

Warum die jährliche Krebsvorsorge beim Frauenarzt nicht zu ersetzen ist

S. Weinschenk¹, W. Steinberg², S. Tiewes²

Die Früherkennung des Zervixkarzinoms stellt eine in der modernen Medizin einzigartige Erfolgsgeschichte dar. Dennoch steht sie immer wieder in der Kritik. Dabei werden allerdings nicht alle Fakten berücksichtigt.

Bei Einführung der zytologischen Früherkennung Anfang der 1970er-Jahre lag die Rate des Zervixkarzinoms in Deutschland bei nahezu 30.000 Fällen (1). Aktuelle Zahlen der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister zeigen für Deutschland einen Rückgang bei den Krebsneuerkrankungen am Gebärmutterhals auf 4.790 Frauen für 2007 – ein Rückgang wie in keinem anderen europäischen Land (Tab. auf S. 429). Diese Verringerung der Erkrankungshäufigkeit eines Karzinoms ist einzigartig. Sie konnte bislang mit keinem anderen Früherkennungsprogramm in gleicher Weise erreicht werden (2). Eine ähnliche Entwicklung ist bei den Krebssterbefällen zu beobachten. Für 2007 weisen die epidemiologischen Krebsregister 1.566 Zervixkarzinom-induzierte Sterbefälle aus. Laut Statistischem Bundesamt Wiesbaden liegt die Inzidenz des Gebärmutterhalskrebses bezogen auf alle Krebsarten damit nur noch auf Platz 12, die Sterblichkeit auf Platz 13 im Jahr 2006.

Laut einer Analyse der International Agency for Cancer Research (IARC) (3) erkranken weltweit jährlich etwa 493.000 Frauen an einem invasiven

Zervixkarzinom. Etwa 83% der Neuerkrankungen entfallen auf die sich entwickelnden Länder (less developed regions) und 17% auf die Industrienationen (more developed regions). Pro Jahr werden etwa 273.000 durch invasive Zervixkarzinome induzierte Sterbefälle registriert. Ihre Majorität entfällt mit 85% auf die „less developed regions“. In den Ländern, in denen keine Krebsvorsorgeprogramme existieren, ist die Last der Zervixkarzinome folglich am höchsten.

Trotz dieses drastischen Rückgangs der Zervixkarzinome in Deutschland steht dieses Programm der gynäkologischen Früherkennung seit etwa zehn Jahren in der Kritik. Woher rührt diese Infragestellung eines so erfolgreichen Programms zur Sekundärprävention?

Im April 2010 wurde ein HTA-Bericht zur Situation der Früherkennung des Zervixkarzinoms in Deutschland publiziert (4). Er basiert auf einer Dissertationsarbeit von G. Sroczyński aus der Universitätsfrauenklinik Hannover. Im Expertenteam des HTA-Berichtes zeichneten u.a. P. Hillemanns, K.U. Petry und A. Schneider verantwortlich. Der Fokus dieses Berichtes liegt auf der Evaluation der medizinischen und ökonomischen Langzeitkonsequenzen des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik als Primärscreeningverfahren in der Zervixkarzinomfrüherkennung. Er geht somit der Frage nach, ob die Integration

der HPV-Diagnostik eine Chance zur Senkung der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms bietet.

Ohne Zweifel ist jede Neuerkrankung an einem Krebs eine Neuerkrankung zu viel. Die Frage ist, wie die mittlerweile niedrige Resterkrankungsrate noch weiter gesenkt werden kann. Dabei übersieht die HPV-Diskussion die Wertigkeit der gynäkologischen Früherkennung und die weitere Entwicklung, die sie in den vergangenen zehn Jahren seit Beginn der Diskussion genommen hat. Auch der HTA-Bericht lässt – gewollt oder ungewollt – wesentliche neue Entwicklungen des deutschen Screeningprogramms außer Acht und beruht zudem auf fragwürdigen Kostenvergleichen.

Was der HTA-Bericht verschweigt

■ Zusatznutzen der „Krebsvorsorge“

Im HTA-Bericht und vorausgegangenen Publikationen einiger Co-Autoren des Berichts wird der Ersatz des derzeitigen jährlichen Vorsorgeprogramms durch ein regelmäßiges HPV-Screening alle zwei bis drei Jahre vorgeschlagen. Damit wird die Beendigung eines in seinem Umfang wesentlich komplexeren Präventionsprogramms empfohlen, welches neben der erfolgreichen Sekundärprävention des Zervixkarzinoms auch einen vielfältigen Zusatznutzen mit sich bringt.

Der „Krebsvorsorge-Termin“ ist bei erwachsenen Frauen in Deutschland fest etabliert und in seinem jährlichen Intervall für viele Frauen fester Bestandteil ihres Gesundheitsbewusstseins. Sie sehen darin eine Gelegenheit, eine umfassende Ge-

¹ Gemeinschaftspraxis Dres. Weinschenk & Scherer, Frauenärzte, Naturheilverfahren, Zytologisches Labor, Karlsruhe

² Dr. Steinberg und Partner, MVZ Labor für Cytopathologie, Soest/W.

sundheits- und Präventionsstrategie und viele andere Fragen des täglichen Lebens mit ihrem Frauenarzt vertrauensvoll zu erörtern. Zu keinem anderen Arzt gehen Patienten in dieser Regelmäßigkeit, kein anderer Anlass ermöglicht eine so stabile Arzt-Patient-Beziehung wie die jährliche „Vorsorge“. Aus gutem Grund wurde die Früherkennung weiterer Karzinome an genau diesen Termin angegliedert.

Dieser Zusatznutzen lässt sich in Zahlen schwer beziffern. Die Reduzierung der „Krebsvorsorge“ auf die Früherkennung des Zervixkarzinoms und insbesondere auf dessen Kosteneffizienz, wie es der HTA-Bericht tut, blendet diesen zusätzlichen Nutzen aus.

■ Nichtvergleichbarkeit mit anderen Ländern

Das Screening auf Vorstufen des Zervixkarzinoms in Deutschland ist mit anderen Ländern nur mit erheblichen Einschränkungen vergleichbar (s. Tabelle). Da wir in Deutschland ein weitgehend opportunistisches Screeningssystem verwenden, screenen wir jährlich und ohne Altersbegrenzung. Obwohl es sich „nur“ um ein opportunistisches System handelt, hat die Einführung des Krebsfrüherkennungsprogramms zu einer Senkung sowohl der Neuerkrankungsrate als auch der

Sterblichkeitsrate bei den Zervixkarzinomen um mehr als 70% beigetragen (5). Sie übertrifft damit prozentual die Senkung der Inzidenz in anderen europäischen Ländern deutlich (s. Tabelle unten) (3).

In vielen anderen europäischen Ländern ist inzwischen ebenfalls ein organisiertes Screeningsystem mit unterschiedlichen Zeitintervallen implementiert. Dass die Einführung eines obligatorischen Einladungssystems naturgemäß zu einer Erhöhung der Teilnehmerate führt, liegt auf der Hand – und wird belegt durch Daten aus England. Hier lag die Teilnehmerinnenrate vor Einführung Ende der 1980er-Jahre bei 45% und nach Einführung des Einladungssystems Mitte der 1990er-Jahre bei 85%. Im deutschen Modell findet sich aber auch ohne staatli-

ches Einladungssystem bereits eine Teilnehmerrate von 79% bezogen auf einen Zeitraum von drei Jahren (6).

■ Zunahme der höhergradigen Vorstufenläsionen

Der HTA-Bericht kommt zu der Aussage, dass die HPV-DNA-Diagnostik im Primärscreening in der Zervixkarzinomfrüherkennung effektiver bezüglich der Lebenserwartung, der Reduktion des Risikos und der Mortalität sei als das Pap-Testverfahren. Gleichzeitig sei sowohl eine Verlängerung des Screeningintervalls um mindestens zwei Jahre als auch eine Anhebung der unteren Altersgrenzen für den Screeningbeginn auf 25 Jahre ohne nennenswerten Effektivitätsverlust möglich. Gerade Letzteres scheint angesichts der steigenden Anzahl an höhergradigen Vorstufen-

| Neuerkrankungsraten im europäischen Vergleich | | | |
|--|------------------------------------|------------------------------------|----------------------|
| Land | Neuerkrankungsraten in 1970 | Neuerkrankungsraten in 2000 | Rückgang in % |
| Deutschland | 35,8 | 9,4 | 73,7 |
| Dänemark | 31,3 | 15,3 | 51 |
| Holland | 18,9 | 7,1 | 62 |
| Schweden | 17,8 | 8,6 | 52 |
| Finnland | 14,8 | 8,6 | 42 |

Tab.: Vergleich der Neuerkrankungsraten des Zervixkarzinoms ausgewählter europäischer Länder, (ASR bezogen auf 100.000/Jahr)

läsionen bei jungen Frauen nicht geboten: In einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie entfielen rund 25% der detektierten CIN-III-Läsionen auf Frauen unter 30 Jahren (7).

Welche Faktoren fehlen in der Gesamt-Kostenberechnung?

■ Gesellschaftspolitische Folgen einer Abschaffung des derzeitigen Früherkennungsprogramms

Geradezu penetrant übersehen manche Befürworter, dass der HPV-Test als Virusnachweis nicht die Generallösung für ein Screening auf ein Karzinom sein kann. Dieser Test markiert ausschließlich eine Infektion, nicht eine Erkrankung. Um bei positivem HPV-Test eine mögliche Vorstufe einer malignen Veränderung zu identifizieren, muss daher eine *zusätzliche* Methode zum Einsatz gebracht werden, nämlich eine Differenzial-Kolposkopie einschließlich der Entnahme einer Gewebeprobe und deren histologischer Aufarbeitung. In Wirklichkeit handelt es sich hierbei also um eine Kombinationsstrategie aus HPV-Test und einer sehr aufwändigen Expertenkolposkopie. Dieser erhebliche Zusatzaufwand durch Wiederholungs- und Folgeuntersuchungen lässt die Behauptung, das HPV-Screening sei preisgünstiger, als zumindest fragwürdig erscheinen.

Ebenso unberücksichtigt in der derzeitigen Diskussion sind außerdem die unabsehbaren Kosten, die allein die Neuorganisation des Vorsorgeprogramms selbst verursachen wird. Für eine solche Kostenabschätzung könnten beispielhaft die hohen Aufwendungen herangezogen werden, welche mit der Einführung des Mammographiescreenings verbunden waren.

Die Verlagerung der zurzeit von Ärzten und Assistenzpersonal erbrachten Leistungen (Zytologe, Zytologie-Assistenten) auf ausschließliche Labortests (HPV-Test) erhöht die Ab-

hängigkeit von der Industrie. Ob die Preise, die der HTA-Bericht für seine Kostenkalkulation zugrunde legt, konstant bleiben, darf aufgrund der allgemeinen Erfahrung mit Industrieprodukten zumindest erheblich bezweifelt werden. Schon jetzt drängen neue Tests mit deutlich höheren Kosten auf den Markt.

Honorare für eine ärztliche Leistung unterliegen dagegen (zum Leidwesen der Ärzte) einer strengen und engmaschigen gesellschaftlichen Kontrolle und regeln sich im Gleichgewicht der Kräfte zwischen Kostenträgern und Leistungserbringern seit Jahren auf ein (mehr oder weniger niedriges) Maß ein. Diese Kosten dürften daher auch in den nächsten Jahren eher unterdurchschnittlich steigen und nicht so stark den freien Kräften des Marktes unterworfen sein wie Industrieprodukte.

Die vorgeschlagene Verlagerung auf rein chemielaborbasierte Tests wird eine Vielzahl von Mitarbeitern in mittelständischen Betrieben ihren Arbeitsplatz kosten: Zytologie-Assistentinnen, niedergelassene Gynäkologen, Arzhelferinnen – ein Faktor, der in der Kostenberechnung in keiner Weise berücksichtigt wurde. Diesen gesellschaftlichen Kostenfaktor nicht einzuberechnen, schafft eine erhebliche Verzerrung des Ergebnisses.

Wenn dieser Verlust von Arbeitsplätzen und Qualifikation schon „schicksalhaft“ in Kauf genommen wird, dann sollte der HTA-Bericht ihn auch in die Gesamtrechnung mit einbeziehen.

■ Die psychosozialen Folgen des HPV-Screenings

Nicht jede HPV-positiv getestete Frau trägt das Risiko, Krebs zu entwickeln. Daher ist eine HPV-Infektion nicht mit einer Krebserkrankung gleichzusetzen. Sie erhöht nur das Risiko, dass sich eine Vorstufe von Gebärmutterhalskrebs entwickeln kann. Die jährliche Krebsvorsorgeuntersuchung sorgt dagegen für das frühzeitige Erkennen dieser Vorstufen selbst und

kann rechtzeitig mit einem operativen Eingriff eine definitive Heilung herbeiführen.

Jedem praktizierenden Gynäkologen ist aus seiner täglichen Praxis vertraut, was die Mitteilung eines „High-Risk“-Befundes auslöst. Die Folgelast eines solchen Befundes trägt die Frau einschließlich aller Folgekosten, die durch zusätzliche ärztliche Behandlung und Inanspruchnahme nichtärztlicher Leistungen (Gang zum Heilpraktiker) in aller Regel für Kostenträger und für die Patientin selbst bedeuten. Auch diese Kosten sind vom grünen Tisch einer Kommission nicht abschätzbar oder sind ausgeblendet worden.

Hier gilt die alte ärztliche Regel: *Primum nil nocere* – Diagnostik von potenziell gesundheitsgefährdenden Erkrankungen ohne adäquates Therapieangebot ist unärztliches Handeln. Die Feststellung einer HPV-Infektion ohne die Möglichkeit einer Therapie bringt Angst, Sorge und Nöte mit sich. Diese seelischen Folgen sind nur mühsam aufzulösen (8). Bereits jetzt beobachten wir eine Zunahme von Konisationen bei Patientinnen mit lange persistierenden HPV-Infektionen ohne zytologische Veränderungen. Ein weiterer Anstieg wird daher in einem HPV-Screening zu erwarten sein.

■ Zunahme der Konisationen im HPV-gestützten Screening

In einem orientierenden Studienvergleich (Tübingen, Hannover, Jena) verdeutlichten Menton und Menton (23), dass der kombinierte Einsatz von HPV-Diagnostik und Expertenkolposkopie mit einer hohen Sensitivität verbunden ist, jedoch eine kostenintensive Betreuung der HPV-positiven Frauen erfordert: Die geringe Wahrscheinlichkeit einer Dysplasie bei einem positiven HPV-Befund zu erklären, verursacht erheblichen Beratungsaufwand. Inzwischen konnte klar belegt werden, dass das relative Risiko einer Frühgeburt nach einmaliger erfolgreicher Konisation bereits um

das Dreifache und nach zweimaliger Konisation um das Zehnfache erhöht ist (9, 10). Dies ist von besonderem Gewicht, da immer häufiger Frauen mit nicht abgeschlossener Familienplanung von schweren Dysplasien betroffen sind (7). Folglich müssen auch diese gesellschaftlichen Folgekosten durch Frühgeburtlichkeit aufgrund höherer Rate an Konisationen in die Berechnungen einbezogen werden.

Zytologie – ein „schlechter“ Test?

In der Aussage über die angeblich so schlechte Sensitivität der zytologischen Methode wird dreierlei verschwiegen:

■ Die Sensitivität des Pap-Tests ist besser als ihr Ruf

Die Aussage einer „Sensitivität unter 50%“ begründet sich auf eine deutsche Arbeit von Schneider et al. (11). Sie benutzten die damals noch üblichen Watteträger zur Abstrichentnahme. Schaut man sich die damaligen Abstriche an (was einem der Verfasser freundlicherweise gewährt wurde), fragt man sich, wie vor Einführung der neuen Abstrichmedien jemals überhaupt Zytologie sinnvoll betrieben werden konnte, so wie wir uns heute fragen, wie wir auf dem Ultraschallgerät von 1970 jemals einen Feten auch nur errahnen konnten. Dass der zur damaligen Zeit neu eingeführte HPV-Test in der Sensitivität bei diesem Vergleich besser abschneiden würde, war aufgrund des Studiensettings nicht verwunderlich.

In einer Metaanalyse mit einem Studienvergleich über 25 Studien findet sich eine durchschnittliche Sensitivität der Zytologie von $72,7\% \pm 8,8\%$ bei einer Spezifität von $94,9\% \pm 1,7\%$ (12). Der Erfolg der jährlich konzipierten Krebsvorsorge ist genau auf die Tatsache zurückzuführen, dass der zytologische Abstrich eine ausreichende Sensitivität bei bekannter hoher Spezifität bietet. Die Berechnungsgrundlage des HTA-Berichts mit

der zitierten geringen Sensitivität der Zytologie beruht im Kern also auf einer einzigen Studie – es sind erhebliche Zweifel angebracht, ob diese Datenbasis für eine solch tiefgreifende Veränderung der Versorgungsstruktur in Deutschland ausreichend ist.

■ Der Zervix-Abstrich ist nicht mehr derselbe wie 2000

Bereits der Gemeinsame Bundesausschuss befasste sich mit dem Zervixscreening. Erklärtes Ziel des G-BA mit seiner Stellungnahme aus dem Jahr 2005 (13) war, die Sensitivität der Zytologie zu erhöhen. Dies gelang insbesondere durch die Abschaffung der Watteträger für den Zervixabstrich. Die Einführung von Szalay-Spatel, Cytobrush, Dünnschicht-Technik & Co. hat in der Tat dazu beigetragen, die „Trefferquote“ des Screenings zu erhöhen. Dass die Häufigkeit des Zervixkarzinoms dadurch weiter zu vermindern ist, konnte in neueren Erhebungen bereits belegt werden (13). Warum dies so ist, leuchtet jedem Betrachter unmittelbar ein, der die heutigen Abstriche mit dem damaligen Material vergleicht.

Mittlerweile gibt es auch international prominente Stimmen, die die Wertigkeit des zytomorphologisch gestützten Screenings wieder neu betonen (16).

■ Das zytologiegestützte Screening lebt von der jährlichen Wiederholung

Die Sensitivität der Methode steigt mit der jährlichen Wiederholung (s. Abbildung) und erreicht bereits im dritten Jahr über 90%. Die Qualität der Früherkennung des Zervixkarzinoms steht und fällt daher mit der jährlichen Wiederholung. Eine Verlängerung des Vorsorgeintervalls würde die Sensitivität der Methode erheblich verringern.

Mit großer Wahrscheinlichkeit wird die vom HTA-Bericht vorgeschlagene Verlängerung der Intervalle daher zu

einer Steigerung der „Intervall-Karzinome“ gerade bei jungen Frauen führen. Dies leuchtet jedem in der Praxis tätigen Gynäkologen und Zytologen ein, der solche Fälle in der eigenen Klientel leidvoll miterlebt hat. Sind diese Krankheitskosten vom HTA-Bericht in allen ihren Kosten und Nebenkosten ausreichend berücksichtigt worden, wenn man sich denn schon auf eine nüchterne Reduktion einer tödlichen Erkrankung auf einen Kostenfaktor verständigen will? Die Intervall-Karzinome stellen Schicksale, aber eben auch Kostenfaktoren dar, indem die Nebenkosten dieser Schicksale (Ausfall der Arbeitskraft und Erziehungskraft gerade bei jungen Frauen) in allen Kostendimensionen mit erfasst werden müssen, will man denn diese „Kosten-Nutzen-Rechnung“ schon aufrecht erhalten.

Sensitivitätssteigerung durch Wiederholung

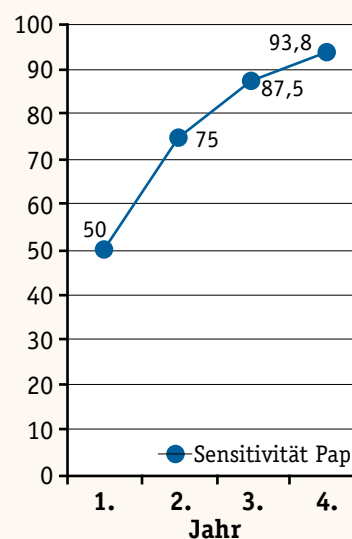


Abb.: Zunahme der Sensitivität des zytologisch gestützten Screenings bei jährlicher Wiederholung. Angenommen ist eine bewusst geringe Sensitivität von 50% für einen einmalig entnommenen Abstrich von der Zervix für das Vorkommen von CIN2+. Im zweiten Jahr steigt die Sensitivität auf $1 - (0,25 \times 0,25)$, also 0,75 oder 75%, in den Folgejahren entsprechend. Vorausgesetzt wird die Vermeidung systematischer Entnahmefehler wie z.B. Blindentnahme des Abstriches.

Sensitivität ist nicht dasselbe wie Vorhersagewert (positive predictive value, PPV). Einen Infektionsnachweis als Präkanzerose-Screening zu verwenden, ist nur dann zulässig, wenn der positive prädiktive Wert des Tests entsprechend hoch ist. Bei dem Nachweis eines Zervixkarzinoms mittels hc-2-Test liegt der PPV jedoch weit unter 0,1%!

Insofern bildet die reine Angabe der Spezifität und Sensitivität die Realität in der Praxis nur ungenügend ab, denn nicht jede HPV-Infektion wirkt sich maligne auf die Cervix uteri aus. Diesen Sachverhalt hat auch schon der international anerkannte Zytologe Leopold Koss treffend formuliert mit der Aussage „*Infection is not equal to disease and disease is not equal to infection*“.

Viele Fragen des natürlichen Verlaufs einer HPV-Infektion sind zudem ungeklärt. Welche Infektionen und Zusatzfaktoren eine schnelle Progression der Zellveränderungen begünstigen, ist nach wie vor unsicher.

Auch die derzeit in Testung befindlichen Tests auf Genprodukte des HPV haben ihren PPV noch nicht unter Beweis gestellt. Der PPV der zytologischen Untersuchung ist dagegen seit 50 Jahren bestens bekannt und lässt sich hervorragend abschätzen. Er ist erheblich besser, als die Sensitivität der Methode vermuten lässt.

Triple-Diagnostik verbessert die Validität – der risikoadaptierte Pap-Test

■ Die jährliche zytologisch gestützte Vorsorge besticht durch eine geringe Verunsicherung der Bevölkerung

Seit vielen Jahren hat sich in der gynäkologischen Zytologie durch die Einführung molekularbiologischer Zusatztests eine abgestufte Diagnostik-Kaskade etabliert, die einen „falsch positiven Test“ in seiner Bedeutungsschwere für die Patientin erheblich abmildert. Bereits heute

schon werden auffällige Abstriche (z.B. ASCUS/IIW, IIID) durch Zusatztests in ihrer Aussagekraft verbessert. Beispiel: Ein PAP IIID mit unauffälliger DNS-Zytometrie oder negativen p16^{INK4a}/Ki-67-Test gilt als Befund mit guter Prognose und sollte der Patientin auch als vorübergehende Infektion mit guter Spontanheilungschance vermittelt werden.

Wie gehen wir aber mit einem positiven Befund beim Screening mit HPV-Tests um? In jüngster Zeit wird gefordert, für das HPV-gestützte Screening nicht den etablierten hc2-Test (Qiagen), sondern neuere Tests mit besserer Spezifität zu verwenden. Werden aber zum Massenscreening Nachweisverfahren verwendet, die nicht die Infektion, sondern das molekulare Genprodukt der HPV-Infektion (Messenger-RNA, E6/E7, p16 usw.) messen, erweist sich das klinische Management bei einer positiv getesteten Patientin noch problematischer als beim Nachweis von Virus-DNS: Niemand von uns weiß, wie der natürliche Verlauf einer Präkanzerose zu bewerten ist, bei der bereits E6/E7 oder p16 exprimiert werden. So wird ein Abwarten schwerlich zu rechtfertigen sein, welches im zytologiegestützten Screening aufgrund der langjährigen Erfahrung mit der natürlichen Entwicklung einer Dysplasie durchaus möglich und sinnvoll ist. Es ist unschwer vorherzusagen, dass die Folge solcher neuen HPV-Tests eine nochmalige Erhöhung der Rate an Konisationen in Deutschland sein wird. Sind diese Zusatzkosten entsprechend in die Berechnung eingegangen? Auch die Nachweise von HPV-Genprodukten stellen folglich nach derzeitigem Wissensstand keine Alternative zum morphologiegestützten Screening dar.

Ärzte und Bevölkerung haben seit über 50 Jahren gelernt, mit auffälligen Befunden aus dem zytologischen Screening und deren Interpretation umzugehen. Ein Pap IIw oder IIID verursacht bei entsprechend einfühlsamer Aufklärung weniger Angst,

wenn auf den Umstand der 70–80%igen Ausheilungsrate entsprechend eingegangen wird.

■ Hohe Rate falsch positiver Befunde im HPV-Screening

Im zytologischen Massenscreening finden sich im Bundesdurchschnitt für die Patientin beunruhigende Ergebnisse in 1–2% (PAP IIID, PAP IVa), zählt man die ASCUS-Befunde (Pap IIw, Pap III) dazu, erhält man 3,5–4,5%. Ein Massenscreening mittels HPV-Tests wird je nach Spezifität des Tests dagegen 10–15% (hc-2) oder 8–10% auffällige Befunde (Messenger-RNA, E6/E7, p16-ki-67) zu Tage fördern. Wollen wir zukünftig wirklich 10–15% der Patientinnen, die zu uns in die Früherkennung kommen, mit auffälligen Befunden beunruhigen, obgleich wir wissen, dass nur der geringste Teil an HPV-Infektionen einen malignen Transformationsprozess triggert?

Tests mit geringer Spezifität (wie der HPV-Test) bedeuten eine hohe Rate falsch positiver Befunde bezogen auf die Erkrankung und gehören schon aus grundsätzlichen teststatistischen Überlegungen nicht in ein Massenscreening. HPV-Tests jeder Art sind dagegen in der Triple-Diagnostik abklärungsbedürftiger Befunde sehr wohl indiziert und haben hier ihren richtigen Platz. Ebenso gehört der HPV-Test zum Follow-up nach jeder CIN-Operation (17).

Verbesserungspotenzial im derzeitigen Screening

■ Teilnehmerate der Zytologie bei Risikogruppen erhöhen

Die Restinzidenz an Zervixkarzinomen rekrutiert sich zu etwa 60% aus Nichtteilnehmerinnen. Die Zytologie verbessert sich mit dem zielgruppenspezifischen Screening von Risikogruppen. Deshalb ist eine weitere Verbesserung der Inanspruchnahme gerade bei Risikogruppen ein wichtiger und preisgünstiger Faktor (18).

Bereits die Einführung der Bonusheftchen durch die Kostenträger hat

eine spürbare Verbesserung der Motivation der Zielgruppe erreicht. Solche Maßnahmen kosten um ein Vielfaches weniger als die Umstrukturierung des gesamten Früherkennungsprogramms, deren Verwaltungskosten ebenfalls in keiner Weise im HTA-Bericht berücksichtigt wurden.

Üblicherweise wird kritisiert, in Deutschland würden mehr Abstriche pro Jahr durchgeführt als in anderen Ländern. Der kontinuierliche Kostendruck auf Fachärzte im gesetzlichen Gesundheitswesen führt jedoch in jüngster Vergangenheit (z.B. mit Einführung des EBM 2009) zu einer deutlichen Reduzierung von Untersuchungen bei Nicht-Risikogruppen. Allein dadurch wird sich statistisch bereits der PPV der Methode verbessern. Auch diese Veränderungen wurden bislang in der Kosten-Nutzen-Relation nicht gebührend berücksichtigt, führen sie doch zu einer deutlichen Kosteneinsparung im derzeitigen zytomorphologischen Screening.

■ Aktive Therapie statt „wait and see“

Statt dem bisherigen „Nichtstun“ beim Auftreten von Dysplasien – Kontrolle in drei Monaten – bedarf es in der gynäkologischen Praxis der Entwicklung zusätzlicher Therapiekonzepte mit Schwerpunkt auf Sekundärprävention als Alternative zur Operation. Hier wurde bislang noch viel zu wenig berücksichtigt, dass beispielsweise Nikotinabstinenz zu einer deutlichen Verbesserung der Ausheilungsrate von zervikalen HPV-Infektionen und Dysplasien führt (19).

Hier sind wir Gynäkologen aufgefordert, statt eines „wait and see“ aktive Sekundärprävention zu betreiben. Ansätze sind neben der Nikotinabstinenz die Lokalbehandlung, Immunstimulation oder die Therapie mit naturheilkundlichen Mitteln, wie sie beispielsweise vom Erstautor vorgeschlagen wurde (20) und in sich eignen ganzheitlich ausgerichteten Praxen empirisch bereits bewährt

hat. Hier besteht großer Bedarf an klinischen Studien, um zu validen Therapiestrategien außerhalb der chirurgischen Elimination zu finden. Dass „Spontanheilungen“ aufgrund der Durchführung bestimmter Therapien eintreten, ist jedem Frauenarzt aus der täglichen Praxis bestens bekannt.

Gezielter Einsatz neuer Methoden bei entsprechender Indikation

Die Dünnschichtzytologie verbessert in bestimmten Situationen (Blutung, Atrophie, Schwangerschaft) die Aussagekraft der Zytologie. Erste vorläufige Daten aus der Rhein-Saar-Studie zeigen ein günstigeres Abschneiden in der Erkennungsrate von Läsionen gegenüber dem konventionellen Abstrich. Die Dünnschichtzytologie sollte daher insbesondere bei Risikogruppen verstärkt angeboten werden. Gegebenenfalls könnte sie auch als feste Diagnostik in einem Triage-Programm bei auffälligen Abstrichen etabliert werden. Sie hat den Vorteil, dass bei Bedarf weitere Zusatzuntersuchungen mit Biomarkern aus dem vorliegenden Material erfolgen können, ohne eine zweite Untersuchung in der frauenärztlichen Praxis durchführen zu müssen. Dies kann gerade bei ängstlichen Patientinnen hilfreich sein. Auch die volkswirtschaftlichen Gesamtkosten des Screeningprogramms könnten sich dadurch reduzieren lassen. Ein weiterer Vorteil liegt in der Möglichkeit einer computergestützten Analyse (Computerassistenz), die auffällige Zellen zur weiteren Begutachtung für den Experten elektronisch markiert und damit die Diagnosesicherheit weiter erhöht.

Die Anzahl der Konisationen lässt sich durch Zusatztests mit Biomarkern bei persistierend positivem Pap-Test erheblich verringern. Die Reduzierung der Rate an Konisationen im derzeitigen Screening wird ermöglicht durch eine Triage-Diagnostik mittels molekularbiologischer Unter-

suchungen am zytologisch auffälligen Material, z.B. DNS-Zytometrie oder p16/Ki-67-Test (16).

So könnte beispielsweise der kombinierte p16^{INK4a}/Ki-67 Test bei der Abklärung eines auffälligen Abstrichs hilfreich sein: Wenn sich bei diesem zytochemischen Färbeverfahren keine Amplifikation von zwei bestimmten Proteinen aus verschiedenen Transformationsschritten gleichzeitig findet, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit noch mit einer Selbstheilung gerechnet und somit ein operativer Eingriff vermieden werden.

Jegliche Integration neuer Testverfahren sollte vor ihrer Einführung in ein Massenscreeningprogramm an Gesunden dagegen in prospektiven Studien gründlich auf ihre Validität geprüft werden. Wie das Beispiel des HPV-Tests deutlich gezeigt hat, kann die voreilige Einführung neuer Tests mit erheblichen Risiken für die Patientinnen verbunden sein, die sich später nicht mehr korrigieren lassen (21).

Zur jährlichen zytologisch gestützten Früherkennung gibt es keine Alternative

Soll die einzigartige Erfolgsgeschichte der zytologischen Früherkennung des Zervixkarzinoms wirklich leichtfertig geopfert werden, anstatt sie weiter zu verbessern? Warum soll das Kind mit dem Bade ausgeschüttet werden? Hierzu schreiben Marquardt und Mitarbeiter in ihrer bemerkenswerten Arbeit, veröffentlicht in dieser Zeitschrift 2007: *„Die meisten Karzinome und die fortgeschrittenen Karzinome treten bei gar nicht oder unregelmäßig untersuchten Patientinnen auf. So wäre eine Erhöhung der Teilnehmerate die wichtigste Maßnahme zur Senkung von Restinzidenz und Restmortalität des Zervixkarzinoms. Neue, kostenintensive Screening-Verfahren können weder Inzidenz noch Mortalität wirksam reduzieren, da sie die große Gruppe der Nichtteilnehmerinnen nicht erreichen werden. Ho-*

he Qualitätsanforderungen an die den Abstrich entnehmenden Gynäkologen ebenso wie an die Zytologen sollten dazu führen, dass „Screening-Versa-ger“ seltener werden.“ (22).

Die Einbeziehung der psychosozialen Folgekosten bei Mitteilung falsch positiver Befunde wie auch der gesamtgesellschaftlichen Folgekosten durch Wegfall einer Vielzahl von Arbeitsplätzen ist zwingend erforderlich, um eine solide Entscheidungsgrundlage für eine derart weitreichende und grundlegende Änderung unserer Vorsorgelandschaft in Deutschland zu beurteilen. Beides blendet der HTA-Bericht wissentlich oder unwissentlich vollständig aus.

Der HTA-Bericht wiederholt in anderem Gewand die bereits seit Jahren hinlänglich bekannten Positionen der Vertreter des HPV-Tests. Er stellt daher keine neutrale Entscheidungsgrundlage dar, die eine so tiefgreifende und in ihren Kosten derzeit nicht abschätzbare Umorganisation unseres gynäkologischen Gesundheitsprogramms rechtfertigen können.

Die Lösung ist mit größter Wahrscheinlichkeit nicht in einer Änderung des bewährten Screeningprogramms für diejenigen zu suchen, die es ohnehin in Anspruch nehmen, sondern nur in einer verbesserten Motivation der „gesundheitsfernen Schichten“ zur Teilnahme an diesem Programm. Dies sollte in einem Staat mit freiheitlich-demokratischer Grundordnung allerdings durch positive Motivation, nicht durch staatliche Verordnung geschehen.

Literatur

1. Gustafsson L et al.: International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. *Int J Cancer* 71 (1997) 159–165.
2. Gustafsson L et al.: International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control* 8 (1997) 755–763.
3. Ferlay J et al.: GLOBOCAN 2002 cancer Incidence, Mortality and Prevalence

- Worldwide IARC CancerBase No. 5, version 2.0. Vol. 5. 2004, Lyon IARC Press.
4. Sroczynski G et al.: Decision-analytic modeling to evaluate the long-term effectiveness and cost-effectiveness of HPV-DNA testing in primary cervical cancer screening in Germany. *GMS Health Technol Assess*, 2010. 6: p. Doc05.
5. Becker N: Epidemiological aspects of cancer screening in Germany. *J Cancer Res Clin Oncol* 129 (2003) 691–702.
6. Kerrek-Boden H, Altenhofen L, Brenner G: Vorläufiger Abschlussbericht: Durchführung einer versichertenbezogenen Untersuchung zur Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002, 2003 und 2004 auf der Basis von Abrechnungsdaten. ZIKV, Editor. Zentralinstitut für die Kassenärztl. Versorgung, Berlin 2008, 1–105.
7. Tiews S et al.: Determination of the diagnostic accuracy of testing for high-risk (HR) human papillomavirus (HPV) types 16, 18 and 45 in precancerous cervical lesions: preliminary data. *J Clin Virol* 46 (2009) Suppl 3, S11–15.
8. Kemp B et al.: Gynäkologisch-psychosomatische Beratung bei HPV-Infektionen. *Gebh Frauenheilk* 70 (2010) 99–103.
9. van de Vijver A et al.: Pregnancy outcome after cervical conisation: a retrospective cohort study in the Leuven University Hospital. *BJOG* 117 (2010) 268–273.
10. Ortoft G et al.: After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG* 117 (2010) 258–267.
11. Schneider A et al.: Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 89 (2000) 529–534.
12. Koliopoulos G et al.: Diagnostic accuracy of human papillomavirus testing in primary cervical screening: a systematic review and meta-analysis of non-randomized studies. *Gynecol Oncol* 104 (2007) 232–246.
13. G-BA, Früherkennung des Zervixkarzinoms, hier: Neue Technologien im Rahmen des Primärscreenings; Qualitätssicherung., in Veröffentlichungen des G-BA, G.B.U. Prävention, Editor. 2007, Gemeinsamer Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen: Siegburg.
14. Quaas J, Bertz J, Stegmaier C: Screening auf Zervixkarzinom – epidemiologische Veränderungen. *Frauenarzt* 49 (2008) 38–44.
15. Mittendorf T et al: HPV-DNA-Diagnostik zur Zervixkarzinomfrüherkennung. *Schriftreihe Health Technology Assessment in der Bundesrepublik Deutschland*, ed. Deutsche Agentur für HTA des DIMDI (2007) Vol. 58, 1.
16. Stoler MH: Toward objective cervical cancer screening: maybe the eyes do have it. *Am J Clin Pathol* 134 (2010) 5–6.
17. Gallwas J et al: The significance of HPV in the follow-up period after treatment for CIN. *Eur J Gynaecol Oncol* 31 (2010) 27–30.
18. Marquardt K et al.: Die Restinzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland. *Frauenarzt* 45 (2004) 812–815.
19. Sasson IM et al.: Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix: smoke constituents in cervical mucus. *N Engl J Med* 312 (1985) 315–316.
20. Weinschenk S.: Neuraltherapie zur Verbesserung der Remission von HPV-induzierten Dysplasien der Zervix. *Erfahrungsheilkunde* 39 (2006) 111–114.
21. Arbyn M et al.: How to evaluate emerging technologies in cervical cancer screening? *Int J Cancer* 125 (2009) 2489–2496.
22. Marquardt K et al.: Zervixkarzinom trotz Früherkennungsprogramm. *Frauenarzt* 48 (2007) 1086–1088.
23. Menton M, Menton S: Nutzen und Risiken eines primären HPV-Screenings mit kolposkopischer Differentialdiagnostik. Ergebnisse und Analysen von HPV-Screeningstudien. In: Schenck U, Schenk U.B. (Hrsg.): *Klinische Zytologie*. 19. Fortbildungstagung München 2007. Zuckschwerdt-Verlag München Wien New York 2007.



Für die Autoren

Dr. med. Stefan Weinschenk
Frauenarzt – Naturheilverfahren
Lehrbeauftragter der Universität
Heidelberg
Bahnhofplatz 8
76137 Karlsruhe