

**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, 02.12.2014

**Stellungnahme zum Editorial und zum Artikel**

**„Wie sicher ist der HPV-Test in der Praxis?“ im „Frauenarzt“ 10/14**

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

in Heft 10/14 des „Frauenarzt“ wird sowohl im Editorial als auch in einem Sachartikel Stellung zum HPV-Test und zum Präventionsalgorithmus im Allgemeinen genommen.

Der „Frauenarzt“ ist ja bekanntermaßen unser Berufsverbandsblatt, das wir mit unseren Beiträgen finanzieren. Wir vertreten als Ärzte die Interessen unserer Patientinnen aber natürlich auch die unserer Berufsgruppe. Das ist legitim und dafür verfügen wir über den „Frauenarzt“ als unser Presseorgan. Aus sachlich-wissenschaftlicher Sicht stellt diese Position eine Befangenheit (einen Bias) dar, die auch ausdrücklich erwünscht ist, denn es ist ein Blatt für **unsere Interessenvertretung**.

Nun bescheinigt sich der Berufsverbandsvorsitzende Dr. Chr. Albring in seinem Editorial nicht nur „erlesene Qualität“ in Bezug auf die Sachartikel, sondern auch einen „hohen wissenschaftlichen Wert“. Letzteres mag dann im Ergebnis „ein einmaliges Objekt ärztlicher Publizistik“ ergeben, wie Herr Albring (oder sein Ghostwriter) es sehen. Im Allgemeinen werden aber relevante Sachartikel, die eine Orientierungswirkung haben können, in Magazinen publiziert, welche ihre Unbefangenheit von außenstehenden, überprüfenden Experten („peer review“) bestätigen lassen. Das geschieht, um die Leser, die trotz eigener Qualifikation in der Regel kaum in der Lage sind, die Validität einer Publikation, insbesondere ihre statistische Relevanz zu beurteilen, vor Informationen ohne wissenschaftlichen Wert oder mit einem erheblichen Bias der Autoren zu schützen.

Der Bias einer Berufsverbandszeitschrift ist immanent, weil so gewollt und auch richtig. Wenn derselbe Verband sich selbst aber als frei von Befangenheiten darstellt und die eigenen Interessen leugnet, geht es im Ergebnis dann manchmal wie dem Wolf beim Rotkäppchen.

Im gleichen Heft wird dann ein Artikel von S. Dominik und D. Klimas zum Thema „Wie sicher ist der HPV-Test in der Praxis?“ präsentiert, der wohl in die Kategorie „von hohem wissenschaftlichen Wert und vielfach auch von praktischem Nutzen“ gehören soll.

Hier werden Sie mit angeblich neuen Daten zur Sensitivität des HPV-Tests konfrontiert, ohne dass Ihnen erklärt würde, dass mit den aus Studien zitierten Daten eine Rechenoperation durchgeführt wurde. Die Ergebnisse wurden nämlich um den sogenannten **verification-bias** bereinigt.

Dabei handelt es sich um Folgendes: wenn man einen Test in einer Studie bewertet, müsste man eigentlich auch die negativen Testergebnisse mit einem Goldstandard überprüfen. Bisher war der Goldstandard für Präkanzerosen der Zervix die Histologie. Neuere Daten legen nahe, dass möglicherweise die immunzytochemischen Parameter p16 und Ki-67 kombiniert in einer Zelle der Histologie überlegen sind. Also haben wir möglicherweise derzeit keinen Goldstandard.

Viel wichtiger aber ist Folgendes: bei der Krebsfrüherkennungsuntersuchung (KFU) versuchen wir, Zervixkarzinome zu vermeiden, indem wir die Vorstufen des Zervixkarzinoms, also die Präkanzerosen finden. Diese haben eine Prävalenz von 1% (CIN 1/2) bzw. 0,1 % (CIN 3 / CIS), das Zervixkarzinom von ca. 0,01 %. Wenn man bei einer solchen Prävalenz eine Studie durchführt, braucht man fünfstellige Teilnehmerzahlen um valide Aussagen zu erhalten. Entsprechend kosten solche Studien dann Millionenbeträge. Es ist bei uns unmöglich, weil den Frauen nicht zumutbar, alle Testnegativen in einer solchen Studie einer invasiven Untersuchung zu unterwerfen, um hier einen Goldstandard zu applizieren, der noch nicht einmal eindeutig ist (um den verification-bias zu eliminieren). Also entspricht es guter klinischer und wissenschaftlicher Praxis, darauf zu verzichten. Ein solcher Maßstab ist übrigens auch auf keine andere Untersuchung in diesem Bereich bisher angelegt worden, insbesondere nicht auf die Zytologie.

Als wissenschaftliches Modell kann man den verification-bias auch versuchsweise berechnen. Logischerweise führt diese Berechnung immer dazu, dass die mit dem errechneten „Goldstandard“ überprüfte Sensitivität erheblich geringer wird. Die Wahrheit liegt dann, wie immer, in der Mitte.

Zurück zu den Ergebnissen: wenn Sie bei einem gesuchten Ereignis mit einer Prävalenz von 1% ohne jegliche Untersuchung 100% der Patientinnen mitteilen, sie seien gesund, dann trifft diese negative Prädiktion (NPV) bei 99% der Frauen zu. Das bedeutet: wenn wir besser sein wollen als ohne Diagnostik, müssen wir besser sein als 99% negative Prädiktion. Die Zytologie, und über diese Quelle sind sich auch die fundamentalistischen Ghostwriter einig, verfügt im konventionellen Massenscreening über eine Sensitivität von 50% (AHCPR-Report 1999). Wenn wir also die zytologische Diagnostik auf 100% der Frauen anwenden, gelangen wir zu einer negativen Prädiktion von 99,5 %. Sofern wir einen HPV-Test mit einer Sensitivität zwischen 82% und 98% anwenden, verbessern wir die negative Prädiktion auf 99,8 % bis 99,9 %. Die negative Prädiktion in der Kombination beider Tests dürfte bei fast 100% liegen.

Auch wir haben negative HPV-Tests bei Präkanzerosen und invasiven Karzinomen, die in unserem Labor zytologisch und durch HPV-Test detektiert wurden. Die Rate ist allerdings sehr klein: von fast 1000 Fällen (CIN 2+, die 2013/14 histologisch gesichert wurden) waren nur 2,3 % HPV-negativ. Die Sensitivität hat sich in unserem Labor durch die zusätzliche Anwendung von Dünnschichtzytologie und Computerassistenz (letztere bei allen Fällen), molekularen und immunzytochemischen Parametern, das alles durch ein umfassendes QM-System gestützt und gesichert, in den letzten Jahren stetig und sehr deutlich verbessert.

Lassen Sie sich also bitte nicht von pseudowissenschaftlich argumentierenden Berufsverbandsvertretern auf den Holzweg führen, dass Methoden wie die Kolposkopie („Haben wir schon immer so gemacht! Als erfahrener Kolposkopiker sehe ich das doch!“) im Screening die morphologischen, molekularen und zytochemischen Tests ersetzen könnten. Die Kolposkopie ist eine Methode zur Abklärung von pathologischen Befunden, die im Screening gefunden wurden und stellt ein in der Regel invasives Verfahren mit Entnahme von PEs dar.

Wir benutzen bei der Diagnostik in unserem Labor ausschließlich Tests, die von der US-Zulassungsbehörde FDA geprüft und zugelassen sind, obwohl in Deutschland hierzu keine Vorgaben und keine vergleichbaren strikten Prüfmechanismen existieren. So können auch von einzelnen Laboren entwickelte Testsysteme („homebrew“) ohne jegliche klinische Überprüfung angewandt werden. Das ist in den USA schon wegen der forensischen Situation unmöglich. Dies führt auch dazu, dass in den USA nur 85% - 93% der zytologischen Ergebnisse unauffällig sind. Die Quote von auffälligen Befunden schwankt entsprechend zwischen 15% und 7%. Je größer diese Rate in einem Labor ist, desto weniger Mühe müssen sich die Diagnostiker mit dem Präparat geben. Desto mehr ist das Ergebnis angstdiktiert und umso stärker wird die Patientin mit Zusatzdiagnostik belastet. Sie können also davon ausgehen, dass die in dem Beitrag im „Frauenarzt“ als weniger qualifiziert dargestellten Labore der ATHENA-Studie, die einen geringen Prozentsatz pathologischer Befunde hätten, sich mehr Mühe gaben mit dem Ziel, die Frau nicht unnötig zu belasten. Somit können diese Labore als die besseren gelten. In unserem Labor liegt diese Rate an auffälligen Befunden (Pap IIK/-g - IIID) im Durchschnitt der Jahre 2010-2014 übrigens bei nur etwa 3%. Das entspricht genau dem bundesweiten Durchschnitt für Pap III/IIID (Pap IIK dort nicht separat ausgewiesen) der Jahresstatistik 2012.

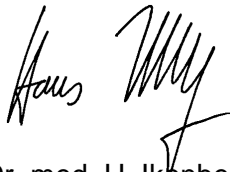
Sie sehen, es ist kompliziert. Sie können sich selbst kundiger machen, indem Sie „verification-bias“ googeln. Es wird sich Ihnen ein breites Feld von wissenschaftlichen Publikationen eröffnen und Sie werden die Komplexität der Materie zumindest überschauen können. Sie können auch gerne einen Blick in die beiliegenden Blätter werfen, in denen Sie eine detaillierte Auseinandersetzung mit den beiden Artikeln aus dem „Frauenarzt“ finden.

Das Organ unseres gemeinsamen Berufsverbandes, unsere Zeitschrift „Frauenarzt“ sollte kein Tummelplatz für ungeprüfte Beiträge sein, mit denen Sie hinter die Fichte geführt werden! Und wenn Sie es dann im Einzelfall nicht prüfen können, bewerten Sie den jeweiligen Beitrag als anekdotisch und fragen Sie uns und nicht Ihren Apotheker.

Mit freundlichen kollegialen Grüßen  
Ihre



Dr. med. Chr. Börsch



PD Dr. med. H. Ikenberg



Dr. med. Ralf Jochem

NB: Die beiliegende "kritische Analyse" von Ikenberg wurde in leicht modifizierter Form zur Publikation beim "Frauenarzt" eingereicht. Mal sehen, ob Sie Ihnen dort jemals begegnen wird....