlen in dieser Kohorte ( $n = 9$ ) ist diese Beobachtung allerdings von eingeschränkter Aussagekraft und sollte in weiteren Erhebungen überprüft werden.

#### 5.1.4.4 Zervixkarzinome und HPV-HR-Genotypen

Ein Erfolg des Screenings ist die Reduktion der Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms. Mit Einführung der oKFE-RL 2020 ist durch den früh einsetzenden Algorithmus die Inzidenz möglicherweise weiter gesenkt worden. Dies gilt es allerdings aufgrund der dieser Entität eigenen Progressionszeit über einen längeren Verlauf zu verfolgen. Während unserer dreijährigen Studie, von 2020 bis 2022, haben wir in unserem Untersuchungsgut 63 Zervixkarzinome gefunden. Setzt man diese Zahl ins Verhältnis zu den 222.861 im gleichen Zeitraum durchgeführten Vorsorgeuntersuchungen), so beobachten wir einen Anteil von 0,028 % an detektierten Zervixkarzinomen.

In Abbildung 23 ist dargestellt, wie sich diese 63 Karzinome pro Jahr über den Untersuchungszeitraum verteilen, differenziert nach Plattenepithel- und Adenokarzinomen:

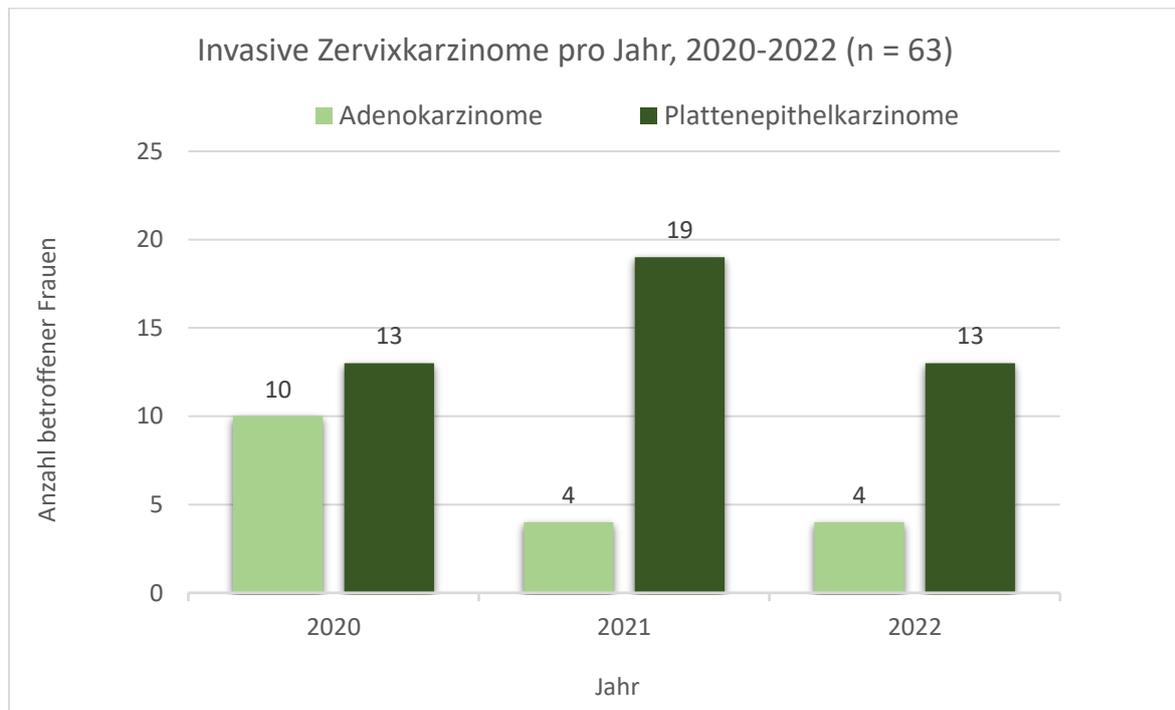


Abbildung 23 Verteilung der invasiven Zervixkarzinome pro Jahr im Gesamtzeitraum 2020–2022, differenziert nach morphologischem Typ.

Wie ersichtlich überwiegt in jedem Jahr der morphologische Typ der Plattenepithelkarzinome. Insgesamt haben wir Plattenepithelkarzinome mehr als doppelt so häufig gefunden wie Adenokarzinome.

Im Folgenden betrachten wir die Verteilung der Karzinome über die Altersgruppen:

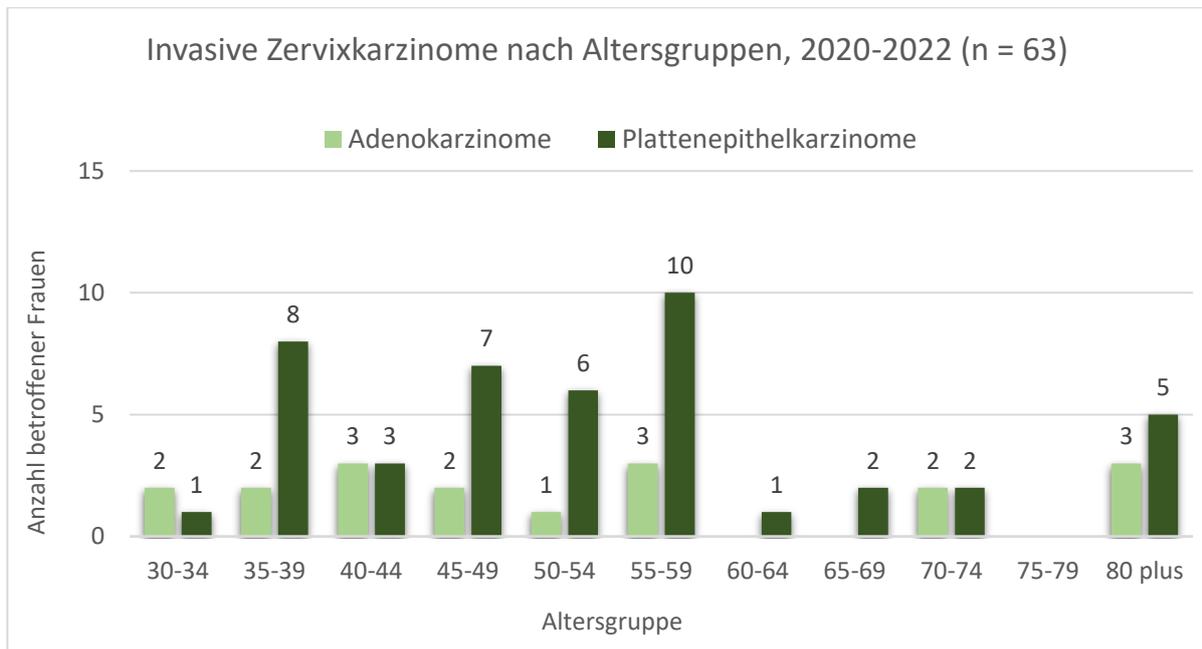


Abbildung 24 Verteilung der invasiven Zervixkarzinome innerhalb der Altersgruppen im Gesamtzeitraum 2020 bis 2022

Im untersuchten Zeitraum sind in unserer Klientel keine Zervixkarzinome bei den jungen Frauen in der Altersgruppe bis 29 Jahre aufgetreten. In der Altersgruppe 30–34 Jahre finden sich drei Zervixkarzinome. Dabei handelt es sich um zwei Adenokarzinome und ein Plattenepithelkarzinom.

Die Mehrzahl der Karzinome betrifft Frauen ab der Altersgruppe 35+. Für diese Frauen ist die Kombinationsuntersuchung vorgeschrieben, die den HPV-Test einschließt. Die folgende Abbildung zeigt die von uns gefundenen 63 Karzinome aufgeschlüsselt nach HPV-Test:

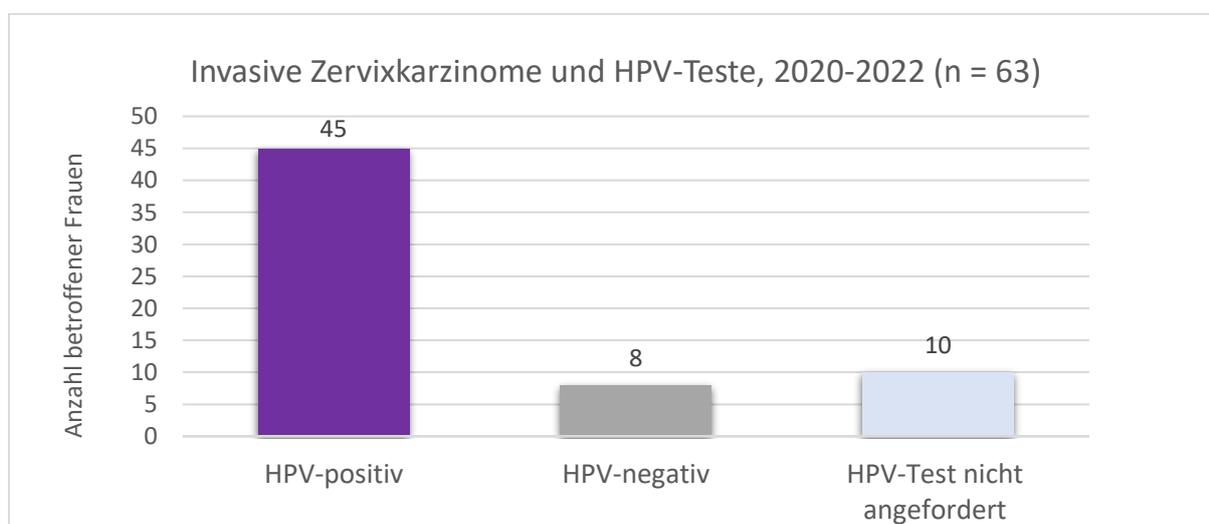


Abbildung 25 Invasive Zervixkarzinome und HPV-Teste: Testergebnisse und Fälle ohne HPV-Test, im Gesamtzeitraum 2020–2022

Bei den 63 Karzinomen war in zehn Fällen kein HPV-Test angefordert worden; in acht Fällen war der HPV-Test negativ, wobei davon sechs Fälle auf die Adenokarzinome entfielen. Eine weitere Aufschlüsselung des histologischen Typs war anhand der vorliegenden Daten nicht möglich. Zwei Plattenepithelkarzinome waren HPV-negativ.

Im untersuchten Zeitraum sind in unserer Klientel keine Zervixkarzinome bei den jungen Frauen in der Altersgruppe bis 29 Jahre aufgetreten. In der Altersgruppe 30–34 Jahre finden sich drei Zervixkarzinome. Dabei handelt es sich um zwei Adenokarzinome und ein Plattenepithelkarzinom. Eine HPV-Testergebnis lag in diesen drei Fällen nicht vor.

In 45 Fällen lag ein Zervixkarzinom mit positivem HPV-HR-Testergebnis vor. Diese wurden nun entsprechend ihrem morphologischen Typ nach Adenokarzinomen und Plattenepithelkarzinomen unterschieden und dem nachgewiesenen HPV-HR-Typ sowie der entsprechenden Altersgruppe zugeordnet, wie in Abbildung 26 A und B dargestellt:

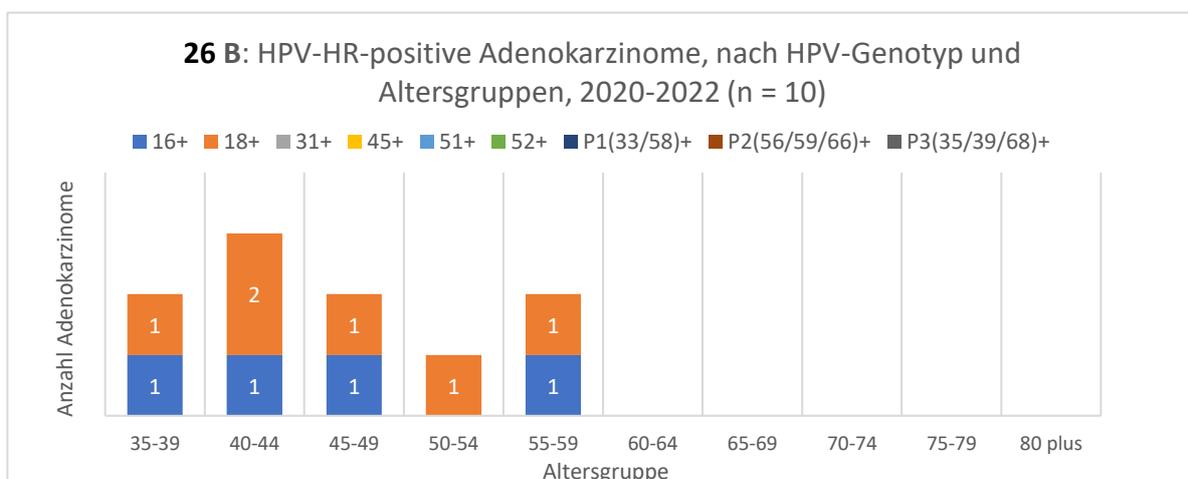
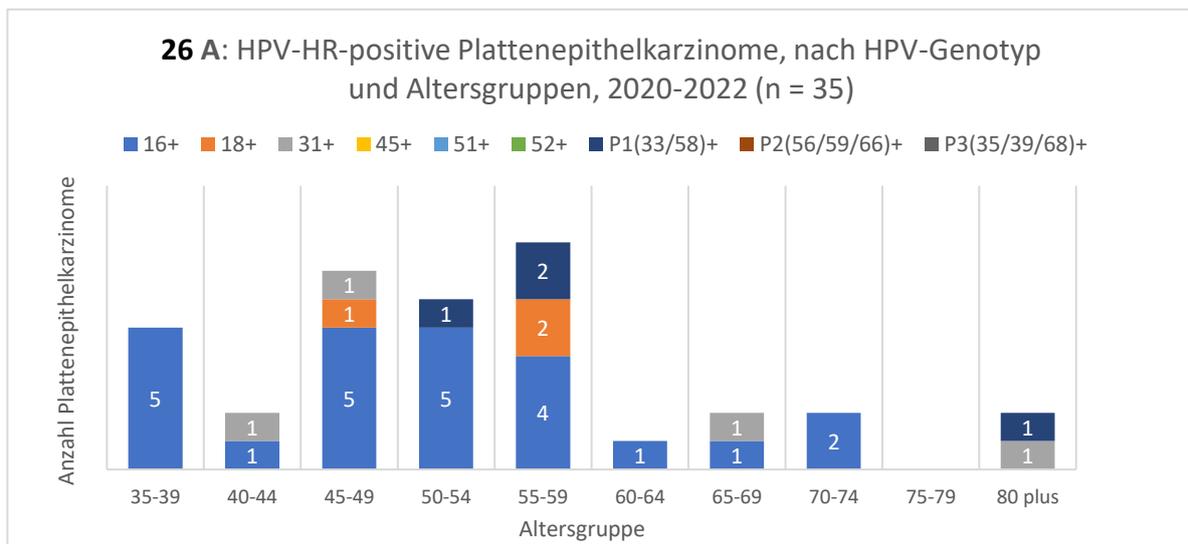


Abbildung 26 Verteilung der HPV-HR-Genotypen in Plattenepithelkarzinomen (A) und Adenokarzinomen (B), nach Altersgruppen, im Gesamtzeitraum 2020–2022

Bei den Karzinomen mit positivem HPV-HR-Test überwiegen die Plattenepithelkarzinome. Diese Karzinome sind hauptsächlich mit HPV 16 assoziiert. In wenigen Fällen werden HPV 18 und HPV 33/58 nachgewiesen. HPV 31 tritt in Einzelfällen auf. Alle anderen HPV-HR-Genotypen sind in Plattenepithelkarzinomen nicht mehr nachweisbar.

Betrachten wir die Adenokarzinome der Zervix, so treten nur zwei HPV-HR-Genotypen auf, nämlich HPV 16 und HPV 18. Hier sehen wir ausschließlich Frauen zwischen 35 und 59 Jahren betroffen.

## 5.2 Zielläsion CIN 3

Der altersabhängige Verlauf der CIN 1, CIN 2 und CIN 3 für die Jahre 2020–2022 wurde in der Abbildung 15 gezeigt. In diesem Zeitraum wird die Früherkennung des Zervixkarzinoms erstmals nach der oKFE-RL durchgeführt.

Die CIN 3 ist die Zielläsion innerhalb der Prävention des Zervixkarzinoms.

Es ergab sich für uns zusätzlich die Fragestellung, wie sich insbesondere die CIN 3 über einen längeren Zeitraum und auch innerhalb der Altersgruppen sowie unter dem Aspekt der HPV-Impfung verhält.

Da die Praxis in Cölpin über deutlich mehr als 20 Jahre eine umfangreiche Klientel innerhalb der Prävention untersucht hat und über eigene Daten der Jahressammelstatistik (QSV-Zervixzytologie) verfügt, wurden für die folgende Darstellung der Zielläsion CIN 3 ausschließlich die Daten aus Cölpin verwendet.

Dazu haben wir die CIN 3 in vier 3-Jahres-Intervallen innerhalb eines Gesamtzeitraums von 16 Jahren analysiert. Die Länge der Intervalle wurde analog zur ersten Runde der oKFE-RL gewählt, um eine Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten. Aus diesem Grund wurden die Intervalle auch zunächst rückwirkend ab dem Jahr 2022 gewählt. Das erste Intervall wiederum beginnt im Jahr 2007, dem Jahr, in dem die Impfung gegen HPV in Deutschland für Mädchen ab dem Alter von 12 Jahren eingeführt wurde und in dem die Qualitätssicherungsvereinbarung Zervixzytologie in Kraft trat. Auf diese Weise können wir sowohl einen möglichen Effekt der HPV-Impfung abbilden sowie über die jüngsten Ergebnisse vor und seit Einführung der oKFE-RL berichten.

### 5.2.1 CIN 3 im Untersuchungsintervall 2020–2022

Zunächst stellen wir die prozentuale Verteilung der CIN 3 über die Altersgruppen für die einzelnen Jahre in unserem Untersuchungszeitraum 2020–2022 dar. In diesem Zeitraum wertete die Praxis Cölpin insgesamt 200.835 Vorsorgeuntersuchungen aus. Dabei wurden 908 (0,45 %) Läsionen vom Typ CIN 3 gefunden:

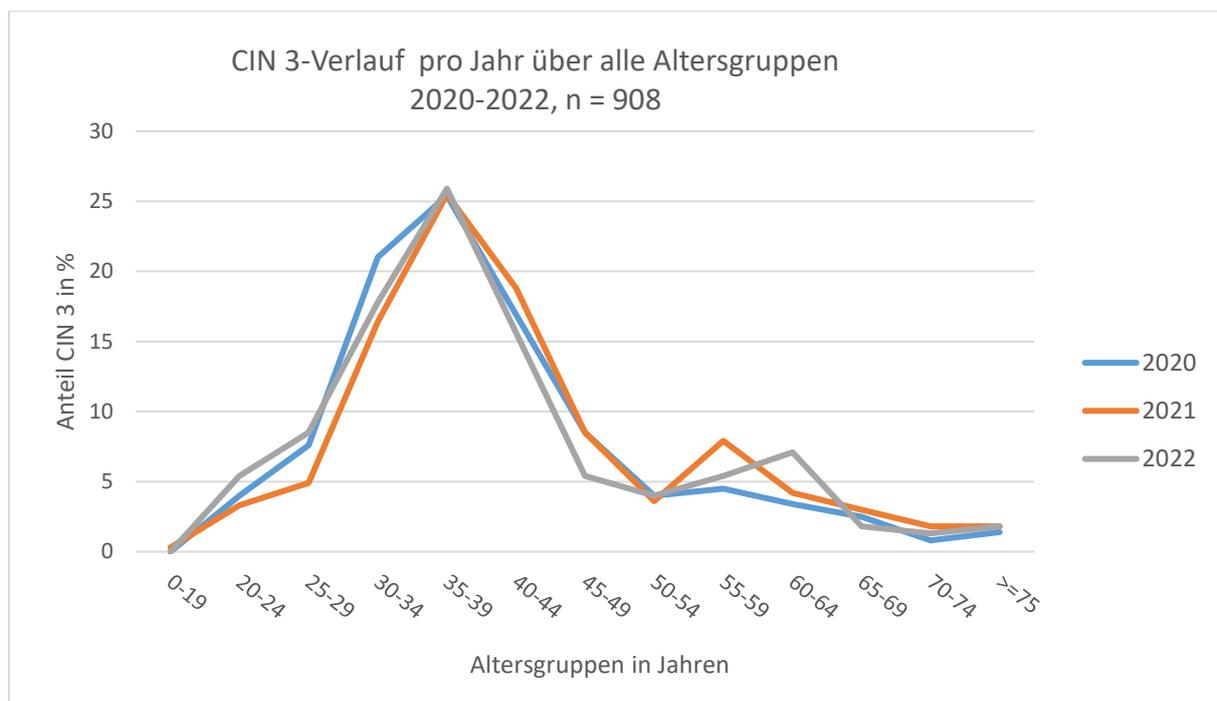


Abbildung 27 Verlauf der CIN 3 über alle Altersgruppen, pro Jahr für das Untersuchungsintervall 2020–2022 (2020: n = 354; 2021: n = 330; 2022: n = 224)

Der Altersgipfel der CIN 3 liegt in allen drei Jahren bei den Frauen der Altersgruppe 35–39. Im Jahr 2020 liegt die CIN 3 in der Altersgruppe der 30–34-jährigen Frauen mit 21 % noch um 3,2 % höher als in den beiden Folgejahren.

### 5.2.2 CIN 3 im Zeitraum von 16 Jahren: Untersuchungsintervalle 2007–2009, 2013–2015, 2017–2019, 2020–2022

Um mögliche langfristige Veränderungen in der CIN 3-Inzidenz abzubilden, haben wir zusätzlich zu unserer Erhebung von 2020–2022 drei Vergleichsintervalle von jeweils drei Jahren, beginnend mit dem Jahr 2007 untersucht, für die uns Daten aus unserer Praxis in Cölpin zur Verfügung standen.

Während dieser vier Intervalle haben wir insgesamt 1.062.899 zytologische Untersuchungen ausgewertet. Die folgende Abbildung zeigt die Altersverteilung der untersuchten Frauen im jeweiligen Intervall:

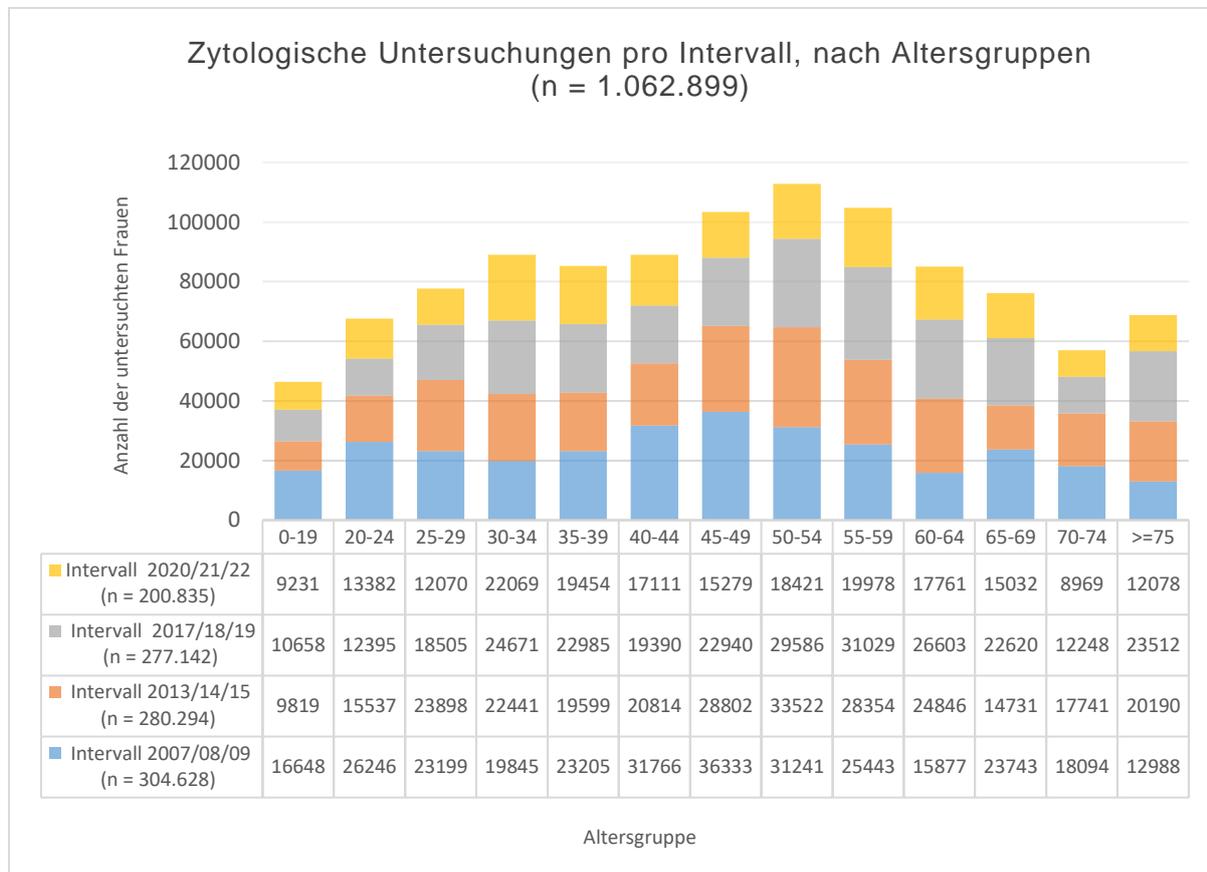


Abbildung 28 In der Praxis Cölpin durchgeführte zytologische Untersuchungen, erfasst für vier 3-Jahres-Intervalle zwischen 2007 und 2022 (n = 1.062.899): pro Intervall und nach Altersgruppen

Wir stellen nun die Verteilung der CIN 3 über die Altersgruppen für die einzelnen Intervalle dar, die wir zwischen 2007 und 2022 erfasst haben. Die folgende Tabelle gibt zunächst einen Überblick über die Gesamtzahl der jeweils untersuchten Frauen und im Verhältnis dazu die von uns detektierten CIN 3-Läsionen:

Intervall	2007-2009	2013-2015	2017-2019	2020-2022
Untersuchte Frauen gesamt	304528	280294	277142	200835
CIN 3-Läsionen gesamt	499	729	675	908
Anteil CIN 3 gesamt	0,16%	0,26%	0,24%	0,45%

Tabelle 3 Anteil der detektierten CIN 3-Läsionen in zytologischen Untersuchungen der Praxis Cölpin, erfasst für vier 3-Jahres-Intervalle zwischen 2007 und 2022 (n = 1.062.899)

Die nächste Abbildung (Abb. 29) zeigt eine detaillierte Aufschlüsselung der in jedem Intervall detektierten CIN 3-Läsionen, differenziert nach Altersgruppen:

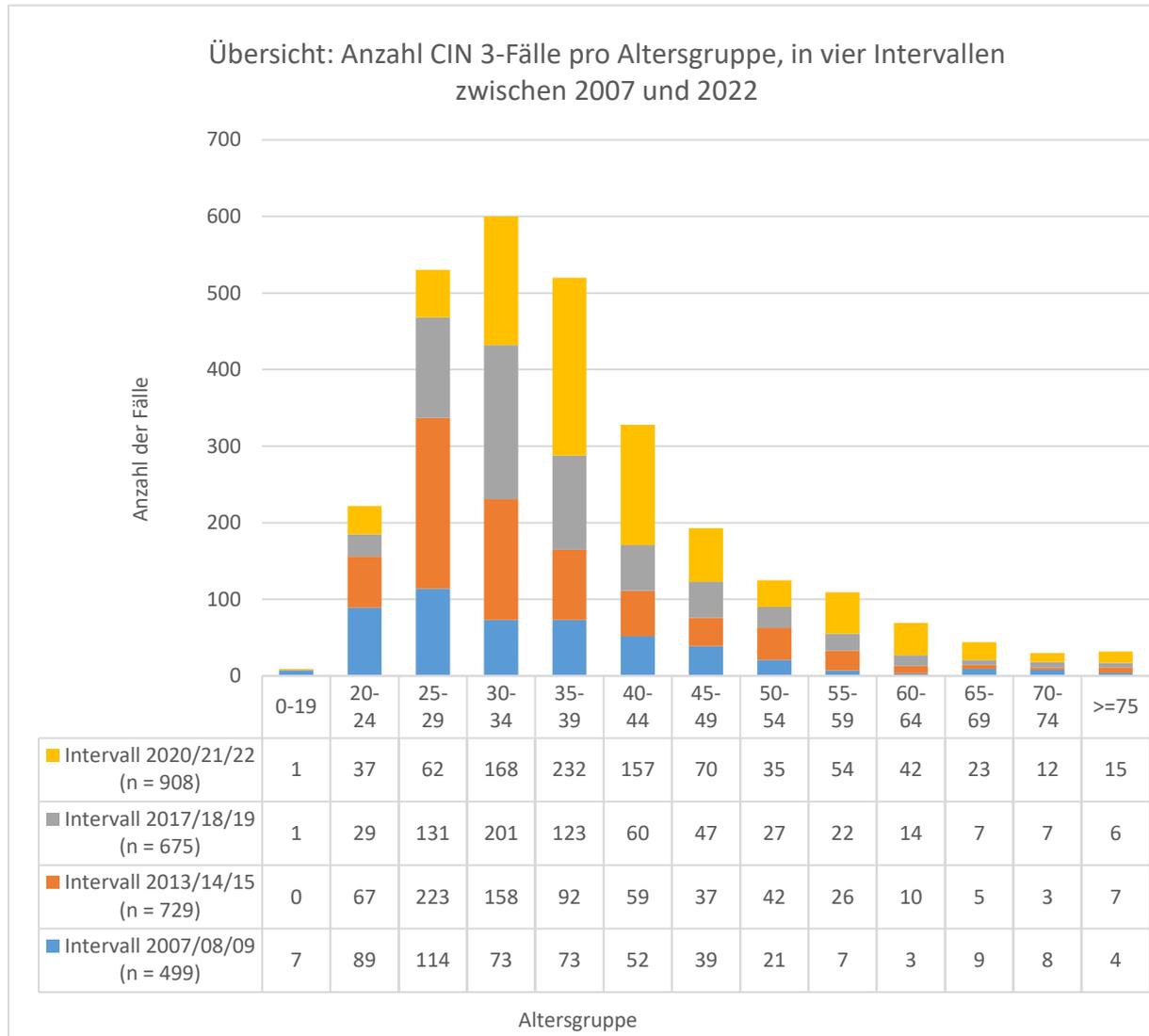


Abbildung 29 Übersicht über den Verlauf der CIN 3-Fälle für alle betroffenen Frauen, nach Altersgruppen, während der vier Intervalle 2007–2009, 2013–2015, 2017–2019 und 2020–2022

Da die Gesamtzahl der detektierten CIN 3-Läsionen pro Intervall schwankt, ist es sinnvoll, die Verteilung der CIN 3-Fälle jeweils prozentual zu betrachten, um unsere eingangs gestellte Frage nach dem Verlauf der CIN 3 über einen längeren Zeitraum innerhalb der Altersgruppen zu beantworten. Dieser Verlauf wird im Folgenden erst als Übersicht dargestellt (Abb. 30) und anschließend in zwei Ausschnitten für die Altersgruppen ab 30 Jahren sowie unter 29 Jahren (Abschnitt 5.2.2.1 und 5.2.2.2, Abb. 31 und 32):

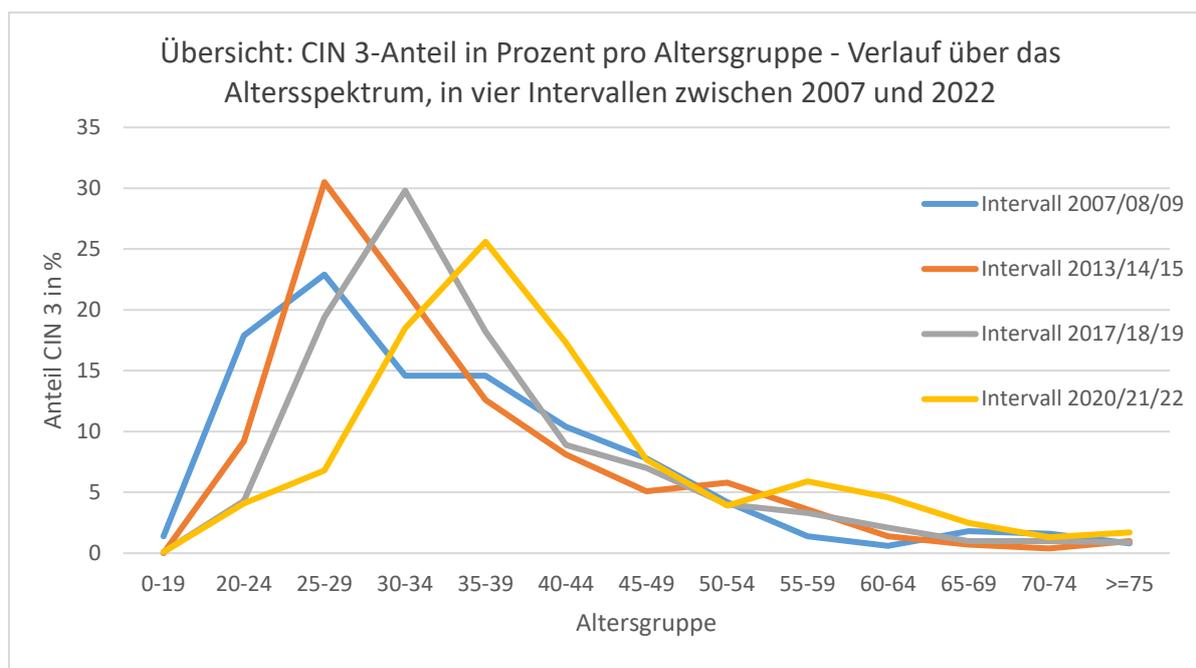


Abbildung 30 Übersicht über den Verlauf der CIN 3 für alle betroffenen Frauen, prozentual nach Altersgruppen, während der vier Intervalle 2007–2009 ( $n = 499$ ); 2013–2015 ( $n = 729$ ); 2017–2019 ( $n = 675$ ) und 2020–2022 ( $n = 908$ )

2007 wurde die Qualitätssicherungsvereinbarung Zervixzytologie [91] eingeführt. In den ersten Jahren konnten diese Daten noch nicht vollständig erfasst werden; dies erklärt die geringere Anzahl der detektierten CIN 3 im Intervall 2007–2009. Trotzdem wird deutlich, dass zwischen 2007 und 2015 der Altersgipfel der CIN 3 in der Altersgruppe bis 29 Jahre liegt. Bis 2019 kommt es dann zu einer Verschiebung des Altersgipfels auf die nächste Altersstufe der 30–34-jährigen Frauen. Wir haben somit innerhalb von etwas mehr als zehn Jahren eine Verlagerung des Altersgipfels auf die Altersgruppe 30–34 Jahre. Mit der Einführung der oKFE-RL 2020 kommt es in den folgenden drei Jahren nochmals zu so einer Verschiebung. Der Altersgipfel der CIN 3 liegt jetzt in der Altersgruppe der 35–39-jährigen Frauen. Außerdem kommt es nun auch zu einem Rückgang der CIN 3 um ca. 5 %. Ob dieser Rückgang bereits ein Effekt der 2007 in Deutschland eingeführten HPV-Impfung ist, wird im weiteren Verlauf der Analyse betrachtet.

Im Folgenden stellen wir die Verschiebung des Altersgipfels noch einmal detailliert für die Frauen ab 30 Jahren sowie anschließend die Frauen bis 29 Jahre dar, um einen möglichen Effekt der HPV-Impfung abbilden zu können.

### 5.2.2.1 Ausschnitt: CIN 3 bei Frauen ab 30 Jahren

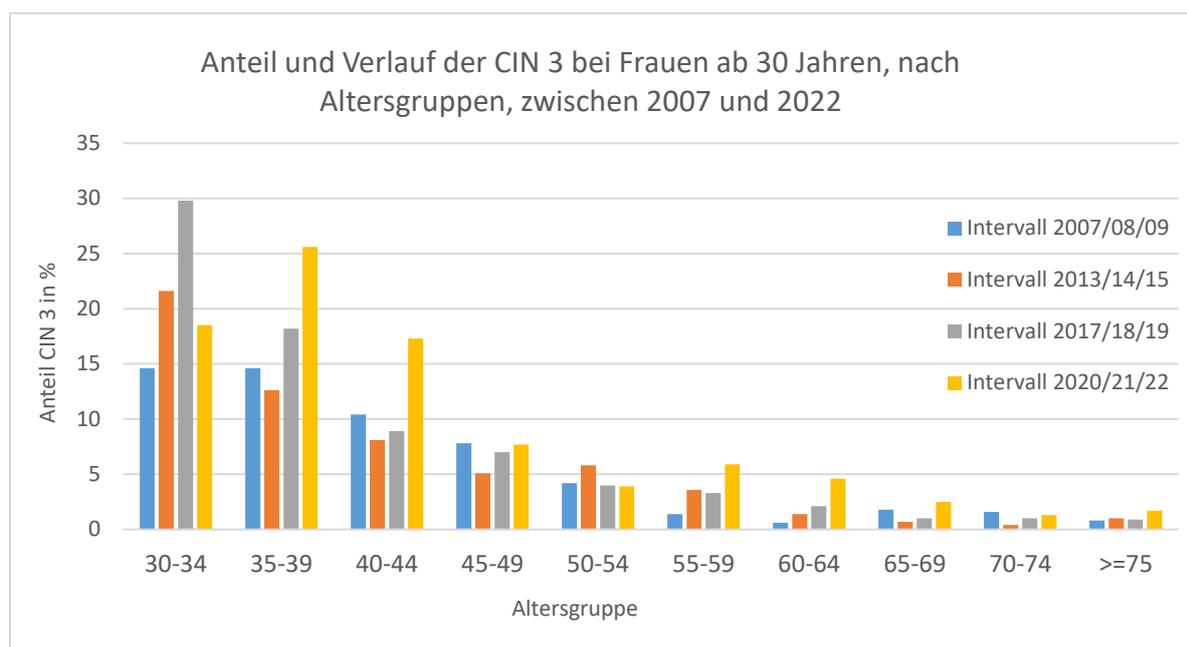


Abbildung 31 Anteil und Verlauf der CIN 3-Läsionen bei *betroffenen* Frauen ab 30 Jahren, nach Altersgruppen, für die vier Intervalle 2007–2009 (n = 499); 2013–2015 (n = 729); 2017–2019 (n = 675) und 2020–2022 (n = 908)

In der Altersgruppe 30–34 Jahre steigt der Prozentsatz der CIN 3 bis zum Intervall 2017–2019 auf fast 30 % und fällt 2020–2022 auf unter 20 %. Für die Altersgruppen 35–49 Jahre ist die CIN 3 in den jeweiligen Intervallen bis 2019 annähernd konstant. Erst im Intervall 2020–2022 wird noch einmal ein deutlicher Anstieg der CIN 3 verzeichnet, der mit der Einführung der oKFE-RL im Jahr 2020 korreliert.

Ab der Altersgruppe 50+ liegt der Anteil der CIN 3 unter 6 %, da in diesen Altersgruppen die CIN 3 bereits durch das Screening im Wesentlichen eliminiert worden ist.

### 5.2.2.2 Ausschnitt: CIN 3 bei Frauen bis 29 Jahre

Die Impfung gegen HPV wurde in Deutschland im Jahr 2007 für Mädchen ab 12 Jahren eingeführt. Als 2007 die ersten Mädchen geimpft wurden, lag die obere Altersgrenze noch bei 17 Jahren. Die erste geimpfte Kohorte ist somit 1990 geboren und im Jahr 2020 mindestens 29 Jahre alt. 2021 und 2022 wechseln diese Frauen schon in die Altersgruppe der 30–34-Jährigen.

Aus diesem Grund differenzieren wir hier ein weiteres Mal und betrachten nur die Frauen bis 29 Jahre für die einzelnen Intervalle:

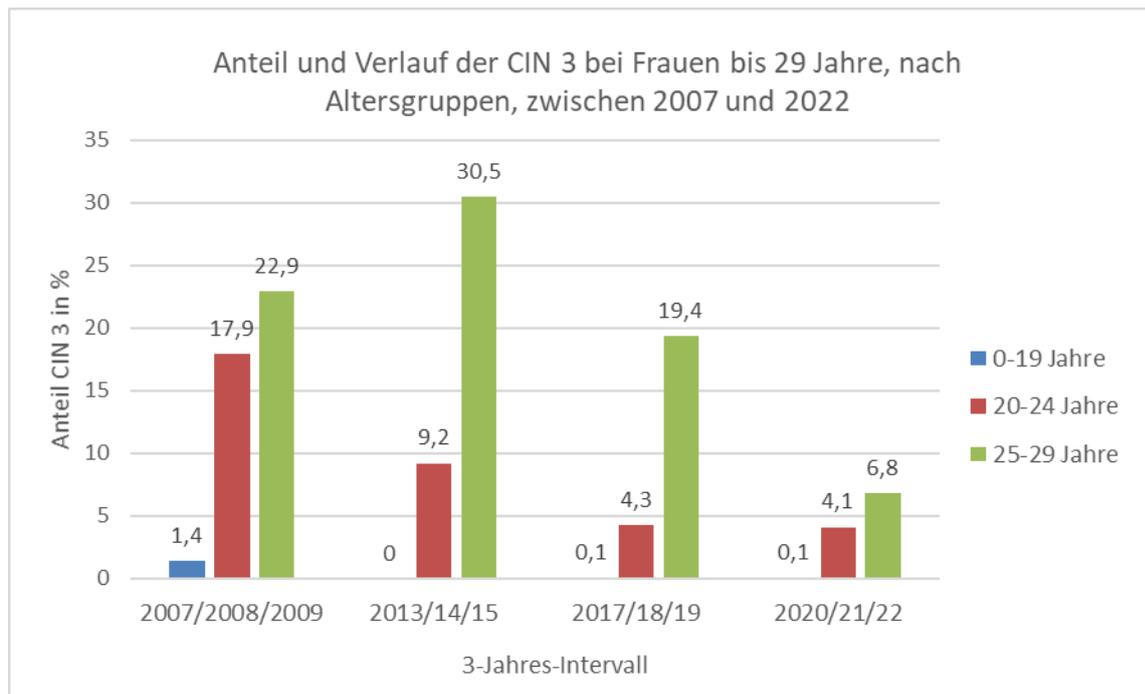


Abbildung 32 Anteil und Verlauf der CIN 3-Läsionen bei Frauen bis 29 Jahre, nach Altersgruppen, für die vier Intervalle 2007–2009 ( $n = 499$ ); 2013–2015 ( $n = 729$ ); 2017–2019 ( $n = 675$ ) und 2020–2022 ( $n = 908$ )

Die Altersgruppe 0–19 Jahre ist wegen geringer Fallzahlen ( $n = 7$ ) nicht relevant.

Das Intervall 2007–2009 wird in der nachfolgenden Betrachtung nicht berücksichtigt, da hier die CIN 3 noch nicht vollständig erfasst wurde. In diesem Zeitraum ist auch noch kein geimpftes Klientel in das Screening eingetreten.

Zwischen dem Intervall 2013–2015 und dem letzten Intervall (2020–2022) kommt es zu einem deutlichen Abfall der CIN 3 bei den Frauen bis 29 Jahre.

In der Altersgruppe 20–24 Jahre geht die CIN 3 von 9,2 % im Intervall 2013–2015 auf 4,1 % im Intervall 2020–2022 zurück. Das bedeutet einen relativen Rückgang um 55,43 %.

Bei den 25–29-jährigen Frauen reduziert sich der CIN 3-Anteil von 30,5 % im Intervall 2013–2015 ebenfalls sehr deutlich auf 6,8 %. Dies entspricht einem relativen Abfall der CIN 3-Rate um 77,7 %.

Die erste geimpfte Kohorte wird ab 2010 im Screening erfasst. Im Intervall 2013–2015 befindet sie sich in der Altersgruppe der bis 24-Jährigen und wechselt im Intervall 2017–2019 in die Gruppe der 25–29-jährigen Frauen. Der deutliche Rückgang der CIN-3 kann durch den Impfeffekt erklärt werden.

Dieser Trend bedarf in den nächsten Jahren der weiteren Beobachtung.

## 6 Diskussion

### 6.1 HPV

Ab dem Jahr 2020 wurde die Prävention des Zervixkarzinoms in Deutschland nach den neuen Vorgaben der oKFE-RL eingeführt. Die bei den teilnehmenden Frauen bis zum Jahr 2019 jährlich durchgeführte zytologische Untersuchung im Rahmen des Screeningprogramms wurde mit dem Jahr 2020 für Frauen ab 35 Jahren in ein dreijähriges Screening-Modell, bestehend aus Zytologie und HPV-HR-Testung, umgewandelt. Für die Frauen bis 34 Jahre bleibt die jährliche Zytologie bestehen. Die Qualitätssicherungsvereinbarung Zervixzytologie schreibt für alle zytologischen Einrichtungen seit 2007 eine Jahresstatistik vor. Diese Jahresstatistiken werden zentral von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung gesammelt und ausgewertet. SCHENCK ET AL. [92] haben für das Jahr 2019 diese Jahresstatistik für die Bundesrepublik Deutschland ausgewertet. Dabei wurden 15.608.413 Frauen zytologisch untersucht. Damit haben wir eine Benchmark bezüglich der Verteilung der zytologischen Befundgruppen und deren histologisches Korrelat und die über das Screening selektierten präkanzerösen Läsionen sowie die invasiven Zervixkarzinome. Mit dieser Benchmark können wir die Ergebnisse der oKFE-RL vergleichen.

Wenn wir davon ausgehen, dass innerhalb eines 3-Jahres-Zeitraumes 100 % der Frauen, die bereit sind, an der Vorsorge teilzunehmen, auch teilnehmen [9, 12], und diese Vorsorge auch in den Jahren 2020 bis 2022 in Anspruch genommen haben, so stellen wir in unseren Untersuchungen fest, dass im ersten Jahr der oKFE-RL 50,95 %, im zweiten Jahr 28,42 % und im dritten Jahr noch 20,63 % der Frauen teilgenommen haben (Abb. 6). Die Gesamtzahl der untersuchten Frauen geht somit in diesem ersten 3-Jahres-Intervall deutlich zurück. Betrachten wir die Altersverteilung, so wird deutlich, dass in den Jahren 2021 und 2022 der Anteil der Frauen bis 34 Jahre höher ist als in den Altersgruppen ab 35 Jahren. Diese Diskrepanz erklärt sich durch das Angebot der jährlichen zytologischen Untersuchung für Frauen bis 34 Jahre, dem gegenüber das 3-Jahres-Intervall für Frauen ab 35 Jahren steht, deren Vorsorge als Kombinationsuntersuchung angeboten wird. Dieses Phänomen ist somit direkt auf die Vorgaben der oKFE-RL zurückzuführen (Abb. 4 und 5).

Für den genannten Untersuchungszeitraum 2020–2022 haben wir im Rahmen der Kombinationsuntersuchung (Zytologie und HPV-HR-Test) die Prävalenz von HPV-HR für die Frauen ab 35 Jahren ermittelt (Abb. 7). In diesem Zeitraum nahmen 128.272 Frauen die Kombinationsuntersuchung in Anspruch. Dabei ergab sich in dieser Klientel eine HPV-HR-Positivrate von 8,11 %. LIANG ET AL. beschreiben eine HPV-HR-Positivrate bei nicht geimpften Frauen > 30 Jahre von 6,5 % [93]. Die von XHAJA ET AL. [94] für die ersten zwei Jahre ermittelte

Positivrate lag bei 6,4 %; andere Autoren berichten von 5,8 % [95]. ADCOCK ET AL. [23] fanden eine Positivrate von 15,4 %. Diese Zahlen variieren wahrscheinlich durch regionale Unterschiede. Die verwendeten Testsysteme können ebenfalls einen Einfluss auf die Positivrate haben [96]. Die HPV-HR-Prävalenz bei Männern hat die Arbeitsgruppe von BRUNI ET AL. herausgearbeitet und kommt zu einer Prävalenz von 21 % global. Die höchste Prävalenz war ebenfalls in der Gruppe der jungen Männer nachweisbar [25]. Somit ist die Empfehlung der STIKO, die HPV-Impfung auch für Jungen einzuführen, ein wichtiger Faktor in der Primärprävention des Zervixkarzinoms.

Der Evaluationsbericht der Gesundheitsforen Leipzig, welche vom G-BA mit der Auswertung der Dokumentationsbögen beauftragt wurden, gibt für die Jahre 2021 und 2022 eine Positivrate für HPV-HR von 8,56 % an [97]. Die aus unserer Untersuchung hervorgehende Positivrate liegt bei 8,11 %. Somit können unsere Ergebnisse für die Bundesrepublik Deutschland als repräsentativ betrachtet werden.

Die HPV-HR-Positivität innerhalb der Altersgruppen ist bei den 35–39-jährigen Frauen mit 27,95 % am höchsten. Sie halbiert sich bis zur Altersgruppe der Frauen von 55–59 Jahren und fällt dann nochmals ab. Die nachgewiesene HPV-HR-Infektion stellt keine Krankheitslast dar, sondern bildet lediglich ein erhöhtes Risiko für die mögliche Entwicklung einer CIN bzw. eines Zervixkarzinoms ab. Das Risiko zur Entwicklung einer CIN hängt vom Genotyp der HP-Viren ab. In der Kombination mit dem zytologischen Befund wird sogar eine Risikostratifizierung möglich [98]. TJALMA ET AL. beschreiben die Unterschiede in der Verteilung der HPV-HR-Genotypen in höhergradigen CIN und invasiven Zervixkarzinomen. Am häufigsten bei Läsionen vom Typ CIN 2+ kommen HPV 16, 33 und 31 vor; in unseren Ergebnissen finden wir HPV-16 und HPV-31 am häufigsten. Bei Frauen mit invasivem Zervixkarzinom sind es die Typen 16, 18 und 45. [98]. Dies bedeutet, dass für die Entstehung eines invasiven Karzinoms ein anderer biologischer Mechanismus zu vermuten ist als für die CIN 3. Diese Unterschiede erkennen wir auch, wenn wir die Verteilung der HPV-HR-Genotypen in unseren Läsionen vom Typ CIN 1, 2 und 3 sowie in den invasiven Karzinomen vergleichen (Abb. 19 A-C; Abb. 26 A und B).

Die Verteilung HPV-HR-Genotypen unabhängig vom zytologischen Befund haben wir in der Abbildung 9 dargestellt. Dabei ist der Anteil von HPV 16 mit 17,01 % am höchsten, gefolgt von der Gruppe 56/59/66 mit 16,71 %. Bemerkenswert ist außerdem HPV 31, der zu 10,24 % vertreten ist. HPV 18 und 45 liegen in etwa gleichen Anteilen vor, zu 3,33 % bzw. 3,49 %. Auffallend ist auch der Anteil der Mehrfachinfektionen; diese liegen in 18,98 % aller HPV-HR-positiven P-Ko-Teste vor. Nach Aussagen von ADCOCK ET AL. und CAMUS ET AL. [23, 24] hat

eine Infektion mit verschiedenen Virustypen keinen wesentlichen Einfluss auf die Ausbildung und den Schweregrad einer Läsion, eher sind der Genotyp und die Viruslast maßgebend.

BRUNO ET AL. fanden heraus, dass der Nachweis von HPV 16 mit einem erhöhten Risiko für eine höhergradige Läsion verbunden ist [99]. Die Kombination von HPV 16 und 18 und HPV 16 und 31 finden sich ebenfalls überwiegend in CIN 3-Läsionen. Aus diesem Grund haben wir den Anteil der Mehrfachinfektionen genauer betrachtet und die jeweiligen Typen den Genotypen zugeordnet, die das höchste kanzerogene Potential besitzen. Dies ist in Abbildung 10 ersichtlich. Danach steigt der Anteil von HPV 16 auf 24,31 % und HPV 56/59/66 auf 17,81 %. HPV 31 erlangt einen Anteil von 14,28 %. Bis auf die Gruppe 35/39/68 liegen alle anderen ermittelten HPV-HR-Genotypen unter 10 %. Der Evaluationsbericht zum Zervixkarzinom gibt eine Positivrate für HPV 16/18 von 32,38 % an [97]. In unserem Untersuchungsgut liegt diese Rate für HPV 16/18 mit 29,20 % fast vergleichbar hoch.

Innerhalb der Altersgruppen ist die Verteilung der HPV-HR-Genotypen ähnlich der HPV-HR-Positivrate allgemein (Abb. 11). Die höchsten Anteile der einzelnen Genotypen finden wir in der Altersgruppe 35–39 und bis zu den 49-jährigen Frauen. Danach bleiben die einzelnen Typen fast konstant und fallen ab dem Alter von 60 Jahren noch einmal ab.

Um zu erkennen, wie sich welcher HPV-HR-Genotyp innerhalb der einzelnen Altersgruppen verhält, haben wir die einzelnen HPV-HR-Genotypen innerhalb der Altersgruppen analysiert (Abb. 12). Dabei stellen wir fest, dass der Anteil des jeweiligen Genotyps innerhalb der Altersgruppe fast konstant ist. Wir finden lediglich einen leichten Anstieg von HPV 16 in der Altersgruppe der 65–69-jährigen Frauen. Gleiches gilt für die Typen 56/59/66. Ob dies reproduzierbar ist, müsste an anderer Stelle überprüft werden. Eine altersabhängige Infektion bei Frauen ab 35 Jahren mit einzelnen HPV-HR-Genotypen ist in unseren Untersuchungen nicht nachzuweisen. Diese Konstellation ist unseres Wissens bislang noch nicht beschrieben.

## 6.2 HPV und CIN

Unsere Zielläsion zur Vermeidung eines Zervixkarzinoms ist die CIN 3. Die oKFE-RL sieht in ihrem Algorithmus die Abklärung zytologisch auffälliger Befunde altersabhängig vor. Eine Abklärung erfolgt unabhängig vom HPV-Status bereits ab der Gruppe IIID2/IIIp/IIIg (MN III). Bei Frauen bis 29 Jahren kann bei auffälliger Zytologie (Gruppe IIp/g, IIID1 - MN III) bis zu 24 Monate abgewartet werden, bei Frauen von 30 bis 34 Jahren erfolgt bei auffälliger Zytologie (IIp/g und IIID1 –nach MN III) ein HPV-HR-Test. Ist dieser positiv, wird die Abklärungskolposkopie veranlasst. Bei den Frauen ab 35 Jahren wird bei zytologisch unauffälligem Befund eine Kontrolle nach zwölf Monaten veranlasst. Liegt wieder ein HPV-HR-

positives Testergebnis vor, erfolgt die Vorstellung in der durch die jeweilige Kassenärztliche Vereinigung genehmigten und akkreditierten Sprechstunde zur Abklärungskolposkopie. Durch diese Kaskade der Befunde und Algorithmen haben wir eine deutliche Zunahme der Abklärungsuntersuchungen.

SCHENCK [92] hat hierzu für das Jahr 2019 die Ausgangsdaten zusammengestellt. Danach lag die Rate der histologischen Abklärungen für das Jahr 2019 bei 0,34 % der an der Vorsorge teilnehmenden Frauen. Diese Zahl hat sich für den Zeitraum 2020 bis 2022 fast versechsfacht und ist auf 2,08 % in diesem Zeitraum angestiegen. Betrachten wir die Jahre 2020 bis 2022 jeweils für sich, so wurden im ersten Jahr der oKFE-RL 1,13 % der an der Vorsorge teilnehmenden Frauen mit einer Abklärungskolposkopie weiter diagnostiziert, 2021 waren es mehr als dreimal so viele Frauen, nämlich 3,86 %. 2022 lag der Prozentsatz noch bei 1,97 %. Bis 2019 [92] wurden die Abklärungsuntersuchungen nach den Vorgaben der Münchner Nomenklatur III und der bis dahin gültigen Krebsfrüherkennungsrichtlinie durchgeführt. Mit dem Jahr 2020 setzt der altersabhängige Algorithmus ein, der schon bei geringen auffälligen zytologischen Befunden und positivem HPV-HR Testergebnis eine Abklärung erfordert. Dieses erklärt den Anstieg der Abklärungsuntersuchungen für 2020 im Vergleich zu 2019. Dieser Anstieg setzt sich im Jahr 2021 deutlich fort, da jetzt auch die rezidivierend HPV-HR-positiven Frauen mit unauffälliger Zytologie dazu kommen. Im Jahr 2022 verzeichnen wir einen leichten Abfall bei 1,97 % Abklärungsuntersuchungen, was mit dem dreijährigen Untersuchungsintervall und der dadurch induzierten Abnahme der Teilnehmerinnen zu erklären ist. Betrachten wir den 3-Jahres-Zeitraum 2020–2022, liegt der Durchschnitt der Frauen, die eine Abklärungsuntersuchung erhalten haben, jetzt bei 2,08 %.

Die vorliegenden histologischen Ergebnisse der Abklärungsuntersuchungen werden in der Abbildung 14 dargestellt. Im ersten Jahr wurde in 30,58 % der Fälle keine CIN-Läsion festgestellt, im zweiten Jahr waren es 45,63 % und im dritten Jahr betrug der Prozentsatz 50,67 %. Damit haben wir durchschnittlich in diesem 3-Jahres-Zeitraum in 42,29 % aller durchgeführten Abklärungsuntersuchungen keinen Nachweis einer Läsion. Der Nachweis eines positiven HPV-HR-Testergebnisses bei unauffälliger Zytologie stellt keine Krankheitslast dar, sondern lediglich einen Hinweis für ein erhöhtes Risiko, eine CIN zu entwickeln. Für die Entwicklung einer CIN 3 oder eines Zervixkarzinoms können noch weitere Faktoren eine Rolle spielen, die auf molekularer Ebene stattfinden. NEDIJAI ET AL. zeigten, dass der Grad der Methylierung eine weitere Rolle in der Progression einer Läsion im Zusammenhang mit einer HPV-Infektion sein kann. Eine geradlinige Entwicklung der CIN 3 über die CIN 1 und CIN 2 ist nur eine Möglichkeit der Karzinogenese des Zervixkarzinoms. Eine weitere Hypothese der Arbeit von NEDIJAI ET AL. ist das „molecular switch“ Model, wobei sich aus dem mit HPV-HR-infizierten unauffälligen Gewebe direkt eine CIN 3 entwickeln

kann [100]. Wir haben in unseren Untersuchungen festgestellt, dass die CIN 1 in jedem der untersuchten Jahre etwa doppelt so häufig vorkommt wie die CIN 2. Die CIN 3 liegt im ersten Jahr bei 36,26 % und ist in den beiden darauffolgenden Jahren halbiert (Abb. 14 und 15). Diese Beobachtung deutet auf eine frühe Detektion der CIN 3 schon im ersten Jahr der oKFE-RL hin. NEIS, F. ET AL. erwarten dieses Phänomen für die gesamte erste Runde der oKFE-RL [101].

Nach BRUNO ET AL. kann eine bestimmte Mehrfachinfektion mit HPV-HR-Genotypen in Kombination (z. B. HPV 16/18 oder 16/31) zusätzlich ein erhöhtes Risiko für eine Läsion vom Typ CIN 2+ darstellen [99].

Um das Zervixkarzinom zu verhindern, ist die Zielläsion des Screenings die CIN 3. In einer Metaanalyse untersuchten LOOPIK ET AL. das Regressions-/ Persistenz- und Progressionsverhalten der CIN 1-3. Sie fanden für die CIN 1 ein Regressionspotential von ca. 60 %. Für die CIN 2 wird eine Regression bis zu 55 % beschrieben: Auch für die CIN 3 betrug die Regressionsrate noch 28 % [102].

Nach der oKFE-RL wird eine mögliche Läsion und deren Schweregrad im Rahmen der Abklärungskolposkopie mit der Biopsie nachgewiesen (Abb. 14). Bei Frauen mit auffälligen Befunden wird deutlich früher mit einer weiteren Diagnostik und Therapie begonnen. Dadurch wurden im ersten. Jahr der oKFE-RL mit 36,26 % deutlich mehr CIN 3-Läsionen gefunden als in den Jahren 2021 und 2022 (Abb. 14). Im Jahr 2020 wurden Frauen ab einer zytologischen Gruppe IID2 der Münchner Nomenklatur III (MN III) unabhängig von Alter und möglichem HPV-Testergebnis in die Abklärungskolposkopie überwiesen, ebenso wie Frauen ab einer Gruppe IIp der Münchner Nomenklatur III (MN III) mit positivem HPV-HR-Testergebnis. Dies erklärt zum einen den Anstieg der Zahl der Abklärungsuntersuchungen; zum anderen stellen wir fest, dass 2020 bereits ein deutlich höherer Anteil an CIN 3-Läsionen gefunden wurde. HENES ET AL. beschreiben in ihrer Registerstudie 2020–2023 eine Häufung der CIN 3 bei zytologischen Niedrigrisikogruppen [103]. Im Jahr 2021 geht die Zahl der CIN 3-Läsionen in Bezug auf alle abgeklärten Fälle im Vergleich zu 2020 von 36,26 % auf 18,19 % zurück und steigt im Jahr 2022 nur geringfügig an auf 19,01 %, erreicht aber nicht annähernd den Ausgangswert von 2020. Wir erklären diesen Rückgang der CIN 3-Läsionen innerhalb des Untersuchungszeitraumes mit deren deutlich früherer Erkennung und Eliminierung im unmittelbaren Vorfeld. Dieser Rückgang ist auch innerhalb der einzelnen Jahre in den jeweiligen Altersgruppen erkennbar (Abb. 18). Nach einer Modellierungsbeschreibung zur oKFE-RL ab 2020 durch die Arbeitsgruppe NEIS, F. ET AL. wird ein Anstieg der Inzidenz der CIN 3 bei den Frauen ab 35 Jahren in der ersten Runde der oKFE-RL erwartet; für die zweite Runde wird ein deutlicher Abfall der CIN 3 vorhergesagt [101]. Wir beobachten diesen

Rückgang schon im zweiten und dritten Jahr der ersten Runde und werden die weitere Entwicklung der Inzidenz der CIN 3 für alle Altersgruppen innerhalb der Abklärungen verfolgen.

Die Zahl der CIN 1-Läsionen steigt von 2020 zu 2021 leicht an und fällt im dritten Jahr auf das Ausgangsniveau zurück. Die CIN 2-Läsion ist in allen drei Jahren etwa konstant. Dieses Verhalten der CIN 1 und CIN 2 finden wir auch innerhalb der jeweiligen Altersgruppen in den einzelnen Jahren (Abb. 16 und 17). Die meisten CIN 1- und CIN 2-Läsionen bilden sich in weniger als 24 Monaten spontan zurück [102]. Möglicherweise ist das eine Erklärung für den beobachteten Verlauf der CIN 1 und 2.

Betrachtet man die Verteilung der CIN 1, CIN 2 und CIN 3 innerhalb der jeweiligen Altersgruppen (Abb. 15), so liegt der Altersgipfel aller drei Grade der CIN-Läsionen in der Altersgruppe der 35–39-jährigen Frauen. Ein ähnliches Bild beschreibt die Arbeitsgruppe NEIS [104]. Dieses Phänomen erklären wir mit einer frühen Detektion aller Läsionen. Durch den hier einsetzenden Abklärungsalgorithmus erfolgt zeitig eine weitere Diagnostik und gegebenenfalls Therapie. Einen Anstieg der nachgewiesenen CIN-Läsionen finden wir bereits in der Gruppe der 30–34-jährigen Frauen, bei denen nach auffälliger Zytologie IIP/IIG/IIID1 und positivem HPV-HR-Testergebnis eine Abklärungskolposkopie empfohlen ist. Ab der zytologischen Gruppe IIID2/IIIp (MN III) setzt dieser Algorithmus auch ohne HPV-HR-Testergebnis bzw. bei negativem HPV-HR-Testergebnis ein. Bis zum Alter von 49 Jahren ist ein deutlicher Abfall aller CIN-Läsionen nachweisbar. Ein leichter Anstieg der CIN 1 ist in der Altersgruppe 50 bis 54 Jahre zu verzeichnen; auch die CIN 3 hat noch einmal einen kleinen Gipfel in der Altersgruppe 55 bis 59 Jahre im Untersuchungszeitraum 2020–2022 (Abb. 15). Hierfür haben wir bislang keine schlüssige Erklärung.

Durch die Kombinationsuntersuchung bei Frauen ab 35 Jahren haben wir erstmals den Überblick über die HPV-HR-Positivrate und können diese innerhalb der einzelnen CIN-Läsionen betrachten. Unsere Ergebnisse zeigen einen etwa gleich hohen Anteil von HPV 16 in CIN 1- und CIN 2-Läsionen, während GUAN ET AL. nahezu eine Verdopplung der HPV-16 Positivität in CIN 2-Läsionen gegenüber CIN 1-Läsionen beschreiben [105]. Am zweithäufigsten nach HPV 16 haben unsere Untersuchungen die HPV-Gruppe 56/59/66 in CIN 1-Läsionen nachgewiesen.

Bei CIN 2-Läsionen kommt am zweithäufigsten HPV 31 vor, mit einer Prävalenz von 18,29 %. HPV 56/59/66 fällt in CIN 2-Läsionen auf 11,8 % ab und ist in CIN 3-Läsionen mit 6,79 % nur noch geringfügig vertreten. Man kann davon ausgehen, dass diese Gruppe von HPV-HR-Genotypen ein vergleichsweise geringes Risiko für eine maligne Entartung darstellt; diese

Gruppe findet sich eher in geringgradigen Läsionen [22]. Die Wahrscheinlichkeit einer Progression über einen Zeitraum von mehr als zehn Jahren liegt nach der Metaanalyse von BONDE ET AL. für HPV 56/59/66 bei unter 10 % [22].

Nach TJALMA ET AL. sind die häufigsten HPV-HR-Genotypen in höhergradigen Läsionen (CIN 2+) HPV 16, 33 und 31 [98]. In unseren Ergebnissen ist HPV 16 mit 47,56 % in der CIN 3 am häufigsten vertreten. Der zweithäufigste Typ mit 14,23 % Anteil ist HPV 31, dem damit in der Genese höhergradiger Läsionen vom Typ CIN 2+ eine Bedeutung zu kommt, was auch schon aus seinem Anstieg bei der CIN 2 hervorgeht. HPV 33/58 kommen mit 6,58 % bei CIN 3-Läsionen vor. HPV 18 und HPV 45 sind in den CIN 3-Läsionen mit gleichem Anteil (5,73 %) vertreten (Abb. 19 A-C). Das Risiko der Progression wird von BONDE ET AL. für HPV 16 über einen Zeitraum von mehr als 10 Jahren mit fast 40 % beschrieben, gefolgt von HPV 18, 31, 33/58 und 45 [22].

Unsere Zielläsion ist also die CIN 3; hier betrachten wir die Verteilung der einzelnen HPV-HR-Genotypen auf die Altersgruppen näher (Abb. 22). Dabei spielen die Typen 16 und 31 in der Gruppe der 30–34-Jährigen durchaus eine Rolle; allerdings liegen uns hier nur geringe Fallzahlen vor. HPV 16 überwiegt bei allen Altersgruppen in der CIN 3; HPV 31 hat einen Gipfel in der Altersgruppe der 45–49-jährigen Frauen und fällt dann leicht ab. HPV 18 und 45 sind etwa gleich häufig vertreten und verlaufen etwa gleichermaßen konstant, mit einem kleinen Anstieg in der Altersgruppe der 70–74-jährigen Frauen mit einer CIN 3.

In unseren Untersuchungen haben wir über den Zeitraum von drei Jahren 63 Zervixkarzinome nachgewiesen, bei denen in acht Fällen ein negatives HPV-HR-Testergebnis vorlag. Dies entspricht ca. 15 % der 53 von uns gefundenen Zervixkarzinome, bei denen auch ein HPV-Testergebnis vorlag (in zehn Fällen war kein HPV-Test angefordert worden). Um hier allerdings eine Aussage treffen zu können, müssten diese Entitäten noch genauer analysiert werden [106, 107]. LEE ET AL. geben weniger als 10 % HPV-negative Zervixkarzinome an [106].

In 45 Fällen war das HPV-HR-Testergebnis positiv (Abb. 25). Die Zahl der Plattenepithelkarzinome überwiegt: hier ist in der Mehrzahl HPV 16 nachgewiesen; HPV 18 und 31 kommen in einzelnen Fällen vor, in einem Fall auch die Gruppe 35/39/68. Bei den Adenokarzinomen überwiegt HPV 18, gefolgt von HPV 16. Andere HPV-HR-Genotypen wurden nicht nachgewiesen. Um auch hier weitere Aussagen treffen zu können, ist ein längerer Beobachtungszeitraum notwendig.

Unabhängig von einer CIN haben wir insbesondere die Verteilung von HPV 16 innerhalb der einzelnen Altersgruppen analysiert (Abb. 12) und stellen fest, dass in unserem

Untersuchungsgut der Anteil von HPV 16 über alle Altersgruppen etwa konstant ist; ähnlich verhalten sich auch die übrigen HPV-HR-Genotypen. Das bedeutet, dass der Anteil der einzelnen HPV-HR-Genotypen sich nicht in Abhängigkeit vom Alter verändert. Dieses Phänomen ist unseres Wissens bislang noch nicht beschrieben worden, es spricht für eine Balance der Genotypen untereinander, die von externen Einflüssen wie dem Alter oder der Entwicklung einer CIN unabhängig zu sein scheint. Eine Beeinflussung durch das Immunsystem könnte eine mögliche Erklärung dafür sein.

CASTANON UND SASIENI [108] beschreiben eine Zunahme der Zervixkarzinome bei jungen Frauen (20–24 Jahre) in England. In unserer Klientel konnten wir Zervixkarzinome allerdings erst ab der Altersgruppe der Frauen ab 30 Jahre feststellen. Da das Screening in Deutschland bei Frauen ab 20 Jahren beginnt, wurde die Zielläsion bis zum Alter von 30 Jahren also bereits erfasst und eliminiert. Das Karzinom konnte damit verhindert werden.

### **6.3 Zielläsion CIN 3**

Betrachten wir unabhängig vom HPV-HR-Testergebnis die Verteilung der CIN 3 über die Altersgruppen in den einzelnen Jahren 2020, 2021 und 2022 (Abb. 27), finden wir die CIN 3 in allen drei Jahren am häufigsten in der Gruppe der 35–39-jährigen Frauen. Im Jahr 2020 liegt die CIN 3 bei den 30–34-jährigen Frauen um 3,2 % höher als in den beiden folgenden Jahren. Wie zuvor erwähnt, wurde 2007 in Deutschland die Impfung gegen HPV als Primärprävention des Zervixkarzinoms eingeführt. Die im Jahr 2007 erstmalig geimpften 12-jährigen Mädchen gehören den Geburtsjahrgängen 1995/1996 an. Zählen wir die zu diesem Zeitpunkt bis 17-jährigen Mädchen dazu, finden wir die erste geimpfte Kohorte in den Geburtsjahrgängen 1990 bis 1996 [73]. Diese treten mit 20 Jahren (also ab 2010/11) in das Screening zur Prävention des Zervixkarzinoms ein und sind ab dem Jahr 2015/16 in der Gruppe der 25–29-jährigen Frauen. Diese Altersgruppe finden wir in den von uns 2020–2022 erfassten Daten heute in der Gruppe der Frauen 30–34 Jahre. Die Abbildung 27 zeigt einen leichten Abfall der CIN 3 für die Altersgruppe der 30–34-jährigen Frauen in den Jahren 2021 und 2022. Möglicherweise zeigt sich hier bereits ein Effekt der Impfung. GOODMAN ET AL. beschrieben in ihrer Studie zur Auswirkung der HPV-Impfung u.a. einen deutlichen Rückgang der Läsionen vom Typ CIN 2+ in der Altersgruppe der 28–33-jährigen Frauen [73]. Dieser Impfeffekt wird auch von anderen Autoren beschrieben [109, 110].

In der Praxis Cölpin können wir über einen langen Zeitraum auf Daten zu histologisch gesicherten CIN 3-Läsionen zugreifen. Für die vorliegende Arbeit haben wir die CIN 3, die in

der Praxis Cölpin über einen Zeitraum von 16 Jahren im Rahmen der Qualitätssicherungsvereinbarung [91] erfasst wurden, betrachtet (Abb. 28–32). Um vergleichbare Intervalle zu schaffen, wurden jeweils drei Jahre zusammengefasst, beginnend 2007–2009, gefolgt von 2013–2015, 2017–2019 sowie 2020–2022. Betrachten wir das Vorkommen der CIN 3 in Bezug auf jeweils alle an der Vorsorge teilnehmenden Frauen im jeweiligen 3-Jahres-Intervall, so beträgt der Anteil der CIN 3 wie folgt: 2007–2009: 0,16 %; 2013–2015: 0,26 %; 2017–2019: 0,24 %. Im Zeitraum 2020–2022 verdoppelt sich der Anteil auf 0,45 % (Tab. 3). Der geringere Anteil der CIN 3 im Zeitraum 2007–2009 ist mit der 2007 gerade implementierten Qualitätssicherungsvereinbarung Zervixzytologie zu erklären, die hier noch nicht alle histologisch gesicherten CIN 3 als Ergebnis vollständig erfasst hatte. Fünf Jahre später ist uns dies gelungen und wir sehen, dass zwischen 2013 und 2019 der Anteil der CIN 3 bei durchschnittlich 0,25 % bezogen auf die Zahl der untersuchten Frauen liegt. In der deutschen Gesamtstatistik für 2019 liegt dieser Anteil bei 0,15 % [92]. 2020 bis 2022 beobachten wir nahezu eine Verdopplung der CIN 3. Zurückzuführen ist dies wie zuvor erwähnt auf den Abklärungsalgorithmus der oKFE-RL. Auch HENES ET AL. beschreiben in der Registerstudie der Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie e.V. eine höhere Findungsrate von CIN 3-Läsionen in zytologischen Niedrigrisikogruppen [103] durch den früh einsetzenden Abklärungsalgorithmus.

Der Altersgipfel der CIN 3 lag in unserem Untersuchungsgut im Zeitraum 2007–2009 und 2013–2015 in der Altersgruppe der bis 29-jährigen Frauen. Die bis zu diesem Zeitpunkt geimpften Frauen befinden sich bis 2015 noch überwiegend in der Gruppe der bis 24-jährigen Frauen. Im Zeitraum 2017–2019 treten die geimpften Frauen in die Gruppe der 25–29-jährigen Frauen über. Hier stellen wir eine Verschiebung des Altersgipfels der CIN 3 fest. Den höchsten prozentualen Anteil an CIN 3-Läsionen finden wir nun in der Altersgruppe der 30–34-jährigen Frauen. Dieser Altersgipfel wird auch in der Arbeit von NEIS, C. 2019 beschrieben [111]. Mit Beginn der oKFE-RL 2020 bis 2022 kommt es nochmals zu einer Verschiebung in die Gruppe der 35–39-jährigen Frauen. Wir stellen also innerhalb von 15 Jahren eine Verschiebung des Altersgipfels der CIN 3 um 10 Jahre nach hinten fest. Die CIN 3 ist bei den jüngeren Frauen in diesem Zeitraum deutlich zurückgegangen, was durchaus als Impfeffekt in Deutschland zu interpretieren ist. Unterstützt wird diese Annahme durch die bereits erwähnte Arbeit von GOODMAN ET AL. [73].

Unter diesem Aspekt haben wir noch einmal die Gruppe der Frauen ab 30 Jahren (Abb. 31) und bis 29 Jahre (Abb. 32) getrennt betrachtet. Hier sehen wir einen deutlichen Anstieg der CIN 3 in der Gruppe der 35–39-jährigen Frauen bis zum Jahr 2022. Um den Einfluss der Impfung besser zu erkennen, wurde die CIN 3 für die Altersgruppe bis 29 Jahre aufgesplittet. Wir stellen einen deutlichen Rückgang der CIN 3 in der Altersgruppe der 25–29-jährigen

Frauen im Vergleich zu 2013–15 fest. Aber auch die Gruppe der 20–24-jährigen Frauen verzeichnet einen Rückgang der Anteile der CIN 3. Dies beschreiben auch GUO ET AL. in ihrer Untersuchung zur Inzidenz des Zervixkarzinoms bei jungen Frauen in den USA [112]. Zudem beschreiben EHRET UND HAMPL ET AL. [113] eine Regressionsrate für die CIN 3 von 29 % bei Patientinnen unter 25 Jahren. Die mittlere Regressionszeit betrug 21 Monate. Die Regressionsrate für die CIN 2 in dieser Altersgruppe wird mit 88 % beschrieben, so dass in dieser Altersgruppe eine Therapie sehr abgewogen erfolgen sollte. Ergänzend sollte unter dem Aspekt der HPV-Impfung ein risikoadaptiertes Management in dieser Altersgruppe bei nachgewiesener Läsion vom Typ CIN 2+ erfolgen. Für ein risikoadaptiertes Management bei zervikalen intraepithelialen Läsionen ist auch eine erweiterte Genotypisierung von HPV-HR zu empfehlen [18, 86, 93, 114], da die einzelnen HPV-HR-Typen ein unterschiedliches Progressionsrisiko haben [22, 115, 116].

Bei genotypspezifischer HPV-Persistenz steigt nach BONDE ET AL. das kumulative Risiko einer CIN 3-Läsion über einen 3-Jahres-Zeitraum auf ca. 10 %; für CIN 2-Läsionen liegt es sogar bei über 20 %. Werden geringgradige zytologische Veränderungen bei persistierendem gleichen HPV-HR Genotyp nachgewiesen (z. B. ASCUS), wächst das 10-Jahres-Risiko auf fast 24 % an [116]. Diese Beobachtung spricht für die Kombinationsuntersuchung aus Zytologie und HPV-Test mit erweiterter Genotypisierung im Rahmen der Prävention, um eine Überdiagnostik bzw. Übertherapie zu vermeiden. Eine weitere Differenzierung des Abklärungsalgorithmus ist wünschenswert.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomatram I, Jemal A *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2024. **74**(3): p. 229-263.
2. IARC. *Cancer Today IARC.pdf*. Incidence, Both sexes, in 2022 2022 [cited 2022 27.10.2022]; Available from: iarc.fr.
3. Papanicolaou G *Atlas of Exfoliative Cytology*. 1954, Cambridge, Mass.: The Commonwealth Fund by Harvard University Press.
4. Walker JJ, Brewster D, Gould A, Raab GM *Trends in incidence of and mortality from invasive cancer of the uterine cervix in Scotland (1975-1994)*. Public Health, 1998. **112**(6): p. 373-8.
5. Gustafsson L, Ponten J, Zack M, Adami HO *International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening*. Cancer Causes Control, 1997. **8**(5): p. 755-63.
6. Bray F, Loos AH, McCarron P, Weiderpass E, Arbyn M, Moller H, Hakama M, Parkin DM *Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. **14**(3): p. 677-86.
7. Nieminen P, Kallio M, Hakama M *The effect of mass screening on incidence and mortality of squamous and adenocarcinoma of cervix uteri*. Obstet Gynecol, 1995. **85**(6): p. 1017-21.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Zervixkarzinomscreening*. 2018 [14.02.2025]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6040/2018-11-22\\_oKFE-RL\\_Zervixkarzinom\\_IQTIG-Konzept.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6040/2018-11-22_oKFE-RL_Zervixkarzinom_IQTIG-Konzept.pdf).
9. Robert-Koch-Institut. *Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016*. Epidemiologie von Krebserkrankungen Gebärmutterhalskrebs. 2016 [14.02.2025]; Available from: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
10. Landy R, Castanon A, Hamilton W, Lim AW, Dudding N, Hollingworth A, Sasieni PD *Evaluating cytology for the detection of invasive cervical cancer*. Cytopathology, 2016. **27**(3): p. 201-9.
11. Bundesgesundheitsministerium. 2016 [15. 01. 2025]; Available from: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/K/Krebs/Krebsgeschehen\\_RKI.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/K/Krebs/Krebsgeschehen_RKI.pdf).
12. Geyer S, Jaunzeme J, Hillemanns P *Cervical cancer screening in Germany: group-specific participation rates in the state of Niedersachsen (Lower Saxony). A study with health insurance data*. Arch Gynecol Obstet, 2015. **291**(3): p. 623-9.
13. zur Hausen H *Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account*. Virology, 2009. **384**(2): p. 260-5.
14. Düst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H *A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1983. **80** (12): p. 3812 - 3815.
15. Bosch FX, Munos N, De Sanjose S, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P, Tormo MJ, Moreo P, Ascunce N, Gonzalez LC et al., *Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain*. Int J Cancer, 1992. **52**(5): p. 750-8.
16. Cuzick J, Szarewski A, Terry G, Ho L, Hanby A, Maddox P, Anderson M, Kocjan G, Steele ST, Guillebaud J *Human papillomavirus testing in primary cervical screening*. Lancet, 1995. **345**(8964): p. 1533-6.
17. Stoler MH, Wright TC Jr, Parvu V, Yanson K, Cooper CK, Andrews J *Stratified risk of high-grade cervical disease using onclarity HPV extended genotyping in women, >=25 years of age, with NILM cytology*. Gynecol Oncol, 2019. **153**(1): p. 26-33.
18. Wright TC Jr, Stoler MH, Parvu V, Yanson K, Cooper C, Andrews J *Risk detection for high-grade cervical disease using Onclarity HPV extended genotyping in women, >=21 years of age, with ASC-US or LSIL cytology*. Gynecol Oncol, 2019. **154**(2): p. 360-367.

19. Kjaer SK, Munk C, Junge J, Iftner T *Carcinogenic HPV prevalence and age-specific type distribution in 40,382 women with normal cervical cytology, ASCUS/LSIL, HSIL, or cervical cancer: what is the potential for prevention?* *Cancer Causes Control*, 2014. **25**(2): p. 179-89.
20. Castle PE, Solomon D, Schiffman M, Wheeler CM *Human papillomavirus type 16 infections and 2-year absolute risk of cervical precancer in women with equivocal or mild cytologic abnormalities.* *J Natl Cancer Inst*, 2005. **97**(14): p. 1066-71.
21. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scotte DR, Rush BB, Glass, AG Schiffmann M, *The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice.* *J Natl Cancer Inst*, 2005. **97**(14): p. 1072-9.
22. Bonde JH, Sandri MT, Gary DS, Andrews JC *Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review.* *J Low Genit Tract Dis*, 2020. **24**(1): p. 1-13.
23. Adcock R, Cuzick J, Hunt WC, McDonald RM, Wheeler CM *Role of HPV Genotype, Multiple Infections, and Viral Load on the Risk of High-Grade Cervical Neoplasia.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019. **28**(11): p. 1816-1824.
24. Camus C, Vitale S, Loubatier C, Penaranda G, Khiri H, Plauzolles A, Caropino X, Halfon P, Giordanengo V *Quantification of HPV16 E6/E7 mRNA Spliced Isoforms Viral Load as a Novel Diagnostic Tool for Improving Cervical Cancer Screening.* *J Clin Med*, 2018. **7**(12).
25. Bruni L, Albero G, Rowley J, Alemany L, Arbyn M, Guiliano AR, Markowitz LE, Broutet N, Taylor M *Global and regional estimates of genital human papillomavirus prevalence among men: a systematic review and meta-analysis.* *Lancet Glob Health*, 2023. **11**(9): p. e1345-e1362.
26. Rayner M, Welp A, Stoler MH, Cantrell LA *Cervical Cancer Screening Recommendations: Now and for the Future.* *Healthcare (Basel)*, 2023. **11**(16).
27. Schiffman M, Wentzensen N, *Human papillomavirus infection and the multistage carcinogenesis of cervical cancer.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013. **22**(4): p. 553-60.
28. Wentzensen N *Molecular diagnosis of HPV infections.* *Pathologie*, 2011. **32** (6): p. 461-466.
29. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S *Human papillomavirus and cervical cancer.* *Lancet*, 2007. **370**(9590): p. 890-907.
30. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE *Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer.* *J Natl Cancer Inst*, 2011. **103**(5): p. 368-83.
31. Okunade KS *Human papillomavirus and cervical cancer.* *J Obstet Gynaecol*, 2020. **40**(5): p. 602-608.
32. Robert-Koch-Institut. *Humane Papillomaviren.* 2018 [16.02.2025]; Available from: [https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber/Ratgeber\\_HPV.html?nn=16906560#doc16791964bodyText2](https://www.rki.de/DE/Aktuelles/Publikationen/RKI-Ratgeber/Ratgeber/Ratgeber_HPV.html?nn=16906560#doc16791964bodyText2).
33. Wieland U *Köln- HPV Infektion.* 2013 [14.09.2024]; Available from: <https://www.hivandmore.de/archiv/2013-2/hpv-infektion-virologische-aspekte.shtml>.
34. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsaue X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ *Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.* *N Engl J Med*, 2003. **348**(6): p. 518-27.
35. Nielsen A, Iftner T, Norgaard M, Munk C, Junge J, Kjaer SK *The importance of low-risk HPV infection for the risk of abnormal cervical cytology/histology in more than 40 000 Danish women.* *Sex Transm Infect*, 2012. **88**(8): p. 627-32.
36. Bosch FX, de Sanjose S *The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer.* *Dis Markers*, 2007. **23**(4): p. 213-27.

37. Leitlinienprogramm Onkologie. *S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms*. 2020 [16.02.2025]; Available from: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom\\_Praevention/LL\\_Praevention\\_des\\_Zervixkarzinoms\\_Langversion\\_1.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Zervixkarzinom_Praevention/LL_Praevention_des_Zervixkarzinoms_Langversion_1.1.pdf).
38. Meijer CJ, Berkhof J, Castle P, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heidemann DA, Snijders PJ *Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older*. *Int J Cancer*, 2009. **124**(3): p. 516-20.
39. Arbyn M, Cuschieri K, Bonde J, Schuuman R, Cocuzza C, Broeck DV, Zhao FH, Rezhake R, Gultekin, M, de Sanjosse S, Canfell K, Hawkes D, Saville M, Hillemanns P, Dillner J, et al. *Criteria for second generation comparator tests in validation of novel HPV DNA tests for use in cervical cancer screening*. *J Med Virol*, 2024. **96**(9): p. e29881.
40. Petry KU, Liebrich C, Luyten A, Zander M, Iftner T *Surgical staging identified false HPV-negative cases in a large series of invasive cervical cancers*. *Papillomavirus Res*, 2017. **4**: p. 85-89.
41. Xing B, Guo J, Sheng Y, Wu G, Zhao Y *Human Papillomavirus-Negative Cervical Cancer: A Comprehensive Review*. *Front Oncol*, 2020. **10**: p. 606335.
42. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, Aviel-Ronen S, Kiyokawa T, Alvarado-Cabero I, Pike MC, Oliva E, Park KJ, Soslow RA *International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix*. *Am J Surg Pathol*, 2018. **42**(2): p. 214-226.
43. Hohn AK, Brambs CE, Hiller GG, May D, Schmoeckel E, Horn LC *2020 WHO Classification of Female Genital Tumors*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2021. **81**(10): p. 1145-1153.
44. Wei F, Georges D, Man I, Baussano I, Clifford GM *Causal attribution of human papillomavirus genotypes to invasive cervical cancer worldwide: a systematic analysis of the global literature*. *Lancet*, 2024. **404**(10451): p. 435-444.
45. Clifford G, Franceschi S, Diaz M, Munoz N, Villa LL *Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases*. *Vaccine*, 2006. **24 Suppl 3**: p. S3/26-34.
46. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S *Global burden of human papillomavirus and related diseases*. *Vaccine*, 2012. **30 Suppl 5**: p. F12-23.
47. IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Fact Sheet 2023*. 2025 [21.02.2025]; Available from: <https://hpvcentre.net/datastatistics.php>.
48. Damgaard RK, Jenkins D, Stoler MH, de Koning M, van de Sandt M, Lycke KD, Kahlert J, Gravitt PE, Quint WGV, Steiniche T, Petersen LK, Hammer A *Human papillomavirus genotypes and risk of persistence and progression in women undergoing active surveillance for cervical intraepithelial neoplasia grade 2*. *Am J Obstet Gynecol*, 2024. **230**(6): p. 655 e1-655 e10.
49. Sand FL, Munk C, Frederiksen K, Junge J, Iftner T, Dehlendorff C, Kjaer SK *Risk of CIN3 or worse with persistence of 13 individual oncogenic HPV types*. *Int J Cancer*, 2019. **144**(8): p. 1975-1982.
50. European Cancer Organisation. *Recommendations on Screening*. 2024 [14.02.2025]; Available from: <https://www.europecancer.org/content/recommendations-on-screening.-a-four-step-plan-for-eliminating-hpv-cancers-in-europe.html>.
51. Creagh NS, Suanders T, Brotherton J, Hocking J, Karahalios A, Saville M, Smith M, Nightingale C *Practitioners support and intention to adopt universal access to self-collection in Australia's National Cervical Screening Program*. *Cancer Med*, 2024. **13**(10): p. e7254.
52. WHO. *Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem*. 2020 [02.03.2025] Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>.

53. Iftner T, Eberle A, Iftner A, Holz B, Banik N, Quint W, Straube AN *Prevalence of low-risk and high-risk types of human papillomavirus and other risk factors for HPV infection in Germany within different age groups in women up to 30 years of age: an epidemiological observational study.* J Med Virol, 2010. **82**(11): p. 1928-39.
54. Luyten A, Buttman-Schweiger N, Luyten L, Mauritz C, Reinecke-Luthge A, Pietralla M, Meijer C, Petry KU *Early detection of CIN3 and cervical cancer during long-term follow-up using HPV/Pap smear co-testing and risk-adapted follow-up in a locally organised screening programme.* Int J Cancer, 2014. **135**(6): p. 1408-16.
55. Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Cavallho Gomes H, Holz B, Schopp B, Garbrecht-Buettner S, Davies P, Boehmer G, van den Akker E, Iftner T *Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients.* Br J Cancer, 2003. **88**(10): p. 1570-7.
56. Petry KU, Luyten A, Justus A, Iftner A, Strehlke S, Reinecke-Luthge A, Grunwald E, Schulze-Rath R, Iftner T *Prevalence of high-risk HPV types and associated genital diseases in women born in 1988/89 or 1983/84--results of WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany.* BMC Infect Dis, 2013. **13**: p. 135.
57. Leinonen M. *Prevalence of HPV infection and use of HPV testmin cervical Cancer screening.* 2013 [16.02.2025]; Available from: <https://helda.helsinki.fi/server/api/core/bitstreams/21a4ede3-8a9e-4b65-889f-14f840da4345/content>.
58. G-BA. *Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses oKFE-RL.* 2018 [14.02.2025]; Available from: <https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3539/oKFE-RL-2024-06-20-iK-2024-08-10.pdf>.
59. Robert-Koch-Institut. *Krebs in Deutschland 2023.* 2023; Available from: [https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/11438/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023-1.pdf?sequence=1](https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/11438/krebs_in_deutschland_2023-1.pdf?sequence=1).
60. Robert-Koch-Institut. *Gebärmutterhalskrebs 2022* [14.02.2025]; Available from: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebraermutterhalskrebs\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebraermutterhalskrebs_node.html).
61. Bundesgesundheitsministerium. *Nationaler Krebsplan Handlungsfeld 1 Weiterentwicklung der Früherkennung „Organisiertes Zervixkarzinom-Screening“.* 2011 [14.02.2025]; Available from: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/N/Nationaler\\_Krebsplan/Ziel\\_2a\\_Weiterentwicklung\\_Zervixkarzinom\\_Screening.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/N/Nationaler_Krebsplan/Ziel_2a_Weiterentwicklung_Zervixkarzinom_Screening.pdf).
62. Griesser H, Breinl H, Jordan B *Münchener Nomenklatur III: Gynäkologische Dysplasien werden klar zugeordnet.* Deutsches Ärzteblatt, 2014. **15/2014**.
63. Robert-Koch-Institut. *Epid. Bull. 12/2007: 97.* 2007 [14.02.2025]; Available from: [https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Impfen/Staendige-Impfkommision/Empfehlungen-der-STIKO/Archiv/Tab\\_Einf\\_Impfempfehlungen\\_Dtl.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Impfen/Staendige-Impfkommision/Empfehlungen-der-STIKO/Archiv/Tab_Einf_Impfempfehlungen_Dtl.pdf?__blob=publicationFile&v=2).
64. Rudolph S, Katalinic A *Baseline Incidence of HPV-Associated Invasive and in Situ Cancers in Germany Prior to Potential Vaccination Effects.* Gesundheitswesen, 2019. **81**(12): p. 993-1000.
65. Paul-Ehrlich-Institut. *Gardasil 9 Produktbeschreibung.* 2018 [14.02.2025]; Available from: <https://www.pei.de/SharedDocs/arzneimittel/impfstoffe/Mono/HPV/EU-1-15-1007.html>.
66. Robert-Koch-Institut. *Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV- Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren.* 2018 [16.02.2025]; Available from: <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/26/Tabelle.html>.
67. Zentralinstitut kassenärztliche Versorgung. *Grafik des Monats November 2024.* [14.02.2025]; Available from: <https://www.zi.de/detailansicht/november-2024>.

68. Loenenbach A, Schonfeld V, Takla A, Wiese-Posselt M, Marquis A, Thies S, Sand M, Kaufmann AM, Wichmann O, Harder T *Human papillomavirus prevalence and vaccine effectiveness in young women in Germany, 2017/2018: results from a nationwide study*. *Front Public Health*, 2023. **11**: p. 1204101.
69. Falcaro M, Soldan K, Ndlela B, Sasieni P *Effect of the HPV vaccination programme on incidence of cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia by socioeconomic deprivation in England: population based observational study*. *BMJ*, 2024. **385**: p. e077341.
70. Palmer TJ, Kavanagh K, Cuschieri K, Cameron R, Graham C, Wilson A, Roy K *Invasive cervical cancer incidence following bivalent human papillomavirus vaccination: a population-based observational study of age at immunization, dose, and deprivation*. *J Natl Cancer Inst*, 2024. **116**(6): p. 857-865.
71. Jorgensen AS, Simonsen GS, Sorbye WS *Impact of HPV Catch-Up Vaccination on High-Grade Cervical Lesions (CIN2+) Among Women Aged 26-30 in Northern Norway*. *Vaccines (Basel)*, 2025. **13**(1).
72. Delere Y, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande M, Terhardt M, Zepp F, Harder T *The efficacy and duration of vaccine protection against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis*. *Dtsch Arztebl Int*, 2014. **111**(35-36): p. 584-91.
73. Goodman E, Reuschenbach M, Viering T, Luzak A, Greiner W, Hampf M, Jacob C *The impact of Germany's human papillomavirus immunization program on HPV-related anogenital diseases: a retrospective analysis of claims data from statutory health insurances*. *Arch Gynecol Obstet*, 2024. **310**(5): p. 2639-2646.
74. Grieger P, Eisemann N, Hammersen F, Rudolph C, Katalinic A, Waldmann A *Initial Evidence of a Possible Effect of HPV Vaccination on Cancer Incidence in Germany-Focus on Cervical Cancer*. *Dtsch Arztebl Int*, 2024. **121**(13): p. 415-421.
75. de Sanjose S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Lloveras B, Quiros B, Clavero O, Vidal A et al. *Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPV6/11/16/18/31/33/45/52 and 58*. *JNCI Cancer Spectr*, 2018. **2**(4).
76. Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PP *Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. **5**(5).
77. Robert-Koch-Institut. *Interventions-studie zur Steigerung der HPV-Impfquoten in Deutschland - InveSt HPV*. 2024 [16.02.2024]; Available from: <https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Impfen/Forschungsprojekte/InvestHPV/InvestHPV.html>.
78. Sternjakob-Marthaler A, Berko-Gottel B, Rissland J, Schöpe J, Taurian E, Müller H, Weber G, Lohse S, Lamberty T, Holleczeck B, Stoffel H, Hauptmann G, Giesen M, Firk C, Schanzenbach A, Brandt F, Hohmann H, Werther Q, Selzer D, Lehr T, Wagenpfeil S, Smola S *Human papillomavirus vaccination of girls in the German model region Saarland: Insurance data-based analysis and identification of starting points for improving vaccination rates*. *PLoS One*, 2022. **17**(9).
79. Batmunkh T, Dalmau MT, Munkhsaikhan ME, Khorolsuren T, Namjil N, Surenjav U, Toh ZQ, Licciardi PV, Russel FM, Garland SM, Mulholland K, von Mollendorf C *A single dose of quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine is immunogenic and reduces HPV detection rates in young women in Mongolia, six years after vaccination*. *Vaccine*, 2020. **38**(27): p. 4316-4324.
80. Jiamsiri S, Rhee C, Ahn HS, Seo HW, Klinsupa W, Park S, Lee J, Premisri N, Namwat C, Silaporn P, Excler JL, Kim DR, Chon Y et al. *Community intervention of a single-dose or 2-dose regimen of bivalent human papillomavirus vaccine in schoolgirls in Thailand: vaccine effectiveness 2 years and 4 years after vaccination*. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 2024. **2024**(67): p. 346-357.

81. Watson-Jones D, Changalucha J, Maxwell C, Whitworth H, Mutani P, Kemp TJ Kamala B, Indangasi J Constantine G, Hashim R et al. *Durability of immunogenicity at 5 years after a single dose of human papillomavirus vaccine compared with two doses in Tanzanian girls aged 9-14 years: results of the long-term extension of the DoRIS randomised trial*. *Lancet Glob Health*, 2025. **13**(2): p. e319-e328.
82. Rosenblum HG, Lewis RM, Gargano JW, Querec T, Unger ER, Markowitz LE *Declines in Prevalence of Human Papillomavirus Vaccine-Type Infection Among Females after Introduction of Vaccine - United States, 2003-2018*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2021. **70**(12): p. 415-420.
83. Man I, Vanska S, Lethinen M, Bogaards JA *Human Papillomavirus Genotype Replacement: Still Too Early to Tell?* *J Infect Dis*, 2021. **224**(3): p. 481-491.
84. Malagon T, Drolet M, Boily MC, Franco EL, Jit M, Brisson J, Brisson M *Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet Infect Dis*, 2012. **12**(10): p. 781-9.
85. Gaskins M, Avila-Valle G, Werner RN, Nast A *Evidenz- und konsensbasierte Leitlinie (S3) 2020 [15.02.2025]*; Available from: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/082-002e\\_S3\\_Impfpraevention-HPV-assoziierter-Neoplasien\\_2020-07\\_01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/082-002e_S3_Impfpraevention-HPV-assoziierter-Neoplasien_2020-07_01.pdf).
86. Mbatani, NM, Adam T, van Wijk L, Behrens C, Tam T, Wright, TJr, Stoler, M, Denny L *Performance of an Human Papillomavirus Test in Samples From Women With Histopathologically Confirmed Invasive Cervical Cancer*. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2016. **20**(2): p. 151-153.
87. Domrose CM, Wieland U, Pilch H, Einzmann T, Schomig-Markiefka B, Mallmann P, Silling S, Mallmann MR *Cervical Intraepithelial Neoplasia 3 (Cervical Intraepithelial Neoplasia 3/High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion) in Human Papillomavirus-Vaccinated Women-Results From a Tertiary Referral Center*. *J Low Genit Tract Dis*, 2022. **26**(2): p. 122-126.
88. Neis KJ, Küppers V, Albring C *Krebsfrüherkennungsuntersuchung-Umsetzung ab 01.01.2020*. *Frauenarzt*, 2019. **60 (2019) Nr.8**: p. 492-495.
89. Pöschel B, Buchmaier B *Start des Screening-Programms Zervixkarzinom ab 2020: Das 1-Umschlag-Verfahren des BDP als Konzept zur optimalen Vorgehensweise*. *patho.2*. 2019, : p. 8-11.
90. Neis KJ, Albring C *Zwei Jahre oKFE-RL Zervixkarzinom- Eine Zwischenbilanz im 50. Jahr des Bestehens der KFU*. *Frauenarzt*, 2021. **11/2021**: p. 746-750.
91. Kassenärztliche Bundesvereinigung. *Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V. 2024 [14.02.2025]*; Available from: <https://www.kbv.de/media/sp/Zervix-Zytologie.pdf>.
92. Schenck U, Hantschke-Zerbich H, Woellner F, Michel F *Evaluations of the 2019 Annual Statistics Under the Cervical Cytology Quality Assurance Agreement: 2019 Annual Statistics for Cervical Cytology from 15608413 Women*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2023. **83**(10): p. 1235-1249.
93. Liang LA, Tanaka LF, Radde K, Bussas U, Ikenberg H, Heideman DAM, Meijer C, Blettner M, Klug SJ *Population-based age- and type-specific prevalence of human papillomavirus among non-vaccinated women aged 30 years and above in Germany*. *BMC Infect Dis*, 2024. **24**(1): p. 1008.
94. Khaja A, Ahr A, Zeiser I, Ikenberg H *Two Years of Cytology and HPV Co-Testing in Germany: Initial Experience*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2022. **82**(12): p. 1378-1386.
95. Marquardt K, Ziemke P *Co-test in cervical cancer screening: the first round*. *Die Gynäkologie*, 2022. **Volume 55**: p. 867-874.
96. Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM, Rygaard C, Lynge E, Bonde L *Disagreement between human papillomavirus assays: an unexpected challenge for the choice of an assay in primary cervical screening*. *PLoS One*, 2014. **9**(1): p. e86835.

97. Gesundheitsforen Leipzig GmbH. *Evaluationsbericht Zervixkarzinom*. 2024 [14.02.2025]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5680/2024-04-24\\_oKFE-Evaluationsbericht-Gebaermutterhalskrebs\\_GFL\\_2021-2022.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5680/2024-04-24_oKFE-Evaluationsbericht-Gebaermutterhalskrebs_GFL_2021-2022.pdf).
98. Tjalma WA, Fiander A, Reich O, Powell N, Nowakowski AM, Kirschner B, Koiss R, et al. *Differences in human papillomavirus type distribution in high-grade cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer in Europe*. *Int J Cancer*, 2013. **132**(4): p. 854-67.
99. Bruno MT, Scalia G, Cassaro N, Boemi S *Multiple HPV 16 infection with two strains: a possible marker of neoplastic progression*. *BMC Cancer*, 2020. **20**(1): p. 444.
100. Nedjai B, Reuter C, Ahmad A, Banwait R, Warman R, Carton J, Boer S, Cuzick J, Lorincz AT *Molecular progression to cervical precancer, epigenetic switch or sequential model?* *Int J Cancer*, 2018. **143**(7): p. 1720-1730.
101. Neis F, Holleczeck B, Henes M, Juhasz-Böss I, Wallwiener D, Neis KJ *Proposal for a descriptive and differentiated presentation of the longitudinal impact of the new organized cancer screening guideline and HPV vaccination in Germany*. *Arch Gynecol Obstet*, 2022: p. 1125–1136.
102. Loopik DL, Bentley HA, Eijgenraam MN, IntHout J, Bekkers RLM, Bentley JR *The Natural History of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grades 1, 2, and 3: A Systematic Review and Meta-analysis*. *J Low Genit Tract Dis*, 2021. **25**(3): p. 221-231.
103. Henes M, Mann E, Hirchenhain C, Bauer E, Kentner A, Quaas J, Kossagk C, Gallwas J, Henes L, Schumacher A, Küppers V *Registry Study of the Working Group on Cervical Pathology and Colposcopy (AGCPC) on the Diagnostic Algorithm for the New Cervical Cancer Screening - Initial Data*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2023. **83**(10): p. 1250-1262.
104. Eppers FM, Neis F, Spengler K, Neis KJ *Altersspezifische Charakterisierung der zervikalen intraepithelialen Neoplasie CIN1 und CIN2 mittels epidemiologischer, morphologischer, virologischer und molekularbiologischer Verfahren*. 2024 [14.02.2025]; Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0044-1790701>.
105. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjose S, Franceschi S, Clifford GM *Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer*. *Int J Cancer*, 2012. **131**(10): p. 2349-59.
106. Lee JE, Chung Y, Rhee S, Kim HT *Untold story of human cervical cancers: HPV-negative cervical cancer*. *BMB Reports*, 2022. **55**(9): p. 429-438.
107. Cancer Genome Atlas Research Network *Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer*. *Nature*, 2017. **543**(7645): p. 378-384.
108. Castanon A, Sasieni P *Is the recent increase in cervical cancer in women aged 20-24years in England a cause for concern?* *Prev Med*, 2018. **107**: p. 21-28.
109. Patel C, Brotherton JM, Pilsbury A, Jayasinghe S, Donovan B, Macatney K, Marshall H *The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent?* *Euro Surveill*, 2018. **23**(41).
110. Garland SM, Kjaer SK, Munoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, Lindsay BR, Kuter BJ et al. *Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience*. *Clin Infect Dis*, 2016. **63**(4): p. 519-27.
111. Neis C *Altersspezifische Charakterisierung der zervikalen intraepithelialen Neoplasie Grad 3 (CIN3) mittels epidemiologischer, morphologischer, virologischer und molekularbiologischer Verfahren*. 2019 [14.02.2025]; Available from: <https://publikationen.sulb.uni-saarland.de/handle/20.500.11880/29442>.
112. Guo F, Cofie LE, Berenson AB *Cervical Cancer Incidence in Young U.S. Females After Human Papillomavirus Vaccine Introduction*. *Am J Prev Med*, 2018. **55**(2): p. 197-204.
113. Ehret A, Bark VN, Mondal A, Fehm TN, Hampl M *Regression rate of high-grade cervical intraepithelial lesions in women younger than 25 years*. *Arch Gynecol Obstet*, 2023. **307**(3): p. 981-990.

114. Ostrbenk Valencak A, Kroon KR, Fabjan D, Mlakar J, Seme K, Berkhof J, Poljak M *Clinically validated HPV assays offer comparable long-term safety in primary cervical cancer screening: A 9-year follow-up of a population-based screening cohort*. *Int J Cancer*, 2024: p. 788-801.
115. Wright TCJr, Stoler MH, Parvu V, Yanson K, Cooper C, Andrews J *Risk detection for high-grade cervical disease using Onclarity HPV extended genotyping in women,  $\geq 21$  years of age, with ASC-US or LSIL cytology*. *Gynecol Oncol*, 2019. **154**(2): p. 360-367.
116. Bonde J, Bottari F, Iacobone AD, Coccozza CE, Sandri MT, Bogliatto F, Khan KS, Ejegod DM, Gary DS, Andrews JC *Human Papillomavirus Same Genotype Persistence and Risk: A Systematic Review*. *J Low Genit Tract Dis*, 2021. **25**(1): p. 27-37.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Inzidenz und Mortalität, RKI-Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 C 53 (11).....	5
Abbildung 2 Risikoabschätzung einzelner HPV-Genotypen unabhängig vom zytologischen Befund über einen angegebenen Zeitraum [22].....	8
Abbildung 3 Bundesweite HPV-Impfquote [67].....	16
Abbildung 4 Verteilung aller an der oKFE-RL teilnehmenden Frauen über die verschiedenen Altersgruppen im Gesamtzeitraum 2020–2022 (n = 222.861).....	23
Abbildung 5 Prozentuale Verteilung aller an der oKFE-RL teilnehmenden Frauen über die verschiedenen Altersgruppen, pro Jahr 2020–2022 (n = 222.861).....	24
Abbildung 6 Teilnehmeraten aller Frauen pro Jahr für den Zeitraum 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl aller von 2020–2022 erfassten Frauen (n = 222.861) ermittelt. ....	24
Abbildung 7 HPV-HR-Testergebnisse für P-Ko-Teste aller Frauen ab 35 J. über den Gesamtzeitraum 2020–2022 (n = 128.272).....	25
Abbildung 8 Prävalenz von HPV-HR in den einzelnen Altersgruppen über den Gesamtzeitraum 2020–2022 (n = 10.045).....	26
Abbildung 9 Prozentuale Verteilung der einzelnen HPV-HR-Genotypen in positiven P-Ko-Testen (n = 10.072) über den Gesamtzeitraum 2020–2022.....	27
Abbildung 10 Zuordnung der Mehrfachinfektionen zu den einzelnen HPV-HR-Genotypen nach der höchsten onkogenen Potenz, für den Gesamtzeitraum 2020–2022 (n = 10.072).....	27
Abbildung 11 Verteilung aller HPV-HR-Genotypen innerhalb jeder Altersgruppe, im Gesamtzeitraum 2020–2022 (n = 10.072).....	28
Abbildung 12 Überblick über den prozentualen Anteil der HPV-HR-Genotypen innerhalb der Altersgruppen im Verlauf über das gesamte Altersspektrum (positive P-Ko-Teste 2020–2022; n = 10.072). Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der Fälle in der jeweiligen Altersgruppe ermittelt. ....	29
Abbildung 13 Abklärungen pro Jahr bei Frauen ab 20 Jahren im Gesamtzeitraum 2020–2022 (n = 4.637).....	31
Abbildung 14 Prozentuale Verteilung der histologischen Ergebnisse pro Jahr im Gesamtzeitraum 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der abgeklärten Fälle für das jeweilige Jahr ermittelt (2020: n = 1.285; 2021: n = 2.446; 2022: n = 906. Hier nicht abgebildete Fälle wurden in der Gruppe der invasiven Karzinome und sonstiger Malignome erfasst. Die Analyse der Karzinome wird in Abbildung 23 und 24 dargestellt. ....	32
Abbildung 15 Verteilung der CIN nach Altersgruppen über den Gesamtzeitraum (2020–2022).....	33
Abbildung 16 Prozentuale Verteilung der CIN 1 über die verschiedenen Altersgruppen, pro Jahr von 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der abgeklärten Fälle für das jeweilige Jahr ermittelt. ....	33
Abbildung 17 Prozentuale Verteilung der CIN 2 über die verschiedenen Altersgruppen, pro Jahr von 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der abgeklärten Fälle für das jeweilige Jahr ermittelt. ....	34
Abbildung 18 Prozentuale Verteilung der CIN 3 über die verschiedenen Altersgruppen, pro Jahr von 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der abgeklärten Fälle für das jeweilige Jahr ermittelt. ....	34
Abbildung 19 A-C Prozentuale Verteilung der positiven HPV-HR-Genotypen für die CIN 1 (A), die CIN 2 (B) und die CIN 3 (C) für die Jahre 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der jeweiligen CIN-Typen ermittelt.....	36
Abbildung 20 CIN 1: prozentuale Verteilung der HPV-HR-Genotypen in den Altersgruppen ab 35 Jahren, 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der Frauen in der jeweiligen Altersgruppe ermittelt. ....	37
Abbildung 21 CIN 2: prozentuale Verteilung der HPV-HR-Genotypen in den Altersgruppen ab 35 Jahren, 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der Frauen in der jeweiligen Altersgruppe ermittelt. ....	38

<i>Abbildung 22 CIN 3: prozentuale Verteilung der HPV-HR-Genotypen in den Altersgruppen ab 35 Jahren, 2020–2022. Der prozentuale Anteil wurde in Bezug auf die Gesamtzahl der Frauen in der jeweiligen Altersgruppe ermittelt.</i>	39
<i>Abbildung 23 Verteilung der invasiven Zervixkarzinome pro Jahr im Gesamtzeitraum 2020–2022, differenziert nach morphologischem Typ.</i>	40
<i>Abbildung 24 Verteilung der invasiven Zervixkarzinome innerhalb der Altersgruppen im Gesamtzeitraum 2020 bis 2022.</i>	41
<i>Abbildung 25 Invasive Zervixkarzinome und HPV-Teste: Testergebnisse und Fälle ohne HPV-Test, im Gesamtzeitraum 2020–2022.</i>	41
<i>Abbildung 26 Verteilung der HPV-HR-Genotypen in Plattenepithelkarzinomen (A) und Adenokarzinomen (B), nach Altersgruppen, im Gesamtzeitraum 2020–2022</i>	42
<i>Abbildung 27 Verlauf der CIN 3 über alle Altersgruppen, pro Jahr für das Untersuchungsintervall 2020–2022 (2020: n = 354; 2021: n = 330); 2022: n = 224)</i>	44
<i>Abbildung 28 In der Praxis Cölpin durchgeführte zytologische Untersuchungen, erfasst für vier 3-Jahres-Intervalle zwischen 2007 und 2022 (n = 1.062.899): pro Intervall und nach Altersgruppen</i>	45
<i>Abbildung 29 Übersicht über den Verlauf der CIN 3-Fälle für alle betroffenen Frauen, nach Altersgruppen, während der vier Intervalle 2007–2009, 2013–2015, 2017–2019 und 2020–2022</i>	46
<i>Abbildung 30 Übersicht über den Verlauf der CIN 3 für alle betroffenen Frauen, prozentual nach Altersgruppen, während der vier Intervalle 2007–2009 (n = 499); 2013–2015 (n = 729); 2017–2019 (n = 675) und 2020–2022 (n = 908)</i>	47
<i>Abbildung 31 Anteil und Verlauf der CIN 3-Läsionen bei betroffenen Frauen ab 30 Jahren, nach Altersgruppen, für die vier Intervalle 2007–2009 (n = 499); 2013–2015 (n = 729); 2017–2019 (n = 675) und 2020–2022 (n = 908)</i>	48
<i>Abbildung 32 Anteil und Verlauf der CIN 3-Läsionen bei Frauen bis 29 Jahre, nach Altersgruppen, für die vier Intervalle 2007–2009 (n = 499); 2013–2015 (n = 729); 2017–2019 (n = 675) und 2020–2022 (n = 908)</i>	49

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1 Globale Verteilung und Prävalenz der häufigsten HPV-Typen bei Frauen ab 15 Jahren, mit und ohne Zervixläsion [47] .....</i>	<i>11</i>
<i>Tabelle 2 Globale Verteilung und Prävalenz der am zweit- und dritthäufigsten auftretenden HPV-Typen bei Frauen ab 15 Jahren, mit und ohne Zervixläsion [47] .....</i>	<i>12</i>
<i>Tabelle 3 Anteil der detektierten CIN 3-Läsionen in zytologischen Untersuchungen der Praxis Cölpin, erfasst für vier 3-Jahres-Intervalle zwischen 2007 und 2022 (n = 1.062.899) .....</i>	<i>45</i>

## Abkürzungsverzeichnis

ASCUS	atypical squamous cells of undetermined significance
CIN	zervikale intraepitheliale Neoplasie
CIN 1	zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad 1
CIN 2	zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad 2
CIN 3	zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad 3
DNA	Desoxyribonukleinsäure
g-Ais	gastrisches Adenocarcinoma in situ
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HPV-HR	Humanes Papillomavirus high-risk
HPV-LR	Humanes Papillomavirus low-risk
IARC	International Agency for Research on Cancer
InveST HPV	Interventionsstudie zur Steigerung der HPV-Impfquoten in Deutschland
Ko-Test	Kombinationsuntersuchung Zytologie und HPV Test
LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesion
MN III	Münchener Nomenklatur III, zytologische Klassifikation
oKFE-RL	organisierte Krebsfrüherkennungsrichtlinie
P-Ko-Test	Primärscreening Kombinationsuntersuchung Zytologie und HPV-Test
PRÄZIS	Prävention des Zervixkarzinoms und dessen Vorstufen bei Frauen im Saarland
RKI	Robert-Koch-Institut
SGB V	Sozialgesetzbuch Fünftes Buch
STIKO	Ständige Impfkommission
WHO	World Health Organization

## **Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Die Arbeit wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder in ähnlicher Form in einem anderen Verfahren zur Erlangung des Doktorgrades einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere an Eides statt, dass ich nach bestem Wissen die Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Die Bedeutung der eidesstattlichen Erklärung und die strafrechtlichen Folgen einer unrichtigen oder unvollständigen eidesstattlichen Erklärung sind mir bekannt.

Cölpin, den 02.03.2025

Birgit Pöschel

## **Lebenslauf**

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof Dr. K. J. Neis für die Überlassung des Themas, die Zurverfügungstellung seiner Rohdaten und das damit verbundene Vertrauen. Ebenso bedanke ich mich bei ihm für die Betreuung der Arbeit und die anregenden Diskussionen.

Ich bedanke mich bei den Mitarbeiterinnen der Praxis für Zytodiagnostik für jahrelange und gute im Screening geleistete Arbeit und ihr Engagement bei der Umstellung des Systems nach den Vorgaben der oKFE-RL und deren Umsetzung.

Bei meiner Familie und meinen Freunden und Freundinnen bedanke ich mich für die Unterstützung, das Verständnis und die Geduld während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit.