

WOLPHSCREEN

**Das Wolfsburger primäre HPV Screening Pilotprojekt zur besseren
Prävention von Gebärmutterhalskrebs (Cervix-Ca = CCa)**

Autor: Karl Ulrich Petry



Dr. Claudia Wöhler, Andreas Brockmann, Dr. Elisabeth Grundwald, Martina Pietralla, Prof. Dr. Karl Ulrich Petry, Juror Prof. Dr. Dr. h.c. Peter C. Scriba (v.l.)

1. Preis

WOLPHSCREEN

Das Wolfsburger primäre HPV Screening Pilotprojekt zur besseren Prävention von Gebärmutterhalskrebs (Cervix-Ca = CCa)

Autor: Karl Ulrich Petry

Management Summary

Das Wolfsburger Pilotprojekt zum HPV-Screening will dazu beitragen, die HPV-negative Majorität ohne Risiko zu erkennen und ihr unnötige Diagnostik und Fehlbehandlungen zu ersparen. Gleichsam kann die HPV-positive Minorität mit erhöhtem Risiko gezielt identifiziert werden. Auf sie kann sich so die ganze professionelle Fürsorge fokussieren.

Gebärmutterhalskrebs entsteht in fast allen Fällen als Folge einer über viele Jahre bis Jahrzehnte andauernden Infektion mit humanen Papillomviren (HPV). Durch diesen starken Zusammenhang kann durch den HPV-Nachweis

das langfristige individuelle Risiko exakt eingeschätzt werden; an dieses Risiko angepasste Behandlungspfade können so die Entstehung von Krebs sicher verhindern.

Teilnehmerinnen werden in den Praxen aufgeklärt, stimmen der Teilnahme schriftlich zu, füllen einen Fragebogen aus und werden bei unauffälligen Befunden bzw. sehr niedrigem Risiko ausschließlich in der Praxis betreut. Bei negativem HPV-Test und unauffälliger Zytologie erfolgt die nächste Vorsorge in fünf Jahren. Ergibt sich die Notwendigkeit einer Abklärung mittels Kolposkopie, wird automatisch die Praxis informiert und der Patientin ein Termin zugewiesen. Frauen, bei denen durch Kolposkopie eine Erkrankung ausgeschlossen wurde, werden durch die Praxen weiter betreut. Werden Krebsvorstufen diagnostiziert, erfolgt die Behandlung im Klinikum in der zertifizierten Dysplasieeinheit. Patientinnen mit Cervixkarzinom werden im zertifizierten gynäkologischen Krebszentrum therapiert. Nach abgeschlossener Therapie erfolgt die weitere Betreuung wieder in der Praxis.

Das Pilotprojekt begann 2006 mit den folgenden Partnern:

- Deutsche BKK/BARMER
- Audi BKK
- sowie allen Gynäkologen in Wolfsburg und 15 Praxen in Gifhorn, Helmstedt, Braunschweig
- Klinikum Wolfsburg

WOLPHSCREEN wird von den teilnehmenden Krankenkassen finanziert; in den ersten Jahren wurden von der Deutschen BKK Mittel aus dem RSA genutzt. Im wissenschaftlichen Teil beteiligen sich die Firma Hologic, die Niedersächsische Krebsgesellschaft und die Europäische Kommission. Die verbleibenden wissenschaftlichen Projekte werden von der Frauenklinik aus Eigenmitteln finanziert.

Bis Dezember 2016 wurden ins Projekt *WOLPHSCREEN* insgesamt mehr als 26.000 Frauen eingeschlossen. Dabei war die Teilnehmerate mit mehr als 87 Prozent in fünf Jahren überdurchschnittlich hoch, die Patientenpfade wurden zu mehr als 90 Prozent eingehalten. Die Neuerkrankungsrate bei Gebärmutterhalskrebs konnte im Verlauf signifikant gesenkt werden; auch Krebsvorstufen wurden zu mehr als 90 Prozent bei der ersten Untersuchung diagnostiziert, das verbleibende Risiko war unerwartet niedrig. *WOLPHSCREEN*-Teilnehmerinnen sind die am besten vor Gebärmutterhalskrebs geschützten über 30-jährigen Frauen in Deutschland.

Versorgungsherausforderung

Nahezu alle Fälle von Gebärmutterhalskrebs und deren obligate Gewebsveränderungen, die mit einem erhöhten Risiko für die Vorstufe einer bösartigen Krebserkrankung einhergehen, werden verursacht durch eine über viele Jahre bis Jahrzehnte andauernde Infektion mit humanen Papillomaviren (HPV), die zu den häufigsten sexuell übertragenen Viren der Welt gehören.

Dieser starke Zusammenhang macht es möglich, durch den HPV-Nachweis das langfristige individuelle Risiko exakt einzuschätzen, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken.

Das Projekt *WOLFSCREEN*, ein integriertes Versorgungsprojekt nach § 140a SGB V, hat sich diesen Zusammenhang zu Nutze gemacht, um anhand eines speziell dafür entwickelten Vorsorgetests, der den HPV-Virus nachweisen kann, die Zahl der an Gebärmutterhalskrebs erkrankten Frauen zu senken und gleichzeitig unnötige Behandlungen zu minimieren.

Die Prävention des Gebärmutterhalskrebses durch Vorsorge zielt auf die Entdeckung einer fortgeschrittenen Krebsvorstufe (CIN3) und deren Behandlung zur Vermeidung von Gebärmutterhalskrebs. Teilnehmende Frauen

können anhand des Testergebnisses in Risikogruppen eingeteilt werden. Je nach Höhe des Risikos, können dann durch angepasste Interventionen gezielt vorhandene Krebsvorstufen diagnostiziert und sofort behandelt werden.

In der aktuellen deutschen Vorsorge (mit jährlichen zytologischen Untersuchungen, bei denen Abstriche genommen werden), liegt das Risiko für gesunde Frauen bei knapp 15 Prozent, im Fünfjahresintervall durch falsch positive Vorsorgebefunde unnötig behandelt zu werden. Andererseits lag die Sensitivität der Zytologie für CIN3 in deutschen Studien unter 50 Prozent.

Weiterhin fehlen in Deutschland bislang sowohl Einladungssysteme, durch die in Frage kommende Frauen zur Teilnahme eingeladen werden können, als auch ein klarer Abklärungsalgorithmus und eine Qualitätskontrolle der Patientenpfade. Die Folge sind jährlich Millionen unnötiger Untersuchungen bei Gesunden, während gleichzeitig mehr als 2.000 Frauen an Gebärmutterhalskrebs erkranken, obwohl sie regelmäßig an den Vorsorgeuntersuchungen teilgenommen haben. In den Jahren 2004 bis 2005 hatte beispielsweise mehr als die Hälfte der an einem Gebärmutterhalskrebs erkrankten Frauen in Wolfsburg zuvor regelmäßig an den Vorsorgeuntersuchungen teilgenommen.

Insbesondere die Untergruppe der Patientinnen mit Adenokarzinomen schien nach Daten des Robert Koch-Instituts regelmäßig der Vorsorge zu entgehen, jedenfalls hatte sich an der Häufigkeit des Auftretens dieser Karzinome durch die Einführung der Vorsorge nichts geändert. Auch das Management auffälliger Vorsorgebefunde hing stark vom betreuenden Gynäkologen und nicht von den klinischen Notwendigkeiten ab. In einer deutschlandweiten repräsentativen Datenerhebung ergab sich zum damaligen Zeitpunkt, dass mehr als 90 Prozent aller Frauen mit auffälligen zytologischen Befunden nicht entsprechend der europäischen Standards versorgt wurden und es eine erschreckend hohe Rate an unnötigen Operationen/Hysterektomien gab.

Im Klinikum Wolfsburg stand bereits seit 2004 eine Dysplasie-Sprechstunde zu Verfügung, die Frauen mit Zellveränderungen mittels Muttermundspiegelung minimal invasive Diagnostik- und Therapieverfahren auf internationalem Niveau anbot. Außerdem erfolgte eine sehr gute Zusammenarbeit zwischen Klinikum, den niedergelassenen Gynäkologen und der in Wolfsburg ansässigen Deutschen BKK.

Die Grundidee des Projekts war, durch Vorsorgetests Teilnehmerinnen in Risikogruppen einzuteilen und das Management an das individuelle Risiko so anzupassen, dass vorhandene Krebsvorstufen rasch diagnostiziert und behandelt werden konnten, um die Entstehung von Krebs so zu verhindern. Damit sollte die Zahl der Neuerkrankungen weiter gesenkt und die unnötigen Behandlungen gleichzeitig minimiert werden.

Eine unerwartete Herausforderung war die zunächst ablehnende Haltung von Lobbygruppen der Zytologie und des Berufsverbands der Frauenärzte (BVF), die sich durch das Pilotprojekt existentiell bedroht sahen und erheblichen Druck auf die Teilnehmer ausübten. Die Sorge des BVF, dass Frauen aufgrund des Fünfjahresintervalls bei negativem HPV-Test nicht mehr zur jährlichen Untersuchung in die Praxis kämen, erwies sich aber als unbegründet. Der Vertrag sah nicht die Abschaffung der jährlichen gynäkologischen Untersuchung vor, sondern nur des jährlichen Abstrichs. Tatsächlich kamen WOLPHSCREEN-Teilnehmerinnen sogar in einem höheren Prozentsatz zur jährlichen Untersuchung als Versicherte anderer Kassen.

Entstehungsgeschichte

Im Jahr 2004 lud die Deutsche BKK alle Ärzte in Wolfsburg zu einem gemeinsamen Gespräch und bat um Vorschläge für integrierte Versorgungsprojekte. 2005 wurde aus drei möglichen Projekten *WOLPHSCREEN* ausgewählt. Entscheidend für diese Wahl war das Vorhandensein einer anerkannt leistungsstarken Dysplasie-Sprechstunde und die wissenschaftlichen Erfahrungen von Prof. Petry bei der Durchführung der sogenannten Hannover-Tübingen Studie (HaT-trial), deren Daten in eine von der EU geförderte europäische Sechsjahres-Analyse

eingingen. Hier ergab sich eine perfekte Risikoabschätzung entsprechend der erhobenen Vorsorgebefunde. So war das Risiko für die Erkrankung an Gebärmutterhalskrebs und Vorstufen für Frauen mit positivem HPV-Test und auffälliger Zytologie mit 28 Prozent sehr hoch und für HPV-negative Frauen mit normaler Zytologie fast gleich Null.

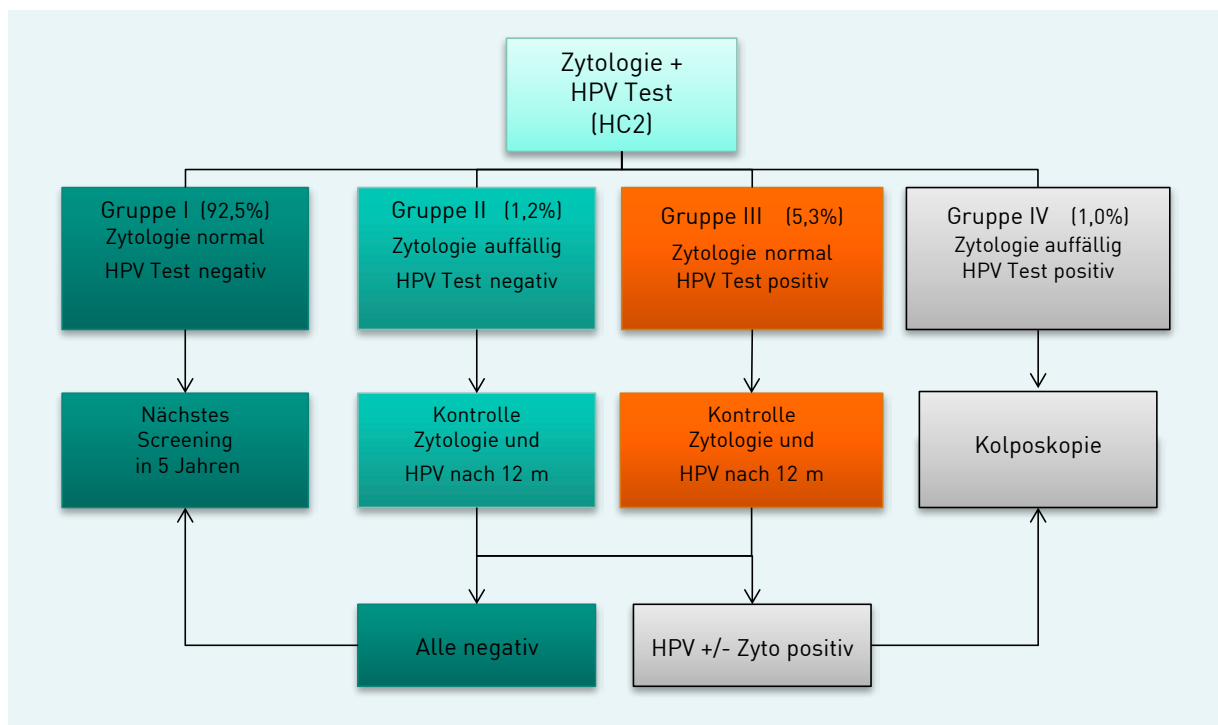
Die Deutsche BKK bewertete den Vorschlag als hervorragend und betrachtete WOLPHSCREEN in der Folge als Leuchtturmprojekt. Die Deutsche BKK nahm die KV als weiteren Partner mit an Bord.

Kernelemente

Durch die Ko-Testung aus Zytologie und HPV-Test werden vier Risikogruppen gebildet. Gruppe 1 umfasst mit 92,5 Prozent der Teilnehmerinnen die große Mehrzahl mit negativem HPV-Test und unauffälliger Zytologie. Bei diesen Frauen besteht in den nächsten fünf Jahren ein äußerst geringes Risiko für die Erkrankung an CIN3+ von nur 0,005 Prozent; deshalb erfolgt das nächste Screening erst nach fünf Jahren.

Gruppe 4 ist mit nur einem Prozent aller Teilnehmerinnen die kleinste Gruppe. Bei diesen Frauen mit positivem HPV-Test und auffälliger Zytologie ist das Risiko für das Vorliegen von CIN3+ mit 38 Prozent aber so hoch, dass die sofortige Überweisung zur weiteren Abklärung gerechtfertigt ist.

Abbildung 1 Gesamtstruktur des Projektes



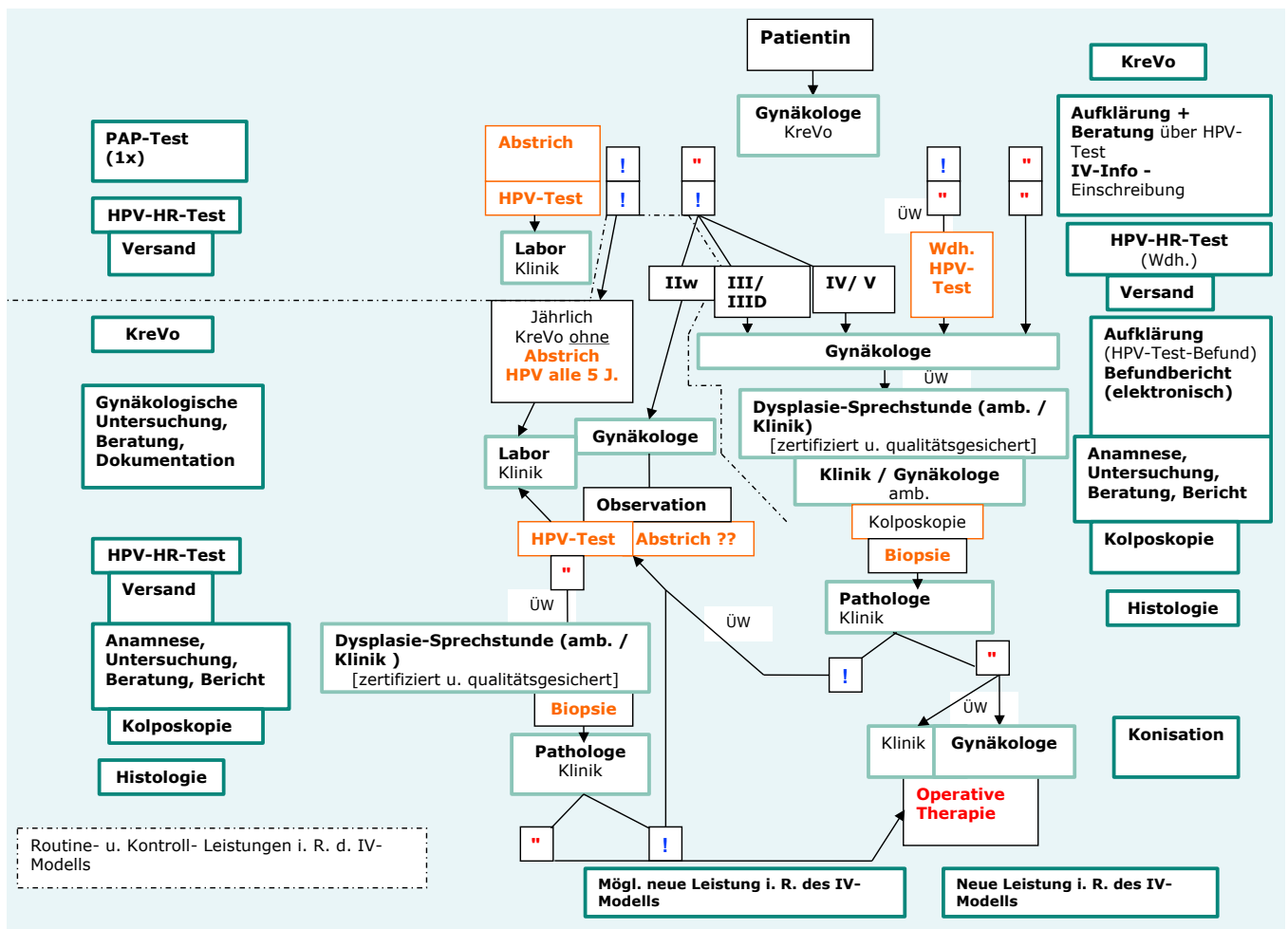
Quelle: Eigene Darstellung

1,2 Prozent der Frauen finden sich in Gruppe 2 mit auffälliger Zytologie, aber negativem HPV-Test. Das Risiko für CIN3+ ist zwar gering (95% CI 0–1,5%), es wurde aber ein identischer Abklärungspfad vereinbart wie für die 5,2 Prozent der Teilnehmerinnen in Gruppe 3 mit positivem HPV-Test, aber normaler Zytologie. Das CIN3-Risiko für Gruppe 3 lag mit neun Prozent unter dem international üblichen Wert von 15 Prozent, der eine direkte Überweisung zur Kolposkopie rechtfertigt. In den Gruppen 2 und 3 erfolgte nach einem Jahr die Kontrolle, bei jeglicher Auffälligkeit wurden Teilnehmerinnen dann überwiesen, andernfalls in die Routine zurück überführt.

Zielgruppe

Zielgruppe sind alle weiblichen Versicherten der teilnehmenden Krankenkassen im Alter von 30 bis 70 Jahren. Ausgeschlossen sind Frauen ohne Gebärmutterhals und Frauen, bei denen innerhalb der letzten zwölf Monate auffällige Vorsorgebefunde vorlagen. WOLPHSCREEN wandte sich zunächst an die Frauen, die aus eigenem Antrieb in gynäkologische Praxen zur Vorsorge kamen. Nach zwei Jahren wurden alle verbleibenden im Stadtgebiet Wolfsburg lebenden Versicherten angeschrieben, was zu einer nochmaligen Steigerung der Teilnehmerate führte.

Abbildung 2 Cervix-Carcinom (Ablaufschema 2)
Modell B – WOLPHSCREEN 2



Quelle: Eigene Darstellung

Versorgungskonzept

Das Versorgungskonzept sieht die Schaffung eines Netzwerks vor, das alle Teilnehmerinnen durchgehend betreut – und zwar entsprechend ihres ermittelten Risikos, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken.

Die generelle Strategie des Projekts ist es, bei hohem Risiko sofort zu klären, ob eine relevante Krankheit vorliegt – oder nur ein langfristig gering bis moderat erhöhtes Risiko für eine spätere Krankheit besteht.

Bei moderat erhöhtem Risiko wie einem positiven HPV-Test und normaler Zellproben erfolgte im ersten Zyklus zunächst eine Kontrolle nach einem Jahr. In diesem Zeitraum heilten rund 40 Prozent der HPV-Infektionen spontan aus; bei den Frauen mit HPV-Persistenz besteht dann ein erhöhtes Risiko, das eine Überweisung zu Kolposkopie rechtfertigt. Nach unauffälliger Muttermundspiegelung (Kolposkopie) und/oder nach erfolgreicher Therapie ist das Risiko für Gebärmutterhalskrebs (CCa) oder seine Vorstufe (CIN3) wieder sehr gering und kann durch Betreuung in der Praxis gemanagt werden. Die Mehrzahl dieser Patientinnen kehrt in die Null-Risikogruppe mit normalen Zellproben und negativem HPV-Test zurück. Die Abbildungen 1 und 2 stellen zum einen die gesamte Struktur des Projektes dar, zum anderen die Risikogruppen mit den jeweiligen Abklärungsmodalitäten.

Da die durchschnittliche Reaktionszeit (Latenzzeit) zwischen initialer HPV-Infektion und invasivem Karzinom 15 bis 30 Jahre beträgt und die minimale Latenzzeit sechs bis sieben Jahre, ergibt sich hieraus eine in der Onkologie einmalige und für die Prävention des Gebärmutterhalskrebs relevante Schlussfolgerung: Ist eine Infektion des Gebärmutterhalses mit HR-HPV ausgeschlossen, dann kann jegliche Gefahr für die Erkrankung am Gebärmutterhals für die kommenden sechs bis sieben Jahre auch ausgeschlossen werden. Eine auf dem HPV-Nachweis basierende Vorsorge kann somit bei HPV-negativen Teilnehmerinnen eine Überdiagnostik und -therapie vermeiden – und umgekehrt die erforderliche Aufmerksamkeit auf die Frauen fokussieren, bei denen tatsächlich ein Risiko für das Vorliegen und die Entwicklung von Krebsvorstufen und Krebs besteht.

Mehrwert und Patientenorientierung

WOLPHSCREEN hat bei fast jedem Vergleich besser abgeschlossen als der deutsche Standard:

1. Weniger Karzinome: Nach der abgeschlossenen ersten Screening-Runde ist nachfolgend das Risiko für eine Erkrankung an Gebärmutterhalskrebs niedriger als in der ersten Runde und niedriger als im deutschen oder europäischen Durchschnitt.
2. Effizientere Erfassung von Krebsvorstufen: Mehr als 90 Prozent aller schwergradigen Gewebeveränderungen (CIN3+) wurden bei der ersten Kolposkopie diagnostiziert.
3. Wenig Fehlbehandlungen: Mehr als 90 Prozent aller therapierten Frauen waren tatsächlich an relevanten Neubildungen von Körpergewebe (Neoplasien) erkrankt. Der europäische Qualitätsstandard von mindestens 85 Prozent wurde somit deutlich erreicht.
4. Adäquate Überweisungsrate: Weniger als vier Prozent aller Teilnehmerinnen wurden in fünf Jahren zur Kolposkopie überwiesen. Insgesamt führt die Einführung eines HPV-basierten Screening anfänglich zu einer Steigerung der Überweisungen; im Langzeitverlauf sinkt die Rate aber auf weniger als zwei Prozent pro Fünfjahres-Runde.
5. Gute Teilnehmerate: Leider ließen sich in den Datenbanken der Krankenkassen Frauen nach Gebärmutterentfernung nicht sicher erkennen; die Teilnehmerate ist deshalb nicht ganz exakt messbar – sie lag 2011 bei 87 bis 93 Prozent.
6. Gute Fokussierung auf Frauen mit hohem Risiko, dadurch komplette Entlastung der HPV-negativen Frauen und der Leistungserbringer durch Vermeidung von unnötigen Untersuchungen.
7. Kosteneffizienz: Eine auf WOLPHSCREEN-Daten basierte Modellrechnung für ein auf ganz Deutschland übertragenes HPV-Screening ergab signifikante Kostenreduktionen im Vergleich mit dem aktuellen Standard.

Ein weiterer Mehrwert ist die Schaffung von Daten und Wissen für das geplante deutsche Vorsorgeprogramm, das ebenfalls auf einer Ko-Testung von Zytologie und HPV-Testung basiert sein wird. Die aktuell in WOLPHSCREEN erhobenen Daten der Frauen, die seit 2016 zu ihrer dritten Screeningrunde nach zehn Jahren Teilnahme aufge-

nommen wurden, sind einzigartig, da die in anderen Ländern durchgeführten Studien zum HPV-Screening maximal zwei Screeningrunden à fünf Jahren untersucht haben.

Patientenorientierung ist im Projekt *WOLPHSCREEN* belegbar ein Kernelement. Die dargestellte Identifikation der gefährdeten Frauen sowie die entsprechende Infrastruktur stellen sicher, dass exakt die gefährdeten Frauen die notwendige Behandlung bekommen, die notwendig ist, um nicht an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken. Zudem haben alle Partner sehr daran gearbeitet, den Patientinnen gegenüber eine gemeinsame Sprache zu sprechen. Durch Schulungen ist der Wissensstand über HPV und Gebärmutterhalskrebs in der Region sehr gut.

WOLPHSCREEN-Teilnehmerinnen scheinen dies offensichtlich sehr zu schätzen. Folgende Kerninformationen wird von ihnen angenommen: „Die Vorsorgetests belegen entweder, dass bei dir sicher kein Risiko vorliegt – oder wir kümmern uns zuverlässig darum, dass du nicht ernsthaft krank wirst“.

Finanzierung

WOLPHSCREEN wird von den teilnehmenden Krankenkassen finanziert; in den ersten Jahren wurden von der Deutschen BKK Mittel aus dem RSA genutzt. Für die teilnehmenden Kassen ist *WOLPHSCREEN* der Vorsorgestandard für Frauen über 30 Jahre in der Region Wolfsburg. Die Versicherten wünschen auch fast ausnahmslos die Aufnahme in das Projekt, weniger als ein Prozent wählen den Verbleib im jährlichen Zytologie-Standard.

Für den wissenschaftlichen Teil stellt die Firma Hologic kostenlos ThinPrep-Transportmedien zu Verfügung. Eine Modellierung der HPV-Dynamik durch die Frauenklinik Wolfsburg und das Helmholtz-Institut in Braunschweig wird zum Teil von der Niedersächsischen Krebsgesellschaft finanziert; die Europäische Kommission stellt Fördergelder für die Evaluation von Methylierungsmarkern zur Triage von HPV-positiven Frauen sowie für ein Projekt zur HPV-Impfung von 30- bis 45-jährigen Frauen. Die verbleibenden wissenschaftlichen Projekte werden von der Frauenklinik aus Eigenmitteln finanziert.

Management

1. Frauenklinik Wolfsburg: K. Ulrich PETRY, Alexander LUYTEN, Agnieszka DENECKE, Antonella SOGARI: Wissenschaftliche Leitung, Koordination, Datenmanagement, Qualitätssicherung, Kolposkopie/Abklärung/Therapie
2. Labor und Pathologie im Klinikum Wolfsburg: B. ROTHE, A. REINECKE-LÜTHGE: HPV-Testung, Histopathologie
3. Gynäkologische Praxen in WOB, GF, HE und BS (n=35 Ärztinnen und Ärzte): Einwilligung und Aufklärung, Abnahme HPV-Test und Zytologie, Datenerhebung und -mitteilung; Management von Teilnehmerinnen mit niedrigem Risiko
4. Deutsche BKK/BARMER: Claudia MAURITZ, Thomas KURSAWE und Audi BKK: Helga FRIEHE: Finanzierung, Einladungsschreiben, PR, Qualitätssicherung

Evaluation

Mehrere systematische Reviews, unter anderem der Europäischen Gemeinschaft und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), haben seit 2006 ein HPV-Screening im Vergleich zum zytologischen Standard als überlegen eingestuft, insbesondere kann durch HPV-Testung eine frühere und effizientere Detektion von CIN3 und in Folge eine signifikante Senkung der Neuerkrankungen an Gebärmutterhalskrebs erreicht werden. Die Datenlage ist diesbezüglich inzwischen eindeutig.

Insgesamt wurden sieben direkte WOLPHSCREEN-Publikationen einem peer-review unterzogen, davon vier internationale. Aktuell sind mehrere Arbeiten in Vorbereitung für eine Publikation. Auf dem Projekt und dem HaT-trial basieren verschiedene gesundheitsökonomische Modellrechnungen für Deutschland und das Einladungsschreiben des IQWiG für das geplante nationale Vorsorgeprogramm.

Die entwickelten und optimierten Patientenpfade ähneln sehr denen der Niederlande, die seit Anfang 2017 ihr Vorsorgeprogramm auf eine HPV-Testung alle fünf Jahre umgestellt haben – und denen Australiens hinsichtlich des zum Jahresende beschlossenen nationalen HPV-Screenings.

Der Mehrnutzen des Projekts liegt darin, dass offensichtlich mehr als 80 Prozent der relevanten HPV-Infektionen vor dem 30. Lebensjahr erworben werden. Hieraus ergibt sich, dass bereits durch einen einzigen HPV-Test in der Gruppe der über 30-jährigen mehr als 80 Prozent aller Personen mit einem Lebenszeit-Risiko für die Erkrankung an Gebärmutterhalskrebs erkannt werden können. Mehr als 90 Prozent aller CIN3+-Fälle wurden bei der ersten kolposkopischen Untersuchung diagnostiziert und waren somit bereits bei Eintritt in das Projekt vorhanden. Wirklich neue Krebsvorstufen auf Basis vorhandener ebenso wie neu erworbener HPV-Infektionen waren dagegen sehr selten. Hieraus ergibt sich, dass möglicherweise sehr wenige Interventionen ausreichend sind, um dennoch fast alle gefährdeten Personen zu identifizieren. Insbesondere für Schwellenländer könnte eine „once in a lifetime“-Vorsorge finanzierbar und effizient sein.

Die Ergebnisse von 26.312 WOLPHSCREEN-Teilnehmerinnen mit 273 nachgewiesenen Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs (CIN3)+ im Verlauf von mehr als elf Jahren, von denen 269 HPV-positiv getestet wurden, stellen einen für Deutschland einzigartigen Datenpool dar. Umgekehrt war das Risiko für eine Erkrankung an Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs bei HPV-negativen Frauen mit 0,005 Prozent im Fünfjahresverlauf sehr niedrig.

Neben diesen eindeutigen Daten zur besseren Risikoeinschätzung und Prävention des Gebärmutterhalskrebses ergeben sich folgende weitere Vorteile:

1. Die klaren und von allen Partnern aufeinander abgestimmten Patientenpfade erleichtern die Zusammenarbeit und werden von Zuweisern und Patientinnen geschätzt.
2. Der mit mehr als elf Jahren lange Verlauf zeigt, dass der Nutzen eines auf dem HPV-Test basierten Screenings mit der Zeit kontinuierlich zunimmt.
3. Eine systematische Aufarbeitung aller Fälle, bei denen Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs übersehen wurden, konnte vier Fehlerquellen identifizieren:
 - verzögerte Diagnose bei HPV-positiven Teilnehmerinnen mit unauffälliger Zytologie,
 - eine mangelnde Compliance der Teilnehmerinnen mit positiven Screeningbefunden,
 - das Übersehen bei der Kolposkopie bei Lokalisation der Läsion tief im Gebärmutterhalskanal
 - und ein negativer HPV-Test und unauffällige Zytologie.

An allen vier Fehlerquellen wird aktuell geforscht. Durch bessere Triage-Tests und klarere Anschreiben konnte die Häufigkeit der ersten drei Fehler bereits gesenkt werden.

Nächste Schritte

WOLPHSCREEN wurde im November 2016 vertraglich nochmals bis mindestens zum 31. Dezember 2017 oder bis zum Beginn des neuen nationalen Gebärmutterhalskrebs-Screenings verlängert. Allerdings finden seit Januar 2017 keine Neueinschreibungen mehr statt. Dagegen werden bereits eingeschriebene Teilnehmerinnen entsprechend der vorgesehenen Patientenpfade weiter betreut. Dies gilt auch für Teilnehmerinnen, die in die zweite bzw.

dritte Screeningrunde überführt werden. Die noch unvollständigen Daten der dritten Screeningrunde für Frauen, die zehn und mehr Jahre am Projekt teilnehmen, sind von besonderem Wert, da noch nie ein solches Modellprojekt mit Fünfjahres-Intervallen so lange fortgeführt wurde. Die bisherigen WOLPHSCREEN-Daten der dritten Runde sprechen für einen nochmaligen Rückgang der Rate an HPV-Neuinfektionen und Krebsvorstufen; diese Reduktion ist aber nicht so ausgeprägt wie die hochsignifikante Senkung der Gebärmutterhalskrebs-Raten beim Vergleich der ersten mit der zweiten Vorsorge-Runde.

Des Weiteren wird in einem von der EU geförderten Projekt der klinische Nutzen sogenannter Methylierungsmarker untersucht, die die Entdeckung der Vorstufe von Gebärmutterhalskrebs (CIN3) verbessern sollen.

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Karl Ulrich Petry

Chefarzt

Frauenklinik im Klinikum Wolfsburg

Sauerbruchstraße 7

38440 Wolfsburg

Telefon: 05361 – 801 270

E-Mail: k.u.petry@klinikum.wolfsburg.de

www.klinikum.wolfsburg.de

Literatur

- Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, et al. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 2008;337:1754.
- Luyten A, Buttman-Schweiger N, Luyten K, Mauritz C, Reinecke-Luthge A, Pietralla M, 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*. 2014;135(6):1408–16.
- Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho GH, Holz B, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer*. 2003; 88(10):1570–7.
- Petry KU, Schmidt D, Scherbring S, Luyten A, Reinecke-Luthge A, Bergeron C, et al. Triaging Pap cytology negative, HPV positive cervical cancer screening results with p16/Ki-67 Dual-stained cytology. *Gynecol Oncol*. 2011;121(3):505–9.
- Petry KU, Luyten A, Scherbring S. Accuracy of colposcopy management to detect CIN3 and invasive cancer in women with abnormal screening tests: Results from a primary HPV screening project from 2006 to 2011 in Wolfsburg, Germany. *Gynecol Oncol*. 2013;128(2):282–7.