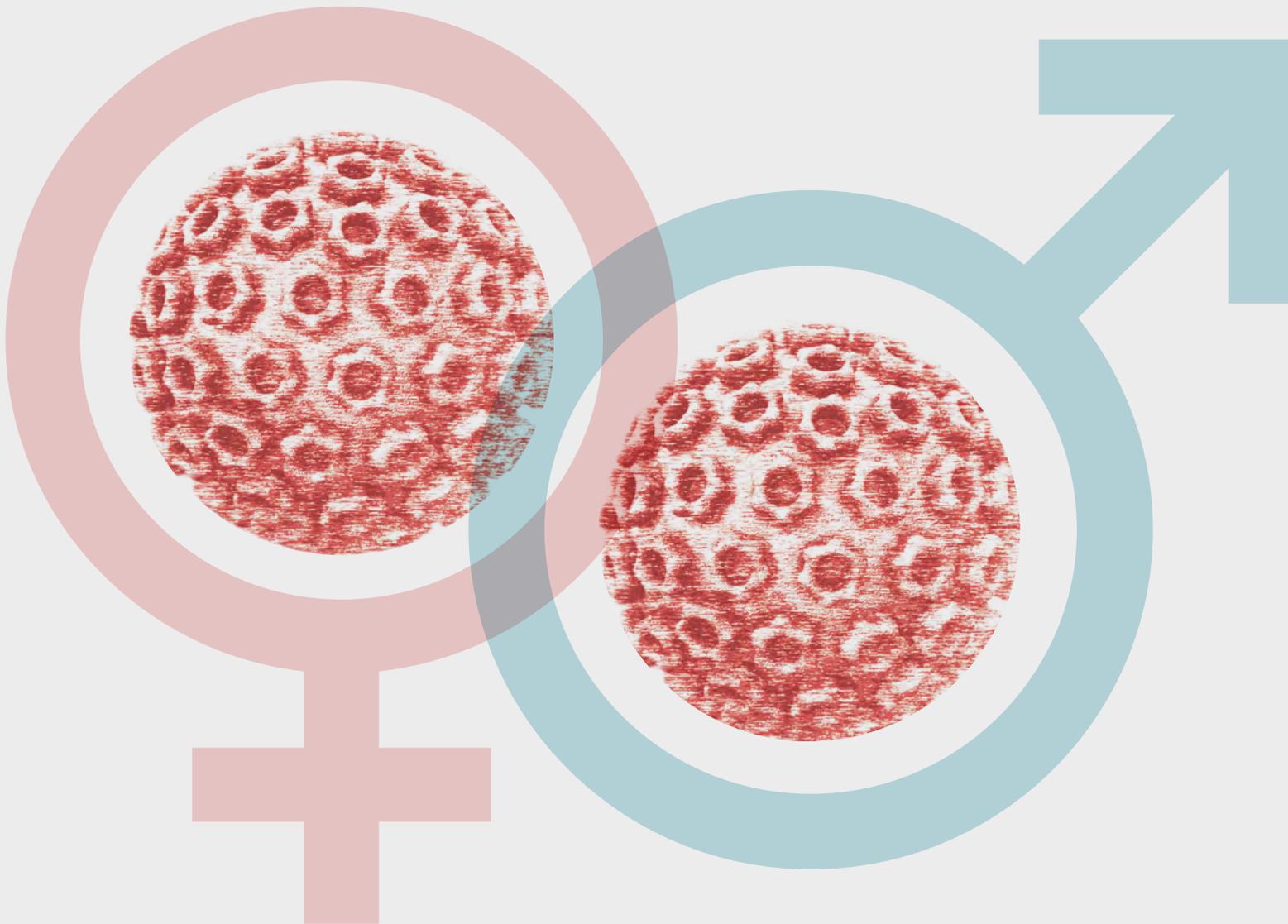


Medizinische Fachbroschüre

HPV-induzierte Karzinome bei Frauen und Männern

Früherkennung mit einem serologischen Tumormarker



Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Vorwort | 3 |
| Einleitung | 4 |
| Infektion mit Humanen Papillomviren | 5 |
| Epidemiologie HPV-induzierter Tumore | 8 |
| Mund-Rachen-Krebs – Nicht nur bei Männern ein Problem | 10 |
| Stellenwert eines Schnelltests auf HPV-induzierte Tumore in der Gynäkologie | 13 |
| Schnelltest auf HPV-bedingte Tumoren ergänzt das Hautkrebs-Screening | 17 |
| Der quantitative Schnelltest CancerCheck® HPV High Risk | 18 |
| Unverbindliche Abrechnungsempfehlung | 19 |
| Packungsinhalt und Durchführung des Tests | 20 |
| Interpretation der Testergebnisse | 21 |
| Experten-Hotline | 22 |
| Kontakt und Bestellinformationen | 23 |

Vorwort

Fast jeder sexuell aktive Mensch infiziert sich im Laufe seines Lebens mit Humanen Papillomviren (HPV), oftmals schon beim ersten sexuellen Kontakt.¹ Dementsprechend ist es nicht verwunderlich, dass HPV die am häufigsten sexuell übertragenen Erreger und ubiquitär präsent sind. Als fakultativ pathogener Erreger führen sie aber nicht bei jeder Infektion obligat zu einer Erkrankung. Die meisten HPV-Infektionen verlaufen latent bzw. subklinisch ab.

HPV ist einer der ganz wenigen Krankheitserreger, die Krebs auslösen können. Obwohl prophylaktische HPV-Impfstoffe zukünftig ihre Wirkung entfalten werden, verfügt die große Mehrzahl der Menschen derzeit über keinen Schutz, und insbesondere in der ungeimpften Bevölkerung ist die Zahl HPV-bedingter Erkrankungen weiter im Anstieg begriffen. Männer und Frauen sind gleichermaßen betroffen.

Antivirale Medikamente zur Bekämpfung der Viren sind nicht verfügbar, sodass die Früherkennung das wesentliche Instrument ist, um eine Krebsentstehung bzw. ein Fortschreiten des Tumorwachstums zu verhindern.

Die sehr oft eingesetzten Tests zum Nachweis von HPV-Erbsubstanz können zwischen subklinischen und klinisch-relevanten HPV-Infektionen nicht unterscheiden, also keinen Hinweis auf eine akute Erkrankung geben.²

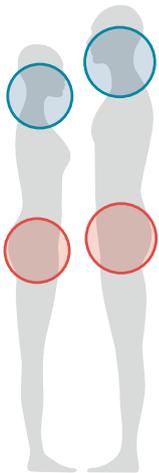
Nachfolgend lernen Sie ein neuartiges, blutbasiertes Testsystem kennen, das selektiv die Erkennung der klinisch relevanten HPV-Erkrankung in Form einer Krebsvorstufe oder eines Karzinoms ermöglicht.



*Dr. Ralf Hilfrich,
Virologe und Entwickler des HPV High Risk Schnelltests,
Abcerion Diagnostics GmbH*

Einleitung

Eine Infektion mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) ist sowohl bei Frauen als auch Männern sehr weit verbreitet. Zwischen der Infektion und der sehr langsam voranschreitenden Tumorentstehung vergehen in der Regel mindestens 10–15 Jahre, so dass ausreichend Zeit besteht, diese Erkrankung im Frühstadium zu erkennen. Ein Früherkennungsprogramm existiert aktuell nur für Frauen und ist bei ihnen weitgehend auf die Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs begrenzt.



Während die Inzidenz des Zervixkarzinoms abnimmt, steigt die Anzahl der Frauen und Männer, die an HPV-bedingten Oropharynxkarzinomen erkranken, an. Daneben sind Penis-, Vulva- und Analkarzinome ebenfalls auf dem Vormarsch. Vor allem Mund-Rachen-Krebs geht trotz verbesserter Therapieoptionen immer noch mit einer geringen Überlebensrate einher. HPV-bedingte Karzinome entwickeln sich häufig im Bereich der Tonsillen und sind dort visuell erst spät erkennbar.

Da zudem die Symptome und Risiken in der Bevölkerung wenig bekannt sind und kein Vorsorgeprogramm existiert, werden die Karzinome meist erst in einem späten Stadium mit begrenzten Heilungschancen erkannt. Dabei sprechen früh erkannte HPV-assoziierte Mund-Rachen-Karzinome recht gut auf eine Chemotherapie und Bestrahlung an.

Der serologische Nachweis von Antikörpern gegen das L1-Antigen, ein Kapsidprotein des HP-Virus, kann dazu beitragen, HPV-bedingte Präkanzerosen und Karzinome frühzeitig zu diagnostizieren. Die bei der Tumorentstehung in großen Mengen gebildeten L1-Virusproteine induzieren eine starke und mit einem neuen Schnelltest (CancerCheck® HPV High Risk) gut messbare Immunreaktion. Der quantitative CancerCheck® HPV High Risk Schnelltest misst den Titer der gegen das L1-Kapsidprotein von HPV-Hochrisiko-Typen gerichteten Antikörper patientennah und in wenigen Minuten.

Ein positives Ergebnis ist ein Zeichen für eine Krebsvorstufe oder einen Tumor aufgrund eines HPV-Hochrisikotyps, bietet aber keinen Hinweis auf die Lokalisation des Karzinoms. Daher müssen die Patienten sowohl im Hinblick auf Mund-Rachen-Krebs wie auch auf das Vorliegen anogenitaler Tumore nachuntersucht werden, wenn bei einem positiven Test zunächst keine Läsion sichtbar ist.

Wichtig!

Es handelt sich bei dem HPV High Risk Schnelltest um einen systemischen Tumortest, nicht um einen Test auf eine HPV-Infektion.

Gegen HPV geimpfte Personen sollten nicht getestet werden. Bei ihnen kommt es durch die Impfstoffe zu positiven Ergebnissen.

Infektion mit Humanen Papillomviren

Humane Papillomviren (HPV) sind Viren mit einer ringförmigen Doppelstrang-DNA, die Plattenepithelien der Haut und Schleimhäute infizieren. Sie gehören zu den wenigen Krankheitserregern, die Krebs auslösen können. Etwa 5 % aller Karzinome weltweit lassen sich auf HP-Viren zurückführen.

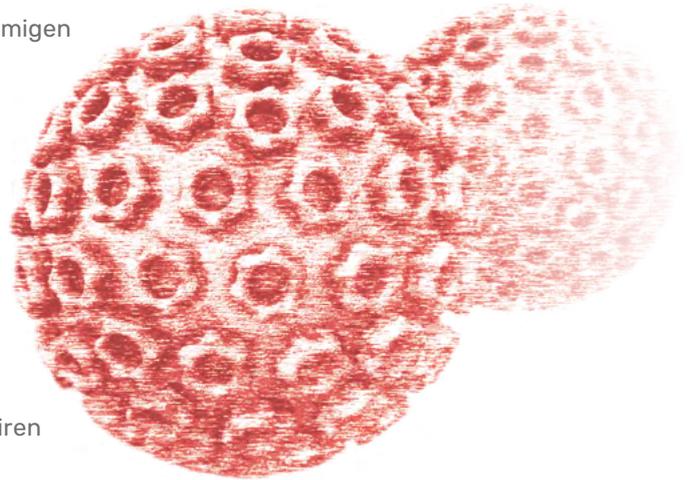


Abb. 1: Humane Papillomviren

HPV kommt in mehr als 200 verschiedenen Subtypen vor, die auf DNA-Ebene bis zu 90 % homolog sind. Sogenannte Low Risk HPV-Typen sind nicht potenziell lebensgefährlich. Sie lösen harmlose Erkrankungen wie Warzen und Kondylome aus, z. B. HPV6 und HPV11. Daneben gibt es eine Anzahl von High Risk HPV-Typen (Hochrisiko-Typen) wie HPV16, HPV18, HPV31 und HPV33, die Ursache für Karzinome bei Männern und Frauen sind.

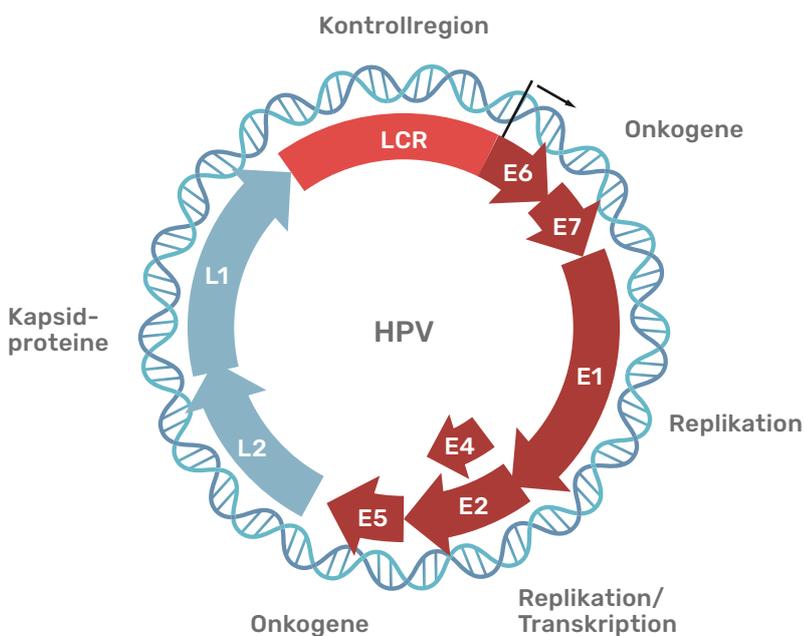


Abb. 2: HPV-Genom mit drei Bereichen: E (Early Proteins) Onkogene und Replikation, L (Late Proteins) Kapsidproteine (Virushülle) und LCR (Long Control Region) mit regulatorischen Elementen.³

HPV ist hochinfektiös. Das Virus dringt über minimale Verletzungen der Schleimhaut in die Basalzellen des Plattenepithels ein. Die Schutzhülle der Viren wird abgebaut und die virale Erbsubstanz (in Abbildung 3 als roter Kreis dargestellt) gelangt in den Zellkern. Zunächst etabliert sich eine latente, subklinische HPV-Infektion, eine Art friedliche Koexistenz zwischen Virus und Wirtszelle. Das Virus verhält sich ruhig, greift nicht in die Zellteilung ein, und überdauert so unerkannt in der Wirtszelle. Diese Phase des Virusträgers kann viele Jahre andauern. Morphologisch sind keine Auffälligkeiten zu erkennen, aber molekularbiologische Methoden (HPV PCR) sind bereits positiv, so dass etwa 30% aller Frauen mit unauffälliger Zytologie als HPV positiv erkannt werden.⁴

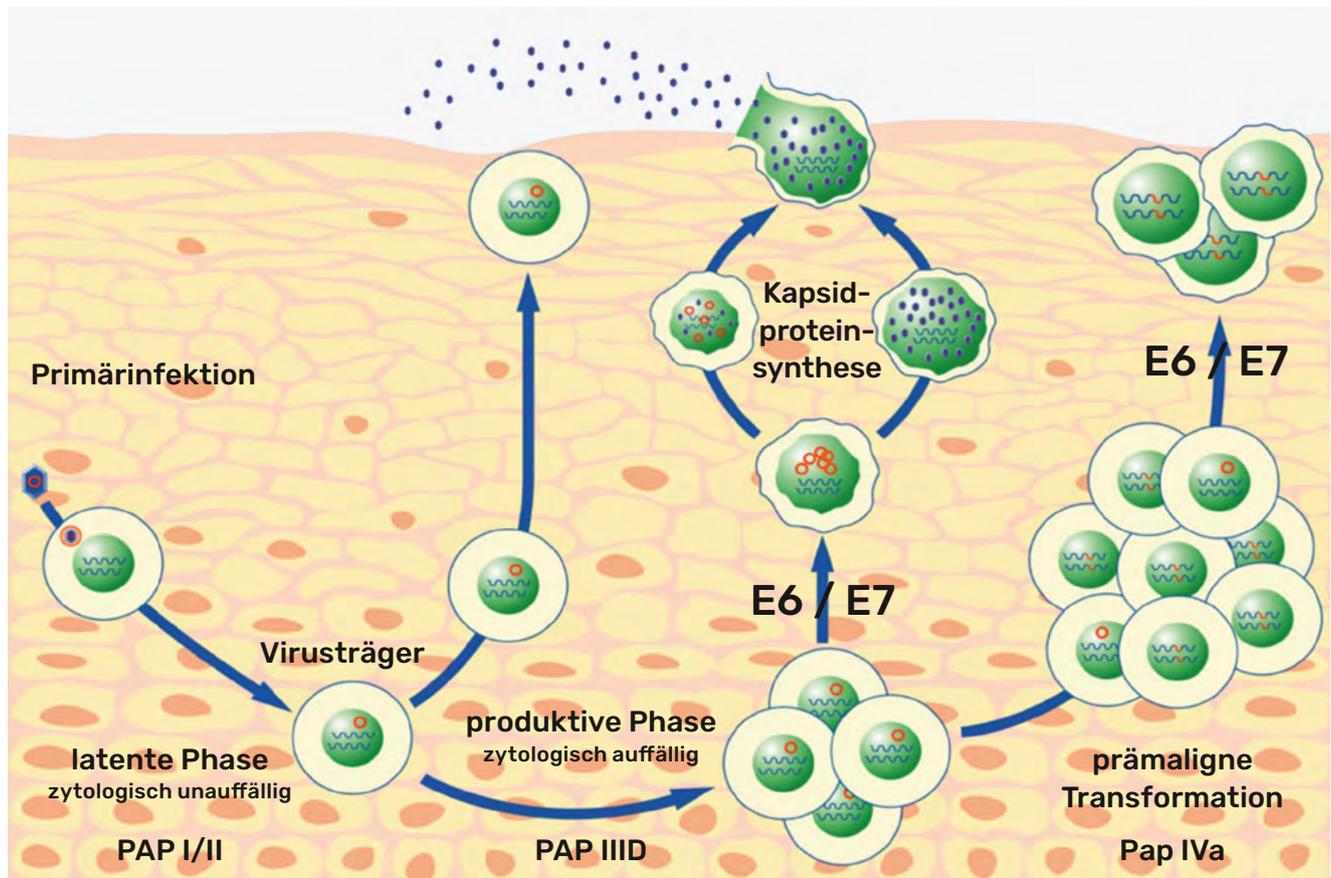


Abb. 3: Lebenszyklus des Humanen Papillomvirus⁵

Wenn HPV in eine produktive Phase übergeht, wird die virale DNA vermehrt und es sind erste morphologische Auffälligkeiten feststellbar. Das Virus induziert in der Wirtszelle die Synthese von viralen Proteinen wie dem L1-Kapsidprotein. Zum Abschluss des viralen Lebenszyklus wird die virale Erbsubstanz verpackt und neue infektiöse Viruspartikel werden von den Oberflächenzellen des Epithels abgegeben (als blaue Punkte dargestellt). Das Virus hat durch die Bildung neuer infektiöser Viruspartikel das evolutionäre Ziel der Vermehrung erreicht und begibt sich auf die Suche nach einem neuen Wirt.

In den meisten Fällen kann das Immunsystem die Virusinfektion während dieser Phase eindämmen, so bei allen Infektionen mit HPV-Niedrigrisiko-Typen (Low Risk). Die Patienten sind dann wieder DNA-negativ und klinisch unauffällig. Etwa 10–20 % der Betroffenen bleiben jedoch HPV High Risk DNA-positiv, gehen in eine prä-maligne Transformation über und haben ein hohes Risiko für Präkanzerosen und Karzinome.

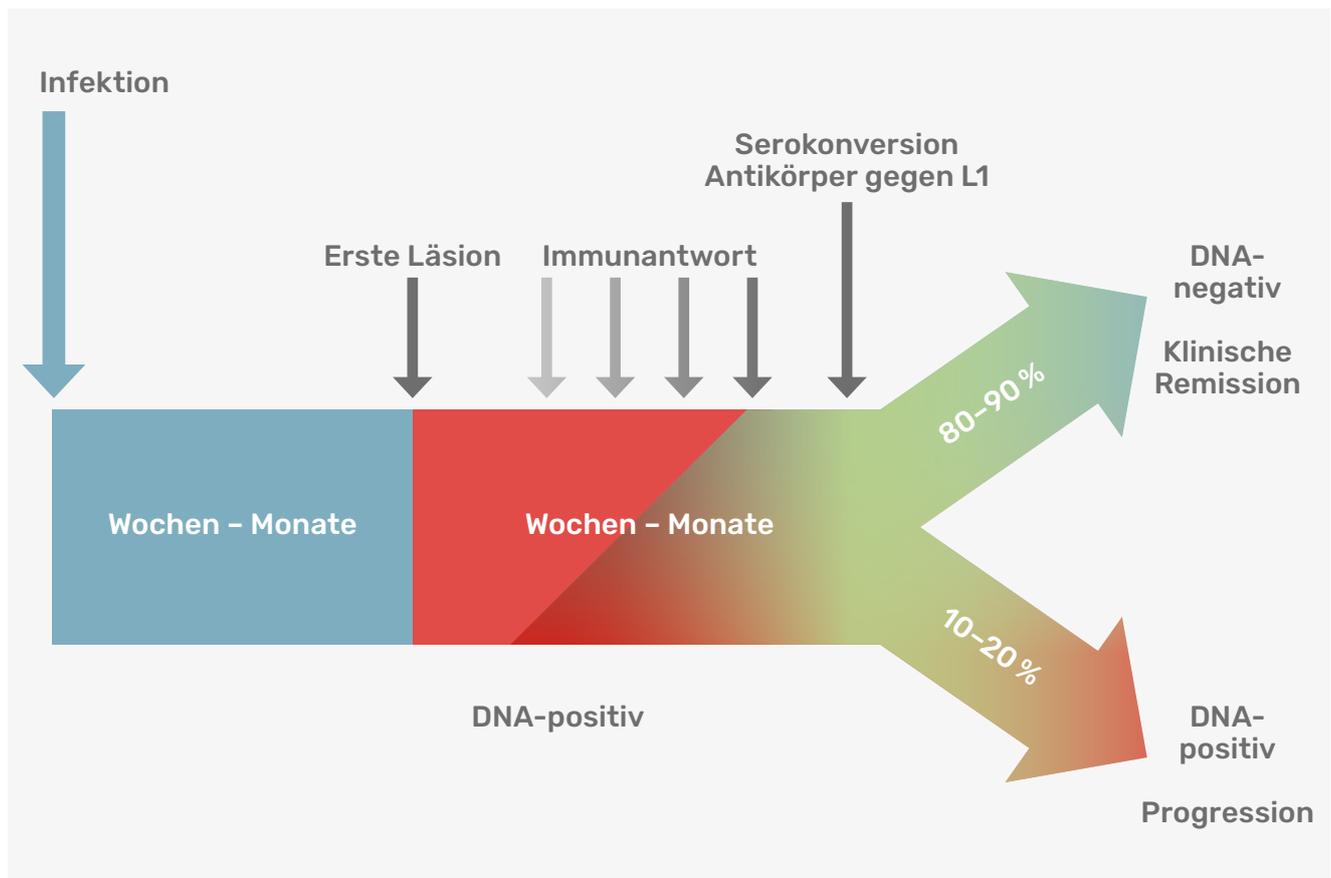


Abb. 4: Verlauf genitaler HPV-Infektionen.⁶ Im Rahmen der Immunantwort kommt es zu einer L1-Antikörperantwort, die mit dem CancerCheck® HPV High Risk Test bestimmt werden kann.

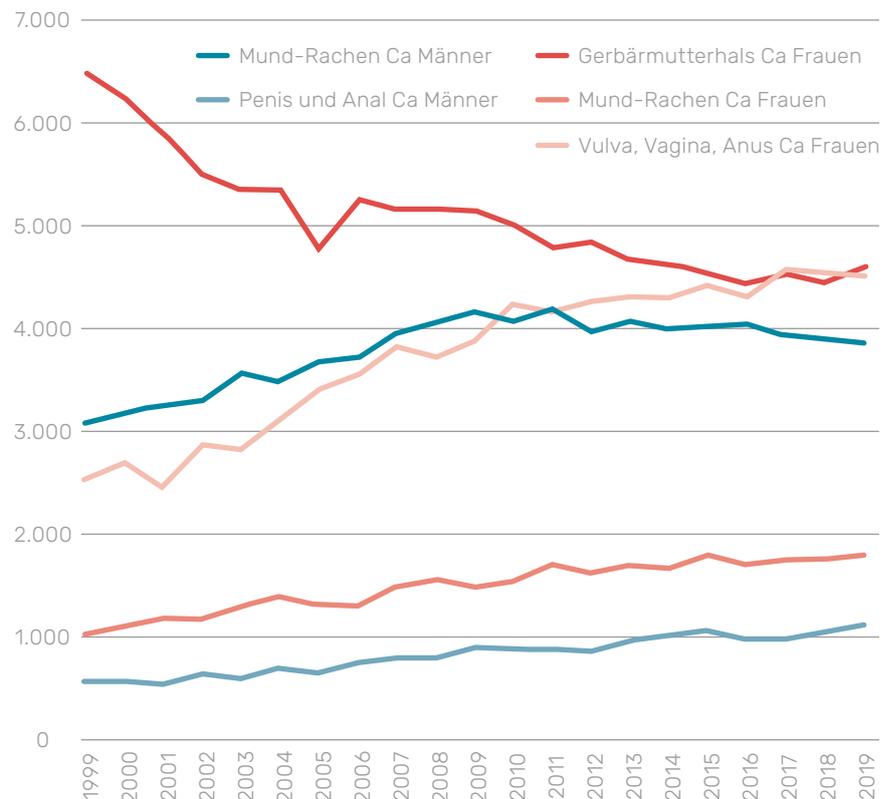
Epidemiologie HPV-induzierter Tumore

Frauen erkranken aufgrund einer HPV-Infektion mit etwa 4.500 Fällen pro Jahr am häufigsten an HPV-bedingtem Gebärmutterhalskrebs, jedoch dicht gefolgt vom Vulvakarzinom mit einer Inzidenz von fast 3.000 Fällen, sowie an HPV-induziertem Mund-Rachen-Krebs (etwa 1.800 Fälle), Karzinomen des Anus (1.310 Fälle) und der Vagina (345 Fälle). Während die Inzidenz des Zervixkarzinoms dank des Früherkennungsprogramms seit Jahren abnimmt, steigen die Zahlen der Frauen, die jährlich HPV-bedingte Karzinome an Vulva und Anus sowie im Mund-Rachen-Raum entwickeln, stark an.¹

Bei Männern löst das Humane Papillomavirus meistens Oropharynxkarzinome aus. Insgesamt erkranken in Deutschland jährlich fast 4.000 Männer an HPV-induziertem Mund-Rachen-Krebs. Daneben verursacht HPV bei Männern Karzinome an Anus (über 800 Fälle) und Penis (knapp 300 Fälle), Tendenz steigend.¹ Das Risiko ist besonders hoch bei Männern mit häufigen oder gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten und bei Partnern von Frauen mit einer HPV-Infektion.

Entwicklung der Inzidenz HPV-induzierter Karzinome bei Männern und Frauen in Deutschland von 1999 bis 2019

Abb. 5: Die Anzahl der Frauen, die an einem Zervixkarzinom erkranken geht zurück, dagegen erkranken zunehmend viele Frauen an HPV-induzierten Karzinomen der Vulva und des Oropharynx. Bei Männern führt HPV vor allem zu Oropharynxkarzinomen, daneben sind Anus und Penis betroffen. Daten zusammengestellt aus den Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts sowie dem HPV-Report des HPV Information Centre.⁷



Systematische Früherkennung nur für Gebärmutterhalskrebs

Für Frauen ab einem Alter von 20 Jahren gibt es ein organisiertes Screening-Programm zur Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs. Sie haben Anspruch auf einen jährlichen zytologischen Abstrich. Auffällige Befunde werden weiter abgeklärt, u. a. mit einem Test auf eine Infektion mit Humanen Papillomviren (HPV). Ab einem Alter von 35 Jahren ist der HPV-Test alle 3 Jahre Teil des Programms.

Männer erhalten in der Regel keine Untersuchungen zur Früherkennung HPV-induzierter Karzinome, dabei erkranken ebenso viele Männer an Mund-Rachen-Krebs durch HPV, wie Frauen an Zervixkarzinomen durch HPV, und auch die Mortalität ist etwa gleich. Denn es sterben jährlich fast 4.000 Männer an Mund-Rachen-Krebs¹ und bei ungefähr 40 % dieser Fälle ist das Karzinom ursprünglich durch Humane Papillomviren ausgelöst worden.

Es sterben ebenso viele Männer an HPV-bedingtem Mund-Rachen-Krebs, wie Frauen an Gebärmutterhalskrebs

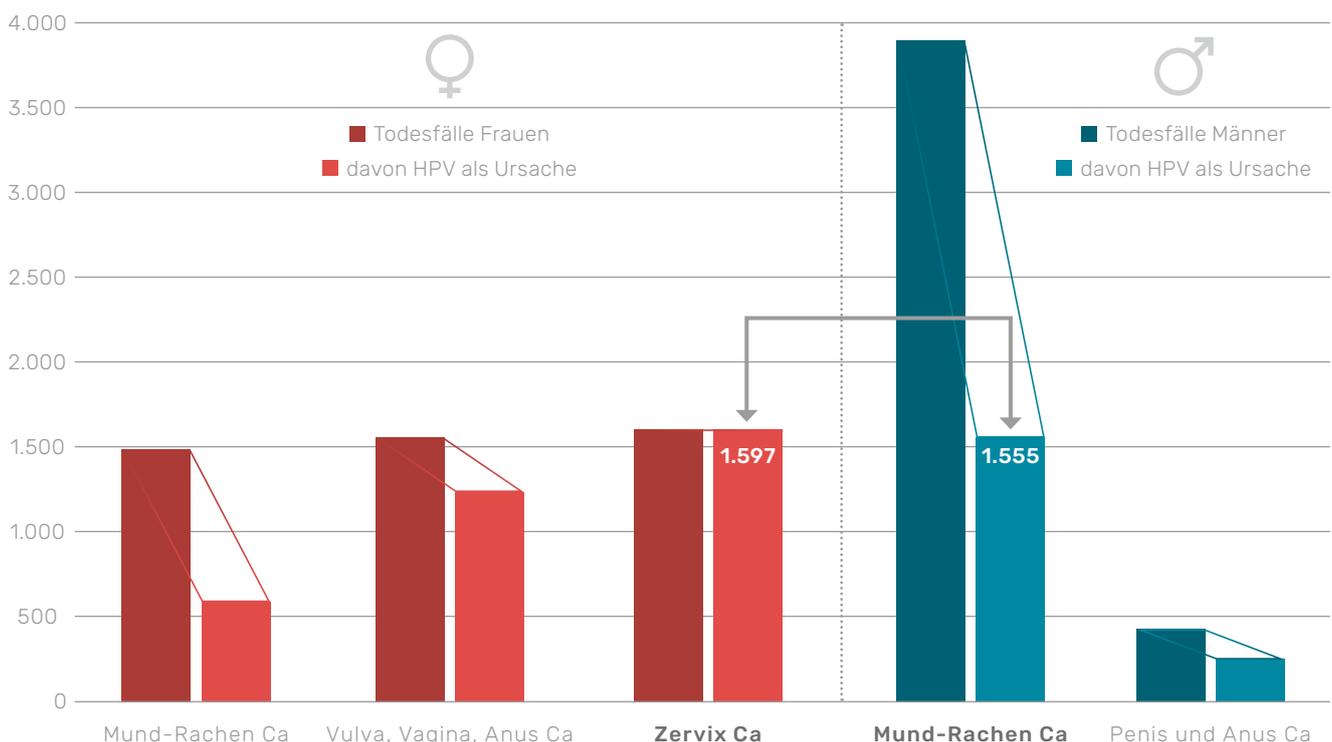


Abb. 6: Mortalität von Frauen und Männern in Deutschland im Jahr 2019 aufgrund von Tumoren, die HPV als Ursache haben können.¹

Mund-Rachen-Krebs

Nicht nur bei Männern ein Problem

84 % der Tumore im Mund-Rachen-Raum sind Plattenepithelkarzinome, ausgehend von Schleimhäuten in der Mundhöhle sowie des Rachenraums. Hauptauslöser sind das Rauchen, Alkohol und chronische Infektionen mit HPV-Hochrisiko-Typen, die vor allem Karzinome im Oropharynx auslösen.⁸ 2019 erkrankten in Deutschland etwa 4.500 Frauen, für 2022 wurden 4.900 Fälle von Mund-Rachen-Krebs bei Frauen und 4.100 Fälle von Gebärmutterhalskrebs bei Frauen prognostiziert. Damit erkrankten mehr Frauen an Mund-Rachen-Krebs, als an einem Zervixkarzinom. Bei Männern beträgt die Inzidenz derzeit 9.600 Fälle mit leicht abnehmender Tendenz.¹

Zumindest bei Männern geht der Anteil der Mund-Rachen-Tumore, der durch Rauchen und Alkohol ausgelöst wurde, zurück. Dagegen steigt die Anzahl der HPV-assoziierten Tumore in den letzten Jahrzehnten an.⁹ Als Ursache dafür werden Aufgabe des Zigaretterrauchens, veränderte Lebensgewohnheiten und Änderungen der sexuellen Praktiken vermutet. Durch HPV ausgelöste Mund-Rachen-Karzinome sprechen besser auf Bestrahlung und Chemotherapie an, als durch Rauchen und/oder Alkohol ausgelöste Tumore.

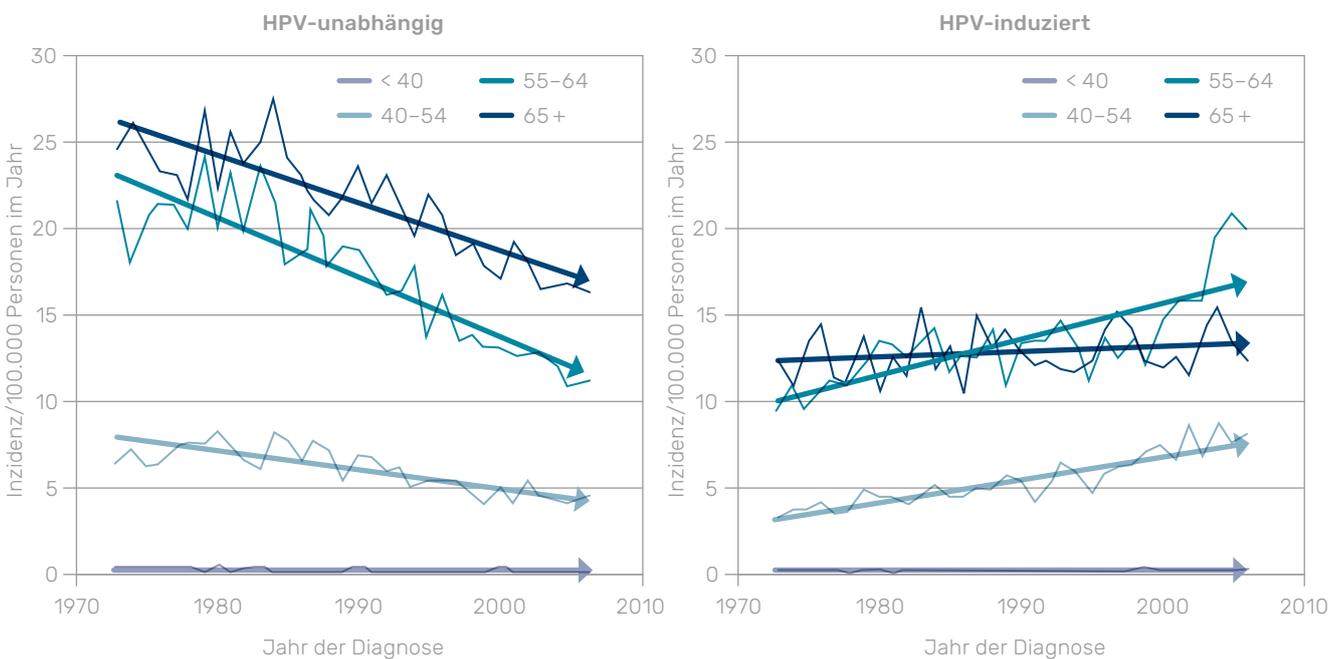


Abb. 7: Inzidenz HPV-unabhängiger und HPV-induzierter Mund-Rachen-Tumore bei Männern 1973–2006⁹

Wie hoch der Anteil der HPV-induzierten Tumore beim Mund-Rachen-Krebs ist, kann je nach genauer Tumorlokalität und sogar nach Wohnort des Patienten variieren. Für das Oropharynxkarzinom gehen Experten davon aus, dass etwa 50 % der Fälle durch HP-Viren verursacht werden.¹⁰ In einer norddeutschen Multicenterstudie von 2014 wurde insgesamt bei etwa jedem 5. Mund-Rachen-Tumor HPV als Ursache festgestellt, die meisten Fälle davon im Bereich der Tonsillen. Auslösende HPV-Typen waren HPV16, HPV18, HPV26 und HPV31, wobei HPV16 mit Abstand der häufigste Typ war.¹¹ Die Prävalenz war regional sehr unterschiedlich, obwohl die Studienzentren recht nah beieinander lagen. In Städten waren durchschnittlich 22 % der Karzinome HPV-induziert, in ländlichen Regionen über 50 %. Die höchste Anzahl der HPV-assoziierten Mund-Rachen-Tumore traten mit fast 65 % in Rostock auf.

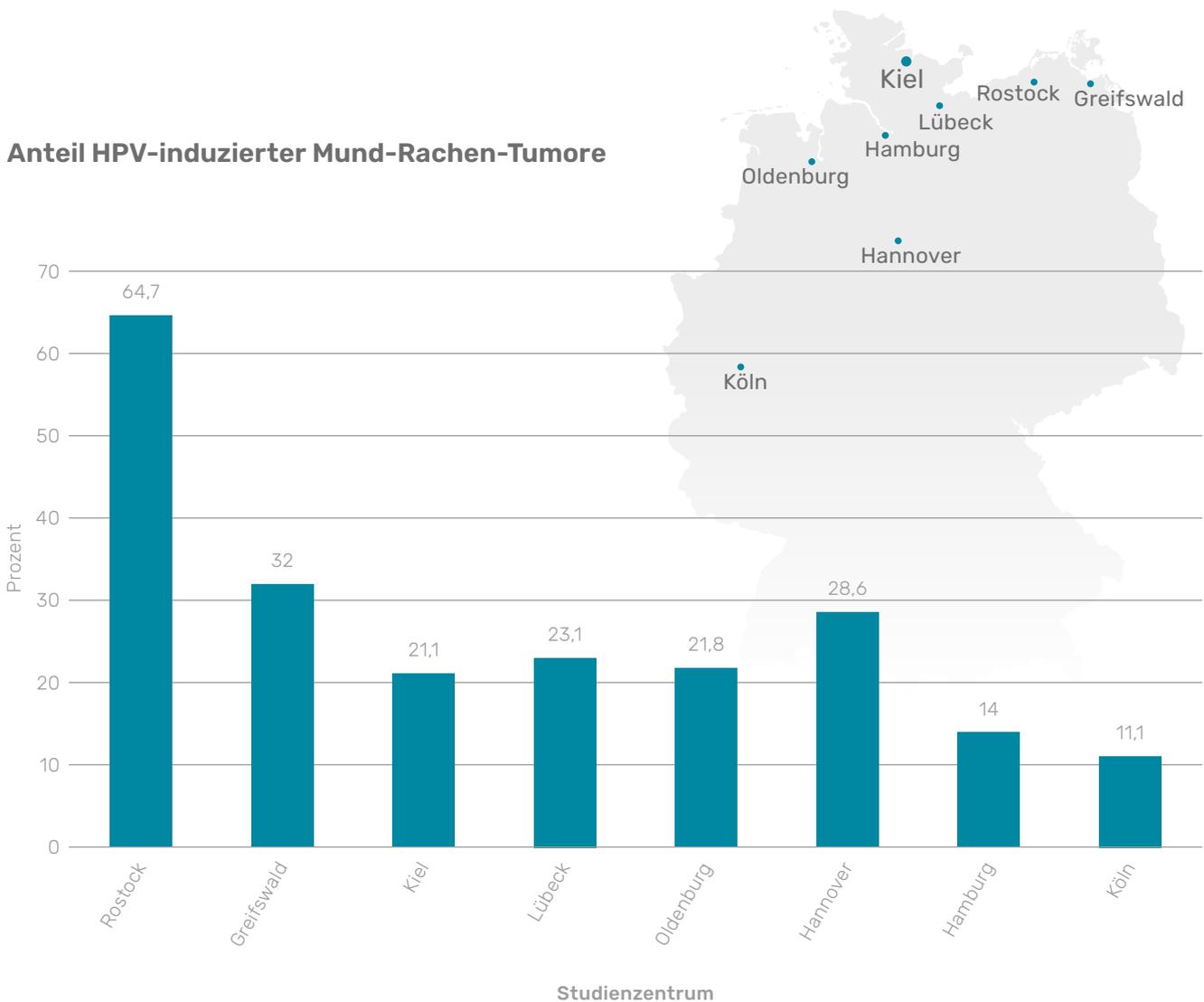


Abb. 8: Anteil der HPV-induzierten Tumore bei Patienten mit Mund-Rachen-Krebs in einer Multicenterstudie von 2014¹¹

Über die Hälfte der Fälle von Mund-Rachen-Krebs werden erst in einem späten Tumorstadium (T3 oder T4) diagnostiziert, wenn die 5-Jahres-Überlebensrate nur noch um die 50 % beträgt.² Der Grund hierfür ist, dass Symptome wie Heiserkeit, Schluckbeschwerden, Läsionen oder ein Kloßgefühl eher spät auftreten und von den Patienten meist nicht mit einer ernsthaften Erkrankung in Verbindung gebracht werden. Dazu kommt, dass HPV-bedingte Oropharynxkarzinome oftmals in schwer einsehbaren Bereichen der Tonsillen entstehen und es für Mund-Rachen-Krebs keine Früherkennungsprogramme gibt.

Die Inzidenz für Mund-Rachen-Karzinome steigt etwa ab dem 40. Lebensjahr bei Männern und Frauen an, also etwa 20 Jahre nach dem Erstkontakt. Ein serologischer Schnelltest auf Tumore, die durch HPV-Hochrisiko-Typen ausgelöst werden, könnte bei Männern und Frauen ab diesem Alter in die Früherkennungsuntersuchungen integriert werden, um HPV-bedingte Karzinome möglichst früh zu diagnostizieren. Der CancerCheck® HPV High Risk Schnelltest ist spezifisch für alle HPV-Hochrisiko-Typen. Er weist Antikörper gegen das L1-Kapsidprotein **aller** HPV-Hochrisiko-Typen nach, die bei Präkanzerosen und Karzinomen aufgrund von HPV in hohen Titern entstehen. Für die quantitative Messung wird eines der beiden Point-of-Care Messgeräte von concile benötigt.

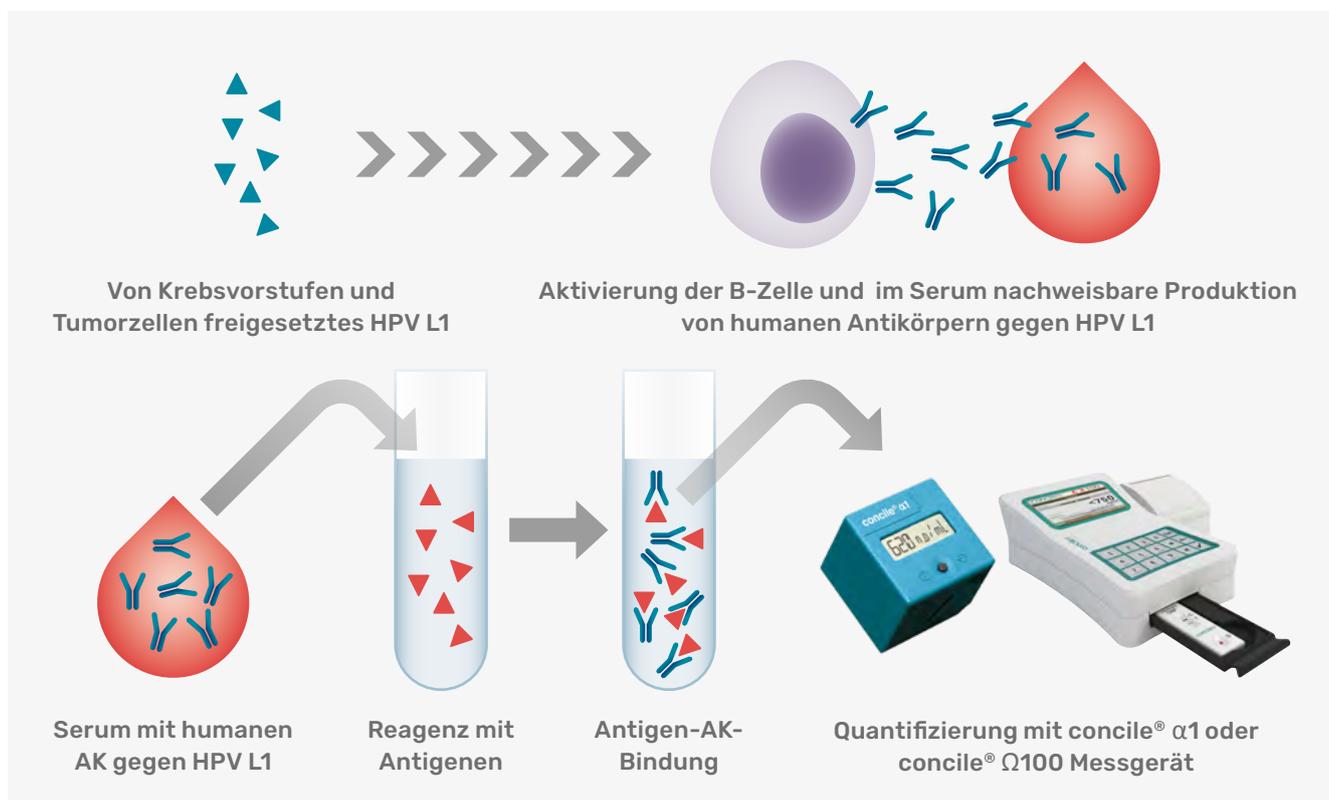


Abb. 9: HPV L1-Antigen induziert bei Krebsentstehung hohe Antikörpertiter, die mit dem CancerCheck® HPV High Risk Schnelltest und den concile Readern messbar sind.

Bei einem positiven Testergebnis ohne erkennbare Läsionen muss daran gedacht werden, dass bisher vielleicht nur eine visuell noch nicht sichtbare Präkanzerose vorliegt oder sich ein HPV-induziertes Karzinom im anogenitalen Bereich befinden könnte. Der Schnelltest hat vor allem bei Krebsvorstufen eine hohe Sensitivität und kann bereits positiv ausfallen, wenn noch keine Symptome oder Läsionen feststellbar sind.

Stellenwert eines Schnelltests auf HPV-induzierte Tumore in der Gynäkologie

Frauen mit einer HPV-Infektion haben ein erhöhtes Risiko für Gebärmutterhalskrebs, denn das Zervixkarzinom wird fast immer durch HPV-Hochrisiko-Typen ausgelöst. Inzwischen erhalten krankenversicherte Frauen ab 35 Jahren alle drei Jahre einen Test auf eine HPV-Infektion. Ein positiver HPV-DNA-Test ist Hinweis auf ein erhöhtes Krebsrisiko für die Frau, kann aber zwischen subklinischen und klinisch relevanten HPV-Infektionen nicht unterscheiden.

Wie bei fakultativ pathogenen Erregern zu erwarten, erkrankt nicht jede HPV-infizierte Frau an Gebärmutterhalskrebs. Bei vielen Infizierten geht das Immunsystem erfolgreich gegen die Infektion vor. Bei einigen wenigen entwickelt sich – oft erst Jahrzehnte nach der Primärinfektion – zunächst eine dysplastische Zellveränderung und später ein Zervixkarzinom. Untersuchungen an Frauen mit Dysplasie, die positiv auf einen HPV-Hochrisiko-Typen getestet wurden, zeigten, dass unter diesen Patientinnen jene ein sehr hohes Risiko für eine Progression haben, bei denen kein L1-Kapsidprotein nachweisbar war (L1 negative Dysplasie). Es fehlt bei diesen Frauen eine ausreichende Immunantwort gegen das Virus.¹²

Hohe L1-Antikörpertiter bei Krebsentstehung

Bei einer Infektion gelangen HP-Viren, beispielsweise durch minimale Verletzungen in der Schleimhaut, in die Basalmembran des Plattenepithels. Mit Blutbestandteilen kommen die Viren dabei kaum in Kontakt. Daher kommt es bei einer Primärinfektion, wenn überhaupt, dann nur zu einer geringen, in der Regel nicht messbaren L1-Antikörperantwort.

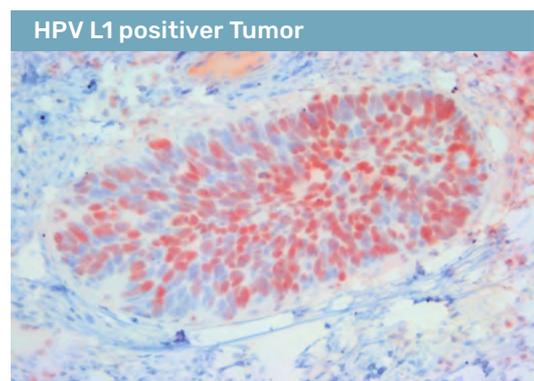
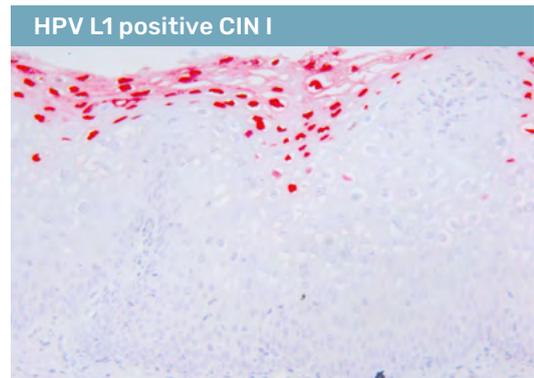
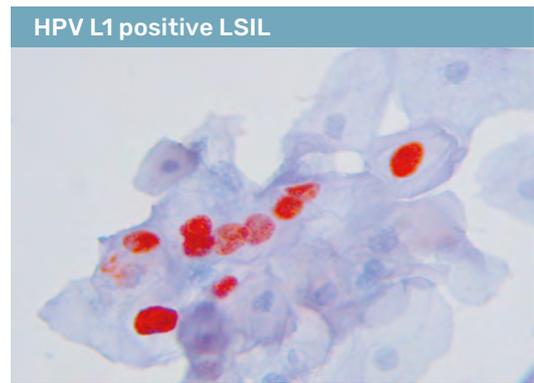


Abb. 10: L1 positive Zellen bei Dysplasie und Zervixkarzinom (LSIL: low grade squamous intraepithelial lesion, CIN: cervical intraepithelial neoplasia)

Geht eine subklinische HPV-Infektion, ausgelöst durch einen der Hochrisiko-Typen, in eine Krebsvorstufe oder ein Karzinom über, ist dies ein sehr starker Stimulus für das Immunsystem. Das prämaligne Wachstum führt zu einer erneuten Synthese des viralen L1-Proteins, das im Rahmen der Karzinogenese in direktem Kontakt mit Immunzellen kommt. Dies ruft eine starke Immunantwort mit hohen Titern der L1-Antikörper hervor.

L1 positive Dysplasie mit Bildung von L1-Antikörpern

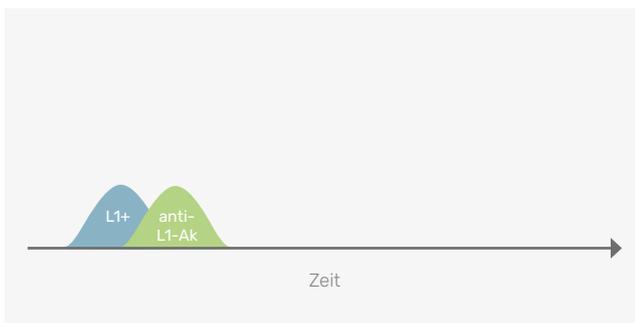


Abb. 11: Mäßige L1-Antikörperreaktion bei transienter HPV-Infektion

Starke L1-Antikörperreaktion bei Krebsentstehung (L1 negative Dysplasie mit reaktivierter L1-Synthese)

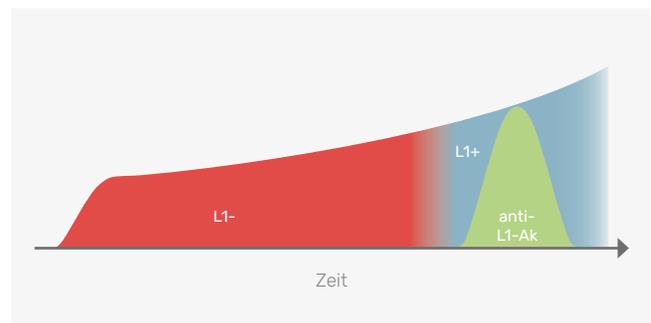


Abb. 12: Bei Karzinogenese entstehen hohe L1-Antikörpertiter, die sich mit dem Schnelltest nachweisen lassen.

Geht eine subklinische HPV-Infektion, ausgelöst durch einen der Hochrisiko-Typen, in eine Krebsvorstufe oder ein Karzinom über, ist dies ein sehr starker Stimulus für das Immunsystem. Das prämaligne Wachstum führt zu einer erneuten Synthese des viralen L1-Proteins, das im Rahmen der Karzinogenese in direktem Kontakt mit Immunzellen kommt. Dies ruft eine starke Immunantwort mit hohen Titern der L1-Antikörper hervor.

CancerCheck® HPV High Risk ist kein HPV-Test, sondern ein Tumormarker

Der Nachweis erhöhter L1-Antikörpertiter ist Zeichen für eine Präkanzerose oder ein Karzinom. Der Schnelltest weist somit keine latente, subklinische HPV-Infektion nach, sondern eine durch HPV-Hochrisiko-Typen bedingte produktive, klinisch relevante Infektion, die bereits mit mindestens präkanzerogenen Veränderungen von Zellen einhergeht.

Der Test ist spezifisch für Antikörper aller relevanten HPV-Hochrisiko-Typen: HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 68 und 73. Während in späten Stadien des Zervixkarzinoms vor allem HPV16 und HPV18 nachweisbar sind, findet sich bei Dysplasien ein viel größeres Spektrum an Hochrisiko-Typen, was zur Früherkennung prämaligener oder maligner Veränderungen besonders relevant ist.

HPV-Typen bei Dysplasien und Gebärmutterhalskrebs¹³

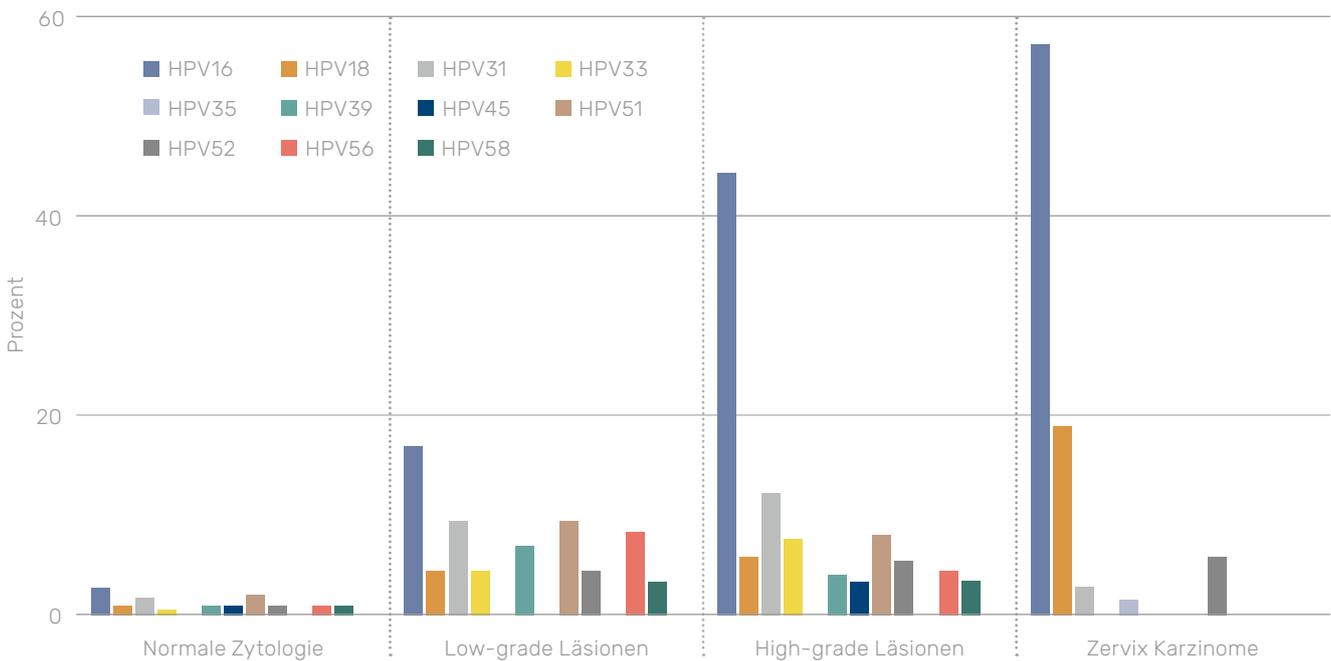


Abb. 13: Bei Frauen mit Dysplasien sind verschiedene HPV-Hochrisiko-Typen nachweisbar.

Der Schnelltest weist Präkanzerosen und frühe Stadien sensitiver nach als späte, genetisch bereits mutierte Karzinome. So betrug die Sensitivität für die zervikalen intraepithelialen Neoplasien CIN1 und CIN2 in den Zulassungsstudien 100 %, die Sensitivität beim Zervixkarzinom 91,7 %. Der Test eignet sich aufgrund der hohen Sensitivität für Vorstufen sehr gut als unterstützende Untersuchung im Rahmen der regulären Krebsfrüherkennung. Positiv getesteten Patientinnen sollte große Aufmerksamkeit geschenkt werden. Falsch-positive Ergebnisse sind nur selten zu erwarten: Die Spezifität des CancerCheck® HPV High Risk Tests beträgt 96 %.

Die Abnahme der diagnostischen Sensitivität bei höheren Schweregraden ist charakteristisch für HPV-induzierte Veränderungen: Im Verlaufe der Tumorentstehung treten häufig Mutationen des Virusgenoms auf, die dazu führen können, dass die virale Erbsubstanz bzw. die viralen Proteine in veränderter bzw. reduzierter Form vorliegen. Dadurch können die diagnostischen Testsysteme veränderte Viruskomponenten nicht mehr so zuverlässig erkennen, was zu falsch negativen Ergebnissen führen kann. Dies ist auch für HPV DNA Testsysteme beschrieben.¹⁴

Wichtig!

Geimpfte Personen haben positive Testergebnisse!

Der Nachweis erhöhter bzw. ansteigender HPV L1-Antikörper ist bei Ausschluss einer Impfung ein Anzeichen für eine Präkanzerose oder ein Karzinom und sollte leitlinienkonform abgeklärt werden. Bei Personen, die gegen HPV geimpft wurden, kommt es zu positiven Ergebnissen, da die Impfstoffe HPV L1-Antigene gegen Hochrisiko-Typen verwenden und entsprechende Antikörper induzieren. Daher sollte vor Testdurchführung eine HPV-Impfung ausgeschlossen werden.

HPV-induzierte Karzinome an Vulva, Vagina und Anus

HPV löst bei Frauen nicht nur Gebärmutterhalskrebs aus, sondern auch Karzinome an Vulva, Vagina und Anus sowie Oropharynxkarzinome. Der blutbasierte und daher systemische Schnelltest, der Präkanzerosen und Karzinome in einer Blutprobe detektiert, kann auch die Früherkennung dieser Tumore verbessern.

Sollte trotz eines positiven Testergebnisses kein Anzeichen für einen gynäkologischen Tumor gefunden werden, sollte sich die Patientin bei einem Facharzt für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten vorstellen zur Abklärung eines möglichen Mund-Rachen-Karzinoms. Sind keine Veränderungen erkennbar, sollte eine regelmäßige, gründliche Untersuchung alle 3–6 Monate über 2 Jahre ggf. einschließlich Kontrolle des Antikörpertiters durchgeführt werden.

Jährliche Inzidenz HPV-assoziierter Karzinome bei Frauen in Deutschland

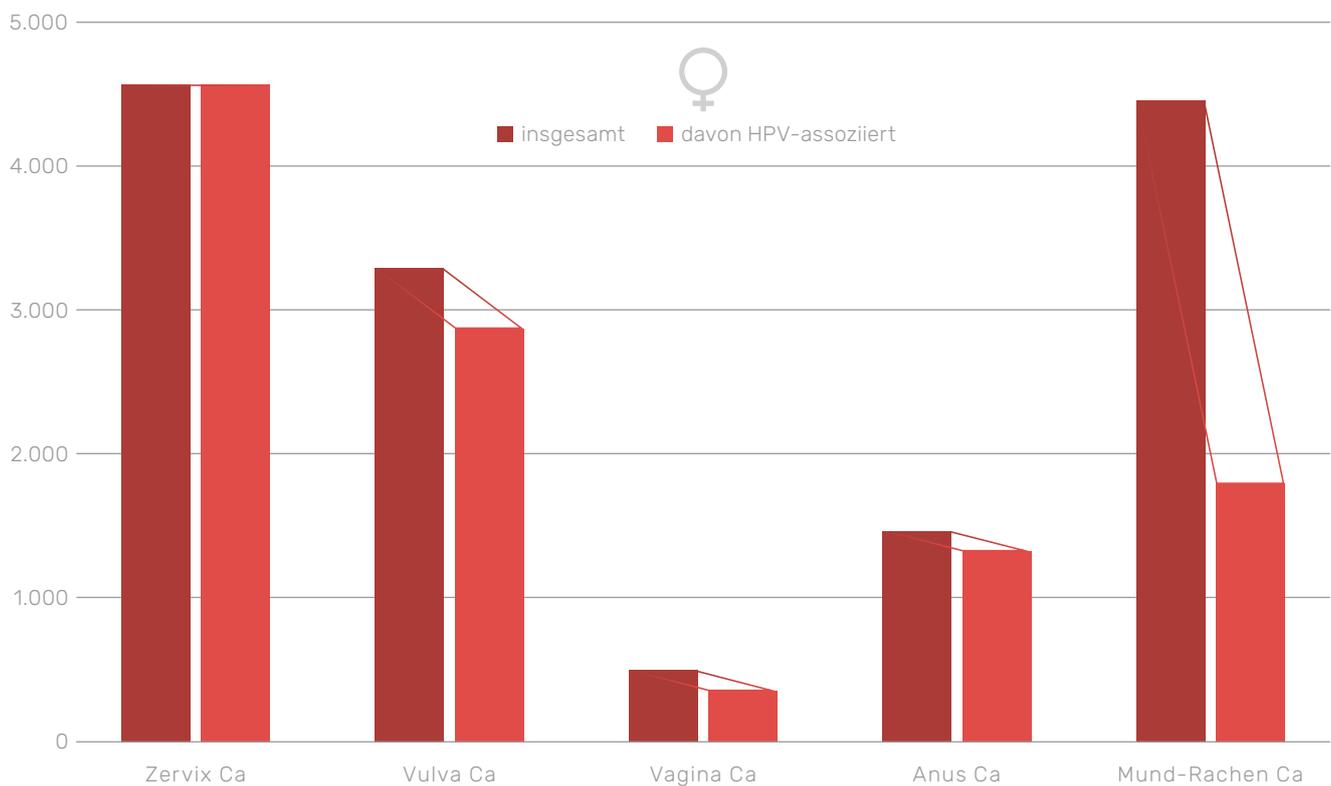


Abb. 14: Bei Frauen werden fast alle Zervixkarzinome, etwas 87% der Vulvakarzinome, ca. 70% der Vaginakarzinome, ca. 90% der Analkarzinome und etwa 40% der Fälle von Mund-Rachen-Krebs von Humanen Papillomviren verursacht.¹

Schnelltest auf HPV- bedingte Tumore ergänzt das Hautkrebs-Screening

Die Eintrittspforte für Humane Papillomviren sind die Schleimhäute des Menschen. Daher ist der CancerCheck® HPV High Risk Schnelltest nicht nur eine sinnvolle Ergänzung der gynäkologischen und urologischen Krebsfrüherkennungs-Untersuchung, sondern kann auch das Hautkrebs-Screenings ergänzen.

Durch HPV ausgelöste Tumore an den Schleimhäuten können mit dem Schnelltest schon in Anfangsstadien entdeckt werden, wenn sie visuell noch nicht sichtbar sind und keine Symptome verursachen. Der Test ist sehr sensitiv und schlägt auch bei Vorstufen an, so dass eine Behandlung früh einsetzen kann.

Die Früherkennungsuntersuchung durch HPV ausgelöster Tumoren wird nur für Frauen bei Gynäkologen von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet und umfasst nicht einen serologischen Tumortests zur Früherkennung von HPV-bedingtem Gebärmutterhalskrebs. Es gibt keine Früherkennungsprogramme für die frühzeitige Diagnose von Mund-Rachen-Krebs oder die Früherkennung von HPV-bedingtem Krebs bei Männern. Daher sollte der Schnelltest auf HPV-bedingte Tumore als Individuelle Gesundheits-Leistung (IGeL) angeboten werden.

TUMORFRÜHERKENNUNG **concile**

Aufklärungsbogen: Information zu Ihrer Hautkrebs- UND Schleimhaut-Vorsorge

Hautkrebs-Screening
Hautkrebs-Screening ist wichtig, denn Hautkrebs ist eine häufige Krebsart und kann bei Früh-
erkennung meistens gewandt werden. Gesetzlich Versicherte (über 35 Jahren erhalten alle zwei
Jahre die Kosten für das Hautkrebs-Screening von der Krankenkasse erstattet, wenn es von
einem Hautarzt (Facharzt für Dermatologie) durchgeführt wird.
Bei der Hautkrebs-Früherkennung wird die Haut von Kopf bis Fuß angesehen. Bei auffälligen
Hautstellen kann zu Frühzeitig eine weitere und genauere Untersuchung angewandt werden.
Die frühe Diagnose kann die Heilungschancen enorm verbessern.

Krebs an Schleimhäuten von außen nicht sichtbar
Hautkrebs, den man von außen sehen kann, endet meistens von zu starker Sonnenbestrahlung
ausgelöst. Nicht einfach zu entdecken ist jedoch Krebs, der an Schleimhäuten entsteht: in Mund
und Rachen oder an Genitalien und Anus. Auslöser dieser Tumorarten sind meistens Humane Papillomviren (HPV),
mit denen man sich vor Jahren unbemerkt infiziert hat. Die Tumore werden oftmals sehr spät entdeckt und lassen
sich damit nicht mehr gut behandeln.
Durch Humane Papillomviren ausgelöste Veränderungen an den Schleimhäuten können mit einem Schnelltest in
einer Blutprobe schon in Anfangsstadien entdeckt werden. Der Test ist sehr sensitiv und schlägt oftmals schon
bei Vorstufen von Krebs an, so kann eine Behandlung sehr früh einsetzen, was den Behandlungserfolg oftmals sehr
verbessert.

Früherkennungstest auf HPV-bedingte Tumore ist keine Kassenleistung
Die Früherkennungsuntersuchung durch HPV ausgelöster Tumoren wird nur bei Gynäkologen von den gesetzlichen
Krankenkassen bezahlt (Gebärmutterhalskrebs-Vorsorge). Es gibt jedoch kein Früherkennungsprogramm für die
rechtzeitige Diagnose von Mund-Rachen-Krebs oder die Früherkennung von HPV-bedingtem Krebs bei Männern.
Daher wird der Schnelltest auf HPV-bedingte Tumore als Individuelle Gesundheitsleistung (IGeL) angeboten und
muss selbst bezahlt werden.

Ich möchte, dass die Koncile/Prof. Eigen, private Zusatzleistung zur Früherkennung HPV-bedingten
Tumoren durchgeführt wird.

Ich verzichte auf die Möglichkeit der Früherkennung. Es steht mir frei, die Untersuchung zu einem
späteren Zeitpunkt in Anspruch zu nehmen.

Vorname: _____
Nachname: _____
Geburtsdatum: _____
Datum Unterschrift der Patientin/des Patienten: _____
Praxisstempel: _____

Informationsbogen sind kostenlos und können nach mehr

Abb. 15: Es empfiehlt sich, die Patienten für das erweiterte Hautkrebs-Screening einen Aufklärungsbogen mit weiterführenden Informationen zu übergeben und auch unterzeichnen zu lassen. Ein Block mit solchen Bögen ist bei der concile GmbH erhältlich.

Der quantitative Schnelltest CancerCheck® HPV High Risk

Mit dem innovativen Schnelltest CancerCheck® HPV High Risk (Hersteller: Abcerion Diagnostics GmbH, Vertrieb: concile GmbH) können HPV-assoziierte Tumore einfach direkt in der Praxis nachgewiesen werden. Der Test erkennt hochempfindlich bereits Krebsvorstufen, die durch einen der HPV Hochrisiko-Typen HPV16, 18, 31,33,35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 68 und 73 entstanden sind.

Es handelt sich dabei um den weltweit ersten quantitativen Schnelltest auf HPV-induzierte Tumore. CancerCheck® HPV High Risk ist ein in Deutschland entwickelter und produzierter Test, der mit kleinen Messgeräten quantifiziert wird, die ebenfalls in Deutschland entwickelt und produziert werden.

Wichtig!

Der HPV High Risk Test ist kein Test auf eine HPV-Infektion, sondern ein systemischer Tumortest!

Tipp: CancerCheck® HPV High Risk in die jährliche Früherkennung integrieren

Bei Frauen

- Zur Früherkennung von Oropharynx Ca
- Bei positivem HPV-DNA-Befund
- In den Jahren ohne HPV-DNA-Test

Bei Männern

- Zur Früherkennung von Oropharynx Ca
- Zur Früherkennung anogenitaler Tumore
- Bei Männern, deren Partnerin einen positiven HPV-Befund hat
- Bei Männern, die Sex mit Männern haben

Der Schnelltest kann die Früherkennung von Karzinomen an Zervix, Vulva, Vagina, Oropharynx, Anus oder Penis erleichtern. Für die Messung reicht eine sehr geringe Probenmenge.

Die kleinen Messgeräte von concile

Die kleinen **Messgeräte concile® Ω100 und concile® α1** liefern schnell und einfach ein präzises Ergebnis direkt in der Praxis. Die quantitative Messung bietet Informationen zur Risikoabschätzung und erlaubt ein Monitoring von bereits erkrankten und behandelten Patienten.



Abb. 16: Mit den Messgeräten concile® Ω100 oder concile® α1 lässt sich das Ergebnis des HPV High Risk Test direkt in der Praxis genau messen.

CancerCheck® HPV High Risk ist ein sehr spezifischer Test, so dass falsch-positive Ergebnisse nur sehr selten vorkommen – mit einer Ausnahme: Bei HPV-geimpften Personen reagiert der Test positiv. HPV-Geimpfte sollten somit nicht getestet werden. Bei ungeimpften Frauen beträgt die Spezifität 96,1%, bei ungeimpften Männern 97,3%.

Die Sensitivität für das Zervixkarzinom beträgt 91,7% (ungeimpfte Frauen), für Oropharynxkarzinome 91,3%. Die positiven und negativen Vorhersagewerte wurden mit 91,7% und 96,5% berechnet.

CancerCheck® HPV High Risk ist eine einfache und sinnvolle Ergänzung der Krebsfrüherkennung bei Frauen und Männern und eignet sich zudem für das Monitoring von Risikopersonen.

Wichtig!

Ausschlusskriterium beachten: Personen, die eine HPV-Impfung erhalten haben, sollten nicht getestet werden, weil bei ihnen stets ein positives Testergebnis auftritt!

Unverbindliche Abrechnungsempfehlung

- Die Durchführung des CancerCheck® HPV High Risk Schnelltests kann analog entsprechend GOÄ 4405 (Faktor 1,15) mit einer Erstattung von 53,63 € abgerechnet werden.

Packungsinhalt und Durchführung des Tests



Packungsinhalt

- 10 CancerCheck® HPV High Risk Testkassetten
- 10 Röhrchen mit je 100 µl HPV-Reagenz
- 1 RFID Karte (Ergebnisse in ng/ml)
- 1 Gebrauchsanweisung

Zusätzlich benötigt:

Messgerät von concile und Pipette für 25 µl und 100 µl

Testdurchführung

- 1 Unmittelbar vor der Testdurchführung Testkassette aus dem Folienbeutel entnehmen und auf eine ebene Unterlage legen.
- 2 25 µl Serum in ein Röhrchen mit HPV-Reagenz (100 µl) geben und die Probe mit dem HPV-Reagenz durch mehrmaliges Auf- und Ab-Pipettieren mischen.
- 3 Probe in HPV-Reagenz 5 Minuten inkubieren.
- 4 Das gesamte Probenvolumen aus dem Röhrchen in die Probenöffnung (S) der Testkassette geben. Dabei Lufteinschlüsse in der Probenöffnung (S) vermeiden und keine Flüssigkeit in das Reaktionsfeld gelangen lassen.
- 5 Messung mit dem concile® Ω100 oder dem concile® α1 Reader; Einzelheiten der Gebrauchsanweisung für die Reader entnehmen.
- 6 15 Minuten nach Probenzugabe das Ergebnis messen und anschließend den Test ordnungsgemäß entsorgen.

Probenaufbewahrung:

Serumproben können 48 Stunden bei 2–8 °C gelagert oder bei -20° C eingefroren werden.

Interpretation der Testergebnisse

| L1 Antikörper-Titer | Interpretation / Anzeige Messgerät | Empfohlenes Vorgehen |
|---------------------|------------------------------------|---|
| < 750 ng/ml | Negativ / neg | <ul style="list-style-type: none"> ■ Da die Antikörpertiter niedrig sind, besteht kein Verdacht auf eine Karzinomentstehung. Es empfiehlt sich eine Fortsetzung der routinemäßigen Krebsvorsorge. |
| 750–1.000 ng/ml | leicht erhöht / (+) | <ul style="list-style-type: none"> ■ Leicht erhöhte Messwerte sollten durch einen erneuten Test nach 3–6 Monaten kontrolliert werden. Im Falle eines Anstiegs ist ein engmaschiges Monitoring durchzuführen. |
| > 1.000 ng/ml | Positiv / pos | <ul style="list-style-type: none"> ■ Das Ergebnis sollte durch gründliche Untersuchung des Anogenitaltrakts und Mund-Rachen-Raumes abgeklärt werden. Abstriche von verdächtigen Arealen bzw. Veränderungen sollten durch einen Pathologen begutachtet werden. ■ Überweisen Sie die Patientin/den Patienten an einen Facharzt, wenn Sie hinsichtlich der visuellen Erkennung von HPV-bedingten Plattenepithelkarzinomen und ihren Vorstufen über keine ausreichende Expertise verfügen oder sich unsicher fühlen. ■ Sind keine Veränderungen erkennbar, sollte eine regelmäßige, gründliche Untersuchung alle 3–6 Monate über 2 Jahre ggf. einschließlich Kontrolle des Antikörpertiters durchgeführt werden. |

Kontakt und Bestellinformationen

Bestellinformationen

- CancerCheck® HPV High Risk
- Quantitativer Schnelltest für die Messgeräte concile® α1 und concile® Ω100
- 10 Tests pro Packung
- **Artikel-Nummer bei concile GmbH: AB-C32-HPV**

Kontakt

Hersteller:

Abcerion Diagnostics GmbH

Zum Römberg 24, 65597 Hünfelden, Deutschland

Telefon 06438-921274

E-Mail info@abcerion-diagnostics.de

www.abcerion-diagnostics.de

Vertrieb:

concile GmbH

Kronenmattenstr. 6, 79100 Freiburg, Deutschland

Telefon 0761 151474-0

E-Mail info@concile.de

www.concile.de

Quellen:

- 1 Deutsches Krebsforschungszentrum: www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/risiken/hpv2.php [3.4.2023]
- 2 Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 8: CD008587
- 3 Abbildung modifiziert nach: Blanco R et al. Human Papillomavirus in Breast Carcinogenesis: A Passenger, a Cofactor, or a Causal Agent? *Biology* 2021;10(8):804; <https://doi.org/10.3390/biology10080804>
- 4 COBAS HPV Zulassungsstudie US-FDA, https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/P100020S008c.pdf [5.4.2023]
- 5 Griesser H et al. Immunochemical HPV L1 – capsid detection in gynecological smear preparations: Prognostic marker for mild/moderate dysplasia. *Cyto-Info, Magazine of the VDCA*, 2007;26(1)
- 6 Modifiziert nach: Stanley M. HPV – immune response to infection and vaccination. *Infectious Agents and Cancer* 2010;5:19
- 7 Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten (DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0017.0001 [Inzidenz, Prävalenz]; DOI: 10.18444/5.03.01.0005.0016.0001 [Überleben]), Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. www.krebsdaten.de/abfrage. Letzte Aktualisierung: 13.09.2022, Abrufdatum: (21.03.2023); Anteil HPV-induzierter Tumore berechnet auf der Basis der Daten von: Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Germany. Summary Report 22 October 2021. [23.1.2023]
- 8 Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2021
- 9 Modifiziert nach: Marur S et al. HPV-associated Head and Neck Cancer: A Virus-related Cancer Epidemic – A Review of Epidemiology, Biology, Virus Detection and Issues Management. *Lancet Oncol* 2010;11(8):781–789
- 10 www.krebsinformationsdienst.de/fachkreise/nachrichten/2021/fk06-hpv-test-krebs-hno.php [27.3.23]
- 11 Quabius ES et al. Geographical and anatomical influences on human papillomavirus prevalence diversity in head and neck squamous cell carcinoma in Germany. *International Journal of Oncology* 2015;46:414–422.
- 12 Mehlhorn G et al. HPV L1 detection discriminates cervical precancer from transient HPV infection: a prospective international multicenter study. *Mod Pathol* 2013;26(7):967–974.
- 13 Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Germany. Summary Report 22 October 2021. [23.1.2023]
- 14 Walboomers JMM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12–19.



Vertrieb in Deutschland:
concile GmbH
Kronenmattenstr. 6
D-79100 Freiburg, Germany

T +49 761 151474-10
F +49 761 151474-19
contact@concile.de
www.concile.de



M_BRS_HP_V_FA_0623