

Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion des weiblichen Genitale*

K. Friese
F. Girardi
L. Gissmann
G. Gross
J. Heinrich
P. Hillemanns
H. Ikenberg
S. Leodolter
K. U. Petry
M.O. Rauch
P. Schneede
A. Schneider
H. Spitzbart
E. R. Weissenbacher

aus der

- Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII der DGGG)
- European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology (ESIDOG)
- International Infectious Disease Society in Obstetrics and Gynecology - Europe (I-IDSOG-EUROPE)

In Zusammenarbeit mit

- Deutsche STD-Gesellschaft (DSTDG)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
- AG Zervixpathologie und Zytologie (AG-CPC) der DGGG
- Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) der Österreichischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (ÖGGG)
- AG für Kolposkopie (AGK) in der OEGGG

* vorgesehene Gültigkeit: November 2007

1. Infektionsablauf

Der Häufigkeitsgipfel für humane Papillomvirus (HPV)-Infektionen liegt im Alter zwischen 20 und 25 Jahren. Die kumulative Inzidenz ermittelt durch HPV-DNA-Nachweis beträgt bei jungen Frauen, die nach ihrem sexuellen Debüt über einen Zeitraum von mehreren Jahren beobachtet werden, bis zu 50% (in Abhängigkeit vom Sexualverhalten). Von den Hochrisiko (HR)-HPV-positiven Frauen entwickeln 5-30% zytologische Auffälligkeiten (1). Die Prävalenz nachweisbarer HPV-Infektionen nimmt mit zunehmendem Alter ab. Bei 80% der HPV-Infizierten ist nach einem Zeitraum von ca. 12 Monaten molekularbiologisch HPV nicht mehr nachweisbar. Nur bei 20% wird Persistenz oder Progredienz beobachtet. Besteht eine HPV-Infektion im unteren Genitaltrakt über mehrere Jahre fort, kann sich eine Krebsvorstufe (Dysplasie, intraepitheliale Neoplasie) entwickeln. Allerdings führen nur wenige der persistierenden HR-HPV-Infektionen nach einem Intervall von durchschnittlich 15 Jahren zum Karzinom. Da nur wenige der Infizierten an Gebärmutterhalskrebs erkranken, sind neben HPV noch andere Kofaktoren von Bedeutung. Neben Immunsuppression, HIV-Infektion, Rauchen, langjähriger hormoneller Antikonzeption, Chlamydien-Infektion sowie erhöhter Parität scheinen vor allem genetische Faktoren wichtig, die es dem Immunsystem nicht erlauben, die HPV-Infektion zu unterdrücken oder zu eliminieren. Die Zirkumzision des Mannes wurde als protektiver Faktor identifiziert (2). Es gibt indirekte Hinweise dafür, dass eine genitale HPV-Infektion lebenslang persistieren kann und bei Immunschwäche eine latente Infektion reaktiviert wird (z.B. bei HIV-Infektion).

2. Klinisches Bild

Im Bereich der Gynäkologie und Geburtshilfe finden wir folgende Krankheitsbilder:

- Condylomata acuminata im Vulva-, Vaginal- und Portiobereich sowie extragenital im Analbereich; selten ist der Befall der Urethra (1-3%).
- Cervicale intraepitheliale Neoplasien (Dysplasien, CIN I-III) bis hin zum Zervixkarzinom.
- Vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN I-III) bis hin zum Vulvakarzinom und verrukösem Karzinom (Buschke-Löwenstein).

- Perianale (PAIN) und anale intraepitheliale Neoplasien (AIN) bis hin zum invasiven Karzinom.
- Larynxpapillome bei Neugeborenen und Kleinkindern.
- Vaginale intraepitheliale Neoplasien (VAIN I-III) bis hin zum Vaginalkarzinom.

2.1 *Condylomata acuminata*

Wegen der häufig langen Inkubationszeit (3 Wochen bis 8 Monate) ist die Bestimmung des genauen Infektionszeitpunktes meist nicht möglich. Bei etwa 1% aller Frauen finden sich Kondylome, die makroskopisch erkennbar sind.

Condylomata acuminata (u.a.) werden durch Inspektion (Vulva, Vagina und Zervix) sowie durch Palpation (Anus) diagnostiziert. Zum Ausschluss eines vaginalen oder eines zervikalen Kondylombefalls ist immer eine Spekulumuntersuchung notwendig, optimal ist die Untersuchung von Cervix, Vagina und Vulva mittels Kolposkop. Eine Proktoskopie ist bei intraanal C. a. indiziert. Durch Betupfen mit verdünnter Essigsäure (3-5%ig) lassen sich die verdächtigen Bezirke weißlich hervorheben. Eine Lues oder HIV-Infektion ist serologisch auszuschließen. Eine Untersuchung des Sexualpartners ist anzuraten. Bei perianalem und intraanalem Befund sind Condylomata lata bei Lues (Stadium II), eine VIN und Marisken und andere Läsionen inspektorisch, gegebenenfalls histologisch zu differenzieren.

Condylomata acuminata während der Schwangerschaft sind in sehr seltenen Fällen mit dem späteren Auftreten von Larynxpapillomen beim Kind assoziiert. Ein gewisses Risiko für die Übertragung auf die Neugeborenen scheint für Erstgebärende zu bestehen, die jünger als 20 Jahre sind. Eine zwingende Indikation zur primären Sectio ist nur dann gegeben, wenn die Geburtswege durch extensive Kondylome verlegt sind. Die Behandlung von Kondylomen in der Schwangerschaft geschieht am besten durch Laservaporisation, TCA oder chirurgische Sanierung. Der optimale Zeitpunkt ist nicht bekannt; es erscheint sinnvoll, die Behandlung außerhalb der Frühgeburtlichkeit durchzuführen: Superinfektionen der Wundflächen könnten zu einer aufsteigenden Infektion mit nachfolgender vorzeitiger Wehentätigkeit oder Blasensprung führen.

2.2 Intraepitheliale Neoplasien

Die intraepithelialen Neoplasien der Vulva (VIN) sind meist gering erhaben und multizentrisch. Ähnliche Veränderungen im Bereich der Scheide (VAIN) sind zwar selten, werden aber leicht übersehen (Schiller'sche Jodprobe oder Essigsäure sind zur Diagnostik hilfreich).

Die intraepithelialen Neoplasien im Bereich der Portio uteri und der Vagina sind nur durch kolposkopische Untersuchungen exakt lokalisierbar.

Dokumentation:

Zeichnung, Foto, Video, Computerpräsentation

(Siehe auch Leitlinien AG-CPC der DGGG und AGK und AGO der ÖGGG)

3. Diagnostik

3.1 Zytologie

Die Zytologie ist keine geeignete Methode zum Nachweis von HPV. Koilozyten und Dyskeratozyten sind nur spezifische Marker für eine floride HPV-Infektion, während die Mehrzahl der HPV-Infektionen damit nicht nachweisbar ist.

3.2 Kolposkopie

Nativ, Grünfilter, Essigsäure, Jod. Die Kolposkopie ist keine geeignete Methode zum Nachweis von HPV, sie ist aber Goldstandard bei der Erkennung und Abklärung von durch HPV induzierten Gewebeveränderungen.

(Siehe auch Leitlinien der AG-CPC der DGGG und AGK und AGO der ÖGGG)

3.3 Der HPV-Nachweis im Labor

Die Methoden zum HPV-Nachweis sind unterschiedlich in ihrer Empfindlichkeit. Für die Verlässlichkeit der Ergebnisse sind die Erfahrungen des Labors von entscheidender Bedeutung (insbesondere bei der PCR-Methode).

Die klassischen Methoden der viralen Diagnostik wie Elektronenmikroskopie, Zellkultur und einige immunologische Methoden sind zum HPV-Nachweis nicht geeignet. In Zellkulturen lässt sich HPV nicht anzüchten. Die etablierte Methode für den Virusnachweis in der Routine ist die Hybridisierung der viralen Nukleinsäuren mittels:

- Hybrid Capture® HPV DNA Test 2 (hc2)
hc2 ist in Verbindung mit Pap-Test von der FDA zugelassen (3, 4)
- Polymerase-Kettenreaktion (PCR)

Mit dem von der FDA zugelassenen Hybrid-Capture-2-Test (Fa. Digene, USA) werden 1pg HPV DNA/ml nachgewiesen. Seine Sensitivität und Spezifität sind mit PCR-basierten Nachweisverfahren nahezu vergleichbar. Vorteile des Hybrid-Capture-2-Tests sind die relativ einfache Handhabung und die gute Reproduzierbarkeit von Ergebnissen, die diesen Test zu dem derzeit am besten standardisierten HPV-Nachweisverfahren machen. Eine Identifikation des exakten HPV-Typs ist nicht möglich, sondern es werden "low-risk" (6, 11, 42, 43, 44) und "high-risk" (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) HPV-Genotyp-Gruppen (HR HPV bzw. LR HPV) nachgewiesen.

Bei der PCR erfolgt zunächst eine Amplifikation der Virus-DNA. In entsprechend spezialisierten Laboratorien lässt sich dadurch eine Sensitivität erreichen, die den Hybrid-Capture-2-Test übertrifft. Allerdings sind die Befundabweichungen zwischen verschiedenen Laboratorien teils erheblich und das Problem der geringeren Spezifität ist noch nicht befriedigend gelöst. Die erreichte Steigerung der analytischen Sensitivität ist bei fehlender Steigerung der klinischen Sensitivität häufig nachteilhaft. Für bestimmte wissenschaftliche Untersuchungen ist der HPV-DNA-Nachweis mittels PCR in einer darauf spezialisierten Einrichtung dennoch Methode der Wahl. Auch für den Nachweis des spezifischen HPV-Typs stellt die PCR das Standardverfahren da.

3.4 Indikationen zum HPV Nachweis

Der klinische Einsatz des HPV-Nachweises wurde bisher für folgende Indikationen evaluiert:

- Frauen im Rahmen des Krebsfrüherkennungs-Screenings zusätzlich zur Zytologie
- Patientinnen, mit unklaren zytologischen Befunden zur Triage (Pap Gruppe IIw und III)

- Patientinnen, mit leichtgradigen und mittelgradigen Präkanzerosen zur Vorhersage von Regression, Persistenz oder Progression (Pap Gruppe IIID)
- Fakultatives Diagnostikum zur Triage von Patientinnen mit Pap Gruppe IIID
- Patientinnen nach Behandlung von CIN (Dysplasien) durch Konisation

Ad 1

Der HR-HPV-Nachweis ist für die Entdeckung höhergradiger Dysplasien und Zervixkarzinome sensitiver aber weniger spezifisch als die zytologische Untersuchung. Ein negatives Ergebnis für HR-HPV zeigt an, dass das Vorliegen einer schwergradigen Präkanzerose oder eines Karzinoms extrem unwahrscheinlich ist (5, 6, 7, 8). Es wurde für das amerikanische Gesundheitssystem gezeigt, dass eine Kombination von Zytologie und HPV-Nachweis in einem Intervall von 2 Jahren kosteneffektiv sein kann (3).

Voraussetzung eines sinnvollen Einsatzes der HPV-Diagnostik im primären Screening ist die adäquate Beratung der Frau durch informierte Ärzte/innen und das Vorhandensein einer Kolposkopieprechstunde zur Abklärung unklarer Befunde und ein organisiertes Screeningsystem (wie es u.a. in Skandinavien eingeführt ist).

Ad 2

Die bisher mit dem HPV-Nachweis am meisten untersuchte Fragestellung ist die Triage von Frauen mit leichtgradigen oder fraglichen zytologischen Veränderungen (Pap Klasse I, II, III, ASCUS, AGUS und CIN I). Obwohl die Mehrheit der Frauen mit diesen zytologischen Diagnosen bei der histologischen Evaluierung Normalbefunde oder Läsionen mit hoher Regressionspotenz zeigen (CIN I), kann bei 5-20% aller Frauen mit diesen zytologischen Diagnosen histologisch eine CIN II oder CIN III nachgewiesen werden. Der Wert des HPV-Nachweises für die Triage von Frauen mit (Pap Klasse I, II, III) auf CIN II/ III scheint in allen bisherigen Studien einer Wiederholung der zytologischen Untersuchung überlegen (9, 10). Auch für diese Indikation belegen erste Kosten-Nutzenanalysen auf Grundlage der Dünnschichtzytologie, wel-

che erlaubt, nachträglich aus dem Überstand den HPV-Nachweis durchzuführen (Reflextestung), eine Effizienz (7). Für den deutschsprachigen Raum empfehlen wir beim PAP III die sofortige Kolposkopie und eventuell Biopsie (siehe auch Leitlinien der AGK und AGO der ÖGGG).

Ad 3

Der zytologische Verdacht auf das Vorliegen leichter und mäßiger Dysplasien entsprechend der Befundklasse Pap IIID schließt das Vorliegen schwerer Dysplasien, Ca in situ (CIN III) und invasiver Karzinome nicht mit nötiger Zuverlässigkeit aus. Bei rezidivierenden Pap IIID Befunden muss in 30% der Fälle mit zugrunde liegender CIN III und in einem Prozent mit invasiven Karzinomen gerechnet werden, knapp 90% dieser Befunde sind mit HR HPV assoziiert und der HPV Nachweis somit diagnostisch nicht hilfreich. Deshalb muss bei rezidivierenden Pap IIID Befunden immer eine kolposkopisch-histologische Abklärung gefordert werden. Dagegen ist bei erstmalig erhobenen Pap IIID Abstrichen nur in 50% HR HPV nachweisbar. Der HPV-Nachweis erlaubt in diesem Fällen eine gegenüber der Kontrollzytologie bessere Diskriminierung zwischen Läsionen, die kurzfristig kolposkopisch-histologisch abgeklärt werden müssen und Befunden, die observiert werden können (11, 9, 10). In Österreich wird von den Sozialversicherungsträgern der HPV TESTING-Test bei Pap III D nicht honoriert. Daher empfiehlt die AGK/AGO beim erstmaligen Auftreten eines Pap III D die kolposkopische/zytologische und ev. biopsische Abklärung bis spätestens innerhalb von 6 Monaten. Bis zu 70% der leichtgradigen Dysplasien (CIN I) und bis zu 50% aller mäßiggradigen Dysplasien (CIN II) regredieren innerhalb von 5 Jahren. Ein negativer HR HPV Nachweis schließt bei kolposkopisch-histologisch gesicherten CIN I/ II eine Progression mit hoher Sicherheit aus (12).

Ad 4

Circa 10-15% aller Frauen erfahren nach Entfernung von CIN eine Persistenz oder ein Rezidiv. Die Inzidenz von invasivem Zervixkarzinom bei Frauen, bei denen früher eine CIN III durch Konisation behandelt wurde, liegt bei 1/1000 pro Jahr. Alle bisher durchgeführten Studien zeigen übereinstimmend, dass bei persistierender oder rezidivierender CIN der Nachweis von highrisk-Risk-HPV-DNA der zytologischen Unter-

suchung überlegen ist (13) Frauen mit negativem HPV-HR Test können in jährlichen Intervallen weiter kontrolliert werden.

3.5 Indikationen zur Kolposkopie

Jede Frau mit nachgewiesener HPV-Infektion (z.B. Condylomata acuminata) unabhängig von Nachweisverfahren und Lokalisation, einem auffälligen zytologischen Abstrich und/oder der Diagnose einer intraepithelialen Neoplasie des unteren Genitaltraktes sollte kolposkopiert werden.

Empfohlen wird die Durchführung einer Kolposkopie mit gezielten Biopsien vom Punctum maximum der Epithelatybie.

Da falsch-negative Zellabstriche überwiegend auf eine fehlerhafte Abstrichtechnik zurückzuführen sind, ist der kolposkopisch dirigierte Zellabstrich mit adäquatem Entnahmeinstrument eine Qualitätsforderung (vgl. Münchner Nomenklatur II bzw. beachte Besonderheiten der österreichischen Terminologie im Anhang).

Die besten Ergebnisse werden in speziell ausgewiesenen Dysplasie-Sprechstunden erzielt (angestrebt wird eine Zertifizierung nach den Vorgaben der European Federation for Colposcopy (EFC)).

3.6 Indikation zur weiterführenden Diagnostik

Der Partner einer Patientin mit Genitalwarzen sollte klinisch untersucht (auch Abklärung urethraler und peri-/ intraanaler HPV-Erkrankungen) und bei nachweisbaren sichtbaren Warzen oder HPV-assoziierten Läsionen entsprechend behandelt werden. Eine HPV-Laboranalyse beim männlichen Partner einer Patientin gehört nicht zu den Routineuntersuchungen, da sich hieraus weder diagnostische noch therapeutische Konsequenzen für den Mann ergeben. Bei rezidivierenden CIN, VIN, VAIN oder PAIN wird auch eine Partneruntersuchung empfohlen.

Auf die weitere Diagnostik zum Ausschluss anderer sexuell übertragener Infektionen wird nachdrücklich hingewiesen. (Siehe auch Leitlinien der AGII der DGGG)

4. Therapie

4.1 Aktuelle Richtlinien für VIN

VIN I und VIN II (VIN II zu VIN III)

Oberflächendestruktion (Laservaporisation) unter kolposkopischer Sicht nach vorheriger histologischer Abklärung. Nur im nicht behaarten Bereich der Vulva, da VIN-Residuen in den Haarfollikeln zum Rezidiv führen können. VIN I keine destruktive oder resektive Therapie, sondern Beobachtung (14).

VIN II und III

chirurgische Exzision im Gesunden
ausgedehnte Areale: Laservaporisation nach histologischem Ausschluss eines invasiven Geschehens, Skinning-Vulvektomie, einfache Vulvektomie

4.2 Aktuelle Richtlinien für CIN

4.2.1. Oberflächendestruktion

Methode

CO₂-Laser, kolposkopisch mit Mikromanipulator gelenkt

Indikationen

- benigne Befunde (z.B. Papillom) oder CIN I
- ektozervikal gelegen, vollständig einsehbar, nach vorausgegangener Biopsie, kooperative Patientin

Alternativ

Hochfrequenzchirurgie (Elektrokoagulation)

4.2.2 Therapie durch Resektion

Methode

HF-Chirurgie (loop electrosurgical excision procedure (LEEP), large-loop-excision of the transformation zone (LLETZ)), CO₂-Laser oder Skalpell

Indikationen

- CIN II, CIN III, glanduläre intraepitheliale Neoplasie, Adenocarcinoma in situ
- frühinvasives Zervixkarzinom Stadium Ia unter besonderen Voraussetzungen in speziellen Dysplasiezentren

Zahlreiche internationale Studien haben ergeben, dass die Methode der Resektion bezüglich der Remissionsraten keine Rolle spielt, sondern die Ergebnisse von der exakten Diagnostik, Lokalisation und der Erfahrung des Operateurs und des Gynäkopathologen abhängen.

(Siehe auch Leitlinien der AG-CPC der DGGG und der AGK/ AGO der ÖGGG)

4.3 Partnerbehandlung

Eine Reduktion der Ansteckungs- oder Reinfektionsgefahr durch Kondomverwendung ist bei HPV-assoziierten Erkrankungen nicht bewiesen, aber wahrscheinlich (6).

4.4 Evidenzbasierte, empfehlenswerte Therapieverfahren (für anogenitale Warzen)

Evidenzstufen (I bis IV) und Wertigkeit der Empfehlungen (A bis C) entsprechen international zur Qualitätssicherung üblichen Literaturbewertungen (siehe auch Appendix)

Ärztlich verordnete Selbsttherapie

- Podophyllotoxin (0,15%-Creme, 0,5%-Lösung); (Ib, A)
- Imiquimod-Creme (5%-Creme); (Ib, A)
- (Interferon beta Gel (0,1 Mio. I.E./g) adjuvant))

Ärztliche durchgeführte Therapie

- Trichloressigsäure
- Kryotherapie
- Elektrochirurgie (Ib, A)/ Laser (IIb, B)
- Scherenschlag/ Kürettage

4.5 Ärztlich verordnete Selbsttherapie

4.5.1 Podophyllotoxin 0,5% Lösung, Podophyllotoxin 0,15% Creme

Podophyllotoxin 0,5% Lösung wird vom Patienten mittels eines Wattetupfers, Podophyllotoxin 0,15% Creme mit dem Finger zweimal täglich über drei Tage auf die genitalen Warzen aufgetragen. Anschließend vier Tage Pause. Wiederholung bis zu maximal vier Zyklen. Maximal therapierbare Warzenfläche: 10 cm², maximale Tagesdosis: 0,5 ml.

Podophyllotoxin 0,15% Creme ist zur Therapie externer genitaler Warzen bei Frauen und Männern zugelassen. Podophyllotoxin 0,5% Lösung ist nur bei Männern zugelassen.

4.5.2 Imiquimod Creme (Aldara®)

Lokaltherapie der Genitalwarzen mit Imiquimod dreimal pro Woche nachts bis zu maximal 16 Wochen. Es wird empfohlen, das behandelte Areal 6 bis 10 Stunden später mit Wasser abzuwaschen. Imiquimod hat bei primär erfolgreichem Ansprechen der Therapie in Studien sehr niedrige Rezidivraten.

4.5.3 Lokale adjuvante Interferon beta-Gel-Therapie nach Abtragung genitoanaler Warzen

Die Lokaltherapie nach Abtragung externer genitoanaler Warzen mit dem Elektrokauter oder Laser besteht im fünfmaligen Auftragen von InterferonbetaGel (z.B. Fiblaferon® Gel: 0,1 Mio. I.E./g Gel) pro Tag für die Dauer von vier Wochen. Maximal therapierbare Warzenfläche <10 cm².

Die Selbsttherapie mit den genannten Medikamenten ist generell bei neu aufgetretenen, wenig verhornten Läsionen zu empfehlen, bei verhornten Läsionen ist häufiger mit Therapieversagen und auf Grund unzureichender Eindringtiefe der Substanzen mit Lokalrezidiven zu rechnen. Die Substanzen sind bisher nur für das äußere Genitale zugelassen. Zu beachten ist, dass Podophyllotoxin, Imiquimod und Interferon-beta während der Schwangerschaft für die Behandlung der Schleimhäute sowie bei Patienten mit Immunsuppression nicht zugelassen sind.

4.6 Ärztliche durchgeführte Therapie

4.6.1 Trichloressigsäure (Konzentration bis zu 85%)

Die Applikation von Trichloressigsäure führt zu Zellnekrosen. Trichloressigsäure wird vom Arzt mit einem Applikator auf die Warzen aufgebracht. Sehr gute Resultate werden bei kleinen, unverhornten Condylomata acuminata im Schleimhautbereich erzielt. Wiederholung der Therapie im wöchentlichen Abstand.

Vorteil

Abheilung ohne Narbenbildung. Sichere Anwendung während der Schwangerschaft. Nur in kleinsten Mengen einsetzen. Bei überdosiertem Einsatz ist die Neutralisation mit Natriumcarbonat nötig. Eventuell kann das umgebende Epithel durch Fettsalbe abgedeckt werden.

Nachteil

Brennen und Schmerzen

4.6.2 Kryotherapie

Kälteanwendung mit flüssigem Stickstoff im offenen Verfahren (Sprayverfahren bzw. Wattetupfer) oder als Kontaktkryotherapie (geschlossenes Verfahren, Kryoprobe mit CO₂, N₂O, N₂). Wiederholung der Therapie wöchentlich bis zweiwöchentlich.

Vorteil

geringe Kosten, einfache Handhabung, kaum Langzeitkomplikationen

Nachteil

initial lokale Komplikationen, Rezidive sind häufig (bis zu 75%)

4.6.3 Chirurgische Verfahren

Entfernung mittels Scherenschlag oder scharfem Löffel, Kürettage, Elektrokauter oder CO₂-Laser/ Nd-Yag-Laser. Chirurgische Verfahren können als primäre Therapie angewendet werden. Lokale Anästhesie ist immer erforderlich. Bei ausgedehnten bzw. rezidivierenden Warzen besteht die Indikation zur Therapie mit Elektrokauter oder Laser.

Vorteil

sofortiger Behandlungseffekt

Nachteil

Rauchentwicklung der CO₂-Laser- und Elektrokautertherapie. Diese könnte ein Sicherheitsproblem wegen möglicher infektiöser Viruspartikel im Rauch (Nachweis viraler DNA) darstellen. Tragen von speziellen Gesichtsmasken, Schutzbrille und Rauchabsaugung sind vorgeschrieben.

4.7 Empfehlenswerte Therapie genitaler Warzen bei spezieller Lokalisation

4.7.1 Analkanal

Kryotherapie mit flüssigem Stickstoff, Trichloressigsäure (nur bei kleinen Condylomata acuminata) oder chirurgische Verfahren (CO₂-/ Nd-YAG-Laser oder Elektrokauter).

4.7.2 Vagina

Kryotherapie (nur flüssiger Stickstoff, Kryoprobe kontraindiziert), Trichloressigsäure oder chirurgische Verfahren (CO₂-Laser oder Elektrokauter).

4.7.3 Cervix uteri

CO₂-Laser und Kryotherapie (bezüglich Urethra siehe Leitlinie der DGU)

5. Impfung

Die Infektion mit Hochrisiko Human Papillomvirus (HPV)-Typen muss als die primäre Ursache für die Entstehung des Zervixkarzinoms angesehen werden, da sich in über 99% aller Zervixkarzinome eine HPV-Infektion nachweisen lässt (15). Trotz einer deutlichen Verringerung der Inzidenz der Erkrankung in Ländern mit einem Screeningprogramm, bleibt die Anzahl der neu erkrankten Frauen hoch: Pro Jahr werden 33.000 neue Fälle in Europa diagnostiziert, im Jahr 2002 starben 14.638 Frauen in Europa an der Erkrankung (16). Da das HPV streng humanspezifisch ist, wäre grundsätzlich sogar die Eliminierung des Zervixkarzinoms durch ein prophylaktisches Impfprogramm ein langfristig erreichbares Ziel (16). Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass circa 70% der Zervixkarzinome von zwei Typen - HPV 16 und 18 - verursacht werden (17). Dies lässt die Suche nach einem Impfstoff, der vor den Folgen der Infektion mit diesen beiden Typen nachweislich schützt, sinnvoll erscheinen.

Eine weitere HPV-assoziierte Erkrankungsgruppe sind Kondylome. Hier sind es vor allem Infektionen mit den HPV-Typen 6 und 11, die zu 90% für deren Entstehung verantwortlich sind (18).

Mittlerweile können gegen bestimmte HPV-Typen prophylaktische Impfstoffe hergestellt werden. HPV-Impfstoffe sind aus so genannten Virus-ähnlichen Partikeln (VLP = virus like particle) zusammengesetzt. Dabei handelt es sich um synthetische, leere Viruskapside, die keinerlei HPV-DNA enthalten und daher auch keinerlei onkogene Eigenschaften aufweisen. Da Zervixkarzinome und Kondylome von unterschiedlichen Genotypen verursacht werden, sollte eine HPV-Immunisierung ein möglichst breites Spektrum abdecken. Hier sind es vor allem die Genotypen 16 und 18, die für 70% der Zervixkarzinome und 6 und 11, die für 90% aller Kondylome verantwortlich sind.

Es wird erwartet, dass der erste tetravalente Impfstoff zur Prophylaxe von HPV 6, 11, 16 und 18 zu Beginn des Jahres 2007 auf dem Markt erhältlich sein wird. Der bivalente Impfstoff soll im Laufe des Jahres 2007 folgen. Nachdem die Studien für den tetravalenten Impfstoff abgeschlossen sind, und eine 100%ige Wirksamkeit bei HPV 6, 11, 16 und 18-naiven Probanden hinsichtlich von HPV 16- und 18-assoziierten

hochgradigen Präkanzerosen (CIN II/III) und nichtinvasiven Frühformen des Zervixkarzinoms (AIS) sowie HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziierten Krebsvorstufen (CIN I-III, VIN I-III, VAIN I-III) und Genitalwarzen nachgewiesen werden konnte (19), wurden sowohl in den USA, als auch in Europa die Zulassungsanträge bei den zuständigen Behörden (FDA und EMEA) eingereicht. Am 8. Juni 2006 hat die amerikanische Zulassungsbehörde FDA dem tetravalenten HPV-Impfstoff die Zulassung für die USA erteilt.

Zur Therapie bereits bestehender Läsionen existiert bislang noch kein Impfstoff auf dem Markt. Zur Zeit befinden sich therapeutische Impfstoffe in einer frühen Phase der klinischen Erprobung, welche das Immunsystem zur Abstoßung HPV-positiver Zellen anregen sollen.

Anhang

Nomenklatur und zervixzytologische Befundwiedergabe: Österreichische Gesellschaft für Zytologie 2005

Qualität des Abstriches

A. Beurteilbar

- a. beurteilbar und repräsentativ (geschätzt 8-10.000 gut erhaltene Plattenepithelzellen, Zylinderepithelzellen und/oder Metaplasiezellen)
- b. beurteilbar, aber:
- keine Zylinderepithel- und/oder Metaplasiezellen
 - andere Ursachen (Blut, Entzündung, etc.)

B. Nicht beurteilbar (siehe PAP 0)

Gruppe	Zytologischer Befund
0	Nicht beurteilbar a) nicht bearbeitet wegen technischer/administrativer Mängel b) bearbeitet - aber nicht auswertbar wegen...
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
III	Stärker ausgeprägte entzündliche und/oder degenerative und/oder atrophe Veränderungen mit nicht sicher beurteilbarer Dignität (CIN oder invasives Karzinom nicht auszuschließen).
IIID	Zellen einer leichten bis mäßigen Dysplasie (CIN I-II)
IIIG	Auffällige glanduläre Zellen der Endozervix oder des Endometriums (Verdacht auf proliferative oder neoplastische Veränderungen).
IV	Zellen einer mäßigen bis schweren Dysplasie oder eines Plattenepithel- oder Adenocarcinoma in situ (CIN II-III, AIS), kein fassbarer Anhaltspunkt für Invasion.
V	Zellen eines vermutlich invasiven Plattenepithel- oder Adenokarzinoms der Zervix oder anderer maligner Tumoren.

* Die Gruppen PAP I und II können in eine Gruppe (PAP II) zusammengefasst werden bei Verzicht auf die Verwendung einer Gruppe PAP I.

Appendix

Evidenzbewertung (Stufen I-IV) und Graduierung (A-C) der Leitlinien-relevanten Therapieempfehlungen:

Für die Leitlinien wurden weitgehend Literaturquellen mit Evidenzgrad A und Evidenzbewertung Stufe Ib herangezogen, d.h. Evidenz, die auf kontrolliert randomisierten Studien beruht. Metaanalysen kontrolliert randomisierter Studien (Grad A, Stufe Ia) waren nicht verfügbar. Die Bewertung der Lasertherapie war lediglich auf Grund von Studien der Evidenzstufe IIa (Grad B), d.h. qualifiziert entworfenen wissenschaftlichen Studien ohne Randomisation möglich. Qualifiziert entworfene, quasi-experimentelle Studie (IIb, B), nicht experimentelle, beschreibende Studien (Vergleichsstudien, Korrelationsstudien und Fallstudien) (Grad B, Stufe III) und Expertenmeinungen (Grad C, Stufe IV) wurden grundsätzlich nicht berücksichtigt.

Literatur

- 1 Ho GYF, Biermann R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1999; 338: 423-8.
- 2 Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. Virus Res 2002; 89: 191-199.
- 3 Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM et al. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. JAMA 2002; 287: 2372-2381.
- 4 Sherman M.E., et al. Human Papillomavirus Testing, and Risk for Cervical Neoplasia: A 10-Year Cohort Analysis. Journal of the National Cancer Institute, 2003; 95: 46-52.
- 5 ACOG Practice Bulletin No. 61, "Human Papillomavirus. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists." April 2005
- 6 Iftner T, Menton S, Menton M, Gomes H, Garbrecht-Buettner S, Schopp B, Iftner A, Lörincz A, Böhmer G, Petry KU. HPV DNA Testing significantly increases the detection rate for high-grade cervical neoplasia in a low risk screening population in Germany. Abstract 185, 18th international papillomavirus conference, Barcelona 21-28 July 2000. (zur Publikation eingereicht)

- 7 Schneider A, Hoyer H, Lotz B et al. Screening for high grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000; 89: 529-534.
- 8 Sherman ME., et al. Human Papillomavirus Testing, and Risk for Cervical Neoplasia: A 10-Year Cohort Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003; 95: 46-52.
- 9 Solomon D, Schiffmann M, Tarone R (for the ALTS Group). Comparison of three management strategies for patients with a typical squamous cells of undetermined significance: Baseline results from a randomized trial.. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93: 293-299.
- 10 Wright TC jr, Cox JT, Massad LS et al. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287: 2120-2129.
- 11 Petry KU, Böhmer G, Iftner T, Davies P, Brummer O, Kühnle H. Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obst and Gyn* 2002; 186: 28-34.
- 12 Bosch FX, Lorincz A, Munoz M, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265.
- 13 Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2001; 84: 796-801.
- 14 Heinrich J. Sonderheftes der Deutschen Tagungen für Zervix-pathologie und Kolposkopie gyn (9) 2004. 3-118 *OmniMed Hamburg Praktische Gynäkologie*
- 15 Walboomers J M M et al. *J Pathol* 1999; 189:12-19.
- 16 Hengge U R et al. HPV-Infektionen und Neoplasien der Haut. *Uni-Med Science* 2003.
- 17 Bosch F X de Sanjose S. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 3-13.
- 18 Von Krough G. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 598-603.
- 19 Ault K. *Europ J of Cancer* 2005; Suppl Vol 3: 4; 11.