**INFO**

### HPV-Impfung und Zervixkarzinom-Vorsorge

Seit einigen Jahren wird die HPV-Impfung für Mädchen zwischen 9 und 14 Jahren generell empfohlen.[5] Die zur Verfügung stehenden Impfstoffe wirken (mindestens) gegen die beiden Hochrisiko-Typen HPV 16 und 18. Allerdings kann die HPV-Impfung nicht alle Zervixkarzinome zuverlässig verhindern. Daher fordern z. B. Robert-Koch-Institut und DKFZ, dass auch HPV-geimpfte Mädchen und Frauen alle empfohlenen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen.[5,6]

*Differenzierte und praxistaugliche Wahl des HPV-Tests*

# Nachweis von HPV mRNA beim Screening ist konventionellen DNA-Tests überlegen

**Eine HPV-Infektion der Zervix ist zwar notwendige Voraussetzung für die Entstehung eines Zervixkarzinoms, aber eine vorübergehende HPV-Besiedelung allein reicht nicht zur Karzinogenese aus – nur eine persistierende Infektion kann auch zur Entstehung von Krebs oder Krebsvorstufen führen. Daher hat die Untersuchung des Portio-Abstrichs auf humane Papillomaviren (HPV) Einzug in die klinische Routine des Zervixkarzinom-Screenings gehalten. Zur HPV-Testung stehen heute über 200 unterschiedliche Testverfahren zur Verfügung, von denen allerdings die meisten nicht klinisch validiert sind. Der Aptima® HPV-Test (AHPV) hingegen ist ein klinisch validiertes HPV-Nachweisverfahren und detektiert die mRNA des Virus (im Unterschied zu vielen anderen Tests, die ausschließlich DNA nachweisen). Dadurch hat der AHPV eine besonders hohe Spezifität und klinische Relevanz, denn nur wenn mRNA vom Virus gebildet wird, handelt es sich auch um eine Infektion, die auf ein erhöhtes Karzinomrisiko hinweist. Die Überlegenheit des AHPV wurde in zahlreichen Studien belegt.**

„Diese Ergebnisse zeigen", so *Dr. Markus Lütge*, ärztlicher Direktor eines zytologisch spezialisierten MVZ in Salzgitter-Bad, „dass eine Co-Testung die größte Sicherheit für Patientinnen bietet, da das Risiko bei einer alleinigen HPV-Bestimmung etwa verdoppelt und bei alleiniger Pap-Untersuchung versiebenfacht ist." Neben „Quest" und der EU-Studie präsentierte Lütge weitere Untersuchungen, die die Überlegenheit der gemeinsamen Durchführung einer Pap+HPV-Testung belegten. In zwei Publikationen aus China fand man für die Co-Testung mit 0,65% und 3,9% deutlich weniger negative Test-Befunde bei Zervixkarzinom-Patientinnen (versus 1,9% und 15,5% bei Pap-Testung und zwischen 7,5% und 15,5% bei HPV-Assay). Speziell bei Adenokarzinomen lagen die Raten für die Kombinationsuntersuchung bei 0% versus 5,6% bis 22,2% (Pap) und 25% bis 33,3% (HPV).

„Diese positiven Ergebnisse spiegeln auch die Erwartungen wider, die sich aus den bekannten Stärken und Schwächen der Zytologie und des HPV-Tests jeweils ergeben", so Lütge. „Der Co-Test kombiniert die hochspezifische Zytologie mit der hochsensitiven HPV-Diagnostik und bietet so den höchstmöglichen Schutz für Patientinnen".

Papillomaviren sind nackte ikosahedrische Partikel (55 nm Durchmesser) mit einem etwa 8000 Basenpaare enthaltendem DNA-Genom. Es existieren mehr als 170 humanpathogene Typen, von denen 14 Varianten als Hochrisikotypen eingestuft werden. Der Großteil der HPV-Basenpaare kodiert aber gar nicht die onkogenen Eigenschaften des Virus. Lediglich die Onkoproteine E6 und E7 verleihen dem Virus seine krebsverursachenden Eigenschaften. Der Nachweis von mRNA (messenger RNA) der Onkogene E6 und E7, die für den Prozess der Karzinogenese zwingend notwendig sind, hat im Vergleich zur DNA-Testung einen großen klinischen Vorteil: Für die Karzinogenese „unwichtige" Infektionen werden „weniger oft" angezeigt, was beim mRNA-Nachweis zu einer besonders hohen Spezifität führt.

Der Tumorbiologie folgend nimmt die Last an nachweisbarer HPV-DNA mit fortschreitender Entwicklung der Zervix-Läsion ab. Anders gesagt wird mit einer in der Schwere zunehmenden Tumorerkrankung der DNA-Nachweis schwieriger. Im Gegensatz dazu nimmt der E6/E7

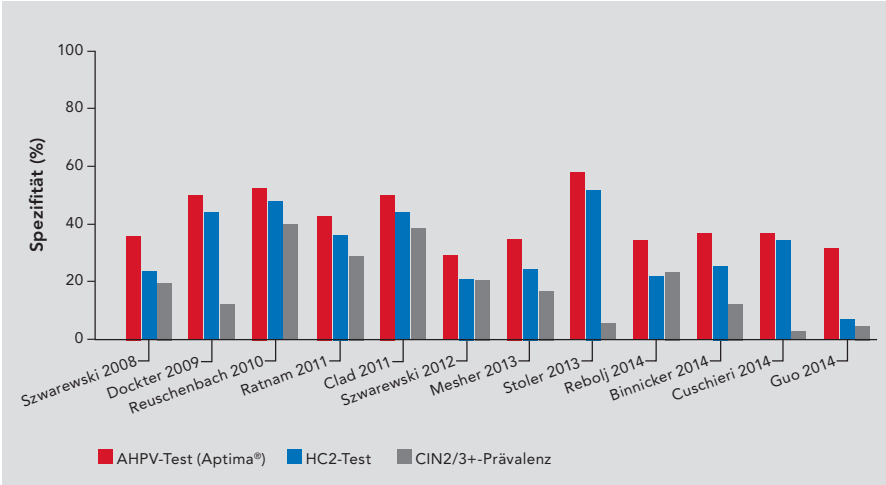



*Abb. 2: Klinische Spezifität des mRNA-Tests Aptima® versus DNA-Test HC2 in unterschiedlichen Studien in Überweisungspopulationen: durchgängig höhere Spezifität des AHPV, nach [8]*



®GFI. Der Medizin-Verlag

mRNA-Gehalt im Laufe der Tumorgenese zu, was deren Nachweis einfacher, sicherer und klinisch relevanter macht. Der Aptima® HPV-Test ist aktuell der einzig verfügbare HPV-Test, der die mRNA der HPV-Onkogene E6/E7 der 14 Hochrisiko-HPV-Typen nachweist.

## Keine gesunden Frauen krank machen

„Insbesondere beim HPV-Massenscreening kommt es auf eine hohe Spezifität des Testverfahrens an", erklärte *Prof. Thomas Iftner*, Tübingen. „Wir wollen keine gesunden Frauen krank machen", so Iftner weiter, „denn meistens handelt es sich ja um eine transiente Infektion, die ungefährlich ist. Nur bei einer Persistenz wird es für die Patientinnen gefährlich."

## 23% weniger Folge-Untersuchungen

In der GAST-Studie, als deren Erstautor Iftner fungiert, wurde daher untersucht, ob der E6/E7 mRNA-nachweisende HPV-Test (AHPV) äquivalent zum HC2-Test ist (Standard-DNA-Nachweis „Hybrid Capture 2"), um Krebsvorstufen im Primärscreening zu erkennen.[7] Um eine Aussage über die Sicherheit der Tests im 3-Jahres-Zeitraum zu erlangen, wurden u. a. die negativen Vorhersagewerte (NPV) longitudinal berechnet. Insgesamt konnten 9451 Patientinnen aus Zentren in Tübingen, Saarbrücken und Freiburg, bei denen zum Primärscreening eine Dünnschichtzytologie, ein HC2-Assay und ein AHPV-Test durchgeführt wurden, im Rahmen der Untersuchung ausgewertet werden (Alter 30 bis 60 Jahre).

Die zwischen AHPV und HC2 gefundenen Äquivalenzunterschiede (bzgl. CIN2+ und CIN3+) waren statistisch nicht signifikant. Der negative Vorhersagewert NPV war für beide Verfahren äquivalent (AHPV 99,8%; HC2 99,9%). Signifikant höher allerdings war die Spezifität des AHPV (für Läsionen <CIN2; p<0,001) sowie der positive Vorhersagewert (PPV) des AHPV (p<0,001). Der Spezifitätsunterschied (AHPV vs. HC2) betrug 1,2%, was einer Reduzierung (unnötiger) Folge-Untersuchungen (z. B. Kolposkopie) um 23% entsprach.

In einem großen Review (insgesamt 62 Originalpublikationen)[8] kamen die Autoren ebenfalls zu dem Ergebnis, dass

- die Sensitivität des AHPV- und des HC2-Tests bemerkenswert stabil und hoch war, unabhängig von den einzelnen Studiendesigns (CIN2/3+-Nachweis)
- der AHPV durchgängig über alle Studien hinweg eine höhere Spezifität als HC2 aufwies (siehe Abb. 2 links).

## 200 000 falsch-positive Ergebnisse pro Jahr vermeiden

Lütge wies zudem auf die Ergebnisse der longitudinalen Studie „CLEAR" hin.[9] In CLEAR wurden fast 10 000 Patientinnen eingeschlossen. „Die CLEAR-Studie zeigt, dass man durch die Verwendung des AHPV etwa 200 000 Frauen in Deutschland jährlich eine unnötige Folge-Untersuchung ersparen kann", so Lütge. Das ergab eine Hochrechnung, die auf der in Deutschland im Rahmen der CLEAR-Studie gescreenten Kohorte erfolgte. Ausschlaggebend hierfür waren die Spezifitätsunterschiede der beiden Testverfahren in CLEAR.

(Fortsetzung nächste Seite) →

**Literatur**

*[1] Pressemitteilung Nr. 38/2016 des G-BA vom 16.9.2016; [2] S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Patientin mit Zervixkarzinom; AWMF-Reg.-Nr. 032/033OL; Version 1.0; [3] Blatt AJ et al., Cancer Cytopathol 2015; 123: 282-8; [4] Dillner J et al., BMJ 2008; 337: a1754; [5] Epidemiologisches Bulletin Nr. 34, 29.8.2016, Robert-Koch-Institut; [6] https://www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/risiken/hpv-impfung.php (Zugriff am 14.3.2017); [7] Iftner T et al., J Clin Mikrobiol 2015; 53: 2509-16; [8] Haedicke J et al., J Clin Virol 2016; 76: S40-8; [9] Reid JL et al., Am J Clin Pathol 2015; 144: 473-83; [10] Klug SJ et al., Int J Cancer 2013; 132: 2849-57; [11] Gage JC et al., J Natl Cancer Inst 2014; 106: pii: dju153*

**Impressum**

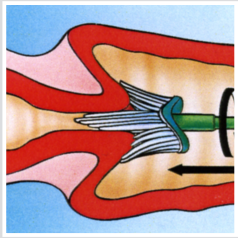
*Herausgeber: GFI. Corporate Media*
*V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß*
*Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information mbH, München*
*Berichterstattung: Dr. med. Christian Bruer*
*Quelle: Symposium „Verbesserung des Zervixkarzinom-Screenings für die Frau", Düsseldorf, 11.3.2017, im Rahmen des Fortbildungskolleg FOKO 2017 der Frauenärztlichen BundesAkademie FBA, Veranstalter: Hologic*
*Druck: Vogel Druck, Höchberg*
*© 2017 GFI*

**Mit freundlicher Unterstützung der Hologic Deutschland GmbH, Wiesbaden**

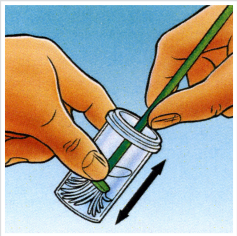
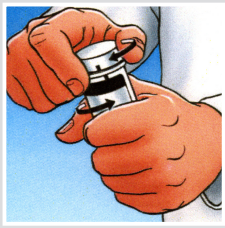
**! INFO**

### Durchführung der Probenentnahme beim ThinPrep®-Pap-Test

**1. Entnahme** eines geeigneten Zervixabstrichs mit dem „besenartigen" Entnahmegerät: Einführen der mittleren Borsten in den Zervixkanal, bis die kürzeren Borsten komplett mit der Ektozervix in Kontakt stehen; vorsichtiges Drehen des Besens fünfmal 360° im Uhrzeigersinn.



**2. Ausspülen** des Besens in der Konservierungslösung des Probengefäßes durch zehnmaliges Drücken des Besens gegen den Boden und abschließendes kräftiges Drehen.



**3. Zuschrauben** des Deckels, bis sich beide Markierungen überdecken. Beschriftung des Probengefäßes mit Patientinnennamen und -kennnummer sowie Vermerkung anatomischer Details des Abstriches auf dem Begleitformular. Versand ins Labor.