



Factsheet Co-Testung

- Paralleltests in der Vorsorge des Gebärmutterhalskrebses
- Lücken der Triage
- Co-Testung
- Hintergrund: Das Diagnostik-Dilemma

Paralleltests in der Vorsorge des Gebärmutterhalskrebses

Zur Prävention des Gebärmutterhalskrebses stehen zurzeit zwei unterschiedliche diagnostische Verfahren zur Verfügung:

- ☞ die zytologische Untersuchung, d.h. die Detektion von Dysplasien (Zellveränderungen) durch eine visuelle Befundung von Zellen des Gebärmutterhalses unter dem Mikroskop – entweder durch den konventionellen Pap-Test oder die Dünnschichtzytologie (diese unterscheiden sich durch eine unterschiedliche Fixierung und Aufbereitung des Zellmaterials).
- ☞ der HPV-Test, d.h. die Detektion von Humanem Papillomavirus (HPV) mittels DNA- oder mRNA-Test; die Infektion mit HPV gilt nach dem Stand des Wissens als notwendige, aber nicht hinreichende Bedingung für die Entwicklung eines Gebärmutterhalskrebses.

Beide Tests haben unterschiedliche Leistungsprofile:

- ☞ die zytologische Untersuchung hat ihre Stärke in der Spezifität, d.h., sie zeigt mit vergleichsweise hoher Sicherheit, dass ein Risiko nicht vorliegt. Jedoch kann eine Zellveränderung und damit die Entdeckung der Krankheit übersehen werden.
- ☞ der HPV-Test hat seine Stärke in der Sensitivität, d.h., er zeigt mit vergleichsweise hoher Sicherheit, dass eine testpositive Person Gene des HPV in den Epithelzellen beherbergt und damit ein Krankheitsmerkmal trägt. Ein Großteil der vorhandenen Infektionen heilt aber spontan aus, ohne zu einer Zellveränderung zu führen (der bloße Virusnachweis stellt also noch keinen Krankheitswert dar).

Beispiel: Ergebnisse der Hannover-Tübingen-Studie und die Detektion von CIN2+-Krebsvorstufen¹⁾

	Zytologie	HPV-Test
Sensitivität	Niedrige Detektionsrate: Der Test detektiert in vglw. geringem Maße (ca. 43 %) CIN2+	<ul style="list-style-type: none"> • Hoch: Der Test detektiert nahezu vollständig (ca. 98 %) das Vorhandensein von hr-HPV <p>Aber niedriger Aussagewert: Vorhandensein von hr-HPV führt nicht notwendig zu Krebsvorstufen</p>
Spezifität	<ul style="list-style-type: none"> • Hoch: Der Test identifiziert im hohen Maße (97 %) gesunde Frauen als gesund 	<ul style="list-style-type: none"> • Hoch: Der Test bestätigt mit hoher Sicherheit (ca. 95 %) das Nicht-Vorhandensein von hr-HPV

¹ Petry, K-U; Menton, S. (2003): Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. In: British Journal of Cancer, 88, S. 1570-1577.

Lücken der Triage

- ❏ Die etablierten Screeningverfahren sehen deshalb in aller Regel eine Triage vor, d.h. eine festgelegte Abfolge von diagnostischen Maßnahmen, wenn der primäre Test auffällig ist: Zum Beispiel wenn die Zytologie der Primärtest ist, folgt – bei auffälligem Befund – der HPV- als Sekundärtest oder umgekehrt.
- ❏ Aber die Triage hat eine wesentliche diagnostische Lücke: nämlich die, dass die Risiken, die zwar vorhanden sind, die aber beim jeweiligen Primärtest übersehen werden (also die „falsch-negativen“ Befunde), einer weiterführenden Diagnostik entzogen sind.

Co-Testung

- ❏ Von verschiedenen Experten wird deshalb die Co-Testung empfohlen, also zeitgleich eine zytologische Untersuchung und ein HPV-Test. Die Co-Testung gilt dann als „positiv“, wenn einer der beiden Tests oder beide Tests „positiv“ ausfallen. In diesen Fällen wird dann die weiterführende Diagnostik (Abstrichkontrolle, Kolposkopie, Biopsie) eingeleitet.
- ❏ Mehrere Studien legen nahe, dass dieses kombinierte Verfahren tatsächlich die höchste Screeningqualität gewährleistet².
- ❏ Die Vorteile im Einzelnen:
 1. Für die Co-Testung ist nur ein Arztbesuch erforderlich. Die Patientin muss nicht für die ggf. notwendige zweite Triage-Stufe eigens einbestellt werden. Die Co-Testung erlaubt die Verlängerung des Screeningintervalls und damit für die Patientin einen größeren zeitlichen Spielraum für die Inanspruchnahme. Bisher ist nicht gesichert, ob eher ein längeres Intervall (Vorteil: mehr Zeitkomfort) oder ein kürzeres Intervall (Vorteil: Wahrnehmungsroutine) der Teilnahme am Screening in der vorgesehenen Regelmäßigkeit förderlich ist. Das DIMDI stellt fest: „In Populationen mit niedrigen Teilnahmeraten ist ein Screening mit kurzen Intervallen zu empfehlen“³. In Deutschland liegt die prozentuale Einjahresteilnahmerate regelmäßig deutlich unter der Dreijahresteilnahmerate.
 2. Ist ein Test im Rahmen der Co-Testung „positiv“, kann unmittelbar das weiterführende diagnostische bzw. therapeutische Verfahren eingeleitet werden.
 3. Sind beide Tests „positiv“, zeigt die Co-Testung mit hoher Sicherheit ein tatsächlich vorhandenes Risiko (und den Kontroll- oder ggf. dringlichen Abklärungsbedarf).
 4. Sind beide Tests „negativ“, ergibt sich eine hohe Wahrscheinlichkeit dafür, dass kein Risiko vorhanden ist.
 5. Die Patientin wird weniger durch „falsch-positive“ Ergebnisse verunsichert, wenn beide Testverfahren positiv sind.

² Blatt et al., Cancer Cytopathology 2015; Zheng et al., Cancer Cytopathology 2015; Tao et al., Cancer Cytopathology 2015

³ Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (2010): Entscheidungsanalytische Modellierung zur Evaluation der Langzeit-Effektivität und Kosten-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland.

Hintergrund: Das Diagnostik-Dilemma

- ☞ Von wesentlicher Bedeutung für jede Diagnostik ist selbstverständlich das „richtige“ Ergebnis, d.h.
 - ein Risiko, das tatsächlich vorhanden ist, wird auch entdeckt (Gradmesser hierfür: die Sensitivität)
 - ein Risiko, das tatsächlich nicht vorhanden ist, wird auch ausgeschlossen (Gradmesser hierfür: die Spezifität).
- ☞ Bei diesen „richtigen“ bzw. korrekten Ergebnissen kann die notwendige weitere Diagnostik bzw. eine Behandlung eingeleitet werden oder es ist sicher, dass weiterführende Maßnahmen nicht erforderlich sind.
- ☞ Leider kann aber eine Diagnostik diese vollständige Sicherheit in den seltensten Fällen gewährleisten, d.h., sie erbringt auch falsche Ergebnisse:
 - ein Risiko, das tatsächlich vorhanden ist, wird nicht entdeckt
 - ein Risiko, das tatsächlich nicht vorhanden, wird als vorhanden angenommen
- ☞ Bei diesen (falschen) Ergebnissen wiegt sich die Patientin entweder irrtümlich in Sicherheit und die eigentlich notwendige Behandlung wird unterlassen oder sie wird fälschlicherweise verunsichert und eine unnötige Behandlung wird eingeleitet.

	Positiver Befund	Negativer Befund
Vorhandenes Risiko für eine Erkrankung	Patientin wirklich gefährdet <ul style="list-style-type: none"> • Nötige Behandlung eingeleitet 	Patientin scheinbar nicht gefährdet <ul style="list-style-type: none"> • In falscher Sicherheit • Nötige Behandlung nicht eingeleitet
Kein Risiko für eine Erkrankung	Patientin scheinbar gefährdet <ul style="list-style-type: none"> • In falscher Unsicherheit • Unnötige Behandlung eingeleitet 	Patientin wirklich nicht gefährdet <ul style="list-style-type: none"> • Keine Behandlung eingeleitet