



Welche Anforderungen müssen an einen HPV Test gestellt werden, der in der Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses nach den neuesten Richtlinien des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) eingesetzt werden kann?

„Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ist das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung der Ärztinnen und Ärzte, Zahnärztinnen und Zahnärzte, Psychotherapeutinnen und Psychotherapeuten, Krankenhäuser und Krankenkassen in Deutschland. Er bestimmt in Form von Richtlinien den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Rechtsgrundlage für die Arbeit des G-BA ist das Fünfte Buch des Sozialgesetzbuches (SGB V).

Seit 1971 haben gesetzlich krankenversicherte Frauen ab einem Alter von 20 Jahren die Möglichkeit, jährlich eine Früherkennungsuntersuchung auf Gebärmutterhalskrebs wahrzunehmen. Die Untersuchung wird mittels Pap-Test (Papanicolaou-Abstrich, Zellastrich vom Gebärmuttermund) durchgeführt (Krebsfrüherkennungs-Richtlinien [KFE-RL]).

Mit dem Krebsfrüherkennungs- und Registergesetz von 2013 hat der Gesetzgeber den G-BA damit beauftragt, das bislang opportunistische Zervixkarzinom-Screening in ein organisiertes Screening zu überführen. Dies beinhaltet die Einführung eines Einladungswesens, die Bereitstellung verbesserter Informationen für die anspruchsberechtigten Versicherten, den Ausbau der Qualitätssicherung sowie eine Erfolgskontrolle und einen Abgleich der Daten von Krebsregistern mit Daten nach § 299 SGB V.“

Der G-BA hat im September 2016 seine neuen Eckpunkte für das zukünftige Zervixkarzinom-Screening publiziert. „Frauen ab dem Alter von 35 Jahren soll statt der derzeitigen jährlichen zytologischen Untersuchung alle drei Jahre eine Kombinationsuntersuchung – bestehend aus einem Test auf genitale Infektionen mit humanen Papillomaviren (HPV) und einer zytologischen Untersuchung – angeboten werden. Frauen im Alter zwischen 20 und 35 Jahren haben weiterhin Anspruch auf eine jährliche zytologische Untersuchung...“ (https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3986/2016-09-15_Aenderung_Beauftragung-IQWiG_Einladung_Zervixkarzinom-Screening_vom-2015-03-19_Eckpunkte.pdf).

Der zuständige Unterausschuss „Methoden Bewertung“ im G-BA hat jedoch noch keine Qualitäts- und Eignungskriterien für den HPV Test, welcher zusätzlich zur Zytologie für Frauen ab 35 Jahren in einem Intervall von 3 Jahren angeboten werden soll, benannt. Da dieses Thema in den Bereich Qualitätssicherung in der virologischen Diagnostik fällt, fühlt sich die „Gesellschaft für Virologie“ (GfV) zu einer diesbezüglichen Stellungnahme verpflichtet.

Weltweit sind mehr als 150 kommerzielle Testverfahren zum Nachweis von HPV im Zervikalabstrich derzeit verfügbar, die sich im allgemeinen Testprinzip, dem Nachweis von HPV DNA oder RNA und dem Bereich des viralen Genoms, welcher nachgewiesen wird, stark unterscheiden (Vaccine 2012; 20; Poljak et al.). Während manche Testverfahren sich darauf beschränken die von der WHO als karzinogen für den Menschen klassifizierten so genannten Hochrisiko HPV Typen als Gruppe nachzuweisen, gibt es auch mehrere Testverfahren die gleichzeitig den Nachweis der beiden HPV Typen 16 und 18, welche das höchste Risikopotenzial beinhalten, leisten. Daneben existieren

zahlreiche Testverfahren, die mit verschiedensten Methoden die Genotypisierung von unterschiedlichen HPV Typen, zum Teil einschließlich der so genannten Hochrisiko HPV Typen, durchführen. Lediglich ein Verfahren ist in der Lage, die virale Aktivität durch den Nachweis der Transkripte für die viralen Onkogene E6 und E7 für alle HochrisikoTypen als Gruppen-Test nachzuweisen.

Beim Nachweis viraler DNA oder viraler RNA von HPV ist zu berücksichtigen, dass die Nachweisgrenze, ab der ein Test ein positives Ergebnis liefert, nicht vor allem durch die analytische Sensitivität des Testverfahrens determiniert wird, sondern durch klinische Studien in welchem ein optimales Verhältnis der klinischen Sensitivität zur klinischen Spezifität den „Cut-Off“ für ein positives Testergebnis bestimmt. Somit sind sämtliche PCR-basierten Testverfahren, die auf maximale Sensitivität ausgerichtet sind, nicht für den Einsatz in der Früherkennungsuntersuchung geeignet, da sie einen viel zu großen Prozentsatz von latenten Infektionen, die klinisch ohne Bedeutung sind, nachweisen würden und damit bei gesunden Frauen zu unnötigen Nachfolgeuntersuchungen, Verunsicherung und Kosten führen würden. Aus diesem Grund hat sich bereits 2007 eine internationale Expertengruppe zusammengefunden, um Leitlinien für neue HPV Testverfahren festzulegen, die sich vor allem an dem in 4 europäischen randomisierten kontrollierten Studien (Ronco et al., Lancet 2014) eingesetzten Testverfahren HC2 (High Hybrid-Capture Test) orientieren, welcher bereits 2003 von der amerikanischen Bundesbehörde FDA für den Einsatz in der Früherkennung des Zervixkarzinoms zugelassen wurde. Diese Leitlinien fordern von neuen Testverfahren mindestens eine klinische Sensitivität von 90% und eine klinische Spezifität von mindestens 98% ($95\% \text{ CI} \geq 0.90-0.98$) im Vergleich zu dem etablierten Testverfahren HC2 (Gold-Standard). Die Vergleichsstudien sollten in einer repräsentativen Anzahl von Abstrichen aus einer Routine-Screening Population von Frauen, die mindestens 30 Jahre alt sind und mindestens 60 Fälle mit Präkanzerosen (Zervikale Intraepitheliale Neoplasie Grad2, CIN2) sowie 800 Abstriche von histologisch unauffälligen Frauen enthalten sollen, durchgeführt werden. Zusätzlich wird von dem neuen Testverfahren eine hohe intra- und inter- Labor Reproduzierbarkeit von mindestens 87% erwartet. Die Bewertung eines neuen Verfahrens nach Durchführung dieser Untersuchungen sollte mit einem „non-inferiority“ Test durchgeführt werden (Meijer et al., Int. J. Cancer , 2009). Obwohl diese Leitlinien durchaus hilfreich sind, sind sie dennoch nicht ausreichend, um den Einsatz eines HPV Testverfahrens in der Früherkennung des Zervixkarzinoms zu rechtfertigen. Neben reinen analytischen Testbewertungen müssen HPV Tests, die in einem Massenscreening eingesetzt werden sollen, nachgewiesenermaßen in großen Populationen unter Normalbedingungen wie oben gefordert funktionieren, daneben aber auch eine Akzeptanz sowohl in den durchführenden Laboren , und bei den einsendenden Ärzten haben als auch nachgewiesenermaßen kosteneffektiv sein. In den USA werden die meisten dieser Kriterien bei dem Zulassungsverfahren durch die Bundesbehörde FDA spezifisch geprüft, bevor schließlich eine Zulassung erfolgt. In Europa gibt es dagegen kein vergleichbares Zulassungsverfahren, sondern lediglich eine „in vitro Diagnostik Richtlinie“ der EU, bei der Verfahren zum Nachweis von HPV nur die Konformität mit den europäischen Richtlinien belegen müssen (CE Kennzeichnung). Jedoch erfüllen auch durch die FDA zugelassene Testverfahren nicht notwendigerweise alle Anforderungen für ein Screening Programm, wie anhand eines DNA-Testes gezeigt werden konnte, der in Frauen mit zytologisch unauffälligen Befunden eine doppelt so hohe Positivitätsrate aufwies, im Vergleich zu dem Gold-Standard Test. Durch eine Anhebung des cut-offs könnte dieser Mangel an klinischer Spezifität ohne Verlust der Sensitivität behoben werden (Boehmer et al., BMC Inf. Dis. 2014; Boers et al. Plos One; 2014).

Naturgemäß sollte ein Test, der die Aktivität der viralen Onkogene direkt nachweisen kann, spezifischer sein als Tests für den bloßen Nachweis der viralen DNA, die auch in Form von viralen Partikeln außerhalb einer infizierten Zelle vorliegen kann und daher nicht notwendigerweise eine Präkanzerose anzeigt. In der Tat zeigen publizierte Arbeiten eine zum Goldstandard vergleichbare Sensitivität dieser Nachweisverfahren gekoppelt mit einer signifikant erhöhten Spezifität, die somit zu einer erheblichen Reduktion (23%) der benötigten Nachfolgeuntersuchungen aufgrund eines positiven Testergebnisses führen würde (Haedicke & Iftner J Clin Virol. 2016,; Iftner et al., J Clin Microbiol. 2015).

Bei dem neu vom G-BA vorgeschlagenen Screening für Frauen ab 35 Jahren sollen die Intervalle auf drei Jahre verlängert werden. Durch die Ko-Testung (Zytologie und HPV-Test) erhofft man sich eine erhöhte Sicherheit trotz Intervall-Verlängerung. Da aus Deutschland noch keine Daten für das kumulative Risiko von hochgradigen Krebsvorstufen (CIN3+) bei verlängerten Intervallen basierend auf zytologischen Untersuchungen vorliegen, sollten solche HPV Tests eingesetzt werden, die ausreichende Sicherheit (hoher negativer Vorhersagewert (NPV) und niedriges kumulatives Risiko für CIN3+) bieten. Für zwei DNA Tests, die auf dem Nachweis der genomischen Region für das Hauptkapsidprotein beruhen und den oben angesprochenen RNA Test für den Gruppennachweis der Hochrisiko-HPV Typen sind Daten aus prospektiven Studien über drei Jahre verfügbar die eine vergleichbare Sicherheit wie der Goldstandard nahelegen (Poljak et al., J Clin Virol. 2016, Reid et al., Am J Clin Pathol. 2015, Wright et al., Gynecol Oncol. 2015) . Somit wären diese Tests gut für den Einsatz in dem neuen G-BA Zervixkarzinom Screening prinzipiell geeignet. Da alle diese Tests (für den RNA Test gilt dies nur in Verbindung mit einer bestimmten Plattform) zusätzlich die Möglichkeit bieten, gleichzeitig oder sukzessive aus derselben Probe die beiden Höchstisiko-Typen HPV16/18 nachzuweisen, würde dies noch eine weitere Möglichkeit der „Triage“ von Frauen, die in der Ko-Testung positiv sind, erlauben. Eine Studie aus Dänemark mit 42.000 Frauen kam zu dem Schluss, dass jede 17. Frau, die im Hochrisiko HPV DNA Gruppentest positiv war bereits eine CIN3 Läsion aufwies, während diese Wahrscheinlichkeit auf jede achte Frau in der Gruppe der HPV-16 positiven anstieg (Kjaer et al., Cancer Causes Control 2013).

Es lässt sich zusammenfassen, dass alle in Europa auf dem Markt erhältlichen Verfahren eine CE-Kennzeichnung aufweisen müssen. Diese stellt jedoch keinerlei Gütesiegel für eine ausreichende Eignung innerhalb eines generellen Früherkennungsprogramms dar. Für die meisten Testverfahren existieren bisher keine publizierten Daten. Die von Meijer et al (Meijer et al., Int. J. Cancer , 2009) geforderten Kriterien werden nur von acht Testverfahren zum Nachweis aller Hochrisiko Typen erfüllt, von denen wiederum nur vier eine FDA Zulassung für den amerikanischen Markt erhalten haben. Die FDA Zulassung ist jedoch in Europa nicht maßgeblich und zudem kein Garant für die Eignung eines Testes im Massen-Screening. Deshalb wären wissenschaftliche Anwendungsstudien , wie sie z.B. in Großbritannien durchgeführt werden, in welchen verschiedene Testverfahren im Routinescreening eingesetzt und verglichen werden, im Sinne einer Evidenz-basierten Diagnostik und Kosteneffektivität im Gesundheitswesen dringend zu fordern.