

Die neue deutsche Welle

HPV-Testung in der Früherkennung des Zervixkarzinoms



Die Diagnostiklabore sind für die kommende Testwelle deutlich besser vorbereitet – zum Beispiel durch neu eingestelltes Personal.

Seit 2020 haben Frauen ab einem Alter von 35 Jahren alle drei Jahre das Recht auf ein kombiniertes Screening aus Zellabstrich und Testung auf Humane Papillomviren (HPV). Diese Neuerung hat zu einer immensen Erhöhung des Probenaufkommens in der Molekulardiagnostik geführt. Drei Jahre sind seither vergangen – ein erneuter Anstieg der HPV-Testungen in diesem Jahr wird von den Labordienstleistern bereits seit den ersten Januarwochen wahrgenommen.

Im Januar 2020 wurde im Rahmen des gesetzlichen Früherkennungsprogramms Gebärmutterhalskrebs auf der Grundlage der Richtlinie für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme (oKFE-RL) die Co-Testung im Gebärmutterhalskrebs-Screening eingeführt. Seither haben gesetzlich versicherte Frauen ab 35 Jahren alle drei Jahre Anspruch auf ein kombiniertes Screening aus zytologischer Untersuchung und HPV-Nachweis.¹

Aus der Pandemie gelernt

Viele molekularbiologisch tätige Diagnostiklabore hatten 2020 daher nicht nur eine unvorhersehbare Menge an Corona-Testungen zu bewältigen. Bereits einige Monate, bevor diese auf sie zukam, rollte eine große Welle an HPV-Tests an. „Wir hatten im ersten Jahr der Co-Testung zigtausende HPV-Proben abzuarbeiten, insgesamt waren es fünf- bis zehnmal so viele Proben wie die Jahre davor“, erinnert sich Dr. Peter Gohl,

Kombiniertes Gebärmutterhalskrebs-Screening

Das alleinige Pap-Screening in der Zervixkarzinom-Vorsorge führt in vielen Fällen zu Fehleinschätzungen, da die krankhaften Veränderungen übersehen oder Patientinnen übertherapiert werden. Mehr Aussagekraft hat die Co-Testung. Dabei wird das Pap-Screening mit dem Nukleinsäurenachweis von 14 Hochrisiko HPV (cobas® HPV Test) – das sind qualitative *In-vitro*-Assays zum PCR-basierten Nachweis der DNA (HPV) in Patientenproben – kombiniert.

CINtec PLUS liefert ergänzende Informationen

Bei Frauen mit einem positiven Ergebnis für die sogenannten Hochrisiko-HPV-Typen oder bei einem grenzwertigen oder geringgradigen Pap-Befund kann im nächsten Schritt der Biomarker-basierte Test CINtec® PLUS zur weiteren Abklärung von Krebsvorstufen eingesetzt werden. Er dient durch die gleichzeitige qualitative Bestimmung der p16INK4a- und Ki-67-Proteine als Hilfe bei der Identifizierung von Frauen mit hochgradigen zervikalen intraepithelialen Läsionen und/oder Läsionen mit einem geringen Regressionspotential.

Leiter der Molekularbiologie Bioscientia. Der Laborverbund bietet eine Vielzahl labordiagnostischer Dienstleistungen aus einer Hand an, einschließlich Genetik und Infektionsprävention. „Mit einem solchen Zuwachs hatten wir nicht gerechnet. Apparativ und auch personell stellte der Zuwachs zunächst eine gewisse Herausforderung dar. Wir haben unter anderem deshalb und wegen der etwas später ankommenden SARS-CoV-2-Testwelle zahlreiche neue Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter eingestellt und außerdem unsere Geräteausstattung deutlich aufgestockt. Damit konnten wir das große Probenaufkommen bewältigen.“

In den beiden Folgejahren sank die Zahl an HPV-Tests zunächst wieder. Doch wegen des Dreijahresrhythmus des Früherkennungsprogrammes sieht Gohl für das Jahr 2023 eine zweite große Welle kommen. „Wir bemerken bereits seit den ersten Januarwochen, dass die Zahl der HPV-Testungen wieder deutlich ansteigt. Doch sind wir diesmal – nicht zuletzt infolge der Pandemie – gut gewappnet. Wir haben deutlich mehr Personal als 2020, das wir nun zum Bearbei-

ten der HPV-Proben kurzfristig bereitstellen können, und ausreichend Geräte und Verbrauchsmaterialien, so dass wir dem erneuten Anstieg gelassen entgegensehen.“

Breiter aufgestellt

Auch das nordrhein-westfälische Zentrum CBT, das an sechs Standorten des Landes lokalisiert ist, hat sich frühzeitig auf die HPV-Testwelle vorbereitet. Das medizinische Versorgungszentrum war ursprünglich auf Blutgerinnungsstörungen und Transfusionsmedizin spezialisiert. Heute bietet es eine große Bandbreite medizinischer Versorgungsleistungen an – von der Information der Patient:innen über eine umfassende Diagnostik bis hin zur Therapie und Nachsorge.

„Mit dem Zukauf des Instituts für Zytopathologie (CLB) in Bonn, sowie einer gynäkologischen Facharztpraxis haben wir unser Leistungsspektrum zum 01. Januar 2023 deutlich erweitert. So bieten wir nun auf dem **cobas**[®] 6800 HPV-Testungen an,“ so Dr. André Körner Leiter der Kommunikation im CBT. „Die HPV-Typisierung zusammen mit der zytologischen Krebsfrüherkennungs-

untersuchung, der Abklärungskolposkopie und der Histologie in unserem Haus umfasst nun das gesamte Spektrum zur Prävention des Zervixkarzinoms.“

Labore sind gewappnet

Die neue deutsche Welle an HPV-Testungen trifft molekular diagnostisch tätige Labor-dienstleister also nicht unvorbereitet. Viele haben sich in den letzten Jahren deutlich agiler aufgestellt – maßgeblich dazu beigetragen hat die Pandemie, die den Laboren eine große Flexibilität bei der Bewältigung der Proben abverlangt hat – eine Flexibilität, von der sie nun profitieren. ♦

Literatur

- 1 KBV-Website. Früherkennung Gebärmutterhalskrebs. Online verfügbar unter: www.kbv.de/html/43282.php



Dr. Elke Matuschek
Kompass Gesundheitskommunikation
69469 Weinheim
06201 8716568
e.matuschek@kompass-pr.de

Wie sinnvoll ist der Biomarker-Test bei auffälligem Screening-Befund?

Ein Interview mit Priv.-Doz. Dr. med. Hans Ikenberg



Priv.-Doz. Dr. med. Hans Ikenberg
Facharzt für Gynäkologie und Geburtshilfe
Stellv. Geschäftsführer, Gesellschafter
MVZ für Zytologie und Molekularbiologie
Frankfurt GbR (CytoMol)
Hans.Ikenberg@cytomol.de

Mit der nun erneut auf uns zukommenden Welle an HPV-Testungen wird die Zahl der positiven HPV-Nachweise und damit auch die Anzahl der Abklärungskolposkopien steigen. Der aktuelle G-BA-Algorithmus zur Abklärung von Auffälligkeiten bei der Co-Testung sieht bereits bei geringen Auffälligkeiten wie 2x HPV-pos. (auch non 16/18) oder Pap II-p/g und HPV-pos. eine kolposkopische Abklärung vor. Es zeigt sich aber mittlerweile, dass dieses Vorgehen zu einem drei- bis vierfachen Anstieg an vermeidbaren Eingriffen führt. Vermeidbar, da bei vielen der betroffenen Frauen keine oder lediglich eine geringgradige histologische Veränderung vorliegt und somit kein Eingriff notwendig wäre.

Ein Plus an Sicherheit bei der Abklärung bietet der zusätzliche Einsatz des CINtec PLUS

Zytologie-Tests. Er ist in der Lage, HPV-Infektionen, die zu Krebs führen können, von Infektionen, die keinen Krebs verursachen, zu unterscheiden.

Der CINtec PLUS Zytologie-Test ist ein immunzytochemischer Assay, der die Biomarker p16INK4a- und Ki-67 zuverlässig nachweist und damit ein effektives Patientenmanagement ermöglicht. Wir sprachen mit Priv.-Doz. Dr. med. Hans Ikenberg, Stellvertretender Geschäftsführer des Medizinischen Versorgungszentrums CytoMol, Frankfurt, über seine Erfahrungen mit CINtec PLUS.

Herr Dr. Ikenberg, inwiefern kann CINtec PLUS den Pap-Test und den HPV-Test in der Gebärmutterhalskrebsvorsorge ergänzen?

Ein Biomarker-Test nach positivem HPV-Befund würde wesentlich zur Reduzierung der Belastung von Frauen und Dysplasiesprechstunden beitragen.

Der Biomarker-Test ist die ideale Ergänzung bei einmaliger (HPV-16/18) oder zweimaliger (non 16/18) HPV-HR-Positivität und bei Pap-II-p/g (HPV-HR-pos) oder Pap-III D1 (HPV-pos oder-neg). Dazu liegen umfangreiche Daten aus den beiden prospektiven Studien PALMS und IMPACT vor. Bereits die deutsche S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms von 2018 hat einen solchen Einsatz empfohlen. Bisher gibt es keine vergleichbaren Daten zu den – durchaus ebenfalls vielversprechenden – methylierungsbasierten Prognosemarkern.

Welche Erfahrungen haben Sie mit dem CINTtec PLUS Test gemacht?

Wir haben seit der Markteinführung des CINTtec PLUS Tests vor etwa 10 Jahren umfassende Erfahrungen in der Routineanwendung gesammelt. In der Bewertung vieler Standardsituationen ist der Test für uns eine ganz wesentliche Hilfe. Bei Frauen mit grenzwertigen und niedriggradigen zytologischen und HPV-Befunden trägt er entscheidend dazu bei, dass wir uns auf diejenigen fokussieren, bei denen eine Abklärung zeitnah sinnvoll ist. Frauen, bei denen noch keine weitere Abklärung notwendig ist, werden keinem unnötigen Stress und Zeitaufwand ausgesetzt, und die Dysplasiesprechstunden werden entlastet.

Seit dem 1. Januar 2023 gibt es zusätzliche GOPs für die gynäkologische Zytologie. Welche Änderungen stehen damit für CINTtec Plus an?



shutterstock/Antonio Guillem

Wir hatten gehofft, dass mit den neuen GOPs nun auch Zytologen den Biomarker-Test im GKV-Bereich abrechnen können – so wie es bei den Pathologen der Fall ist. Doch leider wurden die Abrechnungsmöglichkeiten für Marker nicht erweitert, sondern eher eingeschränkt. Die Durchführung des Biomarker-Tests ist auch nach den kürzlich angepassten Abrechnungsregelungen weder in der Abklärungsdiagnostik noch im kurativen Ansatz kosteneffizient. Was in den USA längst zum Standard geworden ist – der Biomarkertest bei grenzwertigen und niedriggradigen Befunden direkt aus dem Gefäß der Dünnschichtzytologie, aus dem bereits der HPV-Test durchgeführt wurde – wird in Deutschland nach wie vor nicht honoriert. Dabei würde dieser Reflex-test, der maximal in wenigen Prozent der Screeningfälle notwendig wäre, wesentlich zur Reduzierung der Belastung von Frauen und Dysplasiesprechstunden beitragen.

Denken Sie, dass es bald zu einer Anpassung der G-BA-Empfehlungen und der Honorierungsbewertung kommen könnte?

Ja, die Hoffnung habe ich. Bei einem Treffen führender Kolposkopiker, Zytologen und Epidemiologen, das kürzlich stattgefunden hat, kam der Bedarf eines abrechenbaren Markers erneut sehr klar zum Ausdruck. Seit der Einführung der Co-Testung im Jahr 2020

gab es bereits einige andere Anpassungen in den Abrechnungsmöglichkeiten, so dass eine gewisse Chance besteht, dass auch in diesem Fall eine Nachbesserung möglich ist.

Die aktuelle S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ besagt, dass bei HPV-positiven Befunden in der Co-Testung bis zu Pap-II-p/g der Einsatz von p16-/Ki-67-Immunzytochemie empfohlen werden kann. Ich gehe davon aus, dass die nächste Version der Leitlinie der p16- und Ki67-Immunzytochemie keine „kann“-Empfehlung mehr gibt, sondern vielmehr eine „soll“-Empfehlung. Auch das könnte Einfluss auf den G-BA haben.

Was raten Sie Frauen mit auffälligem HPV- oder PAP-Befund?

Sie sollten den Empfehlungen ihrer Frauenärztin/ihrer Frauenarztes vertrauen. Und sie sollten wissen, dass ein positiver HPV-Befund nicht die Infektion mit einem „Krebs-Virus“ bedeutet. HPV ist zunächst einmal nur ein Risikomarker, der einer weiteren Abklärung bedarf. Die Abklärung nach dem G-BA-Algorithmus kann sinnvoll und zielführend sein, insbesondere wenn eine erfahrene Dysplasie-Sprechstunde unkompliziert und zeitnah erreichbar ist. Man sollte aber auch die Möglichkeit der intermediären Abklärung mit Biomarkern in Erwägung ziehen. ♦

Herausgeber

Roche Diagnostics Deutschland GmbH
Geschäftsführer Christian Paetzke
Sandhofer Straße 116, 68305 Mannheim
Registergericht AG Mannheim HRB 708167
USt.Nr. DE268638091

V.i.S.d.P. (Chefredaktion)

Maren Schulz, Leitung Kommunikation,
Roche Diagnostics Deutschland GmbH

Redaktion

Dr. Elke Matuschek,
Kompass Gesundheitskommunikation
Satz und Gestaltung
Melanie Welk,
dabo design – Büro für visuelle Kommunikation