

HPV-Test in der Praxis - Eine kritische Analyse der Kritik im "Frauenarzt" 10/14 Hans Ikenberg, CytoMol, Frankfurt

Der **Leitartikel** des BVF-Vorsitzenden Chr. Albring im "Frauenarzt" 10/14¹ enthält wieder mal eine ganze Reihe von falschen und fehlinterpretierten Daten. Damit nicht "aliquid semper haeret" = "etwas bleibt immer hängen", im Folgenden eine Richtigstellung der Fehler, die sich zum Teil auch in einem **Artikel** im gleichen Heft des "Frauenarztes"² finden.

So wird aus der US-amerikanischen FDA-Zulassung eine **Sensitivität** des *cobas*-HPV-Tests für CIN 3+ von nur 58.3% zitiert. Unterschlagen wird, daß für die LBC (Dünnschichtzytologie) hier nur 42.6% erreicht wurden. Und vor allem, daß es sich um einen um den sogenannten **verification-bias**^{*} bereinigten Wert für einen Abklärungsalgorithmus, nicht für einen einzigen Test, handelt. Dabei fließen mehrere Variablen ein, bis am Schluß kein Test mehr hohe Werte erreichen kann. Hier u.a. die Abklärung HPV-Positiver mit Zytologie, deren geringere Sensitivität dann auf die Sensitivität des primären HPV-Tests durchschlägt. In der großen der FDA-Zulassung zugrunde liegenden Studie zum *cobas*-HPV-Test³ lag die HPV-Sensitivität für CIN 3+ bei 92.0%. Der verification-bias-bereinigte Wert betrug hier 75%. Dabei wies die Originalarbeit³ schon darauf hin, daß bei 4 der 9 in der Gruppe der HPV-negativen und zytologisch unauffälligen Frauen gefundenen CIN 3+ der Transformationsmarker p16/Ki-67 negativ war. Bei diesen handelte es sich also vermutlich gar nicht um CIN 3+. Die Falschpositivrate der Histologie wird ja erst in letzter Zeit vor dem Hintergrund objektiver biologischer Marker wie p16/Ki-67 mehr diskutiert. Nimmt man all dies zusammen, läge der verification-bias-bereinigte Wert schon bei etwa 82% und nicht bei 58%.

In einer anderen großen Screening-Studie (n= 10.000) fand sich übrigens nach verification-bias-Bereinigung eine unveränderte Sensitivität des HPV-Tests von 95% wenn nur Schlingenexzisionen zur Abklärung akzeptiert wurden, dagegen ein Rückgang auf 46% wenn auch Biopsien galten.⁴ Absolut ging es dabei um 4 Fälle....

Im "Frauenarzt" wird auch eine **angeblich geringe HPV-Positivität bei CIN 2+** behauptet. Es kommt, wie immer, darauf an, wann welcher Test wie gemacht wird. So fällt bei der Betrachtung der Tabelle in der Arbeit von Dominik und Klimas auf, daß die HPV-Negativität bei CIN 2+ bei Testung ≤ 6 Monate vor histologischer Abklärung bei 10%, bei >24 Monaten aber bei 29% lag.

Der klarste Hinweis darauf, eher schon Beweis dafür, daß die HPV-Testung in der Routine von hohem Wert ist, sind die **Daten aus unserem eigenen Labor**. Unter 973 histologisch bestätigten CIN 2+ aus den Jahren 2013/14 bei denen ≤ 6 Monate zuvor ein HPV-Test durchgeführt worden war, fanden sich 22, die mit dem *cobas*-, bzw. bis 7/2013 mit dem *HC2*-HPV-Test, negativ waren. Das entspricht gerade mal 2,3%. Fast alle diese Fälle waren aber p16/Ki-67-positiv. Seitdem Sie HPV-Testung und die Biomarker p16/Ki-67 und HPV-L1 in großem Umfang einsetzen und alle Abstriche bei uns mit Computerassistenz vorbefundet werden (2011-2014), hat sich die Rate der grenzwertigen und auffälligen zytologischen Befunde (Pap IIK - Pap V) gegenüber dem vorhergehenden Vierjahreszeitraum (2007-2010) um 80% erhöht. Parallel dazu -und das ist das Entscheidende- hat sich auch die Rate histologisch bestätigter hochgradiger Dysplasien beinahe verdoppelt.

^{*} Hierbei wird bei einer willkürlich ausgewählten testnegativen Subgruppe einer Studienpopulation mit den gleichen Verfahren abgeklärt wie bei den Testpositiven und dann Sensitivität etc. extrapoliert

Die sinnvolle Kombination der am besten validierten Methoden, wie wir sie seit vielen Jahren empfehlen, bringt also offensichtlich einen großen Fortschritt mit sich.

Die Sensitivität der HPV-Testung für CIN 2+/3+ in den großen HPV-Screeningstudien ist außerordentlich hoch.⁵ Dazu kommen signifikant niedrigere Raten für invasive Karzinome in den folgenden Jahren. Auch die HTA-Auswertungen des IQWiG haben entgegen der Darstellungen im "Frauenarzt" hier kein anderes Ergebnis erbracht. Lediglich die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf das deutsche System im *primären* Screening zum *jetzigen* Zeitpunkt wird dort (zu Recht) in Frage gestellt. Übrigens ist der verification bias weder in den IQWiG-Berichten noch in den großen HPV-Screeningstudien ein Thema.

In der Arbeit von Dominik und Klimas wird zunächst einmal, ähnlich wie bei unseren Daten oben und in klarem Gegensatz zu den Ausführungen von Albring eine hohe Rate an (87 % - 92%) HPV-HR-Positivität bei histologisch bestätigten CIN 2+ berichtet. Daß diese nicht so hoch wie bei uns ist, könnte am dort eingesetzten HPV-Test liegen. Zum *Papillocheck* gibt es zwar eine Reihe von Publikationen aber weder eine große randomisierte Studie noch eine FDA-Zulassung. Beides zusammen ist unseres Erachtens Voraussetzung für den Routineeinsatz eines HPV-Tests. Sonst besteht die Gefahr zu hoher analytischer Sensitivität mit Verlust an Spezifität und der Positivität für zahlreiche HPV-Typen in derselben Probe, was zu viel zu komplexen Algorithmen führen würde. Eine **interne Kontrolle** (auf Vorhandensein von ausreichend DNA und Amplifizierbarkeit) hat, anders als suggeriert, übrigens auch der *cobas*-Test. Sie wird allerdings nach den Ergebnissen auch unserer eigenen Vergleichsstudie zum HC2-Test (der diese Kontrolle nicht hatte) nur in weniger als 1% der Fälle negativ sein.⁶

Die von Dominik und Klimas unterstellte unterdurchschnittliche **Güte der bei der ATHENA-Studie zur Validierung des cobas-Tests beteiligten Zytologielabore** stützt sich auf deren Rate an auffälligen zytologischen Befunden. Diese lag bei 7%, damit für die USA im unteren Viertel⁷ allerdings immer noch mehr als doppelt so hoch wie im Durchschnitt in Deutschland.⁸ Nach unseren Kriterien ist das ein Hinweis auf hohe Qualität: Fokussierung auf relevante Befunde anstatt durch inflationäre Diagnose von "Auffälligkeit" Frauen zu beunruhigen und unnötige Abklärungsuntersuchungen zu veranlassen.

Im "Frauenarzt" wird die **HORIZON-Studie**⁹ als Beweis für das Fehlen routinefähiger HPV-Tests angeführt. Das Gegenteil ist der Fall. In der Studie selbst liest sich das so: "virtually all kappa coefficients for pairwise agreement were >60 suggesting good overall agreement between the four assays". Extrem hoch war mit 86% die Übereinstimmung zwischen allen vier Tests dieser Studie bei hochgradig auffälligen (auch glandulären) zytologischen Befunden. Zu berücksichtigen ist, daß u.a. beim HC2 die Probenvorbereitung in dieser Studie nicht nach dem Standardprotokoll erfolgte. Da die Tests unterschiedliche Zielsequenzen haben (und sowohl DNA- als auch RNA-Tests dabei waren) ist es klar, daß sie v.a. bei zytologisch unauffälligen Frauen mit oft niedriger Kopienzahl der HPV-DNA nicht alle gleichzeitig positiv sein können. Sonst wären sie mit hoher Wahrscheinlichkeit analytisch zu empfindlich ohne klinisch sensitiver zu sein. Damit wären sie weniger spezifisch, wie oben dargelegt, ein entscheidender Nachteil für einen Screeningtest. Und: Wir setzen den HPV-Test ja eben nicht im primären Screening sondern als Ergänzung der Zytologie ab dem 30. Lebensjahr und bei auffälliger Zytologie ein. Zudem haben wir die sehr wichtige Ergänzung durch die Biomarker immer verfügbar.

Die meisten von Ihnen setzen seit Jahren die HPV-Testung sowohl als Ergänzung der unauffälligen Zytologie als auch zur Abklärung grenzwertiger und niedriggradiger zytologischer Befunde ein. Häufig werden Sie dabei den Wert dieser Diagnostik sowohl beim Erkennen hochgradiger Dysplasien hinter unauffälligen oder geringgradigen zytologischen Befunden als auch zur Beruhigung bei negativem HPV-Befund erfahren haben. Bei positivem HPV-Test ist der Nachweis von p16/Ki-67 und HPV-L1 dann ein wesentlicher nächster Schritt, der Sensitivität und Spezifität der Diagnostik signifikant erhöht.

Wir Zytologen können uns ein Arbeiten ohne diese Marker nicht mehr vorstellen. Mit dem Wissen um eine HPV-Positivität (auch in der Anamnese) wird der zytologische Blick schärfer und zugleich zielgerichteter.

Soeben haben die spanische und die estnische Leitlinienkommission einstimmig für einen **primären HPV-Test** votiert, Ontario in Kanada, die Niederlande, Australien haben in gleichem Sinne entschieden. Es ist schlichtweg auch das falsch, was Herr Albring dazu in seinem Leitartikel behauptet. Die angeblich steigende Inzidenz des Zervixkarzinoms im UK kann auch nicht, wie dort behauptet, auf den HPV-Test zurückzuführen sein. Der wird in Großbritannien nämlich bisher nur in einigen Pilotregionen evaluiert. Angesichts dieser Datenlage sollte man unseres Erachtens nicht den Kopf in den Sand stecken und Fundamentalopposition betreiben. Es ist viel sinnvoller, den HPV-Test jetzt zur Verbesserung der morphologiebasierten Prävention zu nutzen und einen eventuellen Wechsel des Primärtests von der Erfüllung einer ganzen Reihe von Voraussetzungen (wie flächendeckende Versorgung mit Dysplasiesprechstunden, deren Vergütung, funktionierendes Einladungsmodell und nicht zuletzt dem Vorliegen von Ergebnissen umfangreicher Pilotstudien) abhängig zu machen. Daß dies alles eher zehn als fünf Jahre dauern wird, ist evident. In dieser Linie liegen auch die Leitlinien aller US-Fachgesellschaften und der USPSTF (einer konservativen US amerikanischen Institution, die ihre Bewertung der HPV-Testung erst 2012 komplett revidiert hat): **Cotesting von Zytologie und HPV und der Einsatz von validierten Biomarkern ist im Moment unter den Bedingungen unseres Systems der beste Weg.**

Kein Mensch -auch nicht die immer wieder attackierten Professoren Hillemanns und Petry- will das erfolgreiche deutsche Vorsorgemodell kurz- oder auch nur mittelfristig auf Nur-HPV umstellen. Heute jedoch den Wert einer HPV-Testung als zusätzliches Verfahren oder in der Abklärung auffälliger Befunde in Frage zu stellen ist unwissenschaftlich und unärztlich, weil so erhöhte Sicherheit für viele Frauen riskiert und unnötige Sorgen und Therapien induziert würden.

Wir wissen, daß diese Darstellung, obwohl für ein Rundschreiben ungewöhnlich detailliert und umfangreich, nicht alle Fragen beantworten kann. Die Thematik ist nun mal komplex und es gibt zwar eindeutige, aber nicht immer einfache Antworten. Wir wissen zu schätzen, wenn Sie sich hier mit uns ins Gespräch begeben. **Gerne stehen wir Ihnen zur Verfügung und senden Ihnen auch pdfs der angeführten Publikationen zu.**

HPV-Positivität in diesem Text meint immer Positivität für HPV-High-Risk-Typen

Literatur

- ¹ Albring C. Krebsfrüherkennung in Deutschland. *Frauenarzt* 2014; 55: 937
- ² Dominik S, Klimas D. Wie sicher ist der HPV-Test in der Praxis? *Frauenarzt* 2014; 55: 986-989
- ³ Castle PE, Stoler MH, Wright TC Jr et al. Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 880-890. doi:10.1016/S1470-2045(11)70188-7
- ⁴ Mayrand MH, Duarte-Franco E, Rodrigues I et al. Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357: 1579-1588
- ⁵ Ronco G, Dillner J, Elfström KM et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383: 524-532. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62218-7
- ⁶ Ikenberg H, Börsch C, Pittel B et al. Comparison of a new PCR technology with gold standard signal amplification HPV testing in routine. *Eurogin 2013, Florenz OC 16-6, p 252 (Abstract)*
- ⁷ Austin MR, Zhao C. Is 58% sensitivity for detection of cervical intraepithelial neoplasia 3 and invasive cervical cancer optimal for cervical screening? *Cytojournal* 2014; 11; 14-20. doi: 10.4103/1742-6413.132997
- ⁸ Marquardt K, Kolankowska I, Pfandzelter R. Jahresstatistik Zervixzytologie. *Frauenarzt* 2014; 55: 732-733
- ⁹ Rebolj M, Preisler S, Ejegod DM et al. Disagreement between human papillomavirus assays: an unexpected challenge for the choice of an assay in primary cervical screening. *PLoS One* 2014; 9: e86835. doi: 10.1371/journal.pone