

Die Schwächen des Wolfsburger Modells

Das von der Deutschen BKK unterstützte Wolfsburger Pilotprojekt zur risiko-adaptierten Prävention des Zervixkarzinoms im Vergleich zur Jahresstatistik Zervix-Zytologie 2012

Robert B. Hoene, Fred Westphal

HPV-Test-Protagonisten bringen auch in Studien den Pap-Test in Misskredit. Sie suggerieren mehr Schaden als Nutzen, obwohl die deutsche Krebsvorsorge ein Erfolgsmodell ist und die Zervixkarzinom-Inzidenzrate um 77 % gesenkt hat. Der nachfolgende Artikel zeigt exemplarisch die Schwächen einer dieser Studien auf.

Das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) hat in seinem aktuellen Rapid Report S13-03 keine Empfehlung für eine bestimmte Screening-Strategie ausgesprochen (6). In den Medien geht es seit dieser Veröffentlichung kontrovers zu, von „Die Effizienz des HPV-Tests überwältigend belegt“ (1) bis zu „HPV-Test ist zum Primärscreening nicht geeignet“ (2). Das Wolfsburger Modell wird von den HPV-Befürwortern gern genutzt, um die Überlegenheit des HPV-Tests zu untermauern. Was sagen die Zahlen dieser Studie aus?

Zahlen des Wolfsburger Modells im Kontext

Am 1. Februar 2006 startete das Wolfsburger Pilotprojekt. Nach vier Jahren hatten 18.393 Patientinnen teilgenommen. Alle waren älter als 30 Jahre und hatten noch ihre Gebärmutter. Folgende Zahlen wurden veröffent-

licht (7): Insgesamt waren 6,9 % auffällig (1.269 Patientinnen). Nur 2,9 % wurden zur Kolposkopie überwiesen; das entspricht 533 Patientinnen. Selbst wenn man von den 1.269 auffälligen Patientinnen die 221 Patientinnen abzieht, die ausschließlich Pap-positiv waren, aber HPV-HR-negativ, bleiben noch 1.048 Patientinnen übrig, die entweder HPV-HR-positiv und Pap-negativ oder HPV-HR- und Pap-positiv waren. Wie wurden die restlichen 516 Patientinnen abgeklärt?

Bei 142 Patientinnen wurde eine CIN 3 oder ein Zervixkarzinom diagnostiziert. Davon waren 71 Patientinnen (50 %) zytologisch unauffällig. Eine Patientin war HPV-HR-negativ und an einem Zervixkarzinom erkrankt. Lediglich bei 17 der 142 CIN 3 und an einem Karzinom Erkrankten ergab sich zytologisch der Verdacht auf CIN 3 oder Karzinom. Das bedeutet: Die zytologische De-

tektionsrate für Pap IVa/b und Pap V betrug während der Studie 0,09 % bei 18.393 Patientinnen. Die Jahresstatistik Zervix-Zytologie 2012 ergab eine Detektionsrate von Pap IVa/b und Pap V von 0,19 %. Daraus folgt: Die zytologische Detektion von CIN 3 und Zervixkarzinom war während der Studie nicht einmal halb so hoch wie im Bundesdurchschnitt.

Im Studienverlauf waren 18 Patientinnen an invasiven Karzinomen erkrankt; das sind bei 18.393 Patientinnen 0,1 %. In der Jahresstatistik 2012 waren von etwa 16,2 Mio. Frauen 2.662 Karzinome zytologisch diagnostiziert, also 0,02 %. Die Prävalenz des Zervixkarzinoms lag laut RKI im Jahr 2010 bei etwa 4.660. Die Zervixkarzinom-Inzidenzrate ist demnach in Wolfsburg fünfmal höher als im Bundesdurchschnitt.

Würde man die Zahlen des Wolfsburger Projekts hochrechnen und auf den Bundesdurchschnitt beziehen, hätten wir eine Prävalenz des Zervixkarzinoms von 16.200 Patientinnen bei 16,2 Mio. untersuchten Frauen. Geht man davon aus, dass nur 60 % der berechtigten Frauen die Krebsfrüherkennung in Anspruch nehmen, wäre die Prävalenz noch wesentlich höher und das Zervixkarzinom sicherlich nicht eine seltene Krebserkrankung der Frau.

Von den 18 Frauen, die an einem Karzinom erkrankt waren, wurden 7 Karzinome bei Frauen diagnostiziert, die seit >5 Jahren nicht an der Vorsorge teilgenommen hatten; das entspricht 38 %. Bei den übrigen elf Karzinomen versagte die zytologische Vorsorge (Screening-Versager); das entspricht 61 %. Sechs dieser elf Fälle (also 55 %) wurden bei Frauen mit erneut unauffälliger Zytologie nur aufgrund ihres positiven HPV-Tests diagnostiziert. Folglich wurden nur fünf Karzinome (45 %) aus diesem Portfolio zytologisch erfasst.

In dem Artikel „Zervixkarzinom trotz Früherkennung“ (4) sind bei 519 Zer-

Zahlen des Wolfsburger Modells

Teilnehmerinnen n = 18.393

HPV-HR-neg. und Pap-neg.	= 93,1 %	(17.124 Patientinnen)
HPV-HR-neg. und Pap-pos.	= 1,2 %	(221 Patientinnen)
HPV-HR-pos. und Pap-neg.	= 4,8 %	(882 Patientinnen)
HPV-HR-pos. und Pap-pos.	= 0,9 %	(166 Patientinnen)

nach (7)

Prozentuale Verteilung der Teilnehmerinnen des Wolfsburger Modells nach HPV- und Pap-Gruppen (nach 4 Jahren)

Zahlen zum Wolfsburger Screening-Programm (Deutsche BKK 2013)

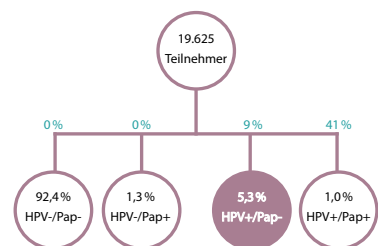


Abb. 1: Häufigkeit von echten Vorstufen oder Krebs. Ergebnisse 2006-2010. Wolfsburger Modell, KBV Messe 2013, Deutsche BKK & Prof. Petry, 03.04.13

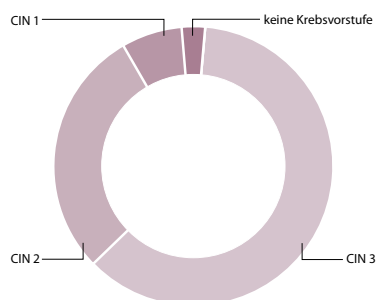


Abb. 2: 1,9% erhielten eine operative Behandlung wegen auffälliger Vorsorgebefunde. Wolfsburger Modell, KBV Messe 2013, Deutsche BKK & Prof. Petry, 03.04.13

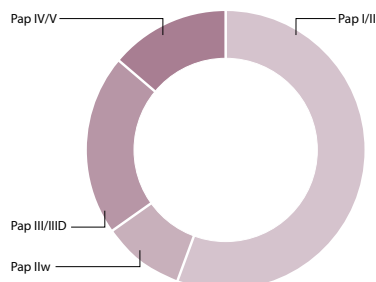


Abb. 3: Verteilung der echten Krebsvorstufen und Karzinome nach Zytobefunden. Wolfsburger Modell, KBV Messe 2013, Deutsche BKK & Prof. Petry, 03.04.13

nach (8)

Ergebnisse der risikoadaptierten Prävention des Zervixkarzinoms im Rahmen der Krebsvorsorge, vorgestellt auf der KBV Messe 2013 (Deutsche BKK). Anders als bei Prof. Petry wird in Abbildung 1 und 2 von 19.625 Teilnehmerinnen ausgegangen. Die Informationen von Abbildung 3 wurden ebenfalls von der Deutschen BKK veröffentlicht, aber mit keinen Zahlen belegt.

vixkarzinomen 292 Karzinome, die in den letzten fünf Jahren vor Diagnosestellung nicht zytologisch untersucht wurden; das entspricht 56%. 30% der Frauen waren nur unregelmäßig zur Vorsorge erschienen, 14% waren Screening-Versager. Folglich war die Screening-Versagerrate während der Wolfsburger Studie viermal höher als in Mecklenburg-Vorpommern.

Zervixkarzinom-Inzidenzrate höher als in Burundi

Auch in dem Artikel „Hat die Zytologie noch eine Chance“ (3) hinterfragten Dr. Link und Dr. rer. nat. Schieck die Zahlen des Wolfsburger Modells. Sie schrieben in ihrem Beitrag: „Bereits 2007 wurde in einer Pressekonferenz der Deutschen BKK dargestellt, dass mit dem Wolfsburger Modell bei 12.000 getesteten Frauen 39 Tumore erkannt wurden, während die herkömmliche Diagnostik mittels eines Pap-Tests nur drei Tumore gefunden hätte.“

Im Jahr 2011 spezifizierte Petry die Ergebnisse des Wolfsburger Modells. Unter 18.393 teilnehmenden Frauen wurden 124 CIN 3 und 18 invasive Karzinome gefunden, von denen lediglich 12% zytologisch auffällig waren. Da es sich um kein ausgewähltes Patientengut handelte, beträgt die Inzidenz des invasiven Zervixkarzinoms 98 je 100.000 Frauen. Selbst wenn man berücksichtigt, dass nur Patientinnen ab dem vollendeten 30. Lebensjahr teilgenommen haben, liegt die Inzidenzrate auf dem Niveau der ärmsten Länder der Welt (z. B. Burundi 49,3 je 100.000 Frauen)“ (3). Weiterhin heißt es, dass durch die festgelegten Patientinnenpfade eine sehr gute Selektion der tatsächlich Kranken erreicht und eine Übertherapie Gesunder vermieden wurde. Allerdings war der Anteil der Frauen, bei denen lediglich eine HPV-Infektion ohne Krebsvorstufen vorlag, mit 36% (195 von 535) aller zur Kolposkopie überwiesenen Teilnehmerinnen relativ hoch.

Diese Zahlen erschließen sich uns nicht. In dem Diagramm (Darstellung der Patientenpfade und -verteilungen im Projekt) wurden 5,7% (HPV-HR-positiv Persistenz über ein Jahr 4,8% (= 883 Patientinnen), HPV-HR-positiv und Pap-positiv 0,9% (= 166 Patientinnen)) zum Dysplasiezentrum überwiesen. 1.049 Patientinnen waren auffällig, entweder HPV-HR-positiv oder HPV-HR-positiv und Pap-positiv, aber nur 535 Patientinnen wurden zur Kolposkopie überwiesen.

Die Deutsche BKK veröffentlichte im Jahr 2013 einen Artikel „Wolfsburger Screening-Programm, Ergebnisse der risikoadaptierten Prävention des Zervixkarzinoms im Rahmen der Krebsvorsorge KBV Messe 2013“ (8). Anders als bei Prof. Petry wird in Abbildung 1 und 2 von 19.625 Teilnehmerinnen ausgegangen. Von diesen 19.625 Teilnehmerinnen erhielten 1,9% eine operative Behandlung wegen auffälliger Vorsorgebefunde. 1,9% von 19.625 sind N=373 und nicht, wie in Abbildung 2 beschrieben, N=273.

Im Jahr 2012 wurden 16,2 Mio. Frauen zytologisch untersucht. Die Summe aller zweifelhaften/positiven Befunde betrug N=255.013 (s. Jahresstatistik Zervix-Zytologie 2012). Würden 1,9% der Frauen eine operative Behandlung wegen auffälliger Vorsorgebefunde erhalten, wie im Wolfsburger Modell beschrieben, wären es 307.800 Patientinnen. Dies sind erheblich mehr Patientinnen als die Gesamtsumme aller zytologisch auffälligen Frauen (N=255.013 laut Jahresstatistik Zervix-Zytologie 2012).

In der Abbildung 1 aus der Veröffentlichung der Deutschen BKK (8) sind 92,4% HPV- und Pap-negativ, 1,3% sind HPV-negativ und Pap-positiv. Die Häufigkeit von echten Vorstufen oder Krebs beträgt 0%. In der Wolfsburger Studie von Prof. Petry war aber ein Zervixkarzinom HPV-HR-negativ, also 0,005%. Die-

ses wird im gesamten Bericht mit keinem Wort erwähnt. Im dritten Absatz des Schreibens heißt es: „Bei negativem HPV-Test lag das im Verlauf der 5 Jahre gemessene Risiko für echte Krebsvorstufen und Krebs bei 0 Prozent“. Es handelt sich hier um ein Karzinom und nicht um eine Krebsvorstufe! In Absatz 4 (Führt HPV Testung nicht zu Fehlbehandlungen?, (8)) heißt es: „Nur knapp 1,5 % aller Teilnehmerinnen wurden operativ behandelt“. In Abbildung 2 wird aber von 1,9 % gesprochen, die eine operative Behandlung wegen auffälliger Vorsorgebefunde erhielten. Das ist ein Unterschied von fast 25 %.

Die Informationen von Abbildung 3 wurden ebenfalls von der Deutschen BKK veröffentlicht, aber mit keinen Zahlen belegt. Auf Nachfrage bei der Deutschen BKK wurde uns mitgeteilt, dass man uns diese Zahlen nicht erklären könne, aber man schickte uns die Tabelle „Table 1: Comparison of the absolute risk of CIN 3+ for Series 1 and Series 2, both overall and according to risk groups“ (9). In dieser Tabelle wird von 19.795 Teilnehmerinnen ausgegangen, bei denen eine CIN 3+ von 172 diagnostiziert wurde; das entspricht 0,87 %. Bei 18.393 Patientinnen (s. „Das Wolfsburger Pilotprojekt zur risiko-adaptierten Prävention des Zervixkarzinoms“) waren es 142 Patientinnen, die an CIN 3+ erkrankten; das entspricht 0,77 %. Folglich sind bei 1.402 Patientinnen (19.795 Patientinnen minus 18.393 Patientinnen)

30 CIN 3+ diagnostiziert worden; das entspricht 2,14 %, so viel wie nie zuvor.

Fazit

All diese Zahlen und Diagramme, die für den HPV-Test in der Vorsorgeuntersuchung sprechen sollen, werfen doch viele Fragen auf. Wie kann es sein, dass unter Studienbedingungen die zytologische Detektionsrate der Pap-Gruppen IVa/b-V deutlich unter dem Niveau des Bundesdurchschnitts lag (5)? Wie kann es sein, dass die Zervixkarzinom-Inzidenzrate bei Patientinnen, die in der Deutschen BKK versichert sind und aus dem Wolfsburger Raum stammen, deutlich über dem Bundesdurchschnitt liegt und die sog. Screening-Versager deutlich höher sind als zum Beispiel in Mecklenburg-Vorpommern (4)?

Bei diesem Beitrag handelt es sich um einen leicht veränderten Nachdruck aus Cyto-Info 1/2015, S. 3–5.

Literatur

1. www.aerzteblatt.de/archiv/160993/Zervixkarzinom-Vorsorge-Die-Effizienz-des-HPV-Tests-ist-ueberwaeltigend-belegt (16.11.2014).
2. Freitag U: Nutzen des HPV-Tests im Primärscreening des Zervixkarzinoms erneut nicht belegbar. *Frauenarzt* 55 (2014) 649–650.
3. Link H, Schieck R: Hat die Zytologie noch eine Chance? *Frauenarzt* 55 (2014) 836–840.
4. Marquardt K et al.: Zervixkarzinom trotz Früherkennung. *Frauenarzt* 48 (2007) 1086–1087.
5. Marquardt K, Kolankowska I, Pfandzelter R: Jahresstatistik Zervix-Zytologie. *Frauenarzt* 55 (2014) 732.
6. www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoeseverfahren/s13-03-nutzenbewertung-eines-hpv-tests-im-primarscreening-des-zervixkarzinoms-rapid-report.3753.html#overview (16.11.2014).
7. Petry U: Das Wolfsburger Pilotprojekt zur risikoadaptierten Prävention des Zervixkarzinoms. In: *Monitor Versorgungsforschung (MVF)* 01/2011: 34–37.
8. www.medizin-management-verband.de/pdf/medizin-management-preis-2014/C_DeutscheBKK-KlinikumWolfsburg_Anlage.pdf (16.11.2014).
9. Luyten A, Buttman-Schweiger N, Luyten K et al.: Early detection of CIN3 and cervical cancer during long-term follow-up using HPV/Pap smear co-testing and risk-adapted follow-up in a locally organised screening programme. *Int. J. Cancer* 135 (2014) 1408–1416.

Autoren



Dr. Robert B. Hoene MIAC

Zytologisches Labor Dr. Hoene
Große Str. 14
22926 Ahrensburg
Tel. 04102 30619
westzyto@web.de



Fred Westphal