



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

*Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Thomas Iftner, Direktor des Institutes für Medizinische Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten, Universitätsklinikum Tübingen*

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 [...]“ ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)). Weltweit sind derzeit mehr als 150 kommerzielle Testverfahren zum Nachweis von HPV im Zervikalabstrich verfügbar, die sich im allgemeinen Testprinzip, dem Nachweis von HPV-DNA oder RNA und dem Bereich des viralen Genoms, welcher nachgewiesen wird, stark unterscheiden (Poljak et al., J. Clin. Virol. 2016). Während manche Testverfahren sich darauf beschränken, die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als karzinogen für den Menschen klassifizierten sogenannten Hochrisiko-HPV-Typen als Gruppe nachzuweisen, gibt es auch mehrere Testverfahren, die zusätzlich den spezifischen Nachweis der beiden Hochrisiko-HPV-Typen 16 und 18 leisten. Daneben existieren zahlreiche Testverfahren, die mit verschiedensten Methoden die Genotypisierung von unterschiedlichen HPV-Typen, zum Teil einschließlich der sogenannten Hochrisiko-HPV-Typen, durchführen. Nur ein Verfahren ist in der Lage, die virale Aktivität durch den Nachweis der Transkripte für die viralen Onkogene E6 und E7 für alle Hochrisiko-Typen als Gruppentest nachzuweisen.

Beim Vergleich der Nachweisverfahren für virale DNA oder virale RNA von HPV ist zu berücksichtigen, dass die Nachweisgrenze, ab der ein Test ein positives Ergebnis anzeigt, nicht vor allem durch die analytische Sensitivität des Testverfahrens bestimmt wird. Vielmehr sollte dies in klinischen Studien ermittelt werden, in welchen ein optimales Verhältnis der klinischen Sensitivität zur klinischen Spezifität den „Cut-Off“ festlegt. Somit sind sämtliche PCR-basierten Testverfahren, die auf eine maximale Sensitivität ausgerichtet sind, nicht für den Einsatz in der Früherkennungsuntersuchung geeignet, da sie einen viel zu großen Prozentsatz von „latenten Infektionen“, die in diesem Zusammenhang ohne klinische Bedeutung sind, nachweisen würden und damit bei gesunden Frauen zu unnötigen Nachfolgeuntersuchungen, individueller Verunsicherung und zu unnötigen Kosten für das Gesundheitssystem führen würden.

Leitlinien fordern von neuen Testverfahren eine klinische Sensitivität von mindestens 90 % und eine klinische Spezifität von mindestens 98 % (95 % CI > 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, durchgeführt werden und mindestens 60 Fälle mit Präkanzerosen (Zervikale Intraepitheliale Neoplasie Grad2, CIN2) sowie mindestens 800 Abstriche von histologisch unauffälligen Frauen enthalten. Zusätzlich wird von dem neuen Testverfahren eine hohe Intra- und Inter-Labor-Reproduzierbarkeit von mindestens 87 % erwartet (Meijer et al., *Int. J. Cancer*, 2009). Obwohl diese Leitlinien zweifellos 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 – d. h. auch außerhalb von klinischen Studien, wie oben gefordert – funktionieren und schließlich auch eine Akzeptanz sowohl bei 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).

#### 4.248 Zeichen

- [1] Poljak M, Kocjan BJ, Ostrbenk A and Seme K. Commercially available molecular tests for human papillomaviruses (HPV): 2015 update. *J Clin Virol* 2016; 76 Suppl 1: S3-S13.
- [2] Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, Kitchener H, Segnan N, Gilham C, Giorgi-Rossi P, Berkhof J, Peto J, Meijer CJ and International HPVswg. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet* 2014; 383: 524-532.
- [3] Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA and Snijders PJ. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer* 2009; 124: 516-520.
- [4] Boehmer G, Wang L, Iftner A, Holz B, Haedicke J, von Wasielewski R, Martus P and Iftner T. A population-based observational study comparing Cervista and Hybrid Capture 2 methods: improved relative specificity of the Cervista assay by increasing its cut-off. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 674.
- [5] Boers A, Slagter-Menkema L, van Hemel BM, Belinson JL, Ruitenbeek T, Buikema HJ, Klip H, Ghyssaert H, van der Zee AG, de Bock GH, Wisman GB and Schuurin E. Comparing the Cervista HPV HR test and Hybrid Capture 2 assay in a Dutch screening population: improved specificity of the Cervista HPV HR test by changing the cut-off. *PLoS One* 2014; 9: e101930.

- [6] Iftner T, Becker S, Neis KJ, Castanon A, Iftner A, Holz B, Staebler A, Henes M, Rall K, Haedicke J, von Weyhern CH, Clad A, Brucker S and Sasieni P. Head-to-Head Comparison of the RNA-Based Aptima Human Papillomavirus (HPV) Assay and the DNA-Based Hybrid Capture 2 HPV Test in a Routine Screening Population of Women Aged 30 to 60 Years in Germany. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 2509-2516.
- [7] Haedicke J and Iftner T. A review of the clinical performance of the Aptima HPV assay. *J Clin Virol* 2016; 76 Suppl 1: S40-48.
- [8] Poljak M, Ostrbenk A, Seme K, Sterbenc A, Jancar N and Vrtacnik Bokal E. Three-year longitudinal data on the clinical performance of the Abbott RealTime High Risk HPV test in a cervical cancer screening setting. *J Clin Virol* 2016; 76 Suppl 1: S29-39.
- [9] Reid JL, Wright TC, Jr., Stoler MH, Cuzick J, Castle PE, Dockter J, Getman D and Giachetti C. Human Papillomavirus Oncogenic mRNA Testing for Cervical Cancer Screening: Baseline and Longitudinal Results From the CLEAR Study. *Am J Clin Pathol* 2015; 144: 473-483.
- [10] Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G and Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 189-197.
- [11] Kjaer SK, Munk C, Junge J and Iftner T. Carcinogenic HPV prevalence and age-specific type distribution in 40,382 women with normal cervical cytology, ASCUS/LSIL, HSIL, or cervical cancer: what is the potential for prevention? *Cancer Causes Control* 2014; 25: 179-189.

**Kontakt:**

Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. habil. Thomas Iftner

Direktor

Institut für Med. Virologie und Epidemiologie der Viruskrankheiten

Universitätsklinikum Tübingen

Elfriede-Aulhorn-Str. 6

72076 Tübingen

Tel.: +49 (0) 7071 298 0246

E-Mail: [thomas.iftner@med.uni-tuebingen.de](mailto:thomas.iftner@med.uni-tuebingen.de)

Internet: [www.medizin.uni-tuebingen.de/virologie](http://www.medizin.uni-tuebingen.de/virologie)