



**Ärztlicher Leiter:**

Dr. Chr. Börsch

**Ärzte für Gynäkologie:**

PD Dr. H. Ikenberg

Dr. A. Xhaja

A. Bernhardt

Dr. I. Zeiser

**Arzt für Laboratoriumsmedizin:**

Dr. R. Jochem

Frankfurt am Main, 14.02.2020

**AKTUALISIERTE INFORMATIONEN**

**zur Prävention des Zervixkarzinoms ab 01.01.2020**

Nun arbeiten Sie und wir schon mehr als vier Wochen mit der Vorsorgeuntersuchung nach der **Neuordnung der Prävention des Zervixkarzinoms**. Dabei haben sich zahlreiche Fragen ergeben. Noch nicht auf alle gibt es eindeutige bzw. abschließende Antworten. Wir versuchen, Ihnen in diesem Rundschreiben möglichst viele davon möglichst präzise zu beantworten. Bitte haben Sie Verständnis dafür, dass es hier sicher noch weitere Diskussionen und Änderungen geben wird. Mit diesem Rundschreiben erhalten Sie eine tabellarische Kurzfassung der wichtigsten Punkte. Diese sollte auch dem Praxisteam die Arbeit erleichtern.

Jede Frau ab 35 Jahren, die erstmals nach dem 01.01.2020 zur Vorsorgeuntersuchung kommt, hat Anspruch auf eine Co-Testung HPV/Zytologie. **Ihre Vorsorgeleistung wird hier nur noch honoriert, wenn Sie einen Abstrich für Zytologie und HPV-Nachweis entnommen haben. Dies gilt auch, wenn die Frau noch kein Infoschreiben ihrer GKV erhalten hat.** Falls sie die HPV-Testung verweigert, kann die Vorsorge (wie im Jahr 2 und 3) mit der EBM-Ziffer 01760 abgerechnet werden. Die Dokumentationsverpflichtung wird hingegen auf unbestimmte Zeit (wahrscheinlich für ein Jahr) ausgesetzt, bis entsprechende Möglichkeiten in die Praxissoftwares integriert sind.

Seit dem 12.12.2019 ist nun auch die Honorierung der neuen oder geänderten Leistungsziffern durch den Bewertungsausschuss bekannt. So ist ab 01.01.2020 das Entnahmematerial wieder in der Zytologieziffer enthalten, welches wir Ihnen damit nicht mehr in Rechnung stellen müssen. Leider haben sich v.a. im Bereich der Biomarker auch negative Veränderungen ergeben. Dazu unten mehr.

Wir haben uns bei CytoMol ja (obwohl es dafür nun sicher keine zusätzliche Vergütung geben wird) entschlossen, **alle Zytologien bei der Co-Testung ab 35 Jahren und bei Anforderung von HPV-Testungen in der Abklärungsdiagnostik (sowohl der Präventionsuntersuchung als auch im kurativen Bereich) mit ThinPrep®** und Computerassistenz anzubieten. Die Rhein-Saar-Studie hat gezeigt, dass so eine über dreimal höhere Sensitivität für klinisch relevante Dysplasien (CIN 3+) erreicht wird als mit konventioneller Zytologie. Eine Auswertung unserer eigenen Daten über mehr als 10 Jahre bestätigt dies. Bei der Screeninguntersuchung von 20 - 34 Jahren und der kurativen Zytologie bleibt es beim konventionellen Abstrich.

Neben der höheren Sensitivität bei unverminderter Spezifität hat dies zwei weitere Vorteile. Zum einen gibt es für die Praxis nur einen Abstrich ohne Verwechslungsmöglichkeit und ohne durch Blut kompromittierte Präparate (falls HPV zuerst abgenommen würde). Zum anderen können aus dem Gefäß der LBC (Liquid Based Cytology = ThinPrep®) ohne weitere Einbestellung der Frau Biomarker

bestimmt werden. Dies wird durch die fehlende Honorierung nun deutlich erschwert. Deren Einsatz wird aber wesentlich sein, um die Zahl von Kolposkopien zu reduzieren, die sonst wohl nur schwer zu bewältigen wäre. Wir haben übrigens mit der Herstellerfirma eine Rücknahme aller Plastikgefäße zum fachgerechten Recycling vereinbart.

**Bitte achten Sie aber sorgfältig darauf, dass ThinPrep® bei GKV-Versicherten NUR in Verbindung mit der HPV-Testung möglich ist.**

Wichtig ist es übrigens, das besenartige Instrument gründlich etwa 10x gegen die Wand und den Boden des ThinPrep®-Gefäßes zu stoßen/schlagen, dann noch ein kurzer Blick, ob nichts mehr „dranhängt“ bevor Sie das Instrument wegwerfen. Falls Sie nicht in den CK kommen, bitte ein zarter Versuch mit einem klassischen Bürstchen. Hier NICHT DREHEN, sonst kommen nicht mehr Zellen, aber viel mehr Blut rein. Der HPV-Test ist relativ unempfindlich dagegen, aber auch LBC ist ein morphologisches Verfahren und zu viel Blut kann die Poren des Präparationsfilters zusetzen. Wenn der CK nicht gut abgestrichen werden kann, ist es auch nicht so schlimm. Schon vor über 20 Jahren wurde in Studien nachgewiesen, dass die Präsenz von CK-Zellen kein so wichtiges Kriterium für die Vollständigkeit eines Abstrichs ist, wie früher angenommen. Keine Zyto-Nomenklatur fordert noch eine Wiederholung, falls sie fehlen. Zudem ist HPV hier eine wesentliche Hilfe. Denn die winzigen molekularen Bruchstücke der HPV-DNA kommen in den meisten Fällen, in denen Zellen es nicht schaffen, doch durch den CK. Zudem gibt es eine interne Kontrolle für ausreichendes Material durch Amplifikation eines Globingens. Ein negativer HPV-Test gibt hier also zusätzliche Sicherheit. Eine Anleitung zur Abstrichentnahme für Thin-Prep® kann mit dem angehängten Formular angefordert werden.

Die **Abklärungsalgorithmen** des G-BA basieren auf einer unrealistischen Verfügbarkeit von zertifizierten Dysplasiesprechstunden und einer unrealistischen Annahme der Bereitschaft von Frauen, nach auffälligen Befunden auf solch einen Termin zu warten und dorthin zu gehen. Eine Modellrechnung kommt zu dem Schluss, dass auf jede bestehende Dysplasiesprechstunde mehr als 5000 Kolposkopien pro Jahr zukämen.... Der G-BA-Beschluss sagt zwar einerseits: „Die Abklärung auffälliger Befunde aus dem Primärscreening soll nach den folgenden Algorithmen durchgeführt werden“. Er sagt aber auch: „In medizinisch begründeten Ausnahmefällen kann von den Abklärungsalgorithmen abgewichen werden“. Auf der 25. Münchner Fortbildungstagung für Klinische Zytologie Ende November 2019 meinte die Vertreterin der KBV, Dr. Titze dazu: „Die Ausnahme wird wohl die Regel werden“. In diesem Sinne hat auch der Bewertungsausschuss die Abklärung mit Biomarkern als fakultativen Leistungsbestandteil (allerdings ohne jede Vergütung) in die Präventionsuntersuchungen aufgenommen, nachdem sie im G-BA-Entscheid nicht einmal erwähnt wurde.

Wir machen Ihnen in unseren Befunden gegenwärtig einen Vorschlag, welcher weitgehend der aktuellen **DGGG-S3-LL „Prävention des Zervixkarzinoms“** entspricht und damit dem im streng regulierten formellen Meinungsbildungsprozess erarbeiteten Stand der wissenschaftlichen Datenlage. Andererseits trägt er der gerade zur Abklärung grenzwertiger und niedriggradiger Auffälligkeiten praktisch nicht vorhandenen Verfügbarkeit von zertifizierten Dysplasiesprechstunden Rechnung. Entsprechende Flussdiagramme liegen diesem Schreiben bei.

Besondere Bedeutung sollte dabei den **Biomarkern** zukommen. Hier ist **p16/Ki-67 (CINtec® PLUS) als Progressionsmarker** gegenwärtig am breitesten datenbasiert. Dieser Biomarker wird in der S3-LL empfohlen. Er hat kürzlich eine große FDA-Studie positiv bestanden und wird demnächst Standard der Abklärung in den USA werden, wo die Co-Testung HPV/Zytologie ja schon lange Routine ist. Daneben ist der Nachweis des **HPV-Hüllproteins L1** ein guter Indikator für die **Regressionsfähigkeit** einer Läsion. Da der Bewertungsausschuss bedauerlicherweise für Biomarker keine Honorierung angesetzt

hat, ist es gegenwärtig im GKV-Bereich nicht einfach möglich, diese in der bisher üblichen und sehr sinnvollen Weise auch als Reflextest einzusetzen. Es wird stattdessen notwendig sein, entsprechend der Empfehlung durch uns und v.a. Ihrer klinischen Entscheidung die zytologische Abklärungsdiagnostik in der Regel mit nochmaliger HPV-Testung aus dem ThinPrep®-Gefäß) durchzuführen. In den Fällen, in welchen eine Markerdiagnostik von entscheidender Bedeutung ist, werden wir diese dann auch ohne Honorierung als Reflextest aus dem ThinPrep®-Gefäß machen. Eine Alternative kann es sein, p16/Ki-67 und HPV-L1 im Rahmen einer kurativen Zytologie einzusetzen.

Ein Punkt, der ebenfalls kontrovers gesehen wird, ist die **Abklärung von zytologischen Auffälligkeiten bei Frauen unter 30 Jahren**. Nach allen internationalen und auch der deutschen S3-LL ist hier (anders als im Screening) eine HPV-Testung oft sinnvoll. Gerade bei Pap II-p wird diese in der Mehrzahl negativ sein und damit keine weitere Abklärung notwendig. Trotzdem ist sie im G-BA-Algorithmus nicht vorgesehen. Es ist aber natürlich möglich, sie als kurative Untersuchung durchzuführen, am besten nach der primären Abklärungszytologie bei der dann nächsten Untersuchung verbunden mit einer kurativen Zytologie (da HPV-Test, diese als ThinPrep®). Falls diese folgende Untersuchung bereits wieder die in dieser Altersgruppe jährliche Zytologie ist, kann auch hier ein ThinPrep®-Gefäß für den (kurativen) HPV-Test genutzt werden. Hierfür benötigen wir dann zusätzlich Muster 10 als Schein. So wird es auch im EBM und in den FAQs der KBV dargestellt.

Für erhebliche Irritation sorgt die Vorgabe der KBV, **nach HE** bei der Vorsorgeuntersuchung keine Zytologie und auch keinen HPV-Test durchzuführen. Es wird bei vielen Frauen auf wenig Verständnis stoßen, dass eine bisher regelmäßig durchgeführte Untersuchung nun nicht mehr Teil der Vorsorge sein soll. Zumindest sollte, wie in internationalen LL gefordert, zuvor mehrmals ein unauffälliger zytologischer Befund und ein negativer HPV-Test vorliegen. Selbstverständlich ist **bei Auffälligkeiten** wie Granulation, Leukoplakie oder Erosion eine kurative Zytologie gegebenenfalls auch mit HPV-Test (Muster 10), indiziert. Ansonsten wird die Zytologie hier wohl eine häufig gewählte IGeL werden. Und natürlich wird es erforderlich sein, **im Z. n. Therapie von CIN und Zervixkarzinom, aber auch nach nicht abgeklärten zytologischen Auffälligkeiten** mindestens dreimal mit Zytologie und HPV-Test (Muster 10) zu untersuchen. Diese kurative Indikation ist explizit im EBM so aufgeführt, übrigens ohne die Angabe eines limitierenden Zeitintervalls zum Vorbefund. Das Vaginalkarzinom ist zwar relativ selten, aber nach CIN 15x häufiger als bei Frauen ohne entsprechende Anamnese und es ist in den meisten Fällen HPV-positiv.

Es wurde in jüngster Zeit viel darüber spekuliert, wie viele Frauen im Jahr zwei und drei des neuen Algorithmus ab 35 wohl eine **Zytologie als IGeL** wünschen werden und wie man sie dazu bewegen kann, dies zu tun. Es ist aufgrund einer sehr breiten Datenlage wenig sinnvoll, bei unauffälliger Zytologie und negativem HPV-Test im Intervall eine zusätzliche zytologische Untersuchung durchzuführen. Es gibt keine Entstehung eines Zervixkarzinoms in wenigen Jahren. U.a. die großen Studien zur HPV-Impfung haben dies bewiesen. Es erscheint daher sinnvoller, in den Jahren zwei und drei Leistungen wie die Vaginal- oder Mammasonografie anzubieten. Falls eine Frau trotzdem hier eine zytologische Untersuchung wünscht, kann diese natürlich als **IGeL** oder im Rahmen der Kontrazeption durchgeführt werden. Den Preis für die konventionelle Zytologie (mit Computerassistenz) haben wir hier auf 13,64 Euro herabgesetzt. Das ist der niedrigste Betrag, den die GOÄ, welche hier auch gilt, gestattet. ThinPrep® mit Computerassistenz kostet als IGeL nur 25,- Euro.

Die Möglichkeit, im Rahmen der Kontrazeption einen Abstrich zu entnehmen, für dessen Abnahme Sie eine Vergütung (01825) erhalten, bleibt bestehen.

„**Pseudo-Privatversicherungen**“ wie etwa bei Post-B oder BBK, bieten nach deren Geschäftsbedingungen Vorsorge in dem Umfang der GKV. Die Post-B hat dies bereits auf ihrer Website

für HPV ab 35 alle 3 Jahre so angegeben Bei anderen Basistarifen sollte die Patientin sicherheitshalber bei ihrer KK nachfragen oder auf deren Website nachsehen. **Bei Voll-Privatversicherten ändert sich nichts.** Der G-BA und die KBV haben hier schlicht keine Richtlinienkompetenz. Hier sollte die Zytologie jährlich mit ThinPrep® durchgeführt und ab dem 30. Lebensjahr mindestens alle 3 Jahre durch den HPV-Screeningtest ergänzt werden.

**Wir sind sicher, dass wir trotz mancher Schwierigkeiten in der Anfangsphase, zusammen mit Ihnen durch die Co-Testung und dem bestvalidierten Dünnschichtzytologieverfahren mit Computerassistenz für unsere Patientinnen eine erhebliche Verbesserung erreichen werden:** In der Rhein-Saar-Studie konnte an 21.000 Frauen in der Routinevorsorge gezeigt werden, dass diese Technik der Zytologie zu 3,6x mehr histologisch bestätigten CIN-2+ führte. Die Auswertung unserer eigenen Daten über 12 Jahre bestätigte dies im Hinblick auf hochgradige zytologische Befunde im gleichen Maß. Dabei waren 97 % der histologisch bestätigten CIN 2+ -Läsionen im cobas®-Test HPV-HR-positiv und von den sehr wenigen HPV-Negativen wiederum 95 % p16/Ki-67-positiv. Durch die Anwendung der richtigen Tests in der richtigen Sequenz ist hier also eine fast 100 %-ige Sicherheit zu erreichen.

Und denken Sie bitte dran: **Unsere Empfehlungen** in den zytologischen Befunden sind Ratschläge, die versuchen, der gegebenen Situation möglichst gut zu entsprechen. Sie beziehen nicht nur den zytologischen Befund und den HPV-Status mit ein, sondern auch die Anamnese und das Alter der Frau, aber auch die Versorgungssituation. Hier im Moment besonders aktuell die weitgehend unzureichende Versorgung mit zertifizierter Expertenkolposkopie, die einmal als Endstrecke des Abklärungsalgorithmus gedacht war, und die schwierige Verfügbarkeit der wichtigen Biomarker (s.o.). Sie sind völlig frei, ob und inwieweit Sie diesen unseren Empfehlungen folgen. Selbst S3-LL sind ja (von hohen Gerichtsinstanzen bestätigt) nur Handlungskorridore und auch die G-BA-Algorithmen enthalten eine Öffnungsklausel, die wohl intensiv genutzt werden wird.

Wir freuen wir uns, wenn Sie sich mit Ihren Fragen und Ansichten auch weiterhin an uns wenden! Wenn unsere Mitarbeiter/innen im Moment auch manchmal an ihre Grenzen kommen, sind wir immer für Sie da. Bitte formulieren Sie **Fragen and Anregungen** auch auf dem anhängenden Blatt und lassen Sie uns diese per Fax oder direkt per email zukommen.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen

Dr. Christoph Börsch

PD Dr. Hans Ikenberg

Dr. Ralf Jochem

Anlagen

**MVZ für Zytologie und Molekularbiologie**

**Berner Str. 76**

**60437 Frankfurt am Main**

**E-mail: [labor@cytomol.de](mailto:labor@cytomol.de)**

**Tel.: 069 – 46 10 50**

**Fax: 069 – 95 09 58 24**

Bitte geben Sie uns weitere Informationen:

Telefonisch: \_\_\_\_\_

Schriftlich: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

E-Mail: \_\_\_\_\_

Anleitung Probenentnahme Thin-Prep®:

Hier ist Platz für Ihre Fragen und Anregungen:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Anschrift:

Nachname, Vorname: \_\_\_\_\_

Straße, Hausnr.: \_\_\_\_\_

PLZ, Ort: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_