

Gynäkologe 2016 · 49:599–606
 DOI 10.1007/s00129-016-3917-y
 Online publiziert: 26. Juli 2016
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Redaktion

R. Kimmig, Essen
 A. König, Essen
 I. Mylonas, München



CrossMark

Allgemeines zu humanen Papillomviren

Humane Papillomviren (HPV) sind doppelsträngige DNA-Viren, die der Gruppe der Papillomaviridae angehören. Von den mittlerweile über 100 bekannten Genotypen befallen etwa 40 die Haut und Schleimhäute der Anogenitalregion [1]. Viren der sog. High-risk-Gruppe, die ursächlich für die Entstehung präkanzeröser und invasiver maligner Veränderungen des Anogenitaltraktes sind, werden von solchen der Low-risk-Gruppe unterschieden [2].

In der WOLVES(Wolfsburg HPV Epidemiology Study)-Studie zeigten insgesamt 22,8 % der untersuchten 24- bis 25-jährigen Frauen eine Prävalenz für HR (high risk) HPV. Die Prävalenz von LR („low risk“)-HPV betrug in derselben Kohorte 7,9 % [3].

Auch wenn die Prävalenz bei 30- bis 39-jährigen Frauen mit 6,2 % für HR-HPV und 1,7 % für LR-HPV deutlich niedriger angegeben wird [4], zeigen diese Zahlen, dass auch in der Schwangerschaft bei einem Alter der Erstparae von knapp 30 Jahren mit einer ähnlich hohen Prävalenz gerechnet werden muss.

Natürlich hat der alleinige HPV-Nachweis noch keinen Krankheitswert, dennoch werden wir in der täglichen Praxis von gut informierten Schwangeren mit Fragen zu HPV und Dysplasie konfrontiert.

Dysplasien, meist als Folge einer persistierenden HR-HPV-Infektion, werden bei 0,6–10/1000 Schwangeren diagnostiziert [5]. Condylomata acuminata als klinische Manifestation einer LR-HPV-Infektion finden sich etwa bei 1 % aller Frauen.

C. Goldnau¹ · P. Hillemanns²

¹ Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland

² Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

HPV-Infektion in der Schwangerschaft

Neben der Klärung allgemeiner Fragestellungen zu HPV werden im Folgenden Behandlungsstrategien für die klinischen Manifestationen einer persistierenden Infektion in der Schwangerschaft dargestellt. Für den Themenkomplex Zervixdysplasien und Schwangerschaft gibt es keine prospektiven und randomisierten Studien, sodass die Aussagen im Wesentlichen auf retrospektive Studien beruhen (s. a. S3-Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinoms; [6]).

HPV-Typen und Übertragungsmöglichkeiten

Die anogenitalen humanen Papillomvirustypen, welche menschliche Haut und Schleimhäute befallen, werden entsprechend ihres Potenzials, präkanzeröse oder maligne Veränderungen zu verursachen, in eine HR- und eine LR-HPV-Gruppe unterteilt. Die Typen HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, und 81 werden als LR-HPV bezeichnet. HPV 6 und 11 sind ursächlich für über 90 % der Genitalwarzen [7]. Neben HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, die als HR-HPV bezeichnet werden und deren Funktion bei der Entstehung von Dysplasien und von Zervixkarzinomen gesichert ist, wird für weitere Typen (HPV 26, 30, 34, 53, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85, 97) eine Beteiligung an der Entstehung kanzeröser und präkanzeröser Veränderungen vermutet [8].

» HPV 16 und 18 sind ursächlich für 70 % der Zervixkarzinome

HPV 16 und 18 sind zusammen ursächlich für etwa 70 % aller Zervixkarzino-

me. HPV werden durch direkten Kontakt übertragen, in diesem Falle Sexualkontakt. Auch wenn Virus-DNA resistent gegen Austrocknung ist, bleibt eine Infektion über kontaminierte Oberflächen sehr unwahrscheinlich [9].

Die meisten Infektionen heilen innerhalb eines Zeitraumes von bis zu 24 Monaten aus [10], ein Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms entsteht erst durch die Persistenz von HR-HPV über meist mehr als 10 Jahre.

„Kann ich HPV auf mein Kind übertragen?“

Diese Frage stellen sich viele HPV-positiv Schwangere und Mütter, insbesondere diejenigen, bei denen eine persistierende Infektion bereits Dysplasien oder sogar ein Karzinom verursacht hat. Auch bei klinisch manifesten Kondylomen drängt sich diese Frage auf.

Prinzipiell können HPV vertikal übertragen werden. Dies gilt jedoch sowohl für klinisch sichtbare als auch für subklinische Infektionen. Da aber bei den 20- bis 25-jährigen Schwangeren eine HPV-Prävalenz von ca. 25 % vorliegt, wäre bei einer hohen Transmissionswahrscheinlichkeit ein epidemisches Ausmaß der neonatalen HPV-Infektion zu erwarten. Dies ist nicht der Fall. Außerdem kann davon ausgegangen werden, dass die HPV-Infektionen des Neugeborenen in der Regel nicht persistieren.

Die Transmission durch die Passage der infizierten Geburtswege scheint zwar die häufigste Form der Übertragung darzustellen, doch auch die Möglichkeit einer prä- bzw. perinatalen Übertragung ist nicht auszuschließen. So konnte HPV-DNA im Fruchtwasser nach Amniozen-

Infobox 1 Physiologische Veränderungen der Zervix in der Schwangerschaft

- Hypertrophie der gesamten Zervix
- Ausgeprägte Schleimsekretion
- Deziduale Umwandlung der Zervix
- Verstärkte Durchblutung mit prominenter Gefäßzeichnung
- Eingeschränkte Einsehbarkeit der Zervix im letzten Trimenon

tese nachgewiesen werden [11]. In der Literatur [12] werden auch nach Sectio bei zuvor intakter Fruchtblase Neugeborene mit klinisch manifesten, HPV-bedingten Erkrankungen beschrieben.

Das Risiko einer horizontalen Infektion von Neugeborenen durch Angehörige oder andere nahe Bezugspersonen ist ebenfalls nicht gänzlich auszuschließen. So konnte in mehreren Untersuchungen HPV-DNA bei Neugeborenen HPV-negativer Mütter nachgewiesen werden [13]. Letztendlich sind die Übertragungsmöglichkeiten von HPV noch nicht vollständig geklärt, in der Literatur finden sich z. T. widersprüchliche Studienergebnisse. Die Indikation zu einer primären Sectio aufgrund des Nachweises von HPV bei der Mutter oder auch aufgrund einer klinisch manifesten HPV-Infektion lässt sich jedoch nicht ableiten.

Zervixdysplasie in der Schwangerschaft

Bei 1–7 % der im Rahmen der Schwangerenerstuntersuchung entnommenen zytologischen Abstriche finden sich Auffälligkeiten, die weiter abgeklärt werden sollten [14]. Neben diesen Patientinnen, die möglicherweise erstmals mit einem pathologischen Abstrich konfrontiert werden, bedürfen auch Frauen, bei denen bereits vor Eintritt einer Schwangerschaft eine Dysplasie bekannt ist, einer besonderen Betreuung.

Durch schwangerschaftsbedingte Veränderungen kann sowohl die zytologische als auch die kolposkopische Beurteilung deutlich erschwert sein. Es ist obligatorisch, den Zytologen über die Schwangerschaft zu informieren, damit dieser den entsprechenden Abstrich

Tab. 1 Verlauf von Zervixdysplasien in der Schwangerschaft

	CIN	n	Stable disease	Remission	Progression
Vlahos et al. 2002 Gynecol Obstet Invest [19]	II/III	78	62	30	0
Yost NP et al. 1999 Obstet Gynecol [18]	III	71	30	70	0
Ackermann S et al. 2006 Acta Obstet Gynecol [38]	III	77	63,1	34,2	2,4 ^a

^a2 Patientinnen mit mikroinvasiven Zervixkarzinom post partum.

angemessen beurteilen kann [15]. Bei erfahrenen Untersuchern korreliert der kolposkopische Befund jedoch gut mit den zytologischen und histologischen Ergebnissen [16].

» Die zytologische wie die kolposkopische Beurteilung der Zervix sind in der Schwangerschaft erschwert

Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es zu zunehmenden anatomischen Veränderungen (■ Infobox 1), aber auch zu einer Veränderung der Essigreaktion bei der kolposkopischen Untersuchung dahingehend, dass die Farbintensität zunimmt und eine Unterscheidung zwischen einer Metaplasie und einer leichten Dysplasie kolposkopisch kaum noch möglich ist [17].

Hinzu kommt, dass in der Schwangerschaft jeder invasiven Befundabklärung oder invasiven Therapie mögliche Schwangerschaftskomplikationen gegenüber stehen. Nicht zuletzt ist zu bedenken, dass das Hinauszögern einer Befundabklärung oder Therapie für jede Patientin eine besondere Belastungssituation darstellt. Unser Ziel sollte es sein, für die Patientin durch gezielte Informationen und Untersuchungen Klarheit zu schaffen.

Verlauf von Zervixdysplasien in der Schwangerschaft

Entscheidend ist letztendlich die Frage, in welchen Fällen auch in der Schwangerschaft eine invasive Diagnostik und ggf. Therapie bei zytologischen Auffälligkeiten oder bekannten Dysplasien not-

wendig ist und wann der Schwangerschaftsverlauf zunächst abgewartet werden kann. Mehrere Untersuchungen zeigen, dass sich hochgradige Dysplasien während der Schwangerschaft in den wenigsten Fällen zu einem invasiven Zervixkarzinom weiterentwickeln. Im Gegenteil: Die Möglichkeit der Remission einer hochgradigen Dysplasie scheint in der Schwangerschaft sogar erhöht zu sein (■ Tab. 1; [5, 18, 19]).

Zusammenfassend wird das Risiko einer CIN(zervikale intraepitheliale Neoplasie)-2/3-Progression zu einem invasiven Zervixkarzinom mit 0–0,4 % angegeben, die Wahrscheinlichkeit für eine Regression im Verlauf der Schwangerschaft liegt bei 45–70 % [20]. Diesen Zahlen, die verdeutlichen, dass in der Schwangerschaft in vielen Fällen zunächst kontrollierend abgewartet werden kann, stehen die möglichen Komplikationen einer Konisation in der Schwangerschaft gegenüber. Eine Studie aus dem Jahr 1997 [21] hat die Komplikationen von 20 Patientinnen, die während der Schwangerschaft eine Konisation erhielten untersucht: Bei 3 Patientinnen kam es zu Frühgeburten, bei 50 % der Patientinnen war postpartal noch eine CIN 3 nachweisbar, die einer weiteren Behandlung bedurfte, 2 Patientinnen benötigten eine perioperative Bluttransfusion und ein intrauteriner Fruchttod (IUFD) wurde beschrieben.

Vorgehen bei PAP IIID/IVa oder Dysplasie in der Schwangerschaft

Die große Schwierigkeit liegt darin, dass eine CIN 3 von einem mikroinvasiven Zervixkarzinom kolposkopisch nicht zuverlässig unterschieden werden kann [16]. Aus diesem Grund sollte jede

Patientin mit Verdacht auf eine Dysplasie in der Schwangerschaft in einer DKG/AG-CPC (Deutsche Krebsgesellschaft/Arbeitsgemeinschaft für Zervixpathologie und Kolposkopie)-zertifizierten Dysplasiesprechstunde vorgestellt werden, um die Diagnostik durch gezielte (Target-)Biopsien erweitern zu können. Eine endozervikale Kürettage soll in der Schwangerschaft nicht durchgeführt werden [6]. „Eine Abklärung auffälliger Gebärmutterhalskrebscreening-Befunde sollte während einer Schwangerschaft in einer DKG/AG-CPC-zertifizierten Dysplasiesprechstunde stattfinden“ [6].

Die kolposkopisch-gezielte Biopsie kann grundsätzlich zu jedem Schwangerschaftszeitpunkt erfolgen. Allerdings nimmt das Blutungsrisiko mit dem Schwangerschaftsalter zu. Die Indikation zur bioptischen Abklärung unter kolposkopischer Kontrolle in graviditate wird analog zum nichtgraviden Status gestellt [6].

Bei fehlenden zytologischen und kolposkopischen Hinweisen auf eine höhergradige CIN, am besten unterstützt durch eine histologische Sicherung, kann eine Progression zu einem invasiven Karzinom im Verlauf der Schwangerschaft nahezu ausgeschlossen werden. Eine spontane Regression bei leichter Dysplasie wurde in bis zu 86 % der Fälle berichtet [16, 22].

Wird der Verdacht auf eine höhergradige Dysplasie aufgrund von Major-change-Veränderungen in der Kolposkopie erhoben, sollte die gezielte Biopsie erfolgen. Als Major-change-Veränderungen werden in der kolposkopischen Nomenklatur (Rio 2011) nach Applikation von 5%iger Essiglösung u. a. folgende Phänomene bezeichnet: intensiv essigweißes Epithel, grobes Mosaik, grobe Punktierung, „inner border sign“ und „ridge sign“. Bestätigt sich der Verdacht nicht und findet sich maximal eine CIN 1, sollte nochmals nach 12 Wochen kontrolliert werden. Auch bei höhergradiger Dysplasie (CIN 2/3) sollte alle 12 Wochen eine zytologische und kolposkopische Kontrolle erfolgen, ggf. bei kolposkopisch progredientem Befund eine Re-Biopsie, um eine Invasion erneut ausschließen und den Geburtsmodus fest-

Gynäkologe 2016 · 49:599–606 DOI 10.1007/s00129-016-3917-y
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

C. Goldnau · P. Hillemanns

HPV-Infektion in der Schwangerschaft

Zusammenfassung

Die Prävalenz von HPV (humane Papillomaviren)-Infektionen ist im reproduktiven Alter besonders hoch. Infolgedessen sind die klinischen Auswirkungen einer persistierenden HPV-Infektion auch in der Schwangerschaft keine Seltenheit. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, konkrete Empfehlungen für den Umgang mit klinisch sichtbaren oder subklinischen HPV-Infektionen in der Schwangerschaft zu geben. Jede schwangere Patientin mit Auffälligkeiten in der Zervixzytologie sollte kolposkopiert werden. Die Indikation zur bioptischen Abklärung unter kolposkopischer Kontrolle in graviditate wird analog zum nichtgraviden Status gestellt. Kann ein invasives Zervixkarzinom in graviditate nicht ausgeschlossen werden, ist eine histologische Sicherung mittels Exzision bzw.

Schlingenkonisation z. B. in der 16.–20. SSW empfohlen. Bei präinvasiven Veränderungen kann der Schwangerschaftsverlauf in der Regel abgewartet werden. Die Therapie eines invasiven Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft ist eine individuelle, interdisziplinäre Entscheidung. Condylomata acuminata in der Schwangerschaft stellen in der Regel keine Indikation für eine primäre Sectio dar. Eine HPV-Impfung in der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sind jedoch keine schwerwiegenden Komplikationen bei versehentlicher Impfung zu erwarten.

Schlüsselwörter

Dysplasie · Präkanzeröse Läsion · Zervixkarzinom · Condylomata acuminata · Humane Papillomviren

HPV infection during pregnancy

Abstract

Especially during reproductive age the prevalence of human papillomavirus (HPV) infection is high. Therefore clinical effects of a persistent HPV infection in pregnancy are commonly encountered. In this article specific suggestions for treatment of HPV infection in pregnancy are presented. All patients with abnormal cervical cytology in pregnancy should undergo a colposcopy. In case of suspected high-grade dysplasia or invasive cancer a target biopsy should be performed. In preinvasive lesions active surveillance during pregnancy is adequate without a need

for surgical intervention. Therapy of invasive cervical cancer in pregnancy is an individual and interdisciplinary decision process. There is no indication for caesarean section due to Condylomata acuminata. HPV vaccination in pregnancy is not recommended, but in case of accidental vaccination no negative effects are to be expected.

Keywords

Dysplasia · Precancerous lesions · Cervical cancer · Condylomata acuminata · Human papillomavirus

legen zu können. Bei Ausschluss einer CIN 2/3 zytologisch/kolposkopisch und ggf. histologisch kann auf weitere Kontrollen in graviditate verzichtet werden [6].

Eine Zervixbiopsie in der Schwangerschaft ist mit einem deutlich erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Nach Biopsien im 3. Schwangerschaftstrimester empfiehlt sich eine adäquate postinterventionelle Überwachung, auch um eine Wehentätigkeit auszuschließen.

Die Indikation zur Exzision des Befundes sollte gestellt werden, wenn trotz

gezielter Biopsien in Zusammenschau mit den zytologischen und kolposkopischen Befunden der Verdacht auf eine Invasion weiterhin besteht. Bei Vorliegen eines ACIS (Adenocarcinoma in situ) ist der Ausschluss einer Invasion besonders schwierig, da durch eine angestrebte vollständige Exzision des Befundes das Risiko von Blutung, Zervixinsuffizienz, Blasensprung, Fehl- und Frühgeburtlichkeit hoch ist (Abb. 1). Die Durchführung einer endozervikalen Kürettage ist aufgrund des Risikos

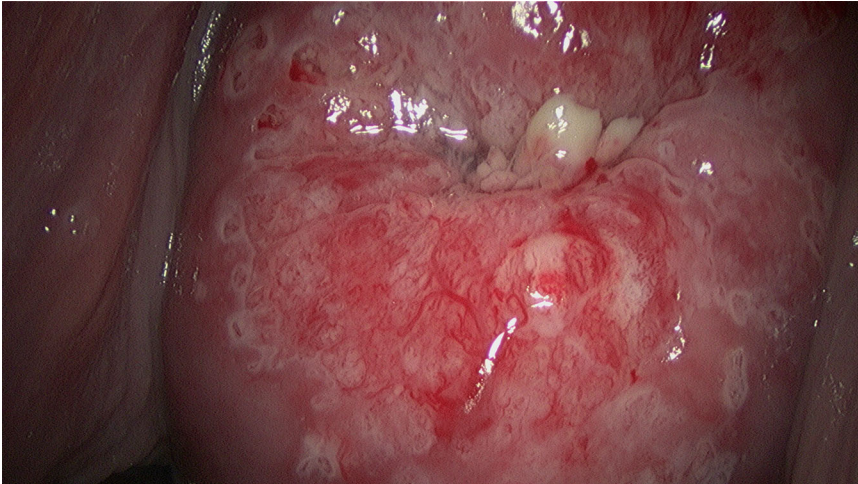


Abb. 1 ▲ Kolposkopie eines Adenokarzinom der Cervix uteri pT1b1 (8×3 mm) bei 5–9 Uhr mit begleitendem ACIS und CIN 3 in 18. SSW. (Abdruck mit freundl. Genehmigung von P. Hillemanns, Hannover)

eines vorzeitigen Blasensprunges nicht empfohlen.

Bei histologischem Nachweis eines mikroinvasiven Karzinoms im ersten Trimenon der Schwangerschaft sollte versucht werden, das Stadium akkurat festzulegen, um eine Unter- oder Übertherapie in graviditate zu vermeiden. In den meisten Fällen ist dies nur durch eine Konisation zu erreichen. Die Konisation soll als Schlingenkonisation („loop electro-surgical excision procedure“, LEEP; [23]) durchgeführt werden, um das Risiko für Mutter und Kind zu minimieren [24]. Das mögliche histologische Ergebnis einer Schlingenkonisation in graviditate ist auch hinsichtlich der weiteren Therapiestrategien bei vermuteter Invasivität mit der Patientin zu diskutieren: Exzision in sano (nur in 50%), Lymphonodektomie, neoadjuvante Chemotherapie, Schwangerschaftsabbruch mit Hysterektomie. Der Zeitpunkt einer Konisation in graviditate sollte dann so früh wie möglich gewählt werden, um die gestationsbedingten Vaskularisationsrisiken zu vermindern. Auf der anderen Seite ist das Spontanabortrisiko vor der 12. SSW ins Kalkül mit einzubeziehen.

Entbindungsmodus bei Dysplasie und mikroinvasivem Karzinom

Die wenigen Untersuchungen, die den Einfluss des Entbindungsmodus auf die Entwicklung einer Dysplasie untersucht

haben, liefern inkonsistente Daten. Mit großer Wahrscheinlichkeit nimmt der Geburtsmodus keinen Einfluss auf die natürliche Entwicklung einer präinvasiven Läsion, sodass das Vorliegen einer Dysplasie keinen Einfluss auf die Entscheidung bezüglich des Geburtsmodus (vaginale Entbindung vs. Sectio) haben sollte.

Das Erkennen einer (Mikro-)Invasion ist jedoch von entscheidender Bedeutung. Bei CIN 3 und Mikrokarzinom gilt es eine frühzeitige Entbindung zu vermeiden, um eine neonatale Schädigung durch iatrogene Frühgeburtlichkeit zu verhindern. Eine Schlingenkonisation im Stadium IA1 ist als ausreichende Maßnahme anzusehen. Im Stadium pT1a1 mit Vorliegen von bis zu einem Risikofaktor (z. B. Lymphgefäßinfiltration, venöser Gefäßeinbruch, G3) ist eine Lymphonodektomie nicht indiziert (S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms, 2014) [25].

Procedere nach der Entbindung

Aufgrund der nicht unerheblichen Remissionswahrscheinlichkeit sollte nach dem kontrollierten Vorgehen während der Schwangerschaft bei Vorliegen von Dysplasien (nach Ausschluss einer Invasion) vor einer möglichen invasiven Therapie postpartal (s. oben) eine erneute Kolposkopie, bei Persistenz von Majorchange-Veränderungen auch ggf. eine erneute Biopsie durchgeführt werden. Die

se sollte frühestens 6–8 Wochen post partum erfolgen [17], möglichst nach Abschluss der Rückbildung der schwangerschaftsbedingten anatomischen Veränderungen der Zervix.

» Vor einer möglichen invasiven Therapie sollte postpartal erneut kolposkopiert werden

Wenn sich histologisch eine CIN 3 zeigt, kann eine LEEP unkompliziert auch noch während der Stillzeit z. B. in Spinalanästhesie erfolgen.

Invasives Zervixkarzinom in der Schwangerschaft

Das Zervixkarzinom ist das Malignom, welches in der Schwangerschaft am zweithäufigsten diagnostiziert wird [26]. 70% der in der Schwangerschaft diagnostizierten Karzinome befinden sich bei Erstdiagnose im FIGO-Stadium I. Außerhalb der Schwangerschaft sind es lediglich 40% der Karzinome, die in diesem frühen Stadium diagnostiziert werden.

Die Therapie eines invasiven Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft sollte immer individuell abgewogen werden. Insbesondere ist der Zeitpunkt der Diagnose sowie das Stadium bei Erstdiagnose zu berücksichtigen, um interdisziplinär (unter Einbeziehen von gynäkologischen Onkologen, Neonatologen, Geburtshelfern und Psychoonkologen) mit der Patientin ein Therapiekonzept zu erarbeiten.

Als onkologisch sichere Alternative zur radikalen Hysterektomie bei jungen Frauen mit Zervixkarzinom im Frühstadium (<2 cm) kann sowohl eine vaginale wie auch eine abdominelle radikale Trachelektomie als fertilitätserhaltende Operation durchgeführt werden. Diese Operationen können auch in der Schwangerschaft erfolgen. In einem Übersichtsartikel konnten 21 Patienten (4 FIGO-Stadium IA2, 16 IB1, 1 IB2) mit radikaler Trachelektomie in graviditate gefunden werden [27]. Auch wenn die intra- und postoperativen Komplikationen

bei diesen durchgeführten Trachelektomien in graviditate moderat waren, ist in Abhängigkeit von Stadium und weiterer Faktoren die therapeutische Alternative einer eingeschränkten Radikalität mit der schwangeren Patientin individuell zu besprechen (einfache Trachelektomie, nur Konisation, nur Lymphonodektomie, oder Abwarten und postpartale Komplementierung). Wenn die Entscheidung zugunsten der Prolongation der Schwangerschaft fällt, wird als Geburtsmodus eine Sectio mit gleichzeitiger stadiengerechter operativer Therapie empfohlen [15, 28]. Im Fall eines Frühkarzinoms unter 2 cm kann auch postpartal nach adäquater Rückbildung des Muttermundes z. B. die Trachelektomie erfolgen.

Wenn die Indikation zur Fortsetzung der Schwangerschaft gestellt wurde, sollte auch konsequenterweise die Indikation zur Sectio erst nach Abschluss der Frühgeburtlichkeit gestellt werden, um eine iatrogene Schädigung des Kindes zu vermeiden. Ein Vorziehen der Sectio um wenige Wochen hat keinen belegbaren Benefit für die Mutter, aber belegten Schaden für das Kind. Diese Lektion haben wir aus den prospektiven Datenerhebungen zum Mammakarzinom in graviditate gelernt [29].

In der Studie von Sood et al. [30], in die 56 Patientinnen mit einem Zervixkarzinom in der Schwangerschaft eingingen, zeigte sich, dass das Rezidivrisiko nach vaginaler Geburt deutlich erhöht war gegenüber den Patientinnen, welche durch Sectio entbunden wurden.

Eine neoadjuvante Chemotherapie mit Cisplatin ist nach Abschluss der Organogenese während der Schwangerschaft möglich [31].

Condylomata acuminata in der Schwangerschaft

Durch HPV 6 und 11 werden 90 % der Genitalwarzen verursacht [7]. In den USA finden sich bei etwa 1 % der sexuell aktiven Erwachsenen klinisch sichtbare Warzen [32], eine deutsche Studie aus dem Jahre 2005 zeigte eine Inzidenz von 113,7 pro 100.000 Frauen für Condylomata [33].

In der Schwangerschaft zeigen Genitalwarzen einen typischen Verlauf: Zwischen der 12.–24. SSW kommt es häufig zu einer Progredienz der Effloreszenzen, ab der 25. SSW findet sich in den meisten Fällen eine zunehmende Regredienz während des weiteren Schwangerschaftsverlaufs [34]. Aus diesem Grund sollte die Behandlung der Condylomata – wenn erforderlich – möglichst erst im 3. Trimenon erfolgen.

» Wenn erforderlich sollten Condylomata acuminata möglichst erst im dritten Trimenon behandelt werden

Die Übertragung von HPV von der Mutter auf das Kind ist möglich, dies gilt jedoch nicht nur für klinisch sichtbare Infektionen, sondern auch für subklinische Infektionen (s. oben).

» Eine primäre Sectio wegen Condylomata ist nur dann indiziert, wenn die Geburtswege durch Genitalwarzen verlegt sind.

Eine frühkindliche Larynxpapillomatose fand sich in einer Untersuchung von Silverberg et al. [35] bei 7 Kindern unter 1000 Geburten bei Vorliegen von maternalen Feigwarzen. Da jedoch die Entbindung durch Sectio keinen sicheren Schutz vor der vertikalen Übertragung bietet, sollte diese nur dann indiziert werden, wenn die Geburtswege durch Condylomata acuminata verlegt sind. Eine Larynxpapillomatose bildet sich meist in den ersten 5 Lebensjahren des Kindes aus, die Läsionen können im Bereich des Kehlkopfes, der Stimmbänder sowie der oralen und nasalen Schleimhäute auftreten.

Therapie

Eine medikamentöse Behandlung von Condylomata in der Schwangerschaft kann nur durch Trichloressigsäure (85 %) erfolgen. Alle anderen Behandlungsmög-

lichkeiten sind kontraindiziert. Imiquimod (Aldara®) und Salben mit Extrakten von Grünteelblättern (Veregen®) sollten in der Schwangerschaft und Stillzeit bei fehlender Datenlage nicht angewendet werden.

Eine operative Therapie ausgedehnter Befunde durch Laser- oder Elektrochirurgie ist möglich.

HPV-Impfung

Die aktuelle Empfehlung der STIKO (Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut) betrifft Mädchen im Alter von 9–13 (Cervarix®) bzw. 9–14 Jahren (Gardasil®), die mit dem Zwei-Dosen-Schema geimpft werden können. Auch der seit Mai 2016 verfügbare 9-fach-Impfstoff (Gardasil 9®) hat seine Zulassung als Zwei-Dosen-Schema in diesem Alter. Bei einer Impfung zu einem späteren Zeitpunkt oder bei einem zu großen Abstand zwischen den 2 Applikationen ist eine dritte Dosis erforderlich. Die STIKO empfiehlt die Impfung von Mädchen bis 17 Jahren. Nur am Rand sei hier erwähnt, dass auch Frauen, die älter als 17 Jahre sind, in verschiedenen Situationen (z. B. nach Konisation) durchaus von der Impfung in eingeschränktem Umfang profitieren können, dies ist jedoch nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit [36].

Sowohl der bivalente Impfstoff Cervarix® (gegen HPV Typ 16 und 18) als auch der tetravalente Impfstoff Gardasil® (gegen HPV Typ 6, 11, 16 und 18) sind aufgrund unzureichender Datenlage in der Schwangerschaft nicht zugelassen. Während großer klinischer Studien im Rahmen der Impfstoffentwicklung wurden jedoch Schwangere unwissentlich geimpft, deren Outcome ausgewertet wurde (bei der klinischen Entwicklung von Gardasil® wurden 1894 schwangere Frauen geimpft). Hier zeigte sich kein erhöhtes Risiko für fetale Fehlbildungen oder Erkrankungen gegenüber der Placebogruppe [37]. Auch der neue, nonavalente Impfstoff Gardasil 9® gegen HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58 wird in der Schwangerschaft nicht zugelassen sein.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine HPV-Impfung in der Schwan-

gerschaft nicht geplant erfolgen sollte. Kommt es jedoch zu einer Impfung, sind keine schwerwiegenden Komplikationen für Mutter oder Kind zu erwarten.

Fazit für die Praxis

- Jeder pathologische zytologische Abstrich sollte differenzialkolposkopisch abgeklärt werden.
- Kann ein invasives Zervixkarzinom durch Biopsie und Zytologie nicht ausgeschlossen werden, sind Exzision bzw. LEEP indiziert.
- Eine präinvasive zervikale Läsion sollte in der Schwangerschaft i.d.R. kontrolliert, nicht therapiert werden.
- Die Indikation zur Schlingenkonisation sollte gestellt werden, wenn trotz gezielter Biopsien zusammen mit den zytologischen und kolposkopischen Befunden der Verdacht auf eine Invasion weiterhin besteht.
- Condylomata acuminata können in der Schwangerschaft konservativ nur mit Trichloressigsäure therapiert werden.
- Bei ausgedehnten Condylomata ist eine operative Therapie im 3. Trimenon zu erwägen.
- Eine primäre Sectio aufgrund von Condylomata ist nur bei Verlegung der Geburtswege indiziert.
- Die HPV-Impfstoffe sind für die Anwendung in der Schwangerschaft nicht zugelassen; bei versehentlichen Impfung sind jedoch keine schwerwiegenden Komplikationen zu erwarten.

Korrespondenzadresse

Dr. C. Goldnau

Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55, 45147 Essen, Deutschland
cornelia.goldnau@uk-essen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Hillemanns erhielt Vortragshonorare von SPMSD, Roche, Hologic. Die Frauenklinik der MHH erhielt Forschungsunterstützung durch GSK, Abbott. C. Goldnau gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C, Junge J, Watson M, Iftner T (2008) Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer* 123(8):1864–1870. doi:10.1002/ijc.23712
2. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348(6):518–527
3. Petry KU, Luyten A, Justus A, Iftner A, Strehlke S, Reinecke-Lüthge A, Grunwald E, Schulze-Rath R, Iftner T (2013) Prevalence of high-risk HPV types and associated genital diseases in women born in 1988/89 or 1983/84 – results of WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany. *Bmc Infect Dis* 13:135. doi:10.1186/1471-2334-13-135
4. Klug SJ, Hukelmann M, Hollwitz B, Düzenli N, Schopp B, Petry KU, Iftner T (2007) Prevalence of human papillomavirus types in women screened by cytology in Germany. *J Med Virol* 79(5):616–625
5. Al-Halal H, Kezouh A, Abenhaim HA (2013) Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy: a population-based study on 8.8 million births. *Arch Gynecol Obstet* 287(2):245–250
6. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/2016-03-15_S3_LL_Prävention_des_Zervixkarzinoms_Konsultationsfassung.pdf. Zugegriffen: 31. März 2016
7. Brown DR, Bryan JT, Cramer H, Fife KH (1993) Analysis of human papillomavirus types in exophytic condylomata acuminata by hybrid capture and southern blot techniques. *J Clin Microbiol* 31(10):2667–2673
8. IARC (2012) A review of human carcinogens – biological agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 100:255–313
9. Gravitt PE (2011) The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest* 121(12):4593–4599. doi:10.1172/JCI57149
10. Miranda PM, Silva NN, Pitol BC, Silva ID, Lima-Filho JL, Carvalho RF, Stocco RC, Beçak W, Lima AA (2013) Persistence or clearance of human papillomavirus infections in women in Ouro Preto, Brazil. *Biomed Res Int* 2013:578276. doi:10.1155/2013/578276
11. Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leão E, Zugait M (1994) Presence of human papillomavirus DNA in amniotic fluids of pregnant women with cervical lesions. *Gynecol Oncol* 54(2):152–158
12. Loyo M, Pai SI, Netto GJ, Tunkel DE (2008) Aggressive recurrent respiratory papillomatosis in a neonate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 72(6):917–920. doi:10.1016/j.ijporl.2008.02.022
13. Castellsagué X, Drudis T, Cañadas MP, Goncé A, Ros R, Pérez JM, Quintana MJ, Muñoz J, Albero G, de Sanjosé S, Bosch FX (2009) Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *Bmc Infect Dis* 27(9):74. doi:10.1186/1471-2334-9-74
14. Khaengkhor P, Mairairng K, Suwannarurk K, Thaweekul Y, Poomtavorn Y, Pattaraarchachai J, Bhamarapratana K (2011) Prevalence of abnormal cervical cytology by liquid based cytology in the antenatal care clinic, Thammasat University Hospital. *J Med Assoc Thai* 94(2):152–158
15. Goncalves CV et al (2009) Diagnosis and treatment of cervical cancer during pregnancy. *Sao Paulo Med J* 127(6):359–365
16. Fader AN, Alward EK, Niederhauser A et al (2010) Cervical dysplasia in pregnancy: a multiinstitutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 203(2):113 e1–113 e6
17. Lellè R, Küppers V (2008) *Kolposkopie in der Praxis*. Springer, Heidelberg
18. Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, Iliya FA (1999) Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 93(3):359–362
19. Vlahos G, Rodolakis A, Diakomanolis E, Stefanidis K, Haidopoulos D, Abela K, Georgountzos V, Michalas S (2002) Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia (CIN(2–3)) in pregnant women. *Gynecol Obstet Invest* 54(2):78–81
20. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S et al (2002) Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 104(1):67–69
21. Robinson WR, Webb S, Tirpack J, Degefu S, O'Quinn AG (1997) Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. *Gynecol Oncol* 64(1):153–155
22. Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B et al (2004) Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer* 102(4):228–232
23. Mitsuhashi A, Sekiya S (2000) Loop electrosurgical excision procedure (LEEP) during first trimester of pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 71(3):237–239
24. Henning U et al (2002) Der verdächtige Abstrich in der Schwangerschaft. *Dtsch Arztebl* 99:A2047–A2051
25. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-0330LI_S3_Zervixkarzinom_2014-10.pdf. Zugegriffen: 31. März 2016
26. Van Calsteren K et al (2010) Cancer during pregnancy: an analysis of 215 patients emphasizing the obstetrical and the neonatal outcomes. *J Clin Oncol* 28(4):683–689
27. Căpîlna ME, Szabo B, Becsi J (2016) Radical trachelectomy performed during pregnancy: a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 26:758
28. Sood AK, Sorosky JI (1998) Invasive cervical cancer complicating pregnancy. How to manage the dilemma. *Obstet Gynecol Clin North Am* 25(2):343–352
29. Loibl S, Han SN, von Minckwitz G et al (2012) Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 13(9):887–896. doi:10.1016/S1470-2045(12)70261-9
30. Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, Anderson B, Buller RE, Niebyl J (2000) Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol* 95(6 Pt 1):832–838
31. Köhler C, Oppelt P, Favero G, Morgenstern B, Runnebaum I, Tsunoda A, Schmittl A, Schneider A, Mueller M, Marnitz S (2015) How much platinum passes the placental barrier? Analysis of platinum applications in 21 patients with cervical cancer during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 213(2):206.e1–206.e5. doi:10.1016/j.ajog.2015.02.022
32. Koutsky L (1997) Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 102(5A):3–8
33. Hillemanns P, Breugelmans JG, Gieseking F, Bénard S, Lamure E, Littlewood KJ, Petry KU (2008)

Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* doi:10.1186/1471-2334-8-76

34. Leitlinie der Deutschen STD-Gesellschaft (2010): Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder von Genitale, Anus und Harnröhre
35. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV (2003) Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 101(4):645–652
36. Hillemanns P (2014) Ist eine HPV-Impfung nach Konisation sinnvoll? *Geburtshilfe Frauenheilkd* 74:710–711
37. The college of Family Physicians of Canada (2012) Human papillomavirus vaccine and pregnancy. *Can Fam Physician* 58(3):268–269
38. Ackermann S, Gehrsitz C, Mehlhorn G, Beckmann MW (2006) Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 85(9):1134–1137

Zyklus-Apps nur bedingt geeignet zur Empfängnisverhütung

Zyklus-Apps für Smartphones sollen jungen Frauen helfen, ihre fruchtbaren Tage zu erkennen. Für die Planung einer Schwangerschaft können die Programme nach Einschätzung der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) ebenso wie Zyklus-Computer durchaus hilfreich sein. Frauen, die eine Schwangerschaft verhindern wollen, sollten besser auf bewährte Verhütungsarten wie Kondom, Antibabypille, Spirale oder Methoden der natürlichen Familienplanung zurückgreifen.

Zyklus-Computer werden bereits seit den 1980er Jahren angeboten. Einige messen die Temperatur in der Scheide, andere erleichtern die Beurteilung des Zervikalschleims. „Die Interpretation der Daten ist für medizinische Laien jedoch schwierig und bei Zyklus-Unregelmäßigkeiten oder einer unsachgemäßen Bedienung sind die Zyklus-Computer nicht besser als ein normales Fieberthermometer, Bleistift und Kalender“, erklärt Privatdozentin Dr. med. Vanadin Seifert-Klauss von der Frauenklinik der TU München. Sie verweist auf wissenschaftliche Studien und Untersuchungen in der Zeitschrift „Gynäkologische Endokrinologie“ vom Mai 2016. Am besten evaluiert und am hilfreichsten sind nach ihrer Ansicht noch Hormon-Computer, die mittels Teststreifen den Harn untersuchen. Diese Geräte könnten die fruchtbaren Tage mit hoher Sicherheit erkennen, eine Garantie zur Vermeidung einer Schwangerschaft bieten sie jedoch nicht. „Hormon-Computer [...] zur Empfängnisverhütung könnten nur Frauen empfohlen werden, deren Zyklus und Lebensweise sehr regelmäßig ist, und die nicht unbedingt eine Schwangerschaft verhindern müssen“, betont die Expertin. Seit einiger Zeit verdrängen sogenannte Fertility-Apps die Zyklus-Computer vom Markt, berichtet Professor Dr. med. Matthias Weber, Leiter des Schwerpunkts Endokrinologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und Mediensprecher der DGE. Die Verkaufszahlen von Google und Apple zeigen, dass Anwendungen wie „Period Tracker“ oder „Ladytimer“ millionenfach auf Smartphones geladen wurden. Ob sie tatsächlich halten, was sie verspre-

chen, ist nach Einschätzung des DGE-Mediensprechers völlig unklar. Eine benutzerfreundliche Bedienung und die Werbeversprechen, die Zuverlässigkeit durch die Auswertung der Daten von Millionen von Usern zu erhöhen, überzeugen den Hormonexperten nicht. „Wir brauchen klinische Studien, die uns zeigen, ob die Frauen durch die Anwendung der Apps ihr persönliches Ziel erreichen.“ Bei einem Kinderwunsch hat der Experte keine Einwände gegen die Apps. Das einzige Risiko bestehe ja darin, dass die Frau (vorerst) nicht schwanger werde. Möchte die Frau aber eine Schwangerschaft verhindern, sollte sie nach Ansicht von Professor Weber lieber nicht auf Zyklus-Computer und -Apps zurückgreifen. Dr. Seifert-Klauss rät Frauen, die andere Verhütungsmethoden vermeiden wollen, zur symptothermalen Methode, die die Sektion Natürliche Familienplanung (NFP) der Deutschen Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin seit den 1980er Jahren entwickelt hat. Dabei werden drei Methoden kombiniert: Temperaturmessung, Zervikalschleimuntersuchung und Kalendermethode. „Frauen, die einen Kurs besucht haben, erzielten einen Pearl-Index von 0,4, der der Zuverlässigkeit der Antibabypille nahe kommt“, berichtet die Münchener Expertin, die auch eine Hormonsprechstunde leitet. Inzwischen gibt es auch Apps, die auf den NFP-Regeln basieren. Dazu gehört Ovoview, myNFP, Lady Cycle und Lily App. Ob sie allerdings einen Kurs ersetzen können, ist noch offen.

Literatur:

G. Freundl, C. Gnoth, M. Krahlich (2016) Zykluscomputer und -Apps. *Gynäkologische Endokrinologie* 14:93–104

Quelle: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), www.endokrinologie.net

Hier steht eine Anzeige.

