

Expertenbrief No 50

ersetzt Expertenbrief Nr 40 PAP-Abstrich von 2012

Kommission Qualitätssicherung

Präsident Prof. Dr. Daniel Surbek

Empfehlungen für die Gebärmutterhalskrebsvorsorge

Brigitte Frey Tirri, Patrick Petignat, Martine Jacot-Guillarmod, Michael D. Mueller, Mathias Fehr, André B. Kind

Die Änderungen basieren auf den neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen, die seit der Erstellung des Briefes 2012 bekannt wurden und schliessen die spezifische Situation in der Schweiz ein.

Zusammenfassung der Empfehlungen:

Evidenz-
level

- **Screening alle 3 Jahre von 21 bis 70 Jahren**
 - zytologisches Screening alle 3 Jahre von 21 bis 29 Jahren
 - zytologisches oder primäres HPV-Screening alle 3 Jahre von 30 bis 70 Jahren.
Cave: aktuell wird der HPV-Test im primären Screening von der Grundversicherung noch nicht übernommen. Deshalb empfehlen wir das zytologische Screening bis die Kostenübernahme gesetzlich geregelt ist.
- beim primären HPV-Screening erfolgt bei HPV-Hochrisiko-Typ-Positivität die Zervixzytologie. Gemäss dieser wird das weitere Procedere festgelegt (siehe Algorithmen Anhang 1)
- Für die Nachverfolgung und Festlegung des Prozederes bei auffälligen Befunden ist der entnehmende Arzt/die entnehmende Ärztin verantwortlich.
- Ende des Screenings mit 70 Jahren bei blander Anamnese und unauffälligem Screeningergebnis
- Im Rahmen des HPV-Screenings dürfen nur validierte Tests verwendet werden. Der Name des verwendeten Tests muss mit dem Testergebnis aufgeführt werden.

Im Anhang zu diesem Expertenbrief sind Algorithmen zur weiteren Abklärung von Befunden dargestellt (separates Dokument).

Hintergrund und Aufbau des Zervixkarzinom-Screenings in der CH

Keine andere Krebserkrankung kann durch eine Vorsorgeuntersuchung so effektiv verhindert werden wie das Zervixkarzinom. Durch die Einführung des zytologischen Zervix-Screenings und der Therapie höhergradiger Dysplasien konnte die Inzidenz, die Morbidität und Mortalität des Zervixkarzinoms stark reduziert werden. In der CH wurde das Zervixkarzinom-Screening in den späten 1960er Jahre durch die Gynäkologen und Hausärzte eingeführt. Seit der Einführung des Screenings kam es zu einer Reduktion der Inzidenz um > 60 %.

Die Inzidenz des Zervixkarzinoms in der Schweiz ist eine der tiefsten weltweit. (4.0/100,000).

In der CH existiert ein opportunistisches Screening, d.h. Frauen müssen selbst einen Termin bei ihrem Arzt vereinbaren und der Arzt ist verantwortlich dafür, dass das Screening korrekt durchgeführt und bei Auffälligkeiten die korrekte Massnahme eingeleitet wird.

Im Gegensatz dazu gibt es in vielen Ländern organisierte Screeningprogramm, bei denen Frauen von behördlicher Seite zur Untersuchung bei ihrem Arzt eingeladen und auffällige Befunde qualitätsbasiert nachverfolgend werden. Durch das zentrale Datenmanagement ist eine statistische Auswertung möglich.

In der föderalistischen CH ist es schwierig verlässliche Zahlen über die Inzidenz und Prävalenz von Dysplasien zu erhalten. Die einzigen Daten stammen von Beobachtungsstudien des Bundesamts für Gesundheit und dem nationalen Institut für Krebs epidemiologie. Diese Daten lassen darauf schliessen, dass ca. 30% aller in Frage kommenden Frauen nie an der Gebärmutterhalskrebsvorsorge teilnehmen, dass

Frauen aus bildungsfernen Schichten und Frauen, die auf dem Land leben, ein höheres Risiko für ein Zervixkarzinom haben, aber auch dass 50% aller Frauen die an einem Zervixkarzinom erkranken innerhalb der letzten 3-5 Jahre ein unauffälliges Screeningergebnis hatten.

Bei Screeningmassnahmen müssen Vor- und Nachteile abgewogen werden. Dem Wunsch nach möglichst hoher Detektionsrate einer Methode müssen die potentiellen Nachteile entgegengesetzt werden. Nachteile eines Screening sind psychische Belastung, unnötige Behandlung von Krebs-Vorstufen, Komplikationen nach Therapie einer Dysplasie in nachfolgenden Schwangerschaften und die damit verbundenen Kosten für das Gesundheitswesen.

Beginn des Screenings mit 21 Jahren

Die meisten Länder mit organisiertem Screeningprogramm beginnen im Alter von 25 Jahren.

Bei Frauen unter 21 Jahren soll kein Zervixkarzinom-Screening durchgeführt werden, unabhängig vom Beginn der sexuellen Aktivität oder anderer Risikofaktoren. Die Inzidenz des Zervixkarzinoms in dieser Altersgruppe ist sehr niedrig und es gibt keinen Nachweis, dass der Nutzen des Screening den Schaden in dieser Altersgruppe überwiegt. Wir empfehlen für die CH einen Start ab 21 Jahren bei fehlendem organisiertem Screeningprogramm. Falls in der Zukunft eine höhere HPV-Imprfrate erreicht werden sollte, wäre ein Heraufsetzen des Screeningbeginns neu zu diskutieren.

IV

Ende des Screenings mit 70 Jahren

Es gibt keine randomisiert-kontrollierten Studien, die einen Nutzen des Screenings über 65 Jahre belegen, unabhängig davon ob dieses HPV- oder Zytologie-basiert ist. Einzelne Fallkontrollstudien zeigen, dass ein Screening bei Frauen > 65 Jahren sinnvoll sein kann.

Das Screening kann mit 70 Jahren sistiert werden, wenn:

- 3 unauffällige Zytologien innerhalb der letzten 10 Jahre vorliegen oder zwei negative HPV- Tests innerhalb der letzten 3 Jahre.
- noch nie eine höhergradige HPV-assoziierte anogenitale Läsion vorlag. Wenn eine solche anamnestisch vorlag, sollte das Screening auch über das 70. Lebensjahr hinaus fortgeführt werden.

IV

Screeningmethode und -intervall von 21 bis 29 Jahren

Zytologiescreening alle 3 Jahre

Bei Frauen < 30 Jahren sollte ein Zytologie-basiertes Screening durchgeführt werden, da die HPV-Prävalenz unter 30 Jahren sehr hoch ist. Aus demselben Grund sollte auch keine Co-Testung (Zytologie plus HPV) erfolgen.

Im Expertenbrief von 2012 wurde ein Screeningintervall in dieser Altersgruppe von 2 Jahren empfohlen. Dieses Intervall entspricht keiner wissenschaftlichen Evidenz und verursacht möglicherweise mehr Schaden als Nutzen im Hinblick auf psychischen Stress, unnötigen zusätzlichen Untersuchungen und Eingriffe mit unerwünschter Auswirkung auf nachfolgende Schwangerschaften.

Neu wird deshalb das zytologische Screening alle 3 Jahre von 21 bis 29 Jahren empfohlen

la

Screeningmethode und -intervall von 30 bis 70 Jahren

Nachfolgend werden die beiden Möglichkeiten des primären Screenings (Zytologie oder HPV-Testung) aufgezeigt. Cave: Aktuell wird der HPV-Test im primären Screening nicht von der Grundversicherung gedeckt. Dies im Bearbeitungsprozess. Falls der HPV-Test dennoch im Screening verwendet wird muss die Patientin in der Regel die Kosten selbst tragen.

Zytologiescreening alle 3 Jahre

Ein Zeitintervall von 3 Jahren zwischen den Screeninguntersuchungen weist auch im Alter von 30 bis 70 Jahren die beste Balance zwischen Nutzen und Schaden auf. Ein längerer Abstand kann durch Studien nicht unterstützt werden. Ebenso wenig ein kürzeres Intervall als alle 3 Jahre, da es dabei zu möglicher Übertherapie von transienten Dysplasien mit den Folgen - psychischer Stress, vaginale Blutung, Infektion und ungünstiger Schwangerschaftsverlauf - kommen kann.

HPV-Screening alle 3 Jahre

Die Entwicklung von Tests zum Nachweis von Humanen Papilloma Viren (HPV) haben zu einer

bahnbrechenden Veränderung unserer Möglichkeiten bezüglich Zervixkarzinomscreening geführt. Die überwältigende Mehrheit an Daten aus Metaanalysen von randomisiert-kontrollierten Studien, aber auch von langdauernden Kohortenstudien zeigen, dass das HPV-Screening sensitiver in der Entdeckung von histologischen CIN 2+ Dysplasien und den zunehmenden glandulären Dysplasien ist, als das zytologische Screening. Gerade Adenokarzinome haben in der Schweiz im Vergleich zu anderen Ländern einen relativ höheren Anteil an den Gesamtzervixkarzinomen. Das Risiko nach einem negativen HPV-Hochrisiko-Typ-Test in den nächsten 5 Jahren eine CIN 2+ Dysplasie zu entwickeln ist sehr gering. Ronco et al. konnte in einer Metaanalyse zeigen, dass das HPV-Screening in 4 europäischen Ländern einen um 60-70% höheren Schutz vor einem Zervixkarzinom bietet, als die Zytologie. Der negative Vorhersagewert (NPT) ist hoch, was eine sichere und kosteneffiziente Verlängerung des Untersuchungsintervalls für das Zervixkarzinomscreening erlaubt. Die aktuellen internationalen Empfehlungen für ein HPV-basiertes Screening, empfehlen ein Screening mittels HPV-Test im Rahmen eines organisierten Screeningprogramms alle 5-10 Jahre. In der Schweiz existiert aber bisher kein organisiertes Screeningprogramm, sondern nur ein opportunistisches Screening, weshalb hier die Empfehlung zu einem 3 Jahres Intervall erfolgt.

Die Compliance für die Durchführung von Folgeuntersuchungen bei HPV-Positivität ist wichtig. Insbesondere bei HPV 16/18-Positivität besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer CIN 2+ (ca. 20% in den nächsten 10 Jahren).

Co-Testung (Zytologie + HPV gleichzeitig) nicht empfohlen

Die USA hat 2012 als erstes Land mit opportunistischem Screening die Co-Testung zwischen 30 und 65 Jahren alle 5 Jahre eingeführt. Die Evaluation dieser Screeningmethode hat gezeigt, dass die Sensitivität der Co-Testung nur geringgradig höher als die des alleinigen HPV Screenings ist, die Spezifität aber erheblich geringer. Daraus resultiert eine dreifache Steigerung der Kolposkopien zur weiteren Abklärung. Aus diesem Grund wird empfohlen die Co-Testung zu Gunsten eines reinen HPV-Screenings zu verlassen, da sich der Zusatznutzen der Zytologie nicht bestätigt hat. Es gibt keine Daten, die zeigen, dass eine Co-Testung alle 5 Jahre dem reinen HPV-Screening alle 3 Jahre überlegen ist.

Ila

Zytologie- oder HPV-Screening?

Die Teilnahme an einer Screeninguntersuchung ist unabhängig von der Screeningmethode das wichtigste. Deshalb wird die Etablierung eines organisierten Screeningprogramms empfohlen.

In der Schweiz mit ihrem föderalistischen Gesundheitssystem ist ein solches Programm aktuell nicht vorgesehen.

Der HPV-Test weist eine deutlich höhere Sensitivität auf. Dem gegenüber steht die etwas bessere Spezifität der Zytologie und die bis anhin höheren Kosten des HPV-Tests. Mit der breiten Einführung der HPV-Testung sollten die Preise der Tests allerdings auch in der CH deutlich sinken.

Ila

Zytologisches oder HPV-Screening nach Hysterektomie

Es gibt keine randomisiert-kontrollierten Studien, die dies untersucht haben. Nach Entfernung der Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze durch die totale Hysterektomie ist nicht mehr mit einem Zervixkarzinom zu rechnen. Da Vaginalkarzinome sehr selten sind, sollte bei Frauen, die vor der Hysterektomie keine Anamnese für auffällige Zervix-Zytologie/Histologie hatten auf ein weiteres Screening verzichtet werden. Bei Frauen mit Status nach Zervixdysplasie oder HPV-Hochrisiko-Typ-Positivität wird das Screening weiterhin empfohlen. Frauen mit Status nach suprazervikaler Hysterektomie wird empfohlen weiterhin unverändert am Screening teilzunehmen.

Dünnschichtzytologie (Liquid Based Cytology LBC) oder konventionelle Zytologie

Es gibt weiterhin keinen Nachweis dafür, dass die LBC der konventionellen Zytologie überlegen ist. Der Vorteil der LBC ist die Möglichkeit aus dem gleichen Material einen HPV-Test bzw. beim HPV-Screening eine Reflexzytologie im Anschluss an einen positiven HPV-Test durchzuführen ohne die Patientin noch einmal einzubestellen.

Die Ergebnisse der Zytologie müssen nach der Bethesda-Klassifikation befundet werden.

Screening bei fehlenden Endozervikalzellen in der Zytologie

Gemäss der Bethesda-Nomenklatur ist eine Zervixzytologie auch bei fehlenden Endozervikalzellen

aussagekräftig interpretierbar. Es wird in diesem Fall bei ansonsten unauffälligem Ergebnis eine Wiederholung des Abstriches nach einem Jahr empfohlen.

III

Screening nach Konisation

In der Nachbetreuung nach Therapie einer CIN soll eine Co-Testung mit HPV-Test und Zytologie durchgeführt werden. Diese sollte 6, 12 und 24 Monate nach Therapie erfolgen. Die Co-Testung ist der alleinigen Zytologie in der Vorhersage einer erneuten Dysplasie weit überlegen. Bei negativer Co-Testung nach Konisation besteht ein ein-prozentiges Risiko für CIN 2+ innerhalb der nächsten 5 Jahre und 3.6% Risiko innerhalb 10 Jahre; das Risiko eine CIN 3+ zu entwickeln bei 0% für 5 und 10 Jahre. Bei unauffälligen Befunden sollte die Patientin weiterhin an den Routine-Vorsorgeuntersuchungen teilnehmen.

IIb

Bei auffälligen Befunden (mindestens 1 Testverfahren positiv) sollte eine Differenzialkolposkopie durchgeführt werden.

Bei Plattenepitheldysplasie hat ein „positiver Absetzungsrand“ (R1) in der Histologie eines Konuspräparats eine geringe Sensitivität für eine CIN-Persistenz nach Therapie einer CIN 2/3, und stellt keine Indikation zur sofortigen Re-Konisation dar. Ein negativer HPV-Test nach CIN-Therapie schließt eine CIN-Persistenz bzw. ein CIN-Rezidiv aus - auch im Status nach inkompletter Resektion.

Bei inkompletter Resektion eines Adenokarzinoma in situ (AIS) wird eine Nachkonisation bzw. bei abgeschlossener Familienplanung eine Hysterektomie empfohlen.

Screening für Frauen nach HPV-Impfung

Aktuell sollen Frauen nach HPV-Impfung wie Frauen ohne Impfung mittels Zytologie oder HPV-Testung gescreent werden, da die Studienlage für eine Änderung des Intervalls noch ungenügend ist.

Welcher HPV-Test kann für das primäre HPV-Screening verwendet werden?

Um mit einem HPV-Test ein primäres Zervixkarzinom-Screening durchzuführen, muss dieser Test validiert sein. Dazu muss er die Meijer-Kriterien erfüllen. Die Tabelle mit aktuell validierten HPV-Tests ist im Anhang.

Zusammen mit dem Testresultat muss der Name des verwendeten Tests aufgeführt werden.

Folgende HPV-Tests sind validiert:

- Cobas Taqman 4800 HPV (Roche Diagnostics)
- Abbott RT High-risk HPV Test
- APTIMA HPV Assay (Hologic)
- Seegene Anyplex II HR
- Cervista™ HPV HR and Genfind™ DNA Extraction Kit (Hologic)
- Digene Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA Test (QIAGEN Gaithersburg, Inc.)
- BD Onclarity HPV Test
- Papillocheck HPV Test
- Cepheid Xpert HPV

HPV-Tests, die in Laboratorien selbst entwickelt wurden können als zweite Wahl z.B. zur Genotypisierung als Zusatzuntersuchung nach auffälliger Zytologie/Histologie verwendet werden, wenn eine Qualitätskontrolle nach internationalen Kriterien durchgeführt worden ist. Idealerweise sollten diese Tests publiziert worden sein oder auf publizierten Methoden basieren. Diese HPV-Tests sollten aber auf keinen Fall als erste Wahl oder zum primären HPV-Screening verwendet werden.

Screening von Immunsupprimierten

Patientinnen mit Immunsuppression, unabhängig welcher Ursache, haben ein erheblich erhöhtes Risiko für eine HPV-assoziierte Dysplasie und sollten von einem/er erfahren/en Kolposkopiker/in betreut werden.

Weitere Abklärungen von Befunden: siehe Algorithmen zu EB Nr. 50 in separatem pdf-Dokument

Datum: 1. März 2018

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	A Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)
Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierte klinische Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	C Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)
IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	Good Practice Punkt
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	<input checked="" type="checkbox"/>

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Literatur: Bei den Autoren

Deklaration von Interessenkonflikten:

Brigitte Frey Tirri:	Advisory board Gardasil 9/MSD, speaker at HPV-Symposium/MSD
Patrick Pétignat:	received as investigator of different studies conducted at HUG commercial HPV test for research at a reduced price from Roche and Seegenes
Martine Jaccot-Guillarmod:	speaker at HPV-Symposium/MSD
Michael D. Mueller:	no conflicts of interest
Mathias Fehr:	no conflicts of interest
André B. Kind:	Advisor Gardasil 9/MSD

Die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG erarbeitet Guidelines und Expertenbriefe mit der größtmöglichen Sorgfalt - dennoch kann die Kommission Qualitätssicherung der gynécologie suisse / SGGG für die Richtigkeit und Vollständigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Die Angaben der Hersteller sind stets zu beachten, dies gilt insbesondere bei Dosierungsangaben. Aus Sicht der Kommission entsprechen Guidelines und Expertenbriefe dem aktuellen Stand der Wissenschaft zur Zeit der Redaktion. Zwischenzeitliche Änderungen sind von den Anwendern zu berücksichtigen.