



Der PAP-

Hintergrund

Der PAP-Abstrich der Zervix uteri wurde von Papanicolaou eingeführt und war das erste Beispiel einer systematischen Untersuchung zur Früherkennung von zellulären Veränderungen, die Krebsvorstufen entsprechen. Ziel war und ist die Erkennung und Behandlung von Krebsvorstufen, um die Entwicklung eines invasiven Zervixkarzinoms zu verhindern und die Mortalität dieser Erkrankung zu senken. Die Zervixzytologie wurde damit zum Modell für Krebsfrüherkennungs-Programme.

Krankheitsbild und Epidemiologie

Weltweit ist das Zervixkarzinom die zweithäufigste Krebserkrankung der Frau. Im Gegensatz zu westlichen Ländern, in denen ein invasives Zervixkarzinom selten diagnostiziert wird, ist es in Entwicklungsländern auch heute noch häufig. Die Krebsfälle in Entwicklungsländern machen 80 Prozent aller Zervixkarzinome weltweit aus. In den westlichen Ländern ist die Inzidenz durch Einführung von Screening- und Vorsorgeuntersuchungen gesunken. Parallel dazu wird auch über eine

Reduktion der Mortalität bis zu 80 Prozent und im Idealfall auch darüber hinaus berichtet. In der Europäischen Union werden derzeit rund 34.000 Neuerkrankungen und circa 16.000 Todesfälle am Zervixkarzinom jährlich berichtet. Dies betrifft vor allem neue Mitgliedsländer, in denen die Inzidenz und Mortalität im Vergleich zu alten Mitgliedsstaaten um bis zu zehn Mal höher liegt. Die höchste Inzidenz wird derzeit für Rumänien mit 13,7/100.000 und für Litauen mit 10/100.000 berichtet. Am anderen Ende des Spektrums steht Finnland mit nur 1,1/100.000.



Bis heute ist der PAP-Abstrich der wichtigste Eckpfeiler des Zervixkarzinom-Screenings. Eine seit bereits mehreren Jahren etablierte Methode zur Qualitätssicherung der Ergebnisse der gynäkologischen Zytologie ist das Programm zur freiwilligen Selbstkontrolle.

Von Angelika Reiner-Concin*

Abstrich

Die aktuellen Zahlen der Statistik Austria weisen für Österreich im Jahr 2008 insgesamt 357 Neuerkrankungen an einem invasiven Zervixkarzinom aus. Dies entsprach 5,9/100.000 Frauen. Die Altersverteilung zeigt, dass es ab dem 35. Lebensjahr einen kontinuierlichen Anstieg der Zervixkarzinom-Inzidenz bis ins hohe Alter gibt. Die Zervixkarzinom-Inzidenz in Österreich sank zwischen 1983 und 2008 um 62,5 Prozent (von 935 auf 357 Zervixkarzinome). Die Mortalität sank in diesem Zeitraum von 265 auf 138 (minus 48 Prozent). Dennoch wurden für 2008 in Österreich 138 Todesfälle angeführt.

Als wichtigster auslösender Faktor ist eine persistierende Infektion mit Humanem Papilloma-Virus (HPV) anerkannt. Bei mindestens 95 Prozent der Zervixkarzinome ist HPV nachweisbar. Neuerdings gilt dies nicht nur für Plattenepithelkarzinome; auch für endozervikale Adenokarzinome wurde die Bedeutung einer HPV-Infektion nachgewiesen. HPV 16 und 18 sind von mehr als 40 anogenital vorkommenden Typen diejenigen, die am häufigsten (rund 79 Prozent) beim Zervixkarzinom nachweisbar sind. Besonders HPV 16 hat ein hohes Potential zur malignen Transformation von Epithelzellen. HPV wird

üblicherweise sexuell übertragen. Die detaillierten Mechanismen, die zur malignen Transformation führen, sind noch nicht vollständig bekannt. Co-Faktoren für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms sind Nikotin, orale Kontrazeption, hohe Parität, Störungen der Immunität, insbesondere HIV und Infektionen, wie zum Beispiel durch Chlamydia trachomatis. Allerdings kann ein Zervixkarzinom auch ohne diese Co-Faktoren durch die persistierende HPV-Infektion allein verursacht werden.

Eine HPV-Infektion führt jedoch nicht zwingend zur Entstehung eines Zervixkar- ►►



▶▶ zinoms. Die Prävalenz einer HPV-Infektion ist bei jungen Frauen zwischen 20 und 24 Jahren mit rund 25 Prozent am höchsten. Meist wird die Infektion ohne weitere Intervention innerhalb von ein bis zwei Jahren eliminiert und heilt damit selbst aus. Persistiert die Infektion, steigt das Risiko früher oder später ein Zervixkarzinom zu entwickeln beträchtlich.

Diagnostik

a. Abstrichabnahme und mikroskopische Beurteilung

Die Zytodiagnostik in Form des PAP-Abstrichs (synonym: zytologischer Abstrich, Zervixabstrich, Krebsabstrich, PAP-Test) hat im Rahmen der Krebsfärsuntersuche einen unbestrittenen Platz in der klinischen Diagnostik. Sie ist bis heute als wichtigster Eckpfeiler des Zervixkarzinom-Screenings anerkannt.

Für die Abnahme des PAP-Abstrichs werden in den European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening drei Möglichkeiten empfohlen. Dies sind cervical broom (zum Beispiel Cervix brush), Kombinationen aus Spatel und endozervikaler Bürste (zum Beispiel Cytobrush) und extended tip spatula (zum Beispiel Szalay-Spatel).

Bei der Abnahme ist besonders darauf zu achten, dass der Zellabstrich die gesamte Zirkumferenz der Transformationszone bis hin zum Endozervixepithel einschließt, da karzinomatöse Veränderungen von dieser Übergangszone zwischen Plattenepithel an der Ektozervix und Endozervikalmucosa ausgehen. Das Abstrichmaterial ist nach der konventionellen Methode rasch auf einem Objektträger auszustreichen und sofort zu

fixieren, um Artefaktbildung durch Trocknung zu verhindern. Die Fixierung soll durch ein spezielles Fixationsspray oder Einstellen der Objektträger in 96-prozentigem Alkohol für mindestens zehn Minuten erfolgen. Die Alkoholküvette ist täglich zu erneuern. Eine Methode, die in jüngerer Zeit immer wieder propagiert wird, ist die Dünnschichtpräparation, auch als Liquid based-Cytology bezeichnet. Dabei werden störende Bestandteile wie Schleim und Blut im Abstrichmaterial durch einen erhöhten technischen Aufwand eliminiert. Dadurch soll die Sensitivität verbessert werden. Allerdings konnte in einer neuen randomisierten Studie kein Unterschied hinsichtlich der relativen Sensitivität und positivem Vorhersagewert (PPV) zwischen Dünnschicht- und konventioneller Zytologie gezeigt werden.

Die Abstriche werden routinemäßig nach Papanicolaou gefärbt. Mit dieser Färbung kommen insbesondere die Merkmale der Zellkerne und der Zytoplasmen als wesentliche Kriterien für die Beurteilung des biologischen Potentials sehr gut zur Darstellung.

Im gefärbten Abstrich wird die Morphologie der Zellen beurteilt. Das reguläre Zellbild enthält Plattenepithelzellen, Zylinderepithelzellen und Metaplasiezellen. Die Plattenepithelien stammen aus dem mehrschichtigen, unverhornten Plattenepithel des äußeren Muttermundes. Man unterscheidet Superfizialzellen, Intermediärzellen, Parabasalzellen und Basalzellen. Die Superfizialzellen stammen aus den oberflächlichsten Schichten des Plattenepithels. Sie sind durch eine polygonale Form mit breiten, acidophilen (roten) Zytoplasmen und kleinen, dunklen Zellkernen charakterisiert. Sie stellen in der späten Proliferationsphase des Zyklus den Hauptanteil im unauffälligen Abstrich dar. Aus den darunter liegenden

Schichten des Plattenepithels stammen Intermediärzellen. Davon unterscheidet man große und kleine Zellformen. Die großen Intermediärzellen sind ebenfalls groß und polygonal gestaltet und haben ein cyanophiles (blaues) Zytoplasma. Ihre Zellkerne sind im Vergleich mit denen der Superfizialzellen etwas größer. Durch den Einfluss der Gestagene überwiegen diese Zellen in der zweiten Zyklushälfte. Kleine Intermediärzellen besitzen ebenfalls ein cyanophiles Zytoplasma, sind aber deutlich kleiner als große Intermediärzellen, besitzen eine rundliche Form und einen größeren Zellkern. Diese Zellen sind bei langer Einnahme von Kontrazeptiva oder auch nach der Menopause vermehrt zu finden. Auch bei hormonellen Störungen können sie vermehrt auftreten. Aus den tiefsten Schichten des Plattenepithels stammen Parabasalzellen und Basalzellen. Sie sind durch noch schmalere Zytoplasmen und verhältnismäßig große Zellkerne charakterisiert. Parabasalzellen überwiegen im atrophischen Zellbild und sind typischerweise im Abstrich von postmenopausalen Frauen zu sehen. Basalzellen kommen im unauffälligen Ausstrich nicht vor. Sie sind nur selten im Rahmen verschiedener Veränderungen wie zum Beispiel bei Entzündungen oder Traumen zu finden.

Daneben sind in einem repräsentativen, das heißt aussagekräftigen Abstrich Endozervikalzellen und/oder Metaplasiezellen zu finden. Endozervikalzellen sind Zylinderepithelzellen und haben hochzylindrische, blasse Zytoplasmen. An der Oberfläche können Fimbrien zu sehen sein. Je nach Lage der Zellen im Ausstrich können sie in kleineren Zellverbänden auch bienenwabenartige oder palisadenartige Strukturen ausbilden. Stammzellen der Endozervikalzellen können sich zu metaplastischen Plattenepithelzellen entwickeln. Fehlen Endozervikalzellen im Abstrich, ist nicht gewährleistet, dass der Abstrich tatsächlich ▶▶



Sifrol® Retard 1x täglich für einen Tag voller Leben!



Fachkurzinformation siehe Seite 59

Sifrol® Retard bei Morbus Parkinson:

- Bewährte Wirksamkeit wie bei Sifrol®^{1,2,3}
- Einfache Dosierung³
- 1:1 Umstellung über Nacht^{3,4}

1x täglich
Sifrol®
Retardtablette
Pramipexol



► die kritische Zone des Übergangs zwischen Plattenepithel und Zylinderepithel (Junktionszone) repräsentiert. 90 Prozent aller zervikalen intraepithelialen Neoplasien und der daraus resultierenden Karzinome liegen genau in diesem Bereich. Die Junktionszone liegt bei jungen Frauen ektozervikal und bei älteren Frauen zum Teil tief endozervikal. Daher ist das am besten geeignete Abstrichentnahmegesetz auf die Situation jeder Frau abzustimmen und individuell zu wählen.

Aus dem Zellbild können aufgrund der zellulären Differenzierung grobe Rückschlüsse auf den Hormonstatus und die Zyklusphase gezogen werden. Zusätzlich können auch entzündliche Veränderungen nachgewiesen werden. Hinweise auf Infektionen können mit speziellen Zellveränderungen vergesellschaftet sein. Zum Beispiel weisen Milchglaskerne auf Herpes simplex, Koilozyten auf eine HPV-Infektion, paranukleäre Vakuolen mit multiplen kleinen, rötlichen Einschlusskörperchen auf Chlamydien, Clue cells (Plattenepithelien vom Intermediärzelltyp, die von dicht gepackten kurzen basophilen Stäbchen bedeckt werden) auf Gardnerella vaginalis und Hefezellen auf Candida hin. Die Infektionsdiagnostik ist allerdings nicht die primäre Aufgabe des PAP-Abstriches, sondern nur als Addendum zur Krebsvorsorge zu sehen. Eine spezielle Entzündungs- beziehungsweise Infektionsabklärung obliegt der Nativ-Zytologie im Dunkelfeldmikroskop und der Mikrobiologie.

b. Diagnostische Ergebnisse

Das mikroskopische Zellbild wird nach der Klassifikation von Papanicolaou beurteilt. Diese Klassifikation unterscheidet Kategorien nach Schweregraden, die in Tabelle 1 dargestellt sind.

PAP I und II entsprechen gutartigen beziehungsweise unauffälligen Zellbildern.

Die zellulären Veränderungen bei PAP IIID und PAP IV entsprechen präinvasiven dysplastischen Zellveränderungen, gleichzusetzen mit einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) oder dem Carcinoma in situ. Sie werden je nach Schweregrad entweder PAP IIID (geringgradige Dysplasie) oder PAP IV (schwere Dysplasie) zugeordnet. PAP V entspricht einem bösartigen Zellbild, das verdächtig für ein invasives Wachstum ist.

Das Zellbild bei PAP III bedeutet ein unklares Bild, das einer kurzfristigen Kontrolle und Therapie bedarf. Hierbei kann es sich um reaktive Zellveränderungen im Rahmen von Entzündungen oder Regenerationsprozessen handeln, die morphologisch nicht von einer Neoplasie zu unterscheiden sind. Auch degenerative oder atrophe Zellbilder können zu einem PAP III Anlass geben.

In seltenen Fällen finden sich auffällige glanduläre Zellen der Endozervix oder des Endometriums, die für proliferative oder neoplastische Prozesse verdächtig sind. Diese werden mit der Kategorie IIIG bezeichnet.

PAP O bezeichnet schließlich Abstriche, die unbeurteilbar sind und aufgrund der fehlenden Aussage zu wiederholen sind.

Entsprechend den Empfehlungen der European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening soll die Terminologie aller nationalen Guidelines mit der des Bethesda-Systems vergleichbar sein (siehe Tab. 1). Daraus wird ersichtlich, dass zwei Unterschiede bestehen. In den Österreichischen Leitlinien werden HPV-assoziierte Veränderungen ohne Dysplasiezeichen einem PAP II zugeordnet. Für zelluläre Veränderungen im Sinn einer CIN

II besteht die Möglichkeit einer Doppelzuordnung sowohl in die Kategorie PAP IIID als auch PAP IV. Für diese wird im Bethesda-System eine Zuordnung zu einer einzigen Gruppe, nämlich der high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) empfohlen.

Neben der PAP-Kategorie ist entsprechend den Vorgaben der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie bei jedem Abstrich der PAP-Gruppen I und II die Abstrichqualität anzugeben. Ein Abstrich mit Mängeln senkt die Sensitivität des Tests deutlich und kann zu falsch negativen Ergebnissen führen.

Empfehlungen/Kommentare an den Gynäkologen können optional gegeben werden, müssen aber bei Abstrichen der Gruppen PAP III bis V mit den „Leitlinien der ÖGGG für die Diagnose und Therapie von CIN und Mikrokarzinomen der Cervix uteri“ übereinstimmen.

Typischerweise liegt in der gynäkologischen Vorsorge-Zytologie in den meisten Fällen ein gutartiges beziehungsweise unauffälliges Ergebnis in der PAP-Kategorie I oder II vor. Bei zwei bis fünf Prozent handelt es sich um ein Ergebnis mit PAP III mit unklarem, gering atypischem Zellbild. Bei circa ein bis zwei Prozent ist mit einer gering- bis mäßiggradigen Dysplasie low grade (PAP IIID) zu rechnen. 0,5 Prozent aller PAP-Abstriche ergeben eine schwere Dysplasie (PAP IV). Weniger als 0,05 Prozent weisen auf ein Karzinom hin (PAP V). Ungefähr 0,02 bis 0,08 Prozent der PAP-Abstriche zeigen atypische glanduläre Zellen (PAP IIIG).

c. Sensitivität und Spezifität

Ein wesentliches Merkmal für die Aussagekraft eines Tests sind Sensitivität und Spezifität. Unter Sensitivität versteht man das Vermögen des Tests, tatsächlich

Erkrankte als krank zu identifizieren. Die Spezifität ist das Vermögen des Tests, Gesunde als gesund zu erkennen. Sensitivität und Spezifität sind als Trennwerte von Gesunden und Erkrankten zu verstehen. Generell gilt, dass eine Verbesserung eines der beiden Parameter zu einer Verschlechterung des anderen führt. Daher muss bei der Festsetzung des Cut Off zwischen Sensitivität und Spezifität entschieden werden, welchem der beiden Faktoren der Vorzug gegeben wird. Dazu ist eine Abwägung der Folgen der Fehlzuordnungen zu „falsch positiv“ und „falsch negativ“ erforderlich. In der Literatur werden zur Sensitivität und Spezifität des konventionellen PAP-Abstriches verschiedene Angaben gemacht, die je nach Szenario des Tests beträchtlich variieren können. Häufig werden Angaben zur Sensitivität auf CIN II oder höher (CIN II+) bezogen. Die Sensitivität, eine CIN II+ mit dem ersten Abstrich zu entdecken, wird zwischen 50 und 55 Prozent angegeben. Die Spezifität wird mit hohen Werten bis über 90 Prozent angegeben.

Besonderes Augenmerk gilt im Rahmen von Screening-Untersuchungen der Spezifität. Ist die Spezifität des Tests niedrig, dann bedeutet das für symptomlose und in den allermeisten Fällen gesunde Personen eine relativ große Zahl von falsch positiven Testergebnissen. Die dadurch notwendigen weiteren Untersuchungsmaßnahmen führen häufig zu einer Beunruhigung und Verunsicherung der Betroffenen. Falsch negative Testergebnisse führen zu einer Hinauszögerung einer behandlungswürdigen Diagnose. Die für Österreich angenommenen Werte einer hohen Spezifität stimmen mit der in Österreich geübten Praxis und allgemeinen Vorstellungen überein, die Diagnose einer CIN möglichst früh zu stellen. Dafür sind im internationalen Vergleich kurze Screening-Intervalle erforderlich und wird ►►

Befundwiedergabe der Zervixzytologie*

PAP-Gruppe	Befundwiedergabe Zervixzytologie	Äquivalent: Bethesda-System 2001
PAP-Klassifikation (ÖGZ 2005; Breitenecker et al. Gyn Aktiv 3:16-20, 2005)		
0	Nicht beurteilbar a.) nicht bearbeitet wegen technisch/administrativer Mängel b.) bearbeitet - aber nicht auswertbar wegen	Unsatisfactory for evaluation __ Specimen rejected / not processed (specify reason) __ Specimen processed and examined, but unsatisfactory for evaluation of epithelial abnormality because of (specify reason)
I*	Normales, altersentsprechendes Zellbild in repräsentativen Abstrichen; leichte Entzündung ohne Epithelalteration; Metaplasie	
II*	Entzündliche, regenerative, metaplastische oder degenerative Veränderungen; normale Endometriumzellen (Angabe postmenopausal obligatorisch). Hyper- und Parakeratose; HPV-assoziierte Veränderungen ohne auffällige Kernveränderungen; atrophisches Zellbild mit Autolyse.	negativ for intraepithelial lesion or malignancy / other; LSIL (only HPV)
III	Stärker ausgeprägte entzündliche und/oder degenerative und/oder atrophe Veränderungen mit nicht sicher beurteilbarer Dignität (CIN oder invasives Karzinom nicht auszuschließen).	ASC-US; ASC - H
IIID	Zellen einer leichten bis mäßigen Dysplasie (CIN 1 - 2).	LSIL, wenn überwiegend leichte Dysplasie HSIL, wenn überwiegend mäßige Dysplasie
IIIG	Auffällige glanduläre Zellen der Endozervix oder des Endometriums (Verdacht auf proliferative oder neoplastische Veränderungen).	Atypical glandular (NOS) cells; Atypical endocervical or glandular cells, favor neoplastic;
IV	Zellen einer mäßigen bis schweren Dysplasie oder eines Plattenepithel- oder Adenocarcinoma in situ (CIN 2 -3, AIS). Kein fassbarer Anhaltspunkt für Invasion.	HSIL (without or with features suspicious for invasion); endocervical adenocarcinoma in situ (AIS)
V	Zellen eines vermutlich invasiven Plattenepithel- oder Adenokarzinoms der Zervix oder anderer malignen Tumoren.	squamous cell carcinoma; adenocarcinoma (endocervical, endometrial, extrauterine, NOS); other

* nach den Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie im Vergleich mit dem Bethesda-System

Tab. 1



►► eine relativ hohe Rate falsch positiver PAP-Befunde in Kauf genommen.

In lokal durchgeführten Untersuchungen zeigten sich drei Hauptursachen für das Vorkommen von Zervixkarzinomen trotz des praktizierten Screeningangebots. Rund 50 Prozent der Zervixkarzinom-Patientinnen nahmen nicht am Screening teil. Die zweite Hälfte wird aus zwei Gründen nicht entdeckt: 1) Mangelhafte Abstrichentnahme und 2) fehlerhaftes mikroskopisches Screening und/oder mikroskopische Interpretationsfehler.

Weitere Diagnostik und Therapie

Bei positiven PAP-Befunden der Kategorien III, IIID, IIIG, IV und V sollte entsprechend den Leitlinien der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG) für Diagnose und Therapie von CIN und Mikrokarzinomen der Cervix uteri vorgegangen werden. Dies umfasst je nach PAP-Kategorie unterschiedliche Folgeuntersuchungen wie wiederholten PAP-Abstrich, Kolposkopie, HPV-Testung und histologische Abklärung. Bei PAP IV und V muss jedenfalls eine histologische Untersuchung zur Diagnosesicherung vorgenommen werden.

Aktuelle Entwicklungen

a. Prinzipielle Überlegungen zum Screening

Die WHO hat zehn Grundsätze definiert, die für die sinnvolle Anwendung eines Früherkennungsprogramms grundsätzlich zutreffen sollen.

- Die Erkrankung sollte ein bedeutendes Gesundheitsproblem darstellen.
- Die Erkrankung sollte ein diagnostisch erfassbares, latentes oder präsymptomatisches Stadium besitzen.
- Der natürliche Verlauf der Erkrankung einschließlich des Übergangs vom latenten zum diagnostischen Stadium sollte bekannt sein.
- Für Patienten mit diagnostizierter, manifester Erkrankung sollte eine anerkannte Therapie bestehen.
- Für die Früherkennung muss ein Testverfahren etabliert sein.
- Der Test muss für die Zielpopulation annehmbar sein.
- Es sollte Einvernehmen bestehen, wer als Patient zu behandeln ist.
- Die für Früherkennung, Diagnose und Therapie nötige Infrastruktur sollte vorhanden sein.
- Die Kosten pro Erkrankungsfall sollten in einem ausgewogenen Verhältnis zu den Gesamtausgaben des Gesundheitswesens stehen.
- Die Früherkennung von Erkrankungsfällen sollte ein kontinuierlicher Prozess und kein Einmalereignis sein.

Prinzipiell ist für Krebsfrüherkennungsprogramme ein opportunistisches (anlässlich eines Arztbesuches und somit Gelegenheits-bedingtes) und ein organisiertes, qualitätsgesichertes Screening mit systematischer Einladung bekannt.

Der Zugang zum opportunistischen Screening erfolgt meist über niedergelassene Gynäkologen aufgrund der Eigeninitiative der Frauen. Das bedeutet, dass ein Teil der Bevölkerung unversorgt bleibt, während teilnehmende Frauen sogar überversorgt sein können. Beim opportunistischen Screening fehlt die populationsbezogene Datenerfassung und damit wesentliche Grundlagen zur Ermöglichung einer Qualitätssicherung.

Das organisierte Screening ist abgesehen von vorgegebenen Qualitätssicherungsmaßnahmen wie der Datenerfassung der Ergebnisse durch ein Einladungssystem gekennzeichnet. Dadurch kann die gesamte Zielgruppe erreicht und versorgt werden. Teilnahmeraten von 80 Prozent werden in Ländern mit einem organisierten Screening berichtet.

In Österreich wird seit den 1970er Jahren ein opportunistisches Screening von Seiten der Gynäkologen praktiziert. Der jährliche PAP-Abstrich ist Teil der Vorsorge NEU. Damit werden rund 70 Prozent der weiblichen Bevölkerung in mehr oder weniger regelmäßigen Zeitintervallen erreicht. Das bedeutet, dass ein wesentlicher Teil der Frauen unversorgt bleibt. Aufgrund von Befragungen, die von der Österreichischen Krebshilfe durchgeführt wurden, weiß man, dass vor allem postmenopausale Frauen und solche mit niedrigem sozialen Status nicht erreicht werden. Darauf weisen auch die European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening hin. Dort wird explizit festgestellt, dass speziell ältere Frauen versorgt werden müssen, da sie ein höheres Risiko für ein Zervixkarzinom tragen.

Die Europäische Kommission hat mit allen ihren Gesundheitsministern 2003 eine Empfehlung verabschiedet, dass für die drei häufigsten Krebsarten, nämlich das Mamma- und Zervixkarzinom für Frauen und das colorectale Karzinom für Männer und Frauen ein populationsbezogenes, organisiertes Screening etabliert werden soll. Da diese Initiative in Österreich auf einem bereits existierenden opportunistischen Screening aufsetzen würde, könnte ein sinnvoller Ansatz darin bestehen, nur jene Zielgruppe organisiert einzuladen, die bisher unerreicht blieb. Dies sollte aufgrund der vorhandenen Daten der Krankenkassenabrechnung ►►

Passion & Precision

For Medicines – since 1899



Daiichi Sankyo

**Passion & Precision
For Medicines – since 1899**

Verantwortung, Integrität und Innovation sind für uns moderne Unternehmenswerte – und tief verankerte Tradition! Denn seit mehr als 100 Jahren widmen wir uns erfolgreich der Erforschung und Entwicklung innovativer Arzneimittel und erstklassiger produktbegleitender Services von allerhöchster Qualität. Als eines der weltweit größten forschenden Pharmaunternehmen konzentrieren wir uns dabei auf die Bereiche Herz/Kreislauf, Metabolismus, Hämatologie und Onkologie.

Das Leben von Patienten und deren Angehörigen verbessern: Danach streben wir Tag für Tag, mit Leidenschaft und Präzision!

Entdecken auch Sie, wie viel Leidenschaft und Präzision in uns stecken: www.daiichi-sankyo.eu



Daiichi-Sankyo



►► gen kosteneffizient durchführbar sein. Zusätzlich müsste für alle Frauen aus dem opportunistischen und organisierten Screening dringend ein Dokumentationssystem etabliert werden, in dem alle für den Screening-Erfolg und das Monitoring der Qualitätssicherung erforderlichen Parameter dokumentiert werden.

In den European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening wird der PAP-Abstrich als Standardtest für das Screening-Programm empfohlen. Unterschiede in der Praxis der einzelnen Länder bestehen hinsichtlich des Alters zu Beginn und Ende des Screening-Programms. In verschiedenen nationalen Guidelines wird der Beginn zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr empfohlen. Das Screening sollte zumindest bis zum 60. oder aber bis zum 65. Lebensjahr durchgeführt werden. Die European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening schlagen vor, dass das Screening bei älteren Frauen nach drei oder mehr aufeinander folgenden normalen PAP-Ergebnissen bei Erreichen der Altersgrenze sistiert werden kann. Weitere Unterschiede finden sich in den nationalen Guidelines zu den empfohlenen Screeningintervallen. Die European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening empfehlen Intervalle zwischen drei und fünf Jahren. In Österreich wird derzeit das Screening ab dem 20. Lebensjahr mit einem einjährigen Intervall empfohlen.

b. Initiativen zur Qualitätssicherung

Die European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening befassen sich eingehend mit den notwendigen Schritten einer für den gesamten Prozess durchgehenden Qualitätssicherung. Aufgrund dieser Empfehlung hat die ►►

Beurteilbarkeit der Abstrichqualität in drei Kategorien

A) Qualität: „Gut beurteilbar und repräsentativ“

- Entsprechende Kennzeichnung und Identifikation und klinische Information
- Repräsentativitätskriterien, Kriterien der Methodik und technischen Verarbeitung:
 - zumindest 10 gut erhaltene Zylinderepithelzellen und/oder Metaplasiezellen oder metaplastische Plattenepithelzellen
 - Entsprechende Zahl (geschätzt 8.000 bis 12.000) an gut erhaltenen und gut sichtbaren Plattenepithelzellen

B) Qualität: „Beurteilbar, aber...“

1. mit Repräsentativitätsmängel

2. Wertigkeit eingeschränkt durch andere Ursachen

- Fehlen wesentlicher klinischer Informationen
- Repräsentativitätskriterien:
 - Keine oder zu wenige Zylinderepithelzellen und/oder Metaplasiezellen
 - Zellarmer Abstrich (geschätzt 5.000 bis 8.000 gut erhaltene und gut sichtbare Plattenepithelzellen).
- Andere Kriterien (Methodik und technische Verarbeitung, etc.):
 - Schlechte Fixierung, Ausstreichartefakte mit Zellschädigung
 - Überdeckung von 50 bis 75 Prozent der epithelialen Zellkomponente durch Blut, Entzündungszellen, dicke Zelllagen, Kontamination.

C) Qualität: „Nicht beurteilbar“ (PAP 0)

1. nicht bearbeitet wegen technisch-, administrativer Mängel

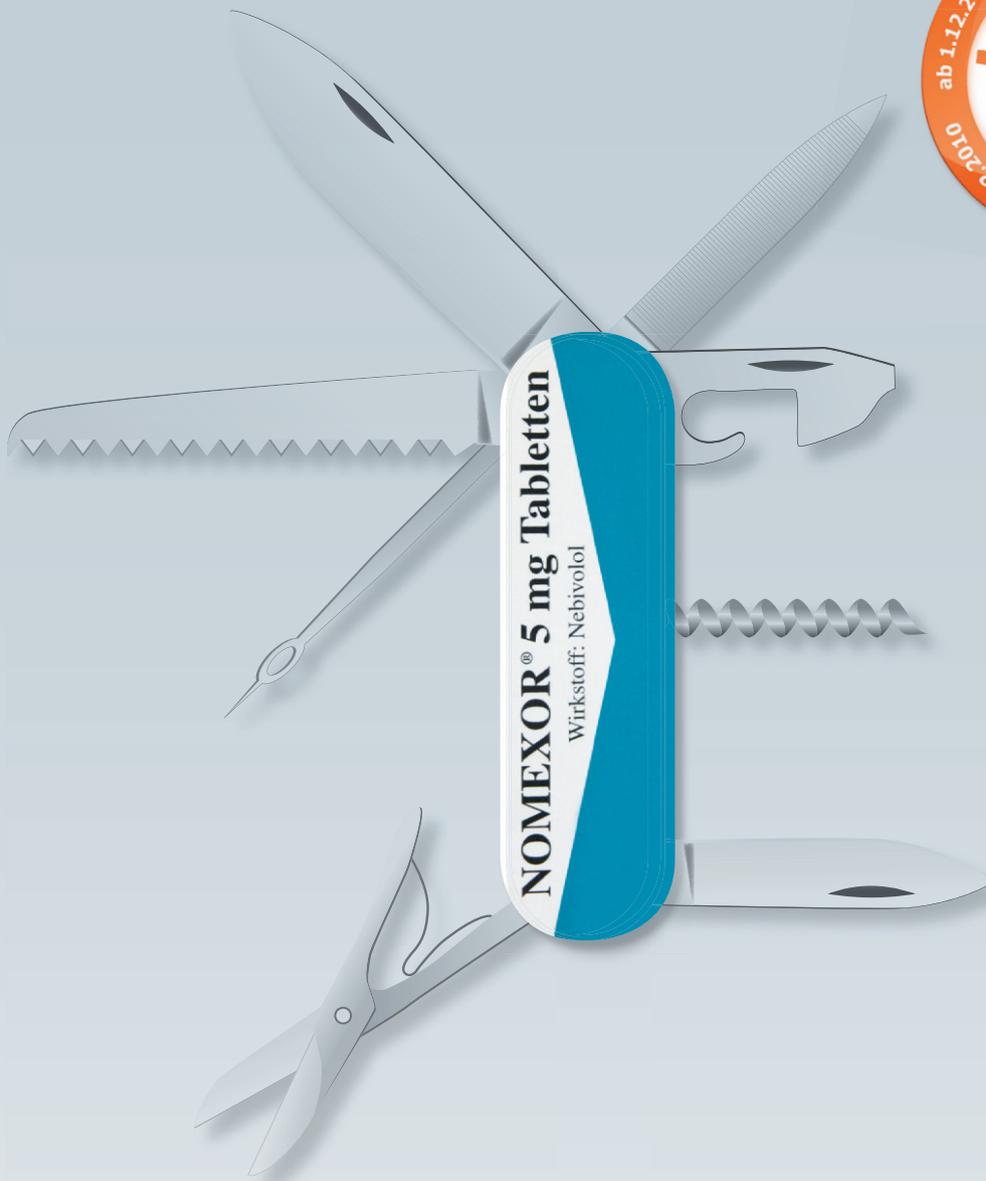
2. bearbeitet, aber nicht auswertbar wegen...

- Identifikation des Abstrichs oder Zuordnung zu einer Anweisung nicht möglich
- Zerbrochenes oder nicht eingelangtes Abstrichpräparat
- Repräsentativitätskriterien, Kriterien der Methodik und technischen Verarbeitung:
 - Nicht ausreichend Plattenepithelzellen (weniger als geschätzte 5.000)
 - Zu schlechte / keine Fixierung; Lufttrocknungsartefakte
 - Überdeckung von mehr als 75 Prozent der epithelialen Zellkomponente durch Blut, Entzündung, dicke Zelllagen, Kontamination
 - Ausgeprägte Zellschädigung durch Ausstreichartefakte (Quetschartefakte)
 - Fehlen von Zylinderepithelzellen und Metaplasiezellen in Kombination mit weiteren Parametern einer eingeschränkten Aussagekraft (siehe B)

Nomexor®

Nebivolol

Der **NO**-freisetzende Betablocker



Da steckt mehr drin als in herkömmlichen Betablockern.

Nomexor® ist mehr als ein Betablocker: Neben der hochselektiven Blockade der β_1 -Rezeptoren¹⁾, bewirkt Nomexor® eine einzigartige NO-Freisetzung am Endothel²⁾ und damit eine verbesserte Makro- und Mikrozirkulation^{3&4)} im gesamten Gefäßsystem. Nomexor® ist damit nicht nur eine Option bei Hypertonie und Herzinsuffizienz⁵⁾, sondern beispielsweise auch beim metabolischen Syndrom. Diese Sonderstellung unter den Betablockern findet auch in den aktuellen ESC/ESH Guidelines Erwähnung.

¹⁾ K. Brxius et al., Brit J Pharmacol (2001) 133: 1330-1338
⁴⁾ C. Dessy et al., Circulation (2005) 112: 1198-1205

²⁾ I. J. Ignarro et al., Nitric Oxide 7 (2002) 75-82

³⁾ S. Kubli et al., Clin Pharmac. & Therap. (2001) 694: 238-244

⁵⁾ Siehe Anwendungsempfehlung in der Fachinformation



►► Österreichische Gesellschaft für Zytologie gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie im Dezember 2010 eine Leitlinie zur Qualität in der gynäkologischen Zytologie verabschiedet. Diese kann unter www.cytology.at im Original eingesehen werden. Auszüge daraus sind in diesem Artikel zitiert.

Besonders hervorzuheben und für den klinisch tätigen Arzt relevant sind die Angaben zum Ergebnis des PAP-Tests. Die Beurteilung des Präparates erfolgt stufenweise in einem ersten und zweiten Begutachtungsschritt.

Im Rahmen der Erstbeurteilung besteht die erste Frage in der Beurteilung des Zellgehaltes und der Abstrichqualität. Ein konventioneller Abstrich mit guter Qualität soll 8.000 bis 12.000 Plattenepithelzellen enthalten. Die Qualität des Abstrichs soll in drei Abstufungen kommentiert werden. Dies ist A) Gut beurteilbar und repräsentativ, B) Beurteilbar, aber... und C) Nicht beurteilbar (PAP 0). In Kategorie B und C sollen Begründungen angegeben werden (siehe Tab. 2). Angaben zur Repräsentativität sind in allen Fällen, insbesondere bei PAP II zu machen.

Die Zweitbeurteilung und Endbefundung der PAP-Abstriche erfolgt nach festgelegten Qualitätskriterien. Hinsichtlich der Vorgangsweise sind unauffällige und in jedweder Hinsicht auffällige Abstriche zu unterscheiden.

Alle beim Erst-Screening als unauffällig eingestuften Präparate unterliegen der Qualitätskontrolle. Dafür bestehen verschiedene Möglichkeiten. Das rapid-Re-Screening ist als sehr effizient beschrieben und besteht darin, 100 Prozent der Abstriche für 30 bis 120 Sekunden partiell durchzumustern. Eine Alternative besteht im Re-Screening von mindestens

zehn Prozent der Abstriche, die nach dem Zufallsprinzip ausgewählt werden müssen. Eine weitere Möglichkeit ist auch das sogenannte Targeted-Review, bei dem gezielt vorangegangene negative Abstriche bei nunmehr positivem Befund re-evaluiert werden.

Alle von der vormusternden Fachkraft als mit auffälligem Zellbild eingestufte Abstriche und Abstriche von Frauen mit bekannten zytologisch positiven Vorbefunden innerhalb der letzten fünf Jahre oder mit auffälligen klinischen Angaben sind vom Facharzt einer zweiten Beurteilung zu unterziehen. In jedem Fall sollte der Abstrich einer Plausibilitätskontrolle unterworfen werden. Ebenso ist der Facharzt für Pathologie in jedem Fall für die Ausfertigung des Endbefundes verantwortlich.

Positive zytologische Ergebnisse sollen korrelierend mit den nachfolgenden histologischen Befunden und gemeinsam mit ergänzenden Untersuchungen (z.B. HPV-Testung) dokumentiert werden.

Im Zusammenhang mit der Beurteilung der Effektivität des PAP-Screenings wird in erster Linie die krankheitsspezifische Mortalität und der Gewinn an Lebensjahren herangezogen. Andere günstige Effekte der Diagnose in einem frühen Stadium wie die Reduktion der Morbidität durch die Möglichkeit einer weniger aggressiven Therapie, die Verminderung von Leid, die Senkung der Kosten für adjuvante und palliative Therapie und Pflege sollten nicht unterschätzt werden. Weitere Indikatoren zur Beurteilung der Effektivität des Screenings sind auch die Reduktion von Fällen mit schwerer Dysplasie (CIN III) inklusive der mikroinvasiven Karzinome beziehungsweise erhöhte Entdeckungsraten von mittelschweren bis schweren Dysplasien (CIN II und CIN III).

In der Literatur wird die Vernetzung positiver PAP-Abstriche mit den Daten von Krebsregistern auf der Basis histologischer Untersuchungen als unerlässlicher Qualitätsparameter angegeben. Die Erfassung und Vernetzung dieser Daten sollte in Österreich umgehend flächendeckend ermöglicht werden.

Eine weitere seit mehreren Jahren etablierte Methode zur Ergebnis-Qualitätssicherung der gynäkologischen Zytologie ist das Programm zur freiwilligen Selbstkontrolle der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie. Aufgrund statistischer Datenerhebung aus allen teilnehmenden Laboratorien für Zytologie wird ein Jahresbericht erstellt. Dieser enthält alle Daten in anonymisierter Form. Jedes Labor erhält eine Auswertung der eigenen Ergebnisse im Vergleich mit dem generellen österreichischen Durchschnitt im Benchmarking-Verfahren. Wenn möglich werden auch internationale Benchmarks zur Orientierung angegeben. Wesentliche Benchmarks betreffen die Anzahl an befundenen PAP-Abstrichen inklusive der Anzahl der Abstriche in den einzelnen PAP-Kategorien, die Anzahl an eingeschränkt beurteilbaren oder nicht beurteilbaren Abstrichen und eine Korrelation positiver Abstriche mit den entsprechenden Befunden im Rahmen der histologischen Abklärung.

Mit diesem Programm können jährlich rund 1,5 Millionen PAP-Abstriche in Österreich überblickt werden. Impliziert wird dadurch auch das Feedback an die Gynäkologen über ihre individuelle Abstrichqualität. Zielvorgaben sind nicht mehr als zehn Prozent eingeschränkt beurteilbare Abstriche und maximal zwei Prozent PAP 0. Im letzten Jahresbericht fanden sich bei mehr als 50 Prozent der einsendenden Gynäkologen etwas erhöhte Frequenzen. Daraus kann aktueller Verbesserungsbedarf gezielt abgeleitet ►►

NovoMix® 30 und NovoMix® 70

Jetzt macht NovoMix® Maßarbeit möglich



Fachkurzinformation: NovoMix® 30 Penfill® 100 E/ml Injektionssuspension in einer Patrone. **NovoMix® 30 FlexPen®** 100 E/ml Injektionssuspension in einem Fertigpen. **Zusammensetzung:** 1 ml der Suspension enthält 100 E lösliches Insulinaspart*/Insulinaspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 30/70 (entspricht 3,5 mg). Eine Patrone/ein Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 E. *Insulinaspart wird gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern im Alter von 10 bis 17 Jahren. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **ATC-Code:** A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information 10/2010. **NovoMix® 70 Penfill®** 100 E/ml Injektionssuspension in einer Patrone. **Zusammensetzung:** 1 ml der Suspension enthält 100 E lösliches Insulinaspart*/Insulinaspart*-Protamin-Kristalle im Verhältnis von 70/30 (entspricht 3,5 mg). Eine Patrone enthält 3 ml entsprechend 300 E. *Insulinaspart wird gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. **Sonstige Bestandteile:** Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Protaminsulfat, Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes), Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **ATC-Code:** A10AD05. **Inhaber der Zulassung:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dänemark. **Rezept- und apothekenpflichtig.** Stand der Information 10/2010. NovoMix® 30, NovoMix® 70, Penfill® und FlexPen® sind eingetragene Marken der Novo Nordisk A/S, Dänemark. **Weitere Angaben zu** Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Weitere Informationen** auch erhältlich bei Novo Nordisk Pharma GmbH, Opemring 3, 1010 Wien, Tel.: 01/405 15 01, kostenfreie Tel.Nr.: 0800 008 009, Fax: 01/408 32 04, E-mail: kundenservice@novonordisk.com, www.novonordisk.at.

Literatur: 1 Garber AJ et al. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 Study). *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 58-66. 2 Ligthelm RJ et al. Biphasic insulin aspart given thrice daily is as efficacious as a basal-bolus insulin regimen with four daily injections. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 511-519.

changing the way
we care for diabetes

Individuelle Insulintherapie bei Typ 2 Diabetes

- **Einfach starten¹:**
1x oder 2x täglich NovoMix® 30
- **Einfach intensivieren^{1,2}:**
z.B. 3x täglich NovoMix® 30 oder
NovoMix® 70
- **Auch flexibel kombinierbar²**



NovoMix® 70
(Biphasisches Insulinaspart)

NovoMix® 30
(Biphasisches Insulinaspart)



▶▶ werden. Auch für manche zytologische Laboratorien ist anhand der erhobenen Frequenzen falsch positiver Abstriche in Korrelation zu den Ergebnissen der nachfolgenden histologischen Abklärung eindeutig zu erkennen, wenn Verbesserungsbedarf besteht. Die Rate an falsch positiven PAP-Abstrichen soll fünf Prozent nicht übersteigen.

c. Löst ein HPV-Screening die Zytologie ab?

Prinzipiell scheint die HPV-Testung nach heutigen Erkenntnissen das Potential zu haben, die Effektivität des Screenings durch eine höhere Sensitivität zu verbessern. Einige Aspekte sind jedoch wesentlich. HPV-Tests weisen eine Infektion nach, können aber den mikroskopischen Nachweis von Zellveränderungen nicht ersetzen. Für die HPV-Testung stehen mehrere technisch unterschiedliche Verfahren zur Verfügung.

Der Nachweis von high-risk HPV wird in Österreich meist zur Triagierung von Frauen mit unklaren PAP-Befunden (PAP III) verwendet. Insbesondere kann der HPV-Test Basis für die Entscheidung sein, ob eine histologische Abklärung oder lediglich eine zytologische Kontrolle vorgenommen werden soll. HPV-Testung kann auch als Follow up-Test nach Konisation mit CIN III eingesetzt werden, um Residuen der CIN festzustellen. Dies ist insbesondere bei Konisationen, die endozervikal nicht im Gesunden geführt wurden, sinnvoll.

Ein neuer Ansatz ist, den HPV-Test zum primären Screening einzusetzen. Zur Zeit laufen zu dieser Fragestellung randomisierte Studien. Nach bisherigen Erkenntnissen ist primäres HPV-Screening nur für eine definierte Altersgruppe,

wahrscheinlich für Frauen über 35 Jahre geeignet, da es in jüngeren Altersgruppen und speziell bei Frauen unter 30 Jahren aufgrund der hohen Prävalenz der Infektion in dieser Altersgruppe zu unnötig vielen positiven Befunden führen würde. Das Screening-Intervall müsste für ein HPV-Screening deutlich länger ausfallen als es derzeit für das PAP-Screening in Österreich praktiziert wird. Bei positivem Testergebnis ist die Abklärung durch Zytologie und/oder Histologie erforderlich. Nach den European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening wird ein primäres HPV-Screening nur als organisiertes Screening empfohlen.

Zusammenfassung

Der PAP-Abstrich war das erste Beispiel einer systematischen Untersuchung zur Früherkennung von Krebsvorstufen und ist Modell für Krebsfrüherkennungsprogramme.

Wichtigster auslösender Faktor für das Zervixkarzinom ist eine persistierende HPV-Infektion. HPV-Infektionen können vor allem bei jungen Frauen von selbst eliminiert werden und stellen dann kein erhöhtes Risiko dar. Die Entnahme des Abstrichs muss unbedingt die gesamte Zirkumferenz der Junktionszone bis hin zum Zylinderepithel umfassen, da sich karzinomatöse Veränderungen bevorzugt dort entwickeln.

Die PAP-Abstriche werden in PAP-Kategorien befundet. Die Österreichische Gesellschaft für Zytologie hat gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Pathologie eine Leitlinie zur Qualitätssicherung herausgegeben, die sich an den

Empfehlungen der European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening orientiert.

Eine kontinuierliche Initiative zur Qualitätssicherung der zytologischen Befundung durch zytologische Laboratorien wird jährlich von der Österreichischen Gesellschaft für Zytologie in Form eines Programms zur freiwilligen Selbstkontrolle organisiert. Die Teilnahme umfasst regelmäßig mehr als 80 Prozent aller österreichischen Laboratorien. ◀◀

Literatur bei der Verfasserin

***) Univ. Prof. Dr. Angelika Reiner-Concin,**
Pathologisch-Bakteriologisches Institut,
Donauspital SMZ-Ost,
Langobardenstraße 122,
1220 Wien;
Tel.: 01/288 02-5200,
E-Mail: angelika.reiner@wienkav.at

Herausgeber:

Österreichische Gesellschaft für Pathologie
unter Mitarbeit der Österreichischen
Gesellschaft für Zytologie

Lectureboard:

Univ. Prof. Dr. Peter Regitnig,
Medizinische Universität Graz/
Institut für Pathologie

Univ. Prof. DDr. Helene Wiener,
Medizinische Universität Wien/
Institut für Pathologie,

Univ. Doz. Dr. Martin Tötsch,
Medizinische Universität Graz/
Zytologisches Institut,
LKH Universitätsklinikum Graz

