



Ärztlicher Leiter:

Dr. Chr. Börsch

Ärzte für Gynäkologie:

PD Dr. H. Ikenberg

Dr. A. Khaja

A. Bernhardt

Dr. I. Zeiser

Arzt für Laboratoriumsmedizin:

Dr. R. Jochem

Frankfurt am Main, 30.09.2016

Der neue G-BA Beschluss zum Zervixkarzinomscreening

Im März 2015 hatte der G-BA beschlossen, den Präventionsalgorithmus dahingehend zu ändern, dass Frauen ab 30 Jahren zwischen jährlicher Zytologie oder HPV-Testung alle 5 Jahre wählen können. Die Diskussion hierüber in den Berufsverbänden und in Ihren Reihen hatte sofort auf breiter Front eingesetzt, da die Befürchtung im Raum stand, dass dann die jährliche allgemeine Prävention nicht weiter wahrgenommen würde.

Nun hat der G-BA am 15. September 2016 seine Meinung geändert und sich entschieden, für Frauen ab 35 Jahren eine sogenannte Co-Testung einzuführen¹, bei der im Abstand von 3 Jahren eine konventionelle zytologische Untersuchung und zusätzlich ein HPV-Test durchgeführt wird. Wir halten dieses Modell für das Bessere. Es wird übrigens auch in dem jetzigen Entwurf explizit darauf hingewiesen, dass die jährliche sonstige Vorsorgeuntersuchung erhalten bleibt. Eine Einladung im Rahmen des noch zu organisierenden "organisierten Screenings" erhalten zwar nur Frauen von 20 bis 60 Jahren, aber die Co-Testung wird ohne Altersgrenze verfügbar sein. Dies ist in Anbetracht der unverändert hohen Inzidenz des Zervixkarzinoms bei nicht hysterektomierten Frauen >60 Jahren auch unbedingt notwendig.

Auch dieses Modell hat eine längere Vorlaufzeit. Der G-BA wird "thematische Teilbeschlüsse" fassen, die einzeln diskutiert werden. Der Beratungsprozess zu allen Teilbeschlüssen soll bis Ende 2017 abgeschlossen sein. Bis die Umstellung kommen kann, muss ein organisiertes Screening etabliert sein, es muss definiert sein, welche HPV-Tests zulässig sind und eine flächendeckende Versorgung mit Dysplasiesprechstunden sowie deren Vergütung muss gegeben sein. Es wäre überraschend, wenn vor diesem Hintergrund der Paradigmenwechsel vor 2019 erfolgen könnte.

Überraschend und wichtig ist, dass auch in dem neuen G-BA Beschluss die Bedeutung und Qualität des HPV-Tests anerkannt wird. Noch kürzlich war ja sogar in einer (auch im „Frauenarzt“ abgedruckten) Stellungnahme der DGGG² behauptet worden, dass „ca. ein Drittel der Zervixpathologien HPV-negativ sind“. Dies beruhte auf wenigen Publikationen von unzureichender Qualität bzw. mangelndem Follow-up^{3,4}.

Das haben P. Hillemanns, K.-U. Petry und H. Ikenberg nun in einer Stellungnahme richtig gestellt⁵. Man darf gespannt sein, ob der "Frauenarzt" sie veröffentlicht. Die Ergebnisse zahlreicher Arbeiten hoher methodischer Qualität zeigen, dass nur ganz wenige histologisch gesicherte CIN 3+ HPV-negativ sind. In einer finalen Aus-

.../2



wertung der ATHENA-Studie⁶ waren dies weniger als 2 %. Aus unseren eigenen Daten können wir dies bestätigen: nur 2,3 % der über 1.700 CIN 2+, bei denen ein HPV-Test weniger als 6 Monate zuvor durchgeführt worden war, waren HPV-negativ, praktisch keine negativ für p16/Ki-67⁷.

Es freut uns sehr, dass nun Zytologie und HPV nicht antagonistisch sondern synergistisch gesehen werden, wie wir es schon ja seit Jahrzehnten tun: Hans Ikenberg hat als enger Mitarbeiter von H. zur Hausen HPV-16 und -18 erstmals publiziert, Chr. Börsch schon in den 90er Jahren wohl als erster Zytologe in Deutschland den komplementären Einsatz des HPV-Tests in die Routine gebracht.

Für einen HPV-Nachweis ist es entscheidend, welcher Test eingesetzt wird. Niedrige analytische aber hohe klinische Sensitivität sind beim Screening von größter Bedeutung, um die Zahl der positiv Getesteten ohne relevante Läsion niedrig und so die Spezifität hoch zu halten. Der von uns verwendete cobas-Test entspricht diesen Anforderungen. Er ist einer der vier (von >150 bekannten) HPV-Tests, der auch eine FDA-Zulassung hat und damit den strengsten verfügbaren Kriterien genügt. Wichtig ist auch, dass Zytologie und HPV-Test (ebenso wie eine eventuell nötige weitere Abklärung) im gleichen Labor durchgeführt werden: Die Kenntnis des HPV-Befundes trägt wesentlich zur Erhöhung von Sensitivität UND Spezifität der Präventionsuntersuchung bei.

Erfreulicherweise haben wir ja mit den Biomarkern, insbesondere p16/Ki-67, eine gute Methode, diskrepante Befunde, also HPV-Positivitäten ohne höhergradige zytologische Befunde (<5 % >35 Jahre) und höhergradige Zytologie bei HPV-Negativität (selten) abzuklären, ohne dass die Patientin sich gleich in eine (de facto oft nicht erreichbare) Dysplasiesprechstunde begeben muss. Am besten funktioniert dies als Reflextestung aus dem Gefäß der Thinprep-Dünnschichtzytologie. Leider hat der G-BA diese Technik nicht als Standard gesetzt.

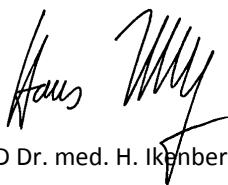
Vor diesem Hintergrund ergibt sich eine quasi offizielle Bestätigung der Wichtigkeit des HPV-Tests. Sie haben bereits bisher den HPV-Test bei zytologischen Auffälligkeiten, als Kontrolle nach Therapie oder im Rahmen Ihrer IGeL-Angebote als Ergänzung der Zytologie eingesetzt. Das sollten Sie im Interesse Ihrer Patientinnen auch weiter tun, denn der Erfolg ist beachtlich: Die Rate histologisch bestätigter höhergradiger Dysplasien nimmt in unserem Labor -unabhängig von eventuellen Zunahmen der Fallzahlen- seit Jahren kontinuierlich zu. Dies ist sicher wesentlich auf die Nutzung von HPV-Test und Biomarkern, aber auch den umfassenden Einsatz der Computerassistenten zurückzuführen. Auch die Chlamydientests tragen hierzu bei: Bei jeder HPV- oder Chlamydienpositivität in unserer Datenbank, ebenso wie bei zytologischen oder klinischen Auffälligkeiten, werden die aktuellen Abstriche ja doppelt gescreent. So erreichen wir eine deutlich höhere Effektivität unserer (vorgeschriebenen) Kontrolluntersuchungen im Vergleich mit einer Zufallsauswahl.

Insgesamt können Sie ganz gelassen sein, wie die Ausgestaltung dieser Vorgaben sich realisiert. Wenn es dann losgeht, vielleicht im Jahr 2019, ist dieses das Jahr 1, in dem die Frauen noch wie bisher zur Präventionsuntersuchung kommen. Die neue Realität mit 3-jährigem Intervall würde dann ab 2020 eintreten. Wenn Sie weitere Informationen wünschen, rufen Sie uns an oder melden Sie sich per e-mail. Gerne senden wir Ihnen die auf dem anhängenden Faxblatt aufgeführten Informationen und Publikationen zu.

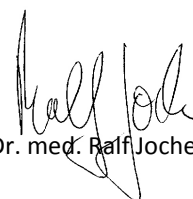
Mit freundlichen kollegialen Grüßen
Ihre



Dr. med. Chr. Börsch



PD Dr. med. H. Ikenberg



Dr. med. Ralf Jochem

Anlage

Referenzen und Faxanforderung

Antwortfax zurücksenden an: Fax-Nr.: 069 – 46 99 40 66

Bitte senden Sie mir folgende Übersichtsarbeiten zu

- als Papierkopie
 - in elektronischer Form an folgende E-Mail-Adresse
-
- ¹Beschluss über eine Änderung der Beauftragung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: zur Erstellung von Einladungsschreiben und Versicherteninformation zum Zervixkarzinomscreening.
https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2713/2016-09-15_Aenderung_Beauftragung-IQWiG_Einladung_Zervixkarzinom-Screening_vom-2015-03-19.pdf
Eckpunkte für ein organisiertes Früherkennungsprogramm für Gebärmutterhalskrebs
https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3986/2016-09-15_Aenderung_Beauftragung-IQWiG_Einladung_Zervixkarzinom-Screening_vom-2015-03-19_Eckpunkte.pdf
 - ²Mallmann P, Wagner U (Beckmann MW, Wallwiener D). Stellungnahme zur Änderung der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie (KFE-RL): Zervixkarzinom-Screening. Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). Frauenarzt 2016; 57: 720-721
 - ³Anderson LA, O'Rorke MA, Wilson R. et al. HPV prevalence and type-distribution in cervical cancer and premalignant lesions of the cervix: A population-based study from Northern Ireland. J Med Virol. 2016; 88: 1262-1270. doi: 10.1002/jmv.24447. Epub 2016 Jan 5
 - ⁴Hammer A, Mejlgaard E, Gravitt P et al. HPV genotype distribution in older Danish women undergoing surgery due to cervical cancer. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015; 94: 1262-1268. doi: 10.1111/aogs.12731. Epub 2015 Sep 12
 - ⁵Hillemanns P, Ikenberg H; Petry K.-U., Gegendarstellung zur Stellungnahme Wagner und Mallmann: Irreführende Stellungnahme zur Krebsfrüherkennungs-Richtlinie. Eingereicht Frauenarzt 2016
 - ⁶Petry KU, Cox JT, Johnson K et al. Evaluating HPV-negative CIN2+ in the ATHENA trial. Int J Cancer. 2016; 138: 2932-2939. doi: 10.1002/ijc.30032. Epub 2016 Mar 2
 - ⁷Ikenberg H, Börsch C, Bernhardt A et al. HPV and p16/Ki-67 biomarker testing in routine: correlation with histology. Abstract HPV 2017, 31st International Papillomavirus Conference

Datum

Unterschrift

Stempel