

Sonderdruck aus

Cyto-Info 2006/25: 60–61

Verband Deutscher Cytologisch Tätiger Assistenten e.V.
Postfach 50 21 61 · 50981 Köln · www.vdca.de

A Australische Meta-Analyse zur Dünnschicht-Zytologie

V. Schneider

Neue australische Meta-Analyse zur Dünnschicht-Zytologie findet keine Vorteile gegenüber der konventionellen Methode

Nach wie vor wird die Dünnschichtzytologie kontrovers beurteilt, wie die Diskussion in der Cyto-Info der letzten Monate zeigt. Im Januar 2006 ist eine neue umfassende Meta-Analyse aus Australien im englischen Medizinjournal „Lancet“ herausgekommen, die wesentlich zur Klärung der offenen Fragen beiträgt. Es wurde die gesamte Literatur, die bisher zu diesem Thema zum Stichtag März 2004 erschienen war, ausgewertet. Sie liefert damit wesentliche Informationen zur Beurteilung der Methode. Die Studie untersuchte dabei die folgenden Kernfragen:

1. Lassen sich mit der Dünnschichtzytologie signifikant mehr Vorstufen des Zervixkarzinoms entdecken (höhere Sensitivität)?
2. Lässt sich mit der Dünnschichtmethode die Rate der technisch inadäquaten Präparate verringern?
3. Wie ist die Qualität der bisherigen Vergleichsstudien?

Im Folgenden soll diese richtungsweisende Studie näher vorgestellt werden.

Was ist eine Meta-Analyse?

In einer Meta-Analyse werden alle Studien, die bisher zu einem Thema veröffentlicht wurden, systematisch erfasst und ausgewertet. Damit lässt sich ein viel größeres Zahlenmaterial zu einem Thema gewinnen und die statistische Aussagekraft erhöhen.

In einer Meta-Analyse werden also keine neuen Daten generiert, sondern viele bereits vorliegende Daten zusammengefasst und ausgewertet.

Für diese Meta-Analyse wurden 172 Primärstudien erfasst, die bisher weltweit durchgeführt wurden. Alle sind Vergleichsstudien, die die flüssigkeitsbasierte Zytologie mit der konventionellen Zytologie verglichen haben. Als Studiendesign wurde die „prospektive, geblindete, randomisierte Studie, in der die positiven Befunde mit einem unabhängigen Referenzstandard verifiziert wurden“ gefordert.

Was ist eine prospektive, randomisierte Studie?

Eine gleich grosse Zahl von Testpersonen („Probanden“) wird zufällig („randomisiert“) einer der beiden Methoden (der beiden „Arme“ der Studie) zugeteilt, die miteinander verglichen werden sollen. Die Daten werden in einer in der Zukunft („prospektiv“) verlaufenden Studie gewonnen, Daten, die bereits vorliegen, können nicht verwendet werden (das wäre „retrospektiv“). Die Ergebnisse sind „geblindet“, d.h. verschlüsselt. Während der Laufzeit der Studie hat somit keiner der Untersucher die Möglichkeit für einen vorzeitigen Zugriff zu den Ergebnissen. Damit sollen Einflussnahmen auf das Studienergebnis vermieden werden.

Was ist ein unabhängiger Referenzstandard?

In Vergleichsstudien müssen die gewonnenen positiven Ergebnisse durch eine zweite Methode bestätigt werden. Im Falle zytologischer Untersuchungen werden traditionell Kolposkopie, Biopsie und Histologie als Referenzmethoden verwendet. Der zweite

Test repräsentiert den sog. „Goldstandard“, der vereinbarungsgemäß dann den „wahren“ Zustand repräsentiert. Damit sollen falsch positive Ergebnisse herausgefiltert werden. Da die Referenzmethode für beide Arme der Studie angewandt wird, entstehen keine Nachteile für eines der beiden Verfahren. Auch die Untersuchung mit der Referenzmethode muss geblindet sein. Als Referenzmethode wurde in dieser Meta-Analyse auch eine sog. „Consensus Zytologie“ akzeptiert.

Sind die geforderten Einschlusskriterien zu streng?

Die Aussagekraft einer Studie und damit ihre „Güte“ wird heutzutage mit fünf sogenannten Evidenzgraden erfasst. Danach wird – für einige überraschend – die sogenannte Expertenmeinung nur mit dem Evidenzgrad V, der niedrigsten Stufe bewertet. Dagegen werden prospektiv-randomisierte, kontrollierte Studien mit dem höchsten Evidenzgrad I versehen. Daraus ergibt sich, dass die Autoren dieser Meta-Analyse lediglich den inzwischen international akzeptierten Standard für gutes Studiendesign angewandt haben. Der immer wieder erhobene Vorwurf, die geforderten Einschlusskriterien seien zu streng, gilt nicht, da lediglich eine Abklärung der positiven zytologischen Befunde und nicht der negativen gefordert wurde, was im Rahmen des Patienten-Managements ja auch selbstverständlich ist.

Wer sind die Autoren der Studie?

Unter den Verfassern der Studie sind 6 Mitarbeiter der Universität Sidney in Australien. Sie arbeiten in der School of Public Health, Screening and Test Evaluation Programm. Das heisst, dass diese WissenschaftlerInnen mit der Durchführung und Beurteilung von Studien zu Screening Tests

besondere Erfahrung haben und häufig mit der Wertung von Studien befasst sind.

Für die zytologisch-fachliche Kompetenz steht die siebte Autorin, Marion Saville. Sie ist Zytopathologin und Direktorin des Zentral-Labors des Staates Victoria in Melbourne mit 100 Mitarbeitern und 280 000 Abstrichen pro Jahr (www.vcs.org.au). Sie hat seit über 10 Jahren persönliche Erfahrung mit der Dünnschicht-Methode, die nach wie vor in diesem Labor angewandt wird.

Die Autoren geben an, dass sie keinen Interessenkonflikt mit industriellen Herstellern haben.

Was sind die Ergebnisse?

Als erstes berichten die Autoren von einer ausgesprochen schlechten Studienlage. Von über 172 Primärstudien, die in sog. „Peer-Review“ Zeitschriften erfasst wurden, konnten nur 56 eingeschlossen werden. Gründe hierfür waren einmal Doppelberichte mit dem gleichen Zahlenmaterial und vor allem Mängel im Studiendesign. Die 56 aufgenommenen Studien wurden anschliessend in ihrer Qualität bewertet. Danach fanden sich keine Studien von idealer Qualität und nur 5 Studien von hoher, 32 von mittlerer und 19 von schlechter Qualität. Trotz dieser mäßigen Ausgangslage haben die Autoren anschliessend die Daten aus den akzeptierten Studien zusammengefasst und damit über 1,2 Millionen Abstriche ausgewertet. Danach ergab sich kein Vorteil für die flüssigkeitsgestützte Methode, weder was die Rate unzureichender Abstriche, noch was die Sensitivität in der Erfassung von Vorstufen des Zervixkarzinoms betrifft.

Was ist „Peer-Review“?

Das eingereichte Manuskript einer Studie wird vom Herausgeber der Zeitschrift an 2 bis 3 internationale Fachexperten („Peers“,

Kollegen mit gleichem Wissensstand) gesandt, die anonym bleiben und die das Studiendesign und die Qualität der Arbeit begutachten sollen.

Was ist das Fazit?

Aus dieser, meiner Meinung nach sehr umfassenden, unabhängigen und hochkarätigen Studie ergibt sich eindeutig, dass zum augenblicklichen Zeitpunkt keine Vorteile der Dünnschichtzytologie im Vergleich mit der konventionellen Methode bestehen.

Eine Anwendung als IGeL-Leistung an Patientinnen unter Hinweis, dass es sich um eine „bessere“ Methode handelt, ist sachlich nicht gerechtfertigt.

Es ist nicht zu erwarten, dass die privaten Versicherungsträger in Anbetracht dieser Datenlage die Kosten der Untersuchung längerfristig weiter erstatten werden.

Verfasser:

Volker Schneider

Burgunderstr. 1 · 79104 Freiburg

volk.schneider@t-online.de

Literaturnachweis:

Davey E, Barratt A, Irwig L, Chan SF, Macaskill P, Saville AM: Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid bases versus conventional cervical cytology: a systematic review. *Lancet* 2006; 367:122-132.
Obwegeser J, Schneider V: Comment: Thin-layer cytology: A new meta-analysis. *Lancet* 2006; 367:88-89.