



**Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.**

Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen  
Stand August 2010

- 1 Allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie
  - 1.4 Gynäkologische Infektiologie
  - 1.4.4 Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale
- 

*Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGOG), Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektimmunologie in Gynäkologie und Geburtshilfe (AGII), Berufsverband der Frauenärzte (BVF), Deutsche Gesellschaft für Pathologie, Deutsche Gesellschaft für Urologie, Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche STD-Gesellschaft, Frauenselbsthilfe nach Krebs*

**Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale**

AWMF 015/027 (S2k)

**Inhaltsverzeichnis**

- 1 Zielsetzung
- 2 Ätiologie<sup>4</sup>
  - 2.1 Humane Papillomviren (HPV)
  - 2.2 Risikofaktoren
  - 2.3 Infektionsablauf
- 3 Primärprävention
  - 3.1 Information und Erziehung
  - 3.2 Verhütung
  - 3.3 Impfung
- 4 Sekundärprävention, Früherkennung und Diagnostik
  - 4.1 Vorsorgeuntersuchung nach den Krebsfrüherkennungsrichtlinien
  - 4.2 HPV Diagnostik
- 5 Symptomatik und Klinik
  - 5.1 Condylomata acuminata
    - 5.1.1 Erscheinungsformen
    - 5.1.2 Lokalisation
    - 5.1.3 Symptome
    - 5.1.4 Verlauf
    - 5.1.5 Komplikationen
  - 5.2 Intraepitheliale Neoplasien
    - 5.2.1 Erscheinungsformen und Lokalisation
    - 5.2.2 Verlauf
  - 5.3 Larynxpapillome bei Neugeborenen und Kleinkindern
- 6 Differentialdiagnose
  - 6.1 Differentialdiagnostik Vulva
  - 6.2 Differentialdiagnostik Vagina
  - 6.3 Differentialdiagnostik Zervix
- 7 Patientenaufklärung und Information

- 
- 8 Pathomorphologische Untersuchung
    - 8.1 Allgemeine Grundsätze
    - 8.2 Nomenklatur
      - 8.2.1 Condyloma acuminatum (Synonym: Feigwarze, spitze Kondylome)
      - 8.2.2 Intraepitheliale Neoplasie (IN; Synonym: Dysplasie)
        - 8.2.2.1 Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN 1-3)
        - 8.2.2.2 Vaginale intraepitheliale Neoplasie (VAIN)
        - 8.2.2.3 Zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN)
        - 8.2.2.4 Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN)
      - 8.2.3 Intraepitheliale Neoplasien des endozervikalen Zylinderepithels
      - 8.2.4 Plattenepithelpapillome des Larynx bei Neugeborenen und Kleinkindern (Synonym: Rezidivierende respiratorische Papillomatose, laryngeale Papillomatose, juvenile Papillomatose)
    - 8.3 Pathologisch-anatomische Aufarbeitung
    - 8.4 Ergänzende histomorphologische Untersuchungen
    - 8.5 Angaben für den Kliniker
  - 9 Operative Therapie
    - 9.1 Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)
    - 9.2 Schlingenkonisation (LEEP / LLETZ)
    - 9.3 Messerkonisation
    - 9.4 Abrasio
    - 9.5 Hysterektomie
    - 9.6 VIN und VAIN
      - 9.6.1 Operative Therapie der VIN
      - 9.6.2 Operative Therapie bei der VAIN
    - 9.7 Condylomata acuminata
  - 10 Medikamentöse/konservative Therapie
    - 10.1 Condylomata acuminata bzw. anogenitale Warzen
      - 10.1.1 Selbsttherapie
        - 10.1.1.1 Podophyllotoxin-0,15%-Creme
        - 10.1.1.2 Imiquimod-5%-Creme
        - 10.1.1.3 Lokale adjuvante Interferon- $\beta$ -beta-Gel-Therapie nach Abtragung genitoanaler Warzen
        - 10.1.1.4 Kontraindikationen und Probleme der Selbsttherapie
      - 10.1.2 Ärztliche Therapie
        - 10.1.2.1 Trichloressigsäure (bis zu 85%)
        - 10.1.2.2 Fluorouracil-5%-Creme
        - 10.1.2.3 Kryotherapie
    - 10.2 Präinvasive Läsionen
      - 10.2.1 Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)
        - 10.2.1.1 Therapie mit rekombinantem humanem Interferon  $\gamma$  1b
        - 10.2.1.2 Vitamin A
        - 10.2.1.3 Cyclooxygenase-2-Inhibitoren
        - 10.2.1.4 Leukozytenultrafiltrat 5 E. i.m.
        - 10.2.1.5 Folsäure, Riboflavin, Thiamin und Vitamin B12
      - 10.2.2 Vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN)
  - 11 Diagnostik und Behandlung in der Schwangerschaft

1.4.4 Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale

---

- 11.1 Larynxpapillomatose (Juvenile Larynxpapillomatose) und Transmission
- 11.2 Behandlung von HPV-Infektionen des weiblichen Genitaltrakts (Condylomata acuminata) in der Schwangerschaft
- 11.3 Behandlung von präinvasiven Läsionen in der Schwangerschaft
- 12 Immunsuppression
  - 12.1 Transplantation
  - 12.2 HIV-Infektion
- 13 Prophylaxe beim Partner
- 14 Nachsorge
  - 14.1 Zervix
    - 14.1.1 Präinvasive Läsionen der Portio uteri
    - 14.1.2 Freie Schnittränder
    - 14.1.3 Befallene Schnittränder
    - 14.1.4 Negative Histopathologie (Konisat)
  - 14.2 Präinvasive Läsionen der Vulva und Vagina
- 15 Informationen für Patientinnen und Angehörige
  - 15.1 Zu medizinischen Fragen
  - 15.2 Zu Fragen der psychosozialen Begleitung und Beratung von Betroffenen für Betroffene und Angehörige
- 16 Literaturverzeichnis
- 17 Anhang
  - 17.1 Methodenreport
    - 17.1.1 Verfahren zur Konsensbildung
      - 17.1.1.1 Einführung
      - 17.1.1.2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe
    - 17.1.2 Konsensusverfahren
      - 17.1.2.1 Vorbereitung
      - 17.1.2.2 Nominaler Gruppenprozess
      - 17.1.2.3 Abschließende Konsentierung der Leitlinie durch die Leitliniengruppe
  - 17.2 Evidenz
  - 17.3 Publikation
  - 17.4 Redaktionelle Unabhängigkeit
  - 17.5 Aktualisierungsverfahren
  - 17.6 Literaturverzeichnis Anhang
  - 17.7 Anhang: Mitglieder der Arbeitsgruppe der S 1-Leitlinie (2001)
  - 17.8 Akkreditierung
  - 17.9 Erstellungsdatum
- 18 Autoren

## Zielsetzung

Eine Vielzahl von experimentellen und epidemiologischen Studien, die in den frühen 80er-Jahren in Deutschland begonnen wurden, hat gezeigt, dass bestimmte Papillomvirus-Typen des Menschen (HPV) für die Entstehung von Genitalwarzen (*Condylomata acuminata*) und für Gebärmutterhalskrebs verantwortlich sind. Die sogenannten High-risk- beziehungsweise Low-risk-Papillomvirus-Typen verursachen mehr als 99% der Zervixkarzinome und mehr als 90% der Fälle von *Condylomata acuminata*. Außerdem sind High-risk-HPV-Typen auch für die Entstehung von mehr als 50% der seltener auftretenden malignen Penis-, Vulva und Analkarzinome sowie für bis zu 20% der Karzinome im Hals und Rachenbereich verantwortlich. Während die Zahl der Fälle von Gebärmutterhalskrebs gut dokumentiert ist (in Deutschland 7000 pro Jahr), wird die Inzidenz der häufig therapieresistenten *Condylomata acuminata* auf jährlich 40 000 bis 50 000 Fälle geschätzt [1].

Anogenitale HP-Viren werden hauptsächlich durch Sexualkontakt übertragen [2] und sind der häufigste sexuell übertragene Mikroorganismus. Bei sexuell aktiven Jugendlichen und jungen Frauen wird HPV sehr häufig nachgewiesen, obwohl meist weder klinische Zeichen noch Symptome einer Infektion vorhanden sind. Die Immunität gegen HPV ist typenspezifisch, so dass die Infektion mit verschiedenen HPV-Typen nacheinander oder gleichzeitig möglich ist, was auch in der Praxis häufig gefunden wird. Bei den meisten Frauen bleiben Infektionen mit HPV asymptomatisch und heilen spontan aus. Dagegen stellt die Persistenz von HPV über viele Jahre bzw. die Unfähigkeit des Immunsystems, die Infektion auszuheilen, den Risikofaktor für die Entstehung invasiver Läsionen dar.

Die vorliegende S2-Leitlinie ist eine Überarbeitung und Weiterentwicklung der bisher vorhandenen S1-Leitlinie „Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion des weiblichen Genitale“. Die Überarbeitung wurde auch vor dem Hintergrund zweier neuer Impfstoffe gegen die HPV-Typen 16,18, 6 und 11 bzw. 16 und 18 notwendig. Damit ist erstmals eine primäre Prävention einer malignen Erkrankung durch Vakzination möglich. Die Leitlinie richtet sich an Frauenärzte, Kinder- und Jugendärzte, Hautärzte, Pathologen, Internisten und Hausärzte. Sie hat die Regelung der Prävention der HPV-Infektion bei jungen Mädchen und Frauen sowie die Standardisierung der Diagnostik und Therapie einer bestehenden Infektion und HPV-induzierter Erkrankungen des unteren Genitaltrakts auf S2-Niveau zum Ziel.

## Ätiologie

### Humane Papillomviren (HPV)

Von den mehr als 100 bekannten Genotypen der HPV-Familie können über 30 Typen zu Infektionen im Genitalbereich führen. HPV infiziert ausschliesslich Epithelzellen, ist aber nicht nur epitheliotrop, sondern zeigt auch einen hohen Gewebetropismus mit Anpassung der Virusgenexpression und der Virusreplikation an Plattenepithelien [3].

Sichtbare genitoanale Warzen werden in der Regel durch die HPV-Typen 6 oder 11, die Low-risk-Typen, hervorgerufen. In Vorstadien des Zervixkarzinoms (CIN 1-3; CIN=cervical intraepithelial neoplasia) finden sich die High-risk-HPV-Typen 16, 18, 31, 33 und 35 und weitere [4, 5]. Bei 99,7% aller invasiven Zervixkarzinome aus 22 Ländern konnte HPV-DNA nachgewiesen werden [6], ebenso wie in invasiven Karzinomen des äußeren Genitale und des Anus, allerdings in geringeren Prozentzahlen (**Tabelle 1** [7]). Bei einer Studie in Deutschland fanden Klug et al [8] bei 90 bzw. 88,2 bzw. 94,7% der Frauen mit CIN 2 bzw. 3 bzw. CIS (CIS=Carcinoma in situ) karzinogene HPV-Typen. Mit Abstand am häufigsten wurde hier HPV 16 gefunden.

Es ist bekannt, dass HPV eine Rolle in der Entstehung von anogenitalen Neoplasien spielt, aber detaillierte Untersuchungen bezüglich der Rolle von humanen Papillomviren bei der Entstehung von vulvären und analen intraepithelialen Neoplasien (VIN und AIN) sind bisher nicht durchgeführt worden [9-12]. Trotzdem finden sich Anzeichen, dass die Häufigkeit HPV-assoziiertes VIN und Karzinome in den letzten Jahren insbesondere bei jungen Frauen angestiegen ist, so dass sich die Inzidenzen verdoppelt haben [13]. Warzenartige, basaloide und multifokal vorkommende VIN bei jungen Frauen sind in der Regel mit HPV assoziiert, während solitäre differenzierte und unifokal vorkommende VIN bei älteren Frauen HPV-negativ sind [14]. Weitere HPV-6- und HPV-1-assoziierte Erkrankungen im Bereich der Vulva sind Condylomata acuminata, welche meistens multifokal auftreten, kein Malignitätsrisiko aufweisen und vor allem junge Frauen betreffen, wobei für Deutschland keine aktuellen Daten vorliegen [15].

**Tabelle 1: Papillomvirustypen, die an verschiedenen humanen Tumoren beteiligt sind [16].**

Tumorlokalisation	beteiligter Papillomvirustyp	Prozentsatz der HPV-positiven Fälle
Zervix	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 (26, 68, 73, 82)	>95
Vulva	Basal	16, 18
	Warzig	16, 18
	Keratinisierend	16
Vagina	16, 18	>50
Anus	16, 18	>70
Mundhöhle und Mandeln	16, 18, 33	<20
Nagelbett	16	~75

HPV ist eine häufige, sexuell übertragbare Infektion. Das Risiko einer Infektion mit HPV steigt mit der Anzahl der Geschlechtspartner [4]. Kondome stellen keinen sicheren Schutz vor der Übertragung von HPV dar [17].

Außer durch Geschlechtsverkehr ist eine Übertragung durch Schmierinfektionen, durch Körperkontakt bei gemeinsamem Baden und möglicherweise auch durch kontaminierte Gegenstände möglich. Die Übertragung der HPV-Infektion unter der Geburt von der Mutter auf das Neugeborene kann einerseits zu genitoanalen Warzen, andererseits (sehr selten) auch zu Larynxpapillomen führen. Die Infektion des Neugeborenen scheint sowohl von sichtbaren als auch von sogenannten subklinischen HPV-Infektionen des mütterlichen Genitale ausgehen zu können (Leitlinien der Deutschen STD-Gesellschaft; siehe AWMF-Leitlinienregister unter [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de)).

Die persistente Infektion mit einem oder mehreren High-risk-Typen ist die notwendige Voraussetzung für die Entstehung eines Zervixkarzinoms. Invasive Karzinome an anderen Lokalisationen (Vulva, Vagina, Anus) sind in geringeren Anteilen mit HPV assoziiert [7, 18].

Kofaktoren, die das Risiko von HPV-positiven Frauen beeinflussen, ein invasives Karzinom zu entwickeln, sind [16, 19].

- lang dauernde Einnahme von oralen Kontrazeptiva (fünf oder mehr Jahre [20]),
- Rauchen,
- hohe Parität,
- Immunsuppression,
- HIV-Infektion,
- andere genitale Infektionen (Chlamydien, Herpes).
- 

Die Zirkumzision des Mannes wurde als protektiver Faktor identifiziert.

#### Infektionsablauf

Bei der HPV-Infektion handelt es sich um eine örtlich begrenzte Infektion, die nicht mit einer Virämie einhergeht. Die Infektion verläuft überwiegend unbemerkt und ohne klinische Symptomatik.

Der Häufigkeitsgipfel für nachweisbare HPV-Infektionen liegt bei einem Alter zwischen 20 und 25 Jahren. Die kumulative Inzidenz, ermittelt durch HPV-DNA-Nachweis, beträgt bei jungen Frauen, wenn sie nach ihrem sexuellen Debüt über einen Zeitraum von mehreren Jahren beobachtet werden, bis zu 50% (in Abhängigkeit vom Sexualverhalten) [21]. Die Prävalenz nachweisbarer HPV-Infektionen nimmt mit zunehmendem Alter ab. Bei 60-80% der HPV-Infizierten ist nach einem Zeitraum von ca. zwölf Monaten molekularbiologisch HPV nicht mehr nachweisbar. Nur bei 20-40% wird Persistenz oder Progredienz beobachtet. Von den HR-HPV-positiven Frauen entwickeln 5-40% zytologische Auffälligkeiten [21]. Besteht eine HPV-Infektion im unteren Genitaltrakt über mehrere Jahre fort, kann sich eine Krebsvorstufe (Dysplasie, intraepitheliale Neoplasie) entwickeln. Allerdings führen selbst unter ungünstigen Bedingungen (Cofaktoren, keine Sekundärprävention) nur wenige der persistierenden HR-HPV-Infektionen nach

einem Intervall von mindestens sieben Jahren zum Karzinom. Meist dauert diese Entwicklung sehr viel länger.

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).

## **Primärprävention**

### Information und Erziehung

Zielgruppe einer Primärprävention sind besonders Jugendliche, die auf ihre Fragen zu ihrer sexuellen Entwicklung und möglichen Problemen einschließlich Kontrazeption Antworten suchen und sachkundige Ansprechpartner benötigen: Bevorzugt sind dies Eltern, Schule, Ärzte, Medien.

Kompetente Informanten und Ansprechpartner für alle sind Ärzte, bevorzugt Frauenärzte, Kinder- und Jugendärzte und Hausärzte.

Ärzte haben die Aufgabe, als Multiplikatoren zu wirken

- für Eltern: Beratung über Prävention von HPV bei ihren Kindern: Impfempfehlung!
- für die Schule: Sexuaufklärung und Schulung von Pädagogen.
- für die Medien: Kompetente Beratung z.B. für Jugendzeitschriften, jugendorientierte Internetadressen u. ä.

Voraussetzungen für den Erfolg sind die erworbene Sachkompetenz und die Kooperation der verschiedenen Fachgruppen. Die Ärzte müssen Probleme der sexuell übertragbaren Erkrankungen (STD) und damit auch von HPV-Infektionen den Jugendlichen gegenüber aktiv ansprechen und altersgemäß vermitteln können.

### Verhütung

Die konsequente Verwendung von Kondomen vermindert das Übertragungsrisiko einer zervikalen und vulvovaginalen HPV-Infektion zwischen Mann und Frau, stellt aber keinen absoluten Schutz dar [22]. Die spontane Regressionsrate bestehender CIN 1/2 und HPV-Infektionen ist bei Kondomnutzern höher [23]. Darüber hinaus empfiehlt sich die Kondomanwendung zum Schutz vor anderen Geschlechtskrankheiten. Sicherem Schutz vor einer HPV-Infektion bietet nur Abstinenz bzw. Monogamie beider Partner ab dem ersten Sexualkontakt.

### Impfung

Eine S3-Leitlinie zum Thema „Empfehlung zur Anwendung der prophylaktischen HPV-Impfung“ wird zur Zeit unter Federführung der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e. V. erarbeitet (siehe AWMF – Leitlinienregister; [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de)). Sie richtet sich an alle Ärzte, die Impfprävention durchführen.

Trotz einer deutlichen Verringerung der Inzidenz des Zervixkarzinoms 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 [24]. Da das HPV streng humanspezifisch ist, wäre grundsätzlich sogar die Eliminierung des Zervixkarzinoms durch ein prophylaktisches Impfprogramm ein langfristig erreichbares Ziel. Elbasha et al. [25] konnten anhand eines dynamischen Modells in den USA den starken Rückgang in der Inzidenz des Zervixkarzinoms (CC), von Krebsvorstufen (CIN) und Genitalwarzen zeigen.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass ca. 70% der Zervixkarzinome von 2 Typen – HPV 16 und 18 – verursacht werden [26]. Dies ließ 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 [27].

Mittlerweile werden gegen alle vier genannten HPV-Typen (6, 11, 16, 18) prophylaktische Impfstoffe hergestellt. HPV-Impfstoffe sind aus so genannten Virusähnlichen Partikeln (VLPs = virus like particles) zusammengesetzt. Dabei handelt es sich um synthetische, leere Viruskapside, die keinerlei HPV-DNA enthalten und daher auch keinerlei onkogene bzw. infektiöse Eigenschaften aufweisen.

Ein tetravalenter Impfstoff zur Prophylaxe von Infektionen mit HPV 6, 11, 16 und 18 (Gardasil®) und ein zweiter, bivalenter Impfstoff gegen die HPV-Typen 16 und 18 (Cervarix®) sind in Deutschland zugelassen.

Studien für den tetravalenten Impfstoff zeigten eine 98 %ige Wirksamkeit bei HPV 6, 11, 16 und 18-negativen Probanden hinsichtlich von HPV-6-, -11-, -16- und -18-assoziierten Genitalwarzen, vulvären bzw. vaginalen intraepithelialen Neoplasien Grad 2/3 (VIN 2/3, VAIN 2/3), zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN 2/3) und dem Adenocarcinoma in situ (AIS) [28, 29].

Entsprechend zeigten Studien für den bivalenten Impfstoff eine 91,6%ige Wirksamkeit gegen inzidente Infektionen und eine 100%ige Wirksamkeit gegen persistente Infektionen mit HPV 16/18 [30] bzw. eine 90,4%ige Wirksamkeit gegen HPV 16 und 18 assoziierte CIN 2/3 [31].

Am 08.Juli 2006 hat die amerikanische Zulassungsbehörde FDA (Federal Drug Administration) dem tetravalenten HPV-Impfstoff die Zulassung für die USA erteilt, am 20. September 2007 erfolgte die europäische Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency). In den USA ist der Impfstoff bis zu einer oberen Altersgrenze von 26 Jahren zugelassen. Die europäische Zulassung sieht die Immunisierung von Kindern und Jugendlichen im Alter von neun bis 15 Jahren sowie von Jugendlichen ab 16 Jahren und Frauen ohne Altersbegrenzung vor. Gesundheitsökonomische Berechnungen zeigen die Kosteneffektivität der HPV-Impfung unter Beibehaltung des Screenings.

Am 24. September 2007 hat die Europäische Kommission auch dem bivalenten HPV-Impfstoff die Zulassung für Europa erteilt. Ein Antrag auf Zulassung bei der

amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Federal Drug Administration) liegt seit März 2007 vor. Die europäische Zulassung sieht die Immunisierung von Kindern ab einem Alter von zehn Jahren, von Jugendlichen und vor.

Am 23. März 2007 hat die Ständige Impfkommission des Robert-Koch-Institutes (STIKO) eine Empfehlung zur generellen HPV-Impfung aller Mädchen von zwölf bis 17 Jahren veröffentlicht [32]. Die Impfung mit drei Dosen sollte vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein. Virginität ist aber nicht die Voraussetzung für die Impfung. Die STIKO weist auf die Möglichkeit hin, auch außerhalb dieses Altersbereiches die Impfung anzubieten. Bereits Infizierte profitieren von der Impfung wahrscheinlich nicht. Allerdings scheinen Frauen, die vor der Impfung nur entweder mit HPV 6, 11, 16 oder mit HPV 18 infiziert wurden, von einem Impfschutz vor den jeweils anderen HPV-Typen zu profitieren [29]. Gegenwärtig ist eine HPV-Testung zur Impfindikation nicht sinnvoll, da hierfür u.a. keine ausreichend validierten Verfahren zur Verfügung stehen. Aufgrund der hohen HPV-Prävalenz nach Kohabitarche wirkt ein Impfschutz, der erst nach diesem Zeitpunkt aufgebaut wird, schlechter als davor.

Zur Therapie bereits bestehender Läsionen ist bislang noch kein Impfstoff verfügbar. Z. Zt. befinden sich therapeutische Impfstoffe in einer frühen Phase der klinischen Erprobung, welche das Immunsystem zur Abstoßung HPV-positiver Zellen anregen sollen.

### **Sekundärprävention, Früherkennung und Diagnostik**

#### Vorsorgeuntersuchung nach den Krebsfrüherkennungsrichtlinien

In der gesetzlichen Krankenversicherung haben Frauen ab dem Alter von 20 Jahren einen Anspruch auf Früherkennungsuntersuchung von Krebserkrankungen des Genitals. Gemäß den Richtlinien umfasst diese Untersuchung u.a. die Entnahme von Untersuchungsmaterial von der Portiooberfläche und aus dem Zervixkanal (ggf. unter kolposkopischer Sicht) sowie die Fixierung des Untersuchungsmaterials für die zytologische Untersuchung (gemäß §25 Abs. 2 SGB V haben Frauen höchstens einmal jährlich den Anspruch auf diese Untersuchung). Die Qualität des Abstrichs sollte vom zytologischen Labor (u.a. durch Angabe des Vor- bzw. Nichtvorhandenseins von Komponenten der Transformationszone) bewertet werden.

Die Vorsorgeuntersuchung sollte drei Jahre nach Aufnahme vaginalen Geschlechtsverkehrs beginnen, spätestens jedoch mit dem 20. Lebensjahr (33). In anderen Ländern sind unterschiedliche zytologische Untersuchungsintervalle möglich. Da in Deutschland in der Vorsorge nach den Krebsfrüherkennungsrichtlinien zur Zeit keine HPV-Testung vorgesehen ist, sollte eine jährliche zytologische Testung beibehalten werden.

Eine Screeninguntersuchung **nach Hysterektomie** (HE) ist in der Regel nicht mehr sinnvoll [33, 34]. Ausnahmen sind:

- suprazervikale Hysterektomie,

- Hysterektomie wegen oder bei einer CIN oder eines Karzinoms. Hier sollte die Abstrichuntersuchung erst nach drei unauffälligen Abstrichen (zumindest einer davon auch mit negativem HPV-HR-Test) eingestellt werden.
- Frauen, welche in der Vergangenheit eine Behandlung wegen einer CIN hatten, bei denen eine zytologische Auffälligkeit bestand, die einen positiven HPV-HR-Test hatten oder deren Anamnese bezüglich der genannten Aspekte unklar ist. Hier sollte ebenfalls auf eine weitere Abstrichuntersuchung erst nach drei unauffälligen Abstrichen (zumindest einer davon auch mit negativem HPV-HR-Test) verzichtet werden.

- 

Bei Frauen mit **Immunsuppression** sollte eine Vorsorgeuntersuchung der Zervix zweimal jährlich erfolgen (alle zwei Jahre zusätzlich mit HPV-HR-Test) [35]. Eine großzügige Abklärung von Auffälligkeiten durch Differentialkolposkopie ist indiziert.

Alternativ zur konventionellen Zytologie kann der Vorsorgeabstrich an der Zervix mit einem Verfahren der qualitätskontrollierten **Dünnschichtzytologie** durchgeführt werden [36, 37]. Bisher sind zwei Verfahren der Dünnschichtzytologie für einen solchen Einsatz hinreichend validiert [38]. Es besteht die Möglichkeit, weitere molekulare und immunzytochemische Analysen direkt aus dem Probengefäß der Zytologie durchzuführen (z. B. HPV-Reflextest).

**Computerassistenz** ermöglicht bei konventionellen wie Dünnschicht-Abstrichen mit zumindest gleicher Sensitivität und Spezifität wie bei manueller Auswertung eine Standardisierung der Bewertung bei höherer Tagesleistung des Laborpersonals [39, 40].

Der Einsatz der **Kolposkopie** bei der primären Vorsorgeuntersuchung zur Steuerung der Abstrichentnahme ist wegen der daraus resultierenden Verbesserung der Qualität des zytologischen Abstrichs sinnvoll. Die Erhebung eines kolposkopischen *Befundes* führt in der primären Früherkennung zu keiner signifikanten Verbesserung der Sensitivität oder Spezifität der Vorsorge [41, 42].

Die **Differentialkolposkopie** mit Biopsie (und **nicht** die Konisation) ist das Goldstandardverfahren zur minimal invasiven histologischen Abklärung von Auffälligkeiten bei der primären Vorsorgeuntersuchung und zur Therapieplanung bei histologisch gesicherten Neoplasien.

Für weiterführende Informationen in Bezug auf das diagnostische Vorgehen bei Condylomata acuminata siehe auch die Leitlinie „Condylomata acuminata und HPV assoziierte Krankheitsbilder“ der Deutschen STD-Gesellschaft im AWMF-Leitlinienregister unter [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de).

### HPV Diagnostik

Ein **HPV-Test** bei unauffälliger Zytologie ist als Ergänzung des zytologischen **Primärscreenings ab dem 30. Lebensjahr** sinnvoll [33, 43, 44]. Der HPV-Nachweis mittels HC2 oder PCR detektiert hochgradige Präkanzerosen und inva-

sive Karzinome mit signifikant höherer Sensitivität, aber schlechterer Spezifität als der zytologische Abstrich. Hierbei ist in der Regel die Spezifität des HC2-Tests bei mindestens gleicher Sensitivität höher als jene der PCR. Die Spezifität des HPV-Tests nimmt mit dem Lebensalter zu. Vor dem 30. Lebensjahr ist durch die hohe Anzahl transienter HPV-Infektionen die Spezifität so gering, dass hier ein Einsatz der HPV-Testung im Primärscreening nicht zu empfehlen ist.

Folgende Indikationen für den **HPV-DNA-Nachweis** bei der Diagnostik auffälliger Abstriche sind validiert (**Tabelle 2**):

- HC2-HR-Nachweis bei minimalen zytologischen Auffälligkeiten (Pap IIw) oder erstmaligem Pap IIID oder Pap III ohne Verdacht auf eine höhergradige glanduläre Atypie. Bei Nachweis von HC2-HR-Positivität sollte eine weitere Abklärung mittels Differentialkolposkopie erfolgen. Falls dies nicht möglich ist, engmaschigere zytologische Kontrolle. Bei HC2-HR-Negativität sollten entsprechend die Kontrollintervalle länger gefasst sein [45].
- HC2-HR-Nachweis oder PCR nach invasiver Therapie. Bei negativem HPV-Test sechs Monate oder mehr nach der Therapie sind neoplastische Residuen mit hoher Sicherheit ausgeschlossen. Eine Kontrolle von Zytologie und HPV-Test nach zwölf Monaten ist ausreichend. Bei erneut negativen Befunden wird die Patientin in die Routinevorsorge überführt [46]
- Der Nachweis von HPV-16 oder -18 mittels HC2-Test oder PCR identifiziert Frauen mit erhöhtem Risiko für eine Progression zu CIN3 [47].

Es ist wesentlich, bei Einsatz einer HPV-Testung die hohe Remissionsrate von HPV-HR-Infektionen, aber auch von HPV-HR-positiven CIN 1 und 2 bei Frauen unter 25 Jahren zu kennen (→ abwartendes Procedere).

Weitere Indikationen für einen HPV-Nachweis in der Sekundärdiagnostik sind

- kolposkopische Auffälligkeit (z. B. blutende Ektopie, essigweiße Areale),
- nicht einstellbare Portio oder nicht sondierbarer Zervikalkanal.

Empfehlung zum p16-Nachweis:

- Der immunhistochemische Nachweis von p16INK4a dient der Erkennung intraepithelialer Neoplasien. Der Einsatz der Methode wird für die Histopathologie zur Klärung von Zweifelsfällen empfohlen.
- In der Immunzytochemie weist der p16-Nachweis auf das Vorliegen höhergradiger Neoplasien hin, der Stellenwert der Methode bei der Triage ist bisher aber noch nicht eindeutig geklärt.

Zusammenfassend ergeben sich mögliche Abweichungen von der bisherigen Früherkennungsuntersuchung:

- HPV-Test (HC2) plus konventionelle Zytologie mit einem verlängerten Intervall für Frauen ab dem 30. Lebensjahr (Intervall zwei bis fünf Jahre);
- HPV-Test (HC2) plus Flüssigzytologie mit einem verlängerten Intervall für Frauen ab dem 30. Lebensjahr (Intervall zwei bis fünf Jahre);

- Flüssigzytologie statt konventioneller Zytologie ab 20. Lebensjahr mit zweijährigem Intervall;
- Computerassistenz in der Zytologie.

Auch bei Verlängerung des Intervalls des Vorsorgeabstrichs an der Zervix bleibt das Intervall der sonstigen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung unverändert und die **jährliche Teilnahme** daran dringend empfohlen (dies erscheint besonders wesentlich vor dem Hintergrund der zunehmenden Anwendung der HPV-Impfung).

Die größte Verbesserung in der Effizienz der Krebsvorsorge an der Zervix würde durch eine **Steigerung der Teilnehmerate** erzielt. Daher sollte jede Möglichkeit zur Steigerung der Teilnehmeraten an der Früherkennung genutzt werden.

**Tabelle 2: Empfehlungen zur weiteren Diagnostik abhängig vom zytologischen und vom HPV-Befund.**

Zytologischer Befund	HPV-Befund	Zytologische Kontrolle	Weitere Diagnostik
<b>Pap I / II</b>	HR-negativ	Routineintervall	-----
	HR-positiv	12 Monate	Gleichzeitig HPV-Kontrolle. Falls wieder HR-positiv oder zytologisch auffällig: Dysplasiesprechstunde*
<b>Pap II W</b>	HR-negativ	12 Monate	+ erneute HPV-Testung
	HR-positiv	6 Monate	Gleichzeitig HPV-Kontrolle. Falls wieder HR-positiv oder zytologisch auffällig: Dysplasiesprechstunde*
<b>Pap III** / III D erstmalig</b>	HR-negativ	6 Monate	+ erneute HPV-Testung
	HR-positiv	3 - 6 Monate	Falls erneut HPV-HR-positiv: Dysplasiesprechstunde*.
<b>Pap III** / III D wiederholt</b>	HR-negativ	6 Monate	+ erneute HPV-Testung. In jedem Fall Dysplasiesprechstunde* nach 12 Monaten
	HR-positiv	-----	Dysplasiesprechstunde*
<b>Pap IV a und höher</b>	unabhängig	-----	Dysplasiesprechstunde*

\* Dysplasiesprechstunde = Differentialkolposkopie mit Biopsie eventueller Herdbefunde.

\*\* Bei Pap III mit dringendem V. a. höhergradige Atypie in jedem Fall rasche diagnostische Abklärung.

### Symptomatik und Klinik

Im Bereich der Gynäkologie und Geburtshilfe finden wir folgende Krankheitsbilder:

- Condylomata acuminata,
- intraepitheliale Neoplasien.

Sehr selten bei Kleinkindern:

- Larynxpapillome

### Condylomata acuminata

Condylomata acuminata sind die häufigsten benignen Tumoren des äußeren Genitoanalbereiches. Sie werden durch humane Papillomviren aus der Low-risk-Gruppe (HPV 6, 11 u.a.) hervorgerufen und gehören zu den genitoanalen Warzen, die multizentrisch, multifokal und multiform auftreten können [48].

Für zusätzliche Informationen siehe auch die Leitlinie „Condylomata acuminata und HPV assoziierte Krankheitsbilder“ der Deutschen STD Gesellschaft im AWMF – Leitlinienregister unter [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de).

### *Erscheinungsformen*

Folgende Erscheinungsformen werden unterschieden:

- Condylomata acuminata,
- Condylomata gigantea,
- keratotische Genitalwarzen,
- papulöse, warzenähnliche Effloreszenzen,
- Condylomata plana im Vulva-, Vaginal-, und Portio- sowie im Analbereich.

### *Lokalisation*

Genitalwarzen neigen zur Dissemination und zur Multifokalität, wobei hauptsächlich die Genitalregion, die perianale Haut, die Perinealregion, seltener die Inguinal- und Pubesregion befallen werden.

Gelegentlich werden auch extragenitale Regionen (Mamille, Mundschleimhaut, Larynx) mit genitalen HPV infiziert mit der Folge kondylomähnlicher Epithelveränderungen.

Harnröhrenkondylome können 10 bis 20% aller genitalen HPV-Effloreszenzen ausmachen und sind häufig mit Kondylomen am äußeren Genitale vergesellschaftet [49].

Warzen des Analkanals liegen bei ca. jeder fünften Frau mit bestehenden Condylomata acuminata der Vulva vor. Beide Geschlechter weisen nur extrem selten Condylomata acuminata proximal der Linea dentata auf. Meist liegt hier eine ausgeprägte Immundefizienz zu Grunde.

### *Symptome*

Es handelt sich um stecknadelkopfgroße, bis mehrere Zentimeter große Papeln rötlicher, grau-bräunlicher oder weißlicher Farbe. Condylomata acuminata treten meistens in Vielzahl auf, neigen zur Beetbildung und können gelegentlich riesenhafte Tumorkonglomerate ausbilden (Condylomata gigantea).

Genitalwarzen können asymptomatisch sein. Eine Verwechslung mit anderen harmlosen Erkrankungen wie z.B. Marisken, Fibromen, aber auch Hämorrhoiden ist möglich. Bei etwa 1% aller Frauen finden sich Kondylome [50].

Condylomata acuminata 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. Eine Untersuchung des Sexualpartners ist anzuraten.

Mögliche Begleitsymptome sind Juckreiz, Brennen, (Kontakt-)Blutungen und Fluor. Psychische und psychosoziale Reaktionen sind häufig. Sie können einen entscheidenden Einfluss auf das Sexualleben haben und zu Angst, Schuldgefühlen und Störungen im Selbstbewußtsein führen. Weiterhin können Genitalwarzen bei den Patienten Sorgen um die Fertilität und Krebsangst - auch bezüglich des Sexualpartners - sowie Störungen der Partnerbeziehung auslösen.

Häufig können Warzen mit subklinischen Läsionen und benigne Warzen mit intraepithelialen Neoplasien koexistieren [48].

#### *Verlauf*

Genitalwarzen können über Monate und Jahre persistieren. Spontanremissionen sind wissenschaftlich derzeit unzureichend belegt und scheinen eher bei subklinischen Läsionen aufzutreten [49]. Spontanremissionen nach Schwangerschaft und Absetzen immunsuppressiver Therapie weisen auf die besondere Bedeutung des zellulären Immunsystems bei der Kontrolle der HPV-Infektion hin.

#### *Komplikationen*

Seltene Komplikationen bei schwangeren Frauen sind die Verlegung der Geburtswege durch Condylomata gigantea und die Larynxpapillomatose bei Neugeborenen und Kleinkindern (s.u.). Diese Tumoren enthalten die gleichen Virustypen HPV 6 und HPV 11 wie die klassischen Condylomata acuminata.

Riesenkondylome werden auch bei immunsupprimierten Patienten beobachtet. Hier muss besonders ein verruköses Karzinom ausgeschlossen werden [51].

Sehr selten entwickeln sich genitale Karzinome und Analkarzinome auf dem Boden lange bestehender Condylomata acuminata. Klinisch und histopathologisch handelt es sich hierbei um Buschke-Löwenstein-Tumore, verruköse Karzinome oder aber um so genannte warzige Karzinome, die häufiger HPV16- als HPV6- oder HPV11-positiv sind [52].

### Intraepitheliale Neoplasien

Onkogene oder High-risk-HPV-DNA-Typen (z.B. HPV 16, 18 u.a.) können Läsionen verursachen, die die Histologie einer intraepithelialen Neoplasie (IN) aufweisen.

#### *Erscheinungsformen und Lokalisation*

Die Begriffe M. Bowen, E. Queyrat, Bowenoide Papulose der Vulva sind historische Begriffe, welche seit 20 Jahren unter VIN subsummiert (ISSVD) sind (Siehe auch Kapitel 0).

Intraepitheliale Neoplasien (IN) werden in drei Grade (Grad I – III) unterteilt (siehe auch Kapitel 0) und entsprechend der Lokalisation wie folgt unterschieden:

- Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) (→ hierzu ist eine S2-Leitlinie „Vulvakarzinom und seine Vorstufen“ in Vorbereitung; AWMF-Leitlinienregister unter [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de));
- VIN sind meist gering erhaben und multizentrisch. Nicht alle VIN sind mit HPV assoziiert.
- Vaginale intraepitheliale Neoplasie (VAIN) ( hierzu ist die Aktualisierung der S1-Leitlinie „Vaginalkarzinom“ in Vorbereitung; AWMF-Leitlinienregister unter [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de));
- Veränderungen im Bereich der Scheide sind selten, werden aber leicht übersehen und sind nur durch kolposkopische Untersuchungen bei adäquater Östrogenisierung exakt lokalisierbar (Essigprobe, Schillersche Jodprobe zur Diagnostik hilfreich).
- Zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN);
- Veränderungen im Bereich der Portio sind nur durch kolposkopische Untersuchungen exakt lokalisierbar.
- Perianale intraepitheliale Neoplasie (PAIN).
- Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN).

#### *Verlauf*

Für das Zervixkarzinom gilt, dass 10 bis 40% der HPV-HR-Infektionen zu persistierenden Infektionen werden, aus denen sich wiederum in 10 bis 50% nach fünf bis 10 Jahren eine CIN3 entwickelt [33, 47]. Die Progressionsrate von der CIN3 zum invasiven Zervixkarzinom beträgt über 12% [53].

Am Zervixkarzinom erkranken häufiger jüngere Frauen; das mittlere Erkrankungsalter beträgt 50,4 Jahre und liegt damit ca. 19 Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter für alle Krebserkrankungen. Frauen unter 45 Jahren erkranken deutlich häufiger an einem Zervixkarzinom als an einer Krebserkrankung des Gebärmutterkörpers oder der Ovarien. Die VIN der prämenopausalen Frauen ist in einem Großteil der Fälle HPV-induziert. Vorherrschend ist der onkogene Typ HPV 16, dessen DNA in über 80% der VIN Läsionen nachgewiesen werden kann, gefolgt von HPV 33 mit ca. 10% [7, 54]. Die Progressionsrate von der VIN 3 zum invasiven Karzinom wurde in einem systematischen Übersichtsartikel auf 9% ge-

schätzt [55]. In einer anderen Arbeit wurde in 3,8% behandelter VIN 2 und 3 Fälle und in 10/10 (100%) der Fälle unbehandelter VIN 2 und 3 eine Progression zum invasiven Karzinom beobachtet [56].

### Larynxpapillome bei Neugeborenen und Kleinkindern

Die frühkindliche Larynxpapillomatose ist eine sehr seltene Erkrankung mit niedriger Mortalität, aber erheblicher Morbidität. Sie wird als gutartige epitheliale Neoplasie des Kehlkopfes bezeichnet (siehe auch Kapitel 0).

## **Differentialdiagnose**

### Differentialdiagnostik Vulva

Wichtige Differentialdiagnosen anogenitaler HPV-assoziiertes Condylomata acuminata, aber auch HPV-assoziiertes Präneoplasien und Neoplasien sind bei der Frau [27]

- benigne Tumoren: Fibrome, dermale Nävi und seborrhoische Warzen,
- heterotope Talgdrüsen,
- maligne Tumoren: Plattenepithelkarzinome, selten maligne Melanome und andere Tumoren (meist solitär),
- andere Infektionen: Lues Primär-(Ulceration) und Sekundäraffekt (Condylomata lata), Mollusca contagiosa, Candida-Infektionen, Herpes simplex I und II,
- Hymenalreste,
- Hyperkeratose,
- Hirsuties der Vulva (Micropapillomatosis labialis vulvae),
- Keratoangiome,
- Lichen sclerosus,
- sonstige Dermatosen.

Stets sind bei unklarem klinischem Bild und nach erfolgloser Lokalbehandlung - auch bei fehlender Symptomatik - eine Gewebeentnahme (Stanzbiopsie) oder falls möglich eine komplette Exzision und histologische Untersuchung notwendig.

### Differentialdiagnostik Vagina

Die häufigsten HPV-assoziierten Erkrankungen sind auch hier Condylomata acuminata. HPV-assoziierte intraepitheliale Neoplasien und invasive Karzinome der Vagina sind selten und gerade Präneoplasien symptomlos.

Im Gegensatz zu HPV-high-risk-assoziierten Präneoplasien finden sich bei Condylomata acuminata häufiger bakteriell bedingte Vaginitiden [57].

Differentialdiagnostisch müssen infektiöse Vaginalerkrankungen ausgeschlossen werden.

- Kolpitis plasmacellularis: klinisch der Trichomoniasis ähnlich; histologisch vermehrt Plasmazellen in der Subkutis; kein Erreger nachweisbar, somit eher Ausschlussdiagnose, spricht aber auf Clindamycin an; nicht selten mit anderen Kolpituden vergesellschaftet;

- atrophische Kolpitis: Kolpitis aufgrund von Östrogenmangel; erhebliche Rötung und Leukozytose, flohstichartige Veränderungen (Kolpitis follicularis), pH-Wert des Fluors > 6,0; petechiale Blutungen bei Berührung des Epithels; Überwiegen der Parabasalzellen bei der Nativmikroskopie; gute Heilbarkeit mit Östrogenen [58]
- Kolpitis erosiva: wenig blutiger Fluor, Erosionen und Epithelfetzen, keine Laktobazillen, Schleim, wenig Leukozyten; Therapie: Kortikosteroide vaginal
- Lichen planus/ruber: entzündliche, juckende, nicht-infektiöse Dermatose;
- Pemphigus vulgaris:

Auch hier ist bei persistierenden Läsionen nach Behandlung die gezielte Probeexzision zur histologischen Untersuchung notwendig.

#### *Differentialdiagnostik Zervix*

Differentialdiagnostisch kommen insbesondere bakterielle und virale entzündliche Erkrankungen vor, wie z.B. durch Herpes, Chlamydien etc. bedingt. Auch hier sollte die kolposkopische Untersuchung vorgenommen werden.

#### **Patientenaufklärung und Information**

Vor der eigentlichen Vorsorge sollten relevante Basisinformationen über Pap-/HPV-Test bereitgestellt werden (schriftlich oder mündlich).

Informationen, die im Patientengespräch bei auffälliger Zytologie und/ oder positivem HPV-Test vermittelt werden sollten, sind [59]:

- Natur/ Grund einer auffälligen Zytologie,
- Zusammenfassung des natürlichen Verlaufes der HPV-Infektion und assoziierter Zellveränderungen:
  - HPV-Typen (low risk / high-risk),
  - Infektionsweg,
  - Prävalenz,
  - Latenz,
  - Regression,
  - Auswirkungen auf Partner,
- Managementoptionen,
- Auswirkung auf Fertilität, Risiko eines Karzinoms.

Optimal ist die Vermittlung dieser Informationen durch Hilfsmaterialien (Brochüren, Skizzen, Videos, ausgewählte Internetadressen) mit anschließendem Gespräch [60-62].

Alle Informationen sollten

- einfach, relevant und verständlich,
- wertungsfrei und nicht-stigmatisierend (sexuell übertragbaren Erkrankungen),
- der Patientin angepasst (Alter, Risikoprofil, Bildungs-, Sprachniveau, kulturelles Umfeld)

präsentiert werden [63-68].

Vor der HPV-Impfung sollten neben Basisinformationen über HPV und Zervixkarzinom auch die Punkte Sicherheit, Effektivität, Nebenwirkungen, Grad und Dauer des Schutzes angesprochen werden [69].

## Pathomorphologische Untersuchung

### Allgemeine Grundsätze

Zusammen mit dem Untersuchungsmaterial sollten dem Pathologen folgende Informationen zur Verfügung gestellt werden:

- Allgemeine Patientendaten (Name, Geburtsdatum, Geschlecht),
- wesentliche anamnestische Angaben,
- Informationen über relevante Vorbefunde,
- klinische Informationen (u.a. makroskopischer, ggf. kolposkopischer und laryngoskopischer Aspekt),
- Informationen über Entnahmelokalisation (und ggf. räumliche Orientierung) und Art der Entnahme (z.B. Punch-Biopsie, Knipsbiopsie, Exzizat, Konisat, Messer- oder Schlingenabtragung etc.) des Untersuchungsmaterials,
- klinische Verdachtsdiagnose,
- sonstige Informationen (verantwortlicher Arzt, Tag der Entnahme, Telefonnummer für eventuellen Rückruf).

Das Untersuchungsmaterial ist vollständig an den Pathologen zu übersenden. Eine Teilung des Untersuchungsmaterials und eine teilweise Verwendung z.B. für Forschungszwecke sollte nur durch den Pathologen erfolgen.

## Nomenklatur

### Condyloma acuminatum (Synonym: Feigwarze, spitze Kondylome)

Gutartige, meist multifokale, papulöse oder papillomatöse HPV-induzierte Haut- bzw. Schleimhautneoplasie, gekennzeichnet durch Akanthose (oft auch Hyperkeratose und Parakeratose), parabasale Hyperplasie und Koilozytose. Die Reteleisten sind verlängert und verbreitert. Mitosen können auftreten. Der bindegewebige Grundstock enthält oft ein lymphoplasmazelluläres Entzündungsinfiltrat, ein Ödem und erweiterte dünnwandige Gefäße.

### **Differentialdiagnosen** zu Condylomata acuminata :

- **Condyloma planum** (deutsch: Flaches Kondylom): Flache, makroskopisch i.d.R. nicht erkennbare, oft durch *High-risk*-HPV-Typen induzierte Form der *C. acuminata* mit geringerer Akanthose, bei deutlicher Koilozytose.
- **Condyloma giganteum** (Synonym: Buschke-Löwenstein-Tumor, Riesenkondylom): Dieses entspricht i.d.R. einem hochdifferenzierten Plattenepithelkarzinom vom Typ eines *verrukösen Karzinoms*.
- **Plattenepithelpapillom/ (Mikro-)Papillomatose**: Papilläre plattenepitheliale Läsion ohne Koilozytose. Keine HPV-Assoziation.
- **Fibroepithelialer Polyp**: Polypoide plattenepitheliale Läsion ohne Akanthose und Koilozytose. Keine HPV-Assoziation. Typischerweise

Stroma mit sternförmigen Fibrozyten.

- **Intraepitheliale Neoplasie** (siehe 8.2.2.)

#### Intraepitheliale Neoplasie (IN; Synonym: Dysplasie)

Der Begriff der *intraepithelialen Neoplasie* (IN ehemals *Dysplasie*) wird konzeptionell für die Beschreibung von nicht-invasiven, präkanzerösen Epithelveränderungen verschiedener auch extragenitaler Organe verwendet, die mit einem erhöhten Krebsrisiko einhergehen. Gemeint sind histo- und zytomorphologisch fassbare Veränderungen, die im Rahmen einer atypisch gesteigerten Zellproliferation zu einer **Störung der normalen Epitheldifferenzierung** (d.h. fehlende Ausreifung des Plattenepithels) und zu **zellulären Atypien** (in Form von Hyperchromasie, Pleomorphie, Verschiebung der Kern-Plasma-Relation, atypische Mitosen) führen. Die IN des Plattenepithels des weiblichen Genitale wird in drei Stufen graduiert: IN 1 (leichte oder geringgradige Dysplasie), IN 2 (mittelschwere oder mäßiggradige Dysplasie) und IN 3 (schwere oder hochgradige Dysplasie) (WHO, [70]). Bei einer IN 1 des Plattenepithels (z.B. cervical intraepithelial neoplasia 1, CIN 1, s.u.) sind die Atypien auf das basale Epitheldrittel beschränkt, bei einer IN 2 auf das basale und das mittlere Drittel des Epithels. Bei einer IN 3 erfaßt die atypische Zellproliferation das oberflächliche Epitheldrittel. Unter die IN 3 wird auch das *Carcinoma in situ*, das durch eine komplette Aufhebung der normalen Epithelarchitektur charakterisiert ist, subsummiert, da eine Unterscheidung zur schweren Dysplasie nicht möglich ist. Per definitionem sind die *intraepithelialen Neoplasien* (IN) auf das Epithel beschränkt. Die Basalmembran ist intakt und es besteht dementsprechend kein Risiko für eine Metastasierung.

#### Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN 1-3)

Die VIN ist die intraepitheliale Neoplasie des Plattenepithels der Vulva und wird nach WHO in drei Schweregrade unterteilt (VIN 1-3 [71]). Begriffe wie *Morbus Bowen*, *bowenoide Papulose* und *Erythroplasie Queyrat* stellen historische Bezeichnungen für bestimmte klinische Erscheinungsformen der VIN (i.d.R. Grad 3) dar, sind morphologisch nicht zu unterscheiden und sollten daher vermieden werden. Morphologisch werden ein basaloider, ein kondylomatöser (englisch: *warty type*), ein gemischter und ein differenzierter Subtyp der VIN unterschieden. Lediglich die drei erstgenannten Formen zeigen eine starke Assoziation mit HPV. Die differenzierte VIN soll ohne Bezug zu HPV bevorzugt auf dem Boden eines Lichen sclerosus und/oder einer Plattenepithelhyperplasie entstehen. Aufgrund fehlender Evidenz für ein biologisches Kontinuum von VIN 1 zu VIN 2/3 einerseits und der fehlenden Bedeutung der VIN 1 als echte Präneoplasie andererseits, schlägt die *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* (ISSVD) vor, den Begriff VIN 1 zukünftig zu vermeiden [72]. Der Begriff VIN sollte demnach nur noch für die sogenannte *High grade* IN (VIN 2/3) verwendet werden und entsprechend der Ätiologie in eine VIN, usual type (deutsch: „üblicher Typ“; zusammengefasst sind basaloider, kondylomatöse und gemischte VIN 2 und 3) und eine VIN, differentiated type (deutsch: „differenzierter Typ“, VIN-Einteilung entsprechend der früheren differenzierten als VIN3) unterteilt werden [72].

Zu den intraepithelialen, allerdings nicht plattenepithelialen und auch nicht HPV-assoziierten Neoplasien der Vulva zählen auch der Morbus Paget und das Melanoma in situ.

Vaginale intraepitheliale Neoplasie (VAIN)

Die VAIN ist die intraepitheliale Neoplasie des Plattenepithels der Vagina, wird in drei Schweregrade unterteilt (VAIN 1-3) und unterscheidet sich morphologisch nicht von der CIN (s.u. [73]).

Zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN)

Die CIN ist die gewöhnlich HPV-assoziierte intraepitheliale Neoplasie des Plattenepithels der Cervix uteri und wird in drei Schweregrade unterteilt (CIN 1-3 [70]). In der im angloamerikanischen Sprachraum für die Zytologie favorisierten Bethesda-Klassifikation entspricht die CIN 1 der *low grade squamous intraepithelial lesion* (LSIL), unter welche auch die HPV-assoziierten flachen Kondylome subsummiert werden. Die CIN 2 und CIN 3 werden zur *high grade squamous intraepithelial lesion* (HSIL) zusammengefaßt [74] (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Vergleich zytologischer (Münchener, Bethesda) und histologischer (WHO) Nomenklaturen.**

Münchener Nomenklatur (Pap)		WHO-Nomenklatur; Zervikale intraepitheliale Neoplasie	Bethesda-System; Squamous intraepithelial lesion
<b>I</b>	normales Zellbild		
<b>II</b>	leichte entzündliche, degenerative oder metaplastische Veränderungen		
<b>III</b>	unklarer Befund: schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen, auffällige Drüsenzellen; eine Dysplasie, ein Carcinoma in situ oder (in seltenen Fällen) ein Malignom können nicht ausgeschlossen werden		ASC-US: atypische plattenepitheliale Zellen unbestimmter Signifikanz ASC-H: atypische plattenepitheliale Zellen, HSIL nicht auszuschließen
<b>IIID</b>	Leichte bzw. mäßige Dysplasie	CIN 1 geringgradige IN (leichte Dysplasie)	LSIL low-grade squamous intraepithelial lesion
		CIN 2 mäßiggradige IN (mäßige Dysplasie)	HSIL high-grade squamous intraepithelial lesion
<b>IVa</b>	schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ	CIN 3 hochgradige IN (schwere Dysplasie bzw. Carcinoma in situ)	
<b>IVb</b>	schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht auszuschließen		
<b>V</b>	invasives Karzinom		

**Differentialdiagnosen zur CIN**

- **Atrophie:** Abgeflachtes Epithel aus unreifen Basal- und Parabasalzellen. Keine nukleäre Pleomorphie, keine gesteigerte Mitoserate. Kein Verlust der Zell- und Kernpolarität.
- **Regeneratepithel:** Unreife basaloide Zellen in der unteren Epithelhälfte. Zumeist begleitende chronische Entzündung.
- **Unreife Plattenepithelmetaplasie:** Die gesamte Epithelbreite ist ersetzt durch unreife basaloide Zellen. Keine nukleäre Pleomorphie, keine atypische Mitosen. Das Kernchromatin ist fein und gleichmäßig verteilt. Die Zellpolarität ist erhalten. Muzinöses endozervikales Epithel kann an der Oberfläche erhalten sein.

### **Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN)**

Die AIN ist die intraepitheliale Neoplasie des Plattenepithels des Analkanals und wird in 3 Schweregrade unterteilt (AIN 1-3). Sie unterscheidet sich morphologisch nicht von der CIN (s.o.; [75]).

### **Intraepitheliale Neoplasien des endozervikalen Zylinderepithels**

Eine Graduierung entsprechend der IN des Plattenepithels wurde versucht, ist aber schlecht reproduzierbar und daher umstritten [76-78]. Laut WHO werden zwar eine *glanduläre Dysplasie* und das *Adenocarcinoma in situ (AIS)* unterschieden, dies ist aber nicht generell akzeptiert, da die Abgrenzung der Dysplasie Schwierigkeiten bereitet. Ausserdem ist die Abgrenzung ohne praktische Konsequenz. Das AIS ist charakterisiert durch ein pseudomehrreihiges Epithel mit elongierten hyperchromatischen und pleomorphen Kernen. Mitosen und Apoptosen sind häufig. Auch ein kribriiformes oder mikropapilläres Wachstum des Epithels kann auftreten. Im Gegensatz dazu sind die Veränderungen bei der glandulären Dysplasie geringer ausgeprägt. Die glandulären IN sind ebenfalls sehr häufig HPV-assoziiert und treten häufig auch in Kombination mit CIN auf. Abgegrenzt werden sollte die (entzündlich) reaktive *glanduläre Atypie*.

### **Plattenepithelpapillome des Larynx bei Neugeborenen und Kleinkindern (Synonym: Rezidivierende respiratorische Papillomatose, laryngeale Papillomatose, juvenile Papillomatose)**

Gutartige meist in Gruppen auftretende papillomatöse plattenepitheliale Läsionen mit zarten fibrovaskulären Septen. Typischerweise parabasale Hyperplasie mit senkrecht zur Basalmembran ausgerichteten Zellen und eventuell. reichlich Mitosen. Koilozyten können auftreten. Dysplasien sind selten.

### Pathologisch-anatomische Aufarbeitung

**Stanz- und Knipsbiopsien** werden umgehend in Formalin fixiert und in der Regel ohne Lamellieren zur Gänze in Paraffin eingebettet. Zur histopathologischen Begutachtung werden mehrere Schnittstufen angefertigt (ca. 6 bis 9). Größere Exzisate sollten vom Operateur räumlich markiert werden. **Hautexzisate** werden senkrecht zur Hautoberfläche geschnitten. Die farbliche Markierung der Resektionsränder erleichtert deren Beurteilung. Sofern aufgrund der Präparatgröße mög-

lich, können Absetzungsränder auch separat untersucht werden. **Portiokonisate** sind vom Operateur räumlich zu markieren (üblicherweise Fadenmarkierung bei 12 Uhr). Von Seiten der Pathologie muss eine vollständige Einbettung erfolgen, wofür eine radiäre bzw. segmentale Aufarbeitungstechnik favorisiert wird. Die Aufarbeitung muss so erfolgen, dass am histopathologischen Schnittpräparat die räumliche Orientierung nachvollzogen werden kann. Die Beurteilung des endozervikalen Absetzungsrandes kann erleichtert werden, wenn dieser separat untersucht wird. Die Absetzungsränder sollten farblich markiert werden (s.o.). Die Anfertigung multipler Schnittstufen ist zu empfehlen, vor allem in Hinsicht auf kleine Herde einer CIN bzw. der Auffindung einer Mikroinvasion.

Empfehlungen zur Bearbeitung größerer Operationspräparate (z.B. Hysterektomie resektat, Vulvektomie resektat) können den jeweiligen Leitlinien (AWMF-Leitlinienregister unter [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de)) entnommen werden.

#### Ergänzende histomorphologische Untersuchungen

Ergänzend zur routinemäßigen Aufarbeitung in Form Hämatoxylin-Eosin-(H+E)-gefärbter Schnitte kann die Diagnose von genitalen IN und die differentialdiagnostische Abgrenzung zu reaktiven Läsionen durch den Einsatz bestimmter immunhistologischer Marker erleichtert werden [79]. Die Bedeutung der In-situ-Hybridisierung mit HPV-Sonden ist demgegenüber in den Hintergrund getreten. Das proliferationsassoziierte Antigen Ki-67 (Mib 1) erleichtert die Abgrenzung der Metaplasie, des Regeneratepithels und der Atrophie von der höhergradigen IN [80, 81], da nur bei letzterer eine wesentliche Reaktivität im oberflächlichen Epithelanteil zu finden ist. Ausserdem ist Ki67 hilfreich bei der Graduierung der CIN [82]. Ein weiterer proliferationsassoziiertes Marker ist das Cyclin E [83].

p16<sup>ink4a</sup> ist ein Marker für eine durch HPV-Infektion deregulierte Expression des viralen Onkogens E7 [84, 85]. Die Interpretation der p16-Immunhistochemie kann aber mitunter Schwierigkeiten bereiten. Eine diffuse, stark positive Färbereaktion besitzt eine sehr hohe Spezifität für den Nachweis High-risk-HPV-positiver INs. Eine negative Färbereaktion ist hilfreich bei der Abgrenzung einer (floriden unreifen) Plattenepithelmetaplasie von einer IN [83]. Eine herdförmige und mäßige Färbereaktion kann aber auch in einer Plattenepithelmetaplasie vorkommen. Eine Expression von p16<sup>ink4a</sup> ist auch in Adenokarzinomen und dem AIS nachweisbar, nicht aber in der reaktiven glandulären Atypie [86]. Fokale Positivität findet sich aber auch in einer Tubenepithelmetaplasie.

Am besten bewährt sich der kombinierte Einsatz unterschiedlicher Marker, im Speziellen von Ki-67 und p16 für die Abgrenzung (entzündlich) reaktiver bzw. regenerativer Veränderungen (Ki-67 positiv, aber Cyclin E sowie p16<sup>ink4a</sup> negativ) von einer IN [83].

Die Identifikation eines AIS wird auch durch eine CEA-Positivität und den Nachweis eines Verlustes der Schleimproduktion in der PAS-Färbung erleichtert [70, 87].

Die immunzytochemische Detektion von HPV mittels eines gegen das L1-Protein gerichteten Antikörpers (z.B. Virofem®) wurde in der Portiozytologie erfolgreich zur Detektion leichter dysplastischer Zellveränderungen eingesetzt [88]. Bei HPV-16-DNA-positiven CIN 2 und CIN 3 (HSIL) ist die Expression des L1-capsid-Proteins aber deutlich reduziert. Ein möglicher Einsatz des immunhistochemischen L1-Nachweises in zytologischen Abstrichpräparaten wurde zwar als Prognosefaktor postuliert, aber bis dato nicht bestätigt [89]. Evidenzbasierte Erfahrungen mit der L1-capsid-Protein-Immunhistochemie an histologischen Präparaten fehlen bisher.

#### Angaben für den Kliniker

Der pathologische Befundbericht sollte eine Diagnose unter Benutzung der allgemein akzeptierten Nomenklatur (WHO) enthalten unter Verwendung des Begriffes einer IN, wobei diese graduiert werden sollte. Bei Exzisaten und Konisaten sollte eine Beurteilung der Resektionsränder erfolgen. Sofern eine Resektion *non in sano* vorliegt, sollte eine Angabe zur Lokalisation erfolgen. Das Vorkommen HPV-assoziiertes zytopathischer Effekte (Koilozyten) sollte erwähnt werden. Ebenso sollten entzündliche Veränderungen beschrieben und graduiert werden. Das Vorkommen von metaplastischen, reparativen und atrophischen Veränderungen sollte ebenfalls angegeben werden.

### **Operative Therapie**

#### Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)

Die **Differentialkolposkopie** mit Biopsie (und **nicht** die Konisation) ist das Goldstandardverfahren zur minimal invasiven histologischen Abklärung von Auffälligkeiten bei der primären Vorsorgeuntersuchung und zur Therapieplanung bei histologisch gesicherten Neoplasien.

Das therapeutische Vorgehen bei histologisch gesicherten zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) richtet sich nach dem Schweregrad der Präkanzerose (**Tabelle 4**), dem Befall des Endozervikalkanals, dem Alter und dem Wunsch der Patientin.

Ziel der operativen Therapie ist die vollständige Entfernung der Transformationszone mit allen neoplastischen Läsionen [90]. Jede Operation bedarf einer Indikation.

Ein zytologisch auffälliger (Pap IIID, IVA und IVB) und/oder HPV-positiver Befund sollte kolposkopisch-histologisch abgeklärt werden.

Die Verlässlichkeit der kolposkopisch-histologischen Diagnose ist bei ektozervikalem Befall und ausreichender Expertise des Untersuchers sehr hoch. Kolposkopisch-zytologische Kontrollen sollten in sechsmonatigen Abständen und eine HPV-DNA-Kontrolle in einem Intervall von zwölf Monaten erfolgen.

In der Kolposkopie sollte die Ausdehnung der CIN nach endozervikal abgrenzbar

sein. Die operative Therapie kann entweder mittels Laser oder mittels Schlingenkonisation (LEEP, s.u.) erfolgen. Exzisionsverfahren erlauben die adäquate histologische Aufarbeitung.

Eine diagnostische Konisation ist nur bei Pap IV und rezidivierenden Pap-III/IIID-Befunden vertretbar, wenn keine Differentialkolposkopie zu Verfügung steht.

In Abhängigkeit von der Größe des Konus/Exzidates steigt das Risiko für Frühgeburtlichkeit und zervikale Stenosen an [91].

Da sich auch HPV-positive CIN 1 und CIN 2 bei der Mehrzahl junger Frauen in der Altersgruppe bis 30 Jahre besonders häufig spontan zurückbilden, sollte in diesen Fällen ein konservatives Management bevorzugt werden (**Tabelle 4**) [53, 92, 93].

CIN 3 müssen dagegen immer operativ behandelt werden, lediglich bei Schwangeren ist es opportun, die Therapie bis zwei Monate post partum zu verzögern. Die operative Therapie sollte durch ein Exzisionsverfahren erfolgen, um eine adäquate histologische Aufarbeitung zu gewährleisten.

#### Schlingenkonisation (LEEP / LLETZ)

Die Resektion der Transformationszone (TZ) mittels Hochfrequenzschlingen wird als Schlingenkonisation (LEEP, Loop electrosurgical excisional procedure, oder LLETZ, Large loop excision of the transformation zone) bezeichnet. Die TZ wird mit einer entsprechend geformten Drahtschlinge möglichst in einem Stück reseziert [94]. Die Schlingenkonisation ist die chirurgische Methode der Wahl. Früh- und Spät komplikationen treten seltener auf als nach Messerkonisationen [91]. Bei endozervikaler Ausdehnung muß gegebenenfalls in einem zweiten Schritt ein endozervikales Exzidat mit einer kleinen Schlinge entfernt werden [95].

**Tabelle 4: Management von zervikalen intraepithelialen Neoplasien.**

	Management	OP-Verfahren	Konservatives Management
CIN 1	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate (nur bei HPV-HR-Positivität)	Schlingenkonisation, Laserkonisation/Vaporisation (bei Befundpersistenz, HPV-HR-Positivität und Wunsch der Patientin)	Bis zu 24 Monaten (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)
CIN 2	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle alle 6 Monate (nur bei HPV-HR-Positivität)	Schlingenkonisation, Laserkonisation/Vaporisation (bei Befundpersistenz, HPV-HR-Positivität und Wunsch der Patientin)	Bis zu 12 Monaten (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)
CIN 3	Therapie	Konisation (Schlinge, Laser, Nadel, Messer)	In graviditate
Ausdehnung in die tiefe Endozervix	Kolposkopisch-zytologische Kontrolle	Konisation (Schlinge, Laser oder Messer)	Bei CIN 1 möglich (nur bei HPV-HR-Positivität relevant)

#### Messerkonisation

Die Messerkonisation weist bei nachfolgenden Schwangerschaften die höchste Komplikationsrate aller Methoden auf und sollte bei Frauen mit bestehendem Kinderwunsch nicht zum Einsatz kommen [91]. Bei endozervikaler Ausdehnung der CIN ist eine tiefe Resektion entsprechend einer klassischen Konisation erforderlich. Hier ist eine kolposkopisch gesteuerte Laserkonisation, eine HF-Nadelkonisation oder die Schlingenkonisation mit Entnahme eines ekto- und endozervikalen Exzidates zu bevorzugen.

#### Abrasio

Eine Exzision der Transformationszone mittels LEEP oder Konisation kann zum Ausschluss endozervikaler Neoplasien eine Kürettage der verbliebenen Endozervix (alternativ Zytologie) beinhalten. Eine Abrasio des Cavum uteri ist nicht erforderlich.

#### Hysterektomie

Indikationen für eine Hysterektomie zur Behandlung zervikaler Präkanzerosen sind tief endozervikal gelegene Residuen oder Rezidive von CIN 2/3 oder glandulären Neoplasien nach Konisation. Wenn möglich ist der vaginale Zugang zu wählen, da invasive Rezidive am Scheidenabschluss nach abdominaler Hysterektomie häufiger beobachtet werden.

## VIN und VAIN

Die operative Therapie sollte entsprechend der S2-Leitlinie „Vulvakarzinom und seine Vorstufen“ der Organgruppe Vulva der AGO erfolgen (siehe AWMF-Leitlinienregister unter [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de)).

### Operative Therapie der VIN

Ziele der operativen Therapie sind

- Prävention des invasiven Vulvakarzinoms/ Entfernung okkultes Karzinome,
- Rezidivvermeidung,
- Symptombekämpfung,
- Erhalt der normalen Anatomie und Funktion.

Die Behandlung der VIN muss befundadaptiert durchgeführt werden.

Es bestehen folgende Therapieoptionen bei der VIN:

**1. Lokale Exzision (Wide excision):** Hierbei sollte der suspekte Bezirk im Gesunden exzidiert werden.

**2. Lasertherapie:** Als Alternative zur Exzision hat sich insbesondere bei multifokalen Läsionen die ablativ Therapie mittels CO<sub>2</sub>-Laser bewährt. Im Vorfeld muss biotisch ein invasives Karzinom ausgeschlossen werden. Im Bereich der behaarten Haut muss beachtet werden, dass auch die Hautanhangsgebilde mittherapiert werden sollten.

**3. Skinning Vulvektomie:** In seltenen Fällen kann eine großflächige Hautentfernung an der Vulva (sog. skinning Vulvektomie) erforderlich sein.

### Operative Therapie bei der VAIN

Das Vorgehen hängt wesentlich von der Verteilung und vom Schweregrad der Läsion ab. Die Sicherung der Diagnose kann nur über Biopsien – bei ausgedehnten oder multizentrischen Fällen an multiplen Stellen – und histologische Diagnose erfolgen (**Tabelle 5**).

**Tabelle 5: Therapeutisches Vorgehen bei VAIN.**

Verteilung	VAIN 1	VAIN 2	VAIN 3
Umschrieben	Beobachtung oder Exzision	Exzision	Exzision
Multizentrisch, ausgedehnt	Beobachtung	Komplette Exzision (ggf. Kolpektomie <sup>1</sup> ) oder Destruktion oder Beobachtung <sup>2</sup>	Komplette Exzision (ggf. Kolpektomie <sup>1</sup> ) oder Destruktion <sup>2</sup>

<sup>1</sup>) Bei resektiven Verfahren ist die Erkennung einer Frühinvasion am Op-Präparat möglich.

<sup>2</sup>) Bei inoperablen Patientinnen alternativ Kontaktbestrahlung.

### Condylomata acuminata

Die operative Therapie sollte entsprechend der Leitlinie „Condylomata acuminata und HPV-assoziierte Krankheitsbilder“ der Deutschen STD-Gesellschaft erfolgen (siehe AWMF-Leitlinienregister unter [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de)).

### **Medikamentöse/konservative Therapie**

#### ***Condylomata acuminata bzw. anogenitale Warzen***

Derzeit ist eine spezifische Therapie für HPV-Infektionen nicht verfügbar. Meist handelt es sich um transiente Infektionen, die spontan ausheilen. Für die Therapie von Condylomata acuminata bzw. anogenitalen Warzen steht ein breites Spektrum verschiedener Methoden zur Verfügung. Einige sind für die Selbstbehandlung gut geeignet, andere können nur vom behandelnden Arzt angewandt werden. Welche Therapie durchgeführt wird, ist in erster Linie abhängig von der Morphologie und Ausdehnung der Befunde. Die derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten bieten einerseits die operative Therapie mittels Exzision oder Ablation der Warzen und andererseits die lokale medikamentöse Therapie. Die medikamentöse Therapie erfordert eine gute Compliance der Patienten. Keines der zur Verfügung stehenden Therapieverfahren kann mit Sicherheit Genitalwarzen vollständig entfernen und den warzenfreien Zustand dauerhaft erhalten. Unabhängig von der gewählten Therapie kann HPV-DNA trotz erfolgreicher Therapie im Gewebe latent verbleiben und zum Wiederauftreten sichtbarer Läsionen führen. Nach zunächst erfolgreicher Therapie kommt es in mindestens 20 bis 70% innerhalb von sechs Monaten erneut zur Warzenbildung [96].

Kondome haben im Hinblick auf die HPV-Infektion nur einen eingeschränkten präventiven Effekt, da nur die vom Kondom bedeckten Anteile des Genitale geschützt sind. Dennoch ist Kondomschutz indiziert, solange Condylomata acuminata nachweisbar sind und ebenso nach erfolgreicher Therapie der Kondylome bis zur Abheilung. Unabhängig hiervon wird bei jeder neuen Partnerschaft zu Kondomschutz geraten. Es wurde gezeigt, dass bei Frauen mit CIN 1 und CIN 2, deren Männer regelmäßig über zwei Jahre Kondomschutz einhielten, signifikant häufiger eine Spontanregression nachweisbar war als bei Frauen mit CIN ohne Kondomschutz [23].

Kinder tolerieren lokale Behandlungsmethoden nicht. Falls bei ausgedehnten Befunden und Beschwerden abwartendes Verhalten (Spontanremission!) nicht in Betracht kommt, ist eine Laservaporisation in Allgemeinanästhesie Mittel der Wahl.

Für zusätzliche Informationen siehe auch die Leitlinie „Condylomata acuminata und HPV assoziierte Krankheitsbilder“ der Deutschen STD-Gesellschaft. im AWMF-Leitlinienregister unter [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de).

### **Selbsttherapie**

#### **Podophyllotoxin-0,15%-Creme**

Podophyllotoxin-0,15%-Creme wird mit dem Finger zweimal täglich über drei Tage auf die genitalen Warzen aufgetragen, anschließend vier Tage Pause. Der Zyklus wird maximal viermal wiederholt. Die maximal therapierbare Warzenflä-

che darf eine Fläche von 10 cm<sup>2</sup> nicht überschreiten, die maximale Tagesdosis: beträgt 0,5ml. Die Behandlung ist insbesondere empfehlenswert bei noch nicht behandelten Genitalwarzen.

#### 10.1.1.1.a. Podophyllin

Wegen Toxizitätsproblemen und einer vergleichsweise niedrigen Wirksamkeit kann heute Podophyllin nicht mehr zur Therapie genitaler Warzen empfohlen werden [97].

#### **Imiquimod-5%-Creme**

Eine Lokalthherapie der Genitalwarzen mit Imiquimod-Creme erfolgt dreimal pro Woche nachts bis zu maximal 16 Wochen. Es wird empfohlen, das behandelte Areal sechs bis zehn Stunden nach dem Auftragen mit Wasser abzuwaschen. Die Therapie ist empfehlenswert bei noch nicht behandelten Genitalwarzen der genitalen und perianalen Haut, besonders der Schleimhautareale bzw. des Haut-Schleimhaut-Übergangs [98,99]. Der Vorteil der Imiquimod-Creme ist eine geringe Rezidivrate von weniger als 20%. Nachteile sind die lange Behandlungsdauer, Irritationen und Schwellungen im Genitalbereich.

#### **Lokale adjuvante Interferon- $\beta$ -beta-Gel-Therapie nach Abtragung genitoanaler Warzen**

Die Lokalthherapie nach Abtragung externer genitoanaler Warzen mit dem Elektrokauter oder CO<sub>2</sub>-Laser besteht im fünfmaligen Auftragen von Interferon- $\beta$ -Gel (0,1 Mio. I.E./g Gel) pro Tag über die Dauer von vier Wochen. Die maximal therapierbare Warzenfläche darf eine Gesamtfläche von 10 cm<sup>2</sup> nicht überschreiten. Die Therapie ist empfehlenswert bei rezidivierenden Genitalwarzen.

#### **Kontraindikationen und Probleme der Selbsttherapie**

Podophyllotoxin ist teratogen. Interferon  $\beta$  und Imiquimod sind zur Behandlung von Schwangeren nicht zugelassen. Die genannten Substanzen sind auch nicht zur Behandlung von intravaginalen und intraanal Kondylomen zugelassen.

Bei Behandlung multipler Warzen mit Podophyllotoxin oder Imiquimod kann es zu schmerzhaften Erosionen und Schwellungen kommen. In diesem Fall ist eine Behandlungspause und gegebenenfalls eine symptomatische Lokalbehandlung erforderlich.

#### **Ärztliche Therapie**

##### **Trichloressigsäure (bis zu 85%)**

Trichloressigsäure ist eine starke Säure, die zu Zellnekrosen führt. Trichloressigsäure wird vom Arzt mit einem Wattetupfer auf die Warzen aufgebracht. Sehr gute Resultate werden bei kleinen, weichen Condylomata acuminata im Schleimhautbereich erzielt. Die Therapie wird im wöchentlichen Abstand wiederholt. Nachteile sind sofortiges Brennen und Schmerzen. Der Vorteil ist eine Abheilung ohne Narbenbildung und eine sichere Anwendung während der Schwangerschaft. Trichloressigsäure darf nur in kleinsten Mengen eingesetzt werden. Bei übertriebenem Einsatz ist die Neutralisation mit Natriumbicarbonat nötig.

### **Fluorouracil-5%-Creme**

Eine routinemäßige Anwendung von Fluorouracil-5%-Creme kann auf Grund unklarer Wirkung und ausgeprägten Nebenwirkungen nicht empfohlen werden.

### **Kryotherapie**

Kälteanwendung mit flüssigem Stickstoff im offenen Verfahren (Sprayverfahren bzw. Wattetupfer) oder über Kontaktkryotherapie (Cryoprobe unter anderem mit CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O, N<sub>2</sub>). Auf die sorgfältige Desinfektion von Kontaktflächen ist zu achten. Die Therapie wird wöchentlich bis zweiwöchentlich wiederholt. Vorteile sind geringe Kosten, einfache Handhabung und kaum Langzeitkomplikationen. Nachteile sind initial lokale Komplikationen,; Rezidive sind häufig (bis zu 75%).

### **Präinvasive Läsionen**

Präinvasive Läsionen des weiblichen Genitales sollten nach zytologischer und kolposkopischer Evaluierung mittels Biopsie histologisch gesichert werden und folgend durch chirurgische Exzision oder Lasertherapie behandelt werden (siehe auch S2-Leitlinie „Zervixkarzinom“ und S2-Leitlinie „Vulvakarzinom“; siehe AWMF-Leitlinienregister unter [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de)) [100].

### **Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)**

#### **Therapie mit rekombinantem humanem Interferon $\gamma$ 1b**

Eine Interferontherapie sollte als Ausnahme nur bei Rezidiven oder ausgedehnter Erkrankung angewendet werden [101], da die Datenlage widersprüchlich ist. So konnten durch intraläsionale (intrazervikale) Applikation bei 20 Frauen mit CIN1/2 nach zweimonatiger Behandlung Remissionsraten für die Dysplasie und die HPV-Infektion von 53% erreicht werden [102]. Andere Studien zeigten keinen Effekt durch eine Interferontherapie [103].

#### **Vitamin A**

Die Daten für die Wirksamkeit von Vitamin A und seinen Derivaten bezüglich einer Remission von CIN2/3 sind in zwei randomisierten, Plazebo-kontrollierten Phase-II-Studien widersprüchlich, so dass ein Einsatz von Vitamin A nicht empfohlen werden kann [104].

#### **Cyclooxygenase-2-Inhibitoren**

Klinische Studien zeigten die Regression von CIN2/3-Läsionen unter der Therapie mit Cyclooxygenase-2-Inhibitoren [105, 106]. Nach kardiovaskulären Zwischenfällen jedoch wurde der COX2-Inhibitor Rofecoxib vom Markt genommen.

#### **Leukozytenultrafiltrat 5 E. i.m.**

Derzeit fehlen prospektiv randomisierte Studien, die eine Wirksamkeit aufzeigen könnten. In Kasuistiken und Einzelfallberichten wurde die Regression von Läsionen beschrieben.

#### **Folsäure, Riboflavin, Thiamin und Vitamin B12**

Die ausreichende Zufuhr von Folsäure, Riboflavin, Thiamin und Vitamin B12 kann das Risiko für zervikale Dysplasien (CIN 1-3) um 50 bis 90% reduzieren. Diese zeigte eine Fall-Kontroll-Studie mit 485 Frauen [107].

### **Vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN)**

In einer Reihe von Kasuistiken und Sammelkasuistiken wurden widersprüchliche Ergebnisse bei der Anwendung von Imiquimod zur Therapie der VIN berichtet [108-110]. Kontrollierte Studien liegen für diese Indikationen nicht vor. Die Anwendung erfolgt ausschließlich im Off-label-Use. Zu anderen Therapieverfahren liegen keine aussagekräftigen Erfahrungen vor.

### **Diagnostik und Behandlung in der Schwangerschaft**

#### ***Larynxpapillomatose (Juvenile Larynxpapillomatose) und Transmission***

Die frühkindliche Larynxpapillomatose ist eine sehr seltene Erkrankung mit niedriger Mortalität, aber erheblicher Morbidität. Sie wird als gutartige epitheliale Neoplasie des Kehlkopfes bezeichnet. Papillomviren werden hierfür als Ursache angesehen. Läsionen treten bei den Kindern häufig im Bereich des Kehlkopfes, der Stimmbänder und der oralen und nasalen Schleimhäute auf. Die Erkrankung entwickelt sich in den ersten fünf Lebensjahren des Kindes und ist deutlich mit dem Auftreten von Condylomata acuminata in der Schwangerschaft assoziiert, dies betrifft unter 1000 Geburten bei einer mütterlichen Erkrankung mit Genitalwarzen etwa sieben Kinder [111]. Das Alter der Mutter (30 Jahre oder darüber), die Parität (Mehrgebärende), sowie die Dauer der Geburt zehn Stunden oder darüber stellen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Larynxpapillomatose dar. Der Geburtsmodus spielt hierbei keine Rolle. Eine Indikation zur primären Sectio ist prinzipiell nur dann gegeben, wenn die Geburtswege durch einen ausgedehnten Befall von Kondylomen verlegt sind und folgend eine Vaginalgeburt durch zu erwartende Traumata im Geburtskanal nicht möglich ist [111-114]

#### ***Behandlung von HPV-Infektionen des weiblichen Genitaltrakts (Condylomata acuminata) in der Schwangerschaft***

Prinzipiell ist eine Spontanremission von Condylomata acuminata in der Schwangerschaft möglich. Auch während der Schwangerschaft ist eine lokale Behandlung der Genitalwarzen durchführbar. Die medikamentöse lokale Anwendung mit Trichloressigsäure (Konzentration bis zu 85%) ist möglich, aber nicht durch die Patientin selbst durchzuführen. Die Anwendung von Imiquimod-5%-Creme ist bei fehlender Datenlage in der Schwangerschaft nicht zugelassen [114], Podophyllo-toxin ist kontraindiziert. Eine Kryotherapie ist ebenfalls in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Die Durchführung einer chirurgischen Therapie oder auch Laserevaporisation ist ebenfalls möglich. Eine Behandlung ab der 34. SSW ist hinsichtlich der Reduktion der Rezidive sinnvoll.

#### ***Behandlung von präinvasiven Läsionen in der Schwangerschaft***

Das Auftreten einer höhergradigen Dysplasie (CIN 2/3) der Cervix uteri in der Schwangerschaft wird in der Literatur mit 1 bis 7% aller Schwangeren angegeben. Die Häufigkeit des invasiven Zervixkarzinoms liegt bei 0,05% aller Schwangerschaften [115]. In der Schwangerschaft gibt es im Bereich des Platten- und Drüsenepithels der Cervix uteri physiologische Veränderungen, die die Beurteilung der Cervix uteri hinsichtlich des Vorliegens einer CIN oder eines mikroinvasiven Zervixkarzinoms deutlich erschwert. Eine HPV-Testung kann hierbei gegebenenfalls hilfreich sein.

Die weiterführende Diagnostik und Therapieempfehlung sollte an einem ausgewiesenen Zentrum durchgeführt werden. Patientinnen mit leichtgradigen Läsionen

(CIN 1) in der Schwangerschaft können wieder an der normalen Schwangerschaftsvorsorge teilnehmen, da eine Progression in ein invasives Karzinom nicht beobachtet wurde [91, 115, 116]. Bei höhergradigen CIN (CIN2/3) in der Schwangerschaft kann ebenfalls ein abwartendes Verhalten erfolgen [117-119]. Nach zytologischer, kolposkopischer und ggf. histologischer Abklärung der Läsion folgen engmaschige zytologische und kolposkopische Kontrollen alle acht Wochen bis in die 35/36. Schwangerschaftswoche. Bei Regression oder unverändertem Befund der CIN 3 ( $\leq$  PAP IVa) soll die Vaginalgeburt empfohlen werden, da eine hohe Wahrscheinlichkeit einer Regression der Dysplasie (15 bis 60%) besteht [115-117, 120]. Bei histologischer Diagnose eines mikroinvasiven oder klinisch manifesten invasiven Karzinoms der Zervix ist die primäre Sectio caesarea empfohlen (siehe S2-Leitlinie „Zervixkarzinom“) AWMF-Leitlinienregister unter [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de)) [100]. Bei Persistenz der CIN sollte eine Therapie erst nach Kontrolle in ausreichendem zeitlichem Abstand nach Abschluss des Wochenbetts erfolgen. Eine Reevaluation mittels Zytologie, Kolposkopie und gegebenenfalls Biopsie sollte erfolgen, um dann die entsprechende, stadiengerechte Therapie (Laserevaporisation, Konisation, Hysterektomie) durchzuführen [115, 120].

### **Immunsuppression**

#### ***Transplantation***

Mittlerweile ist eindeutig gesichert, dass Transplantationspatienten ein höheres Risiko besitzen im Vergleich zu nicht transplantierten Patienten, eine HPV-assoziierte Dysplasie zu entwickeln. Wahrscheinlich ist die therapeutische Immunsuppression zur Vermeidung einer Organabstoßung die primäre Ursache der Anfälligkeit von Transplantationspatientinnen für eine HPV-Infektion, obwohl der genaue Mechanismus noch weitgehend unklar ist [121]. Eine zelluläre Immundefizienz könnte in einem atypischen Wachstum bei Organtransplantierten resultieren.

Spezielle Daten zur Primär- und Sekundärprävention existieren zur Zeit nicht. Regelmäßige gynäkologische Kontrollen sind demzufolge indiziert.

#### ***HIV-Infektion***

Auch bei HIV-Patienten wurde eine erhöhte Inzidenz sowohl von HPV-Infektionen als auch von HPV-assoziierten Dysplasien beobachtet [122-124]. Zusätzlich konnte eine höhere Rezidivquote bei HIV-infizierten Patientinnen beobachtet werden. Auffällige zervikale und anale zytologische Abstriche wurden vermehrt in HIV-infizierten Patientinnen im Vergleich zum nicht infizierten Vergleichskollektiv beobachtet [125-127]. Bei HIV-Patientinnen tritt öfter eine multifokale Lokalisation einer HPV-Infektion auf [128]. HIV-infizierte Frauen haben demzufolge ein zweifach erhöhtes Risiko, neben einer CIN auch gleichzeitig eine anale IN aufzuweisen. Ebenfalls scheint eine hohe HIV-Viruskonzentration (Viruslast) im Serum zusammen mit einer niedrigen CD4+-Helferzellanzahl mit einem erhöhten Risiko einer persistierenden zervikalen HPV-Infektion einherzugehen. Für die weiteren gynäkologischen Untersuchungen und für die Früherkennung siehe auch die „Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen“ (siehe AWMF-Leitlinienregister unter [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de))

Durch die moderne antiretrovirale Behandlung HAART (Hochaktive Antiretrovirale Therapie, **H**ighly **A**ctive **A**nti-**R**etroviral **T**herapy) ist eine signifikante Senkung der Inzidenz von opportunistischen Infektionen bei HIV-Patientinnen erreicht worden [129-133]. Obwohl HAART die Inzidenz einiger opportunistischer Infektionen und HIV-assoziiertes Neoplasien bei HIV-infizierten Patientinnen senken kann [134-136], ist es noch nicht abschließend geklärt, inwieweit diese Therapie auch eine HPV-Infektion sowie deren dysplastische und neoplastische Folgen beeinflusst.

Regelmäßige gynäkologische Kontrollen sowie präventive Maßnahmen (s. a. entsprechende Kapitel) sind demzufolge indiziert.

Immunsupprimierte können einen ungewöhnlich ausgedehnten Befall mit Condylomata acuminata aufweisen, so beispielsweise auch in der Urethra. Der bei Immunkompetenten auf Grund des ausgeprägten Epitheltropismus der HPV praktisch ausgeschlossene Befall der Harnblase wird bei Immunsupprimierten durchaus häufiger in Fallberichten erwähnt [137]. Nur für diese Patientinnengruppe scheint bei Kondylombefall der Urethra daher nach Sanierung dieser Kondylome eine Urethrozystoskopie empfehlenswert. Eine diagnostische Zystoskopie vor einer Behandlung ist nicht indiziert.

Bei Immunsupprimierten sind Rezidive bei endoskopisch gesicherten Kondylomen häufig und können auch leichter in Richtung der Harnblase verschleppt werden. Der Aspekt der Kondylome in der Harnblase zeichnet sich durch ein langstieliges, papilläres Wachstum aus. Die Therapie kann durch Laserkoagulation oder Elektroresektion erfolgen.

### **Prophylaxe beim Partner**

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2002 kommen die Autoren zu dem Schluss, dass es in den untersuchten 20 Studien keinen konsistenten Beweis dafür gibt, dass Kondome davor schützen, HPV-DNA-positiv zu werden [17]. Eine Pool-Analyse von 11.337 Frauen ergab ebenfalls keinen signifikanten Schutz durch die Kondombenutzung [138].

Im Gegensatz dazu berichten Winer et al. in einer hochrangig publizierten Studie über einen signifikanten Schutz durch konsequente Kondombenutzung bei erstmaliger Aufnahme der sexuellen Aktivität [22]. Die konsequente Verwendung von Kondomen vermindert das Übertragungsrisiko einer zervikalen und vulvovaginalen HPV-Infektion zwischen Mann und Frau, stellt aber keinen absoluten Schutz dar. Darüber hinaus empfiehlt sich die Kondomanwendung zum Schutz vor anderen sexuell übertragbare Erkrankungen (siehe entsprechende Leitlinie im AWMF-Leitlinienregister unter [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de))

Meijer et al. wiesen in einer randomisierten Studie mit 148 Teilnehmern nach, dass die Benutzung von Kondomen sowohl die Prävalanz von CIN und HPV bei der Partnerin wie auch die Anzahl peniler HPV-Läsionen beim Partner signifikant senken kann [23, 139].

Zusammenfassend liegen derzeit keine konsistenten Empfehlungen bezüglich Kondombenutzung in einer Partnerschaft mit einem bereits HPV-positiven Partner vor. Insbesondere gibt es keinerlei Konsensempfehlungen zu einem Kondombrauch beziehungsweise zur Dauer eines Kondombrauches nach erfolgter Therapie eines der Partner.

Eine generelle Impfprävention beim Mann kann nach derzeitiger Datenlage nicht empfohlen werden. Die Impfung (HPV 6, 11, 16, 18) ist immunogen. Effektivitätsdaten liegen für Männer noch nicht vor.

## **Nachsorge**

### ***Zervix***

#### **Präinvasive Läsionen der Portio uteri**

Die Therapie der höhergradigen CIN führt meist zu einer Elimination von HPV und stellt somit ein kausales Therapieverfahren dar [140]. Die besondere Bedeutung eines negativen HPV-Tests nach einer CIN-Therapie liegt in dem hohen negativen Vorhersagewert. Ein negativer HPV-Test nach CIN-Therapie schließt eine CIN-Persistenz bzw. ein CIN-Rezidiv mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Dies gilt auch im Status nach inkompletter Resektion (befallene Schnittränder). Die Sensitivität des HPV-Nachweises hinsichtlich der Entdeckung einer persistierenden oder rezidivierenden CIN ist sehr hoch. Die Kombination aus Zytologie und postoperativem HPV-Test führt zu einer Steigerung der Sicherheit [95].

#### **Freie Schnittränder**

Rezidive sind selten [141]. Es sollte sechs und zwölf Monate nach Therapie ein HPV-HR-Test mit Zytologie durchgeführt werden. Sind alle Tests negativ, erfolgt die weitere Kontrolle in Routineintervallen. Ist einer der Tests positiv, erfolgt die sofortige Kolposkopie [142]. Alternativ erfolgen alle sechs Monate Kontrolluntersuchungen mit Zytologie und Kolposkopie. Nach drei unauffälligen Befunden erfolgen gynäkologische Kontrollen in Routineintervallen.

#### **Befallene Schnittränder**

In bis zu 25% erfolgt die Konisation nicht oder nur fraglich im Gesunden (positive Absetzungsränder). Risikofaktoren für eine Non-in-sano-Resektion sind CIN3, große Läsion, endozervikaler (Mit-)Befall, Alter. In über 80% der Fälle ist trotz positiver Absetzungsränder bei sofortiger Nachkonisation keine Dysplasie mehr nachweisbar. Bei einer CIN1 am Absetzungsrand ist sogar in nur 0 bis 5% mit einem Rezidiv bzw. einer Persistenz zu rechnen. Im Fall einer CIN3 am Absetzungsrand ist in 20 bis 25% mit einem Rezidiv zu rechnen. Ist dabei der endozervikale Rand betroffen, steigt das Risiko auf bis zu 30%. Am höchsten ist das Risiko, wenn sowohl vaginaler wie auch endozervikaler Rand mit CIN3 befallen sind (50%) [143].

Eine sofortige Rekonisation ist in der Regel nicht indiziert. Dies gilt insbesondere für Frauen mit noch nicht abgeschlossener Familienplanung. Bei den Kontrolluntersuchungen alle sechs Monate nach Primärtherapie ist ein zytologischer Abstrich und eine Kolposkopie indiziert. Bestätigt sich hier die CIN, sollte eine Rekonisation erfolgen. Ein negativer HPV-Test ist mit einem geringen Persistenzrisiko assoziiert. Bei primärem Befall der endozervikalen Schnittränder oder bei positivem HPV-Nachweis kann zudem eine endozervikale Kürettage durchgeführt werden. Bei drei aufeinander folgenden unauffälligen Befunden erfolgen die weiteren Kontrollen in Routineintervallen.

Grundsätzlich ist bei befallenen Schnitträndern auch eine sofortige Nachresektion möglich. Eine Hysterektomie wird die Ausnahme darstellen. Sie erfordert in der Regel eine zusätzliche Indikation.

#### **Negative Histopathologie (Konisat)**

Eine negative Histopathologie nach präoperativ gesicherter CIN ist mit ähnlich hohem Rezidivrisiko assoziiert wie eine Non-in-sano-Resektion [144]. Die Nachsorge ist deshalb entsprechend.

#### ***Präinvasive Läsionen der Vulva und Vagina***

Für die präinvasiven Läsionen der Vulva und Vagina können aufgrund der Datenlage keine gesicherten Empfehlungen gegeben werden. Regelmäßige klinische Nachsorgeuntersuchungen analog der Nachsorge im Status nach CIN-Therapie auch unter Einbeziehung der Kolposkopie sind indiziert (siehe Leitlinie „Vulvakarzinom und dessen Vorstufen“; AWMF-Leitlinienregister unter [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de))

#### **Informationen für Patientinnen und Angehörige**

##### ***Zu medizinischen Fragen***

Beim Deutschen Krebsinformationsdienst in Heidelberg (KID, [www.krebsinformationsdienst.de](http://www.krebsinformationsdienst.de)) erhalten Interessierte im Internet oder per Telefon ( 0800 /420 30 40 kostenlos aus dem deutschen Festnetz) sowohl zur Prävention und Früherkennung als auch zur Diagnose, Behandlung und Nachsorge für erkrankte Frauen – per Telefon auch in türkischer Sprache.

Die Projektgruppe ZERVITA (<http://www.zervita.de/>) möchte in der Bevölkerung und in medizinischen Fachkreisen das Bewusstsein für Gebärmutterhalskrebs, für dessen Ursachen und für die Möglichkeiten der Prävention und Früherkennung erhöhen.

Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) sind unter [www.rki.de](http://www.rki.de) erreichbar. Die Internetseiten zu den Empfehlungen der STIKO beinhalten die aktuellen Empfehlungen und das Archiv mit den Empfehlungen aus den Vorjahren.

Weitere Adressen:

- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG): [www.dggg.de](http://www.dggg.de)
- Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der DGGG und der DKG: [www.ago-online.org](http://www.ago-online.org)
- Berufsverband der Frauenärzte: [www.bvf.de](http://www.bvf.de)
- Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte e.V. (BVKJ): [www.kinderaerzteimnetz.de](http://www.kinderaerzteimnetz.de)
- Bundesministerium für Gesundheit: [www.bmg.bund.de](http://www.bmg.bund.de)
- Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V. (DGKJ): [www.dgkj.de/](http://www.dgkj.de/)
- Deutsches Grünes Kreuz e.V.: [www.dgk.de/](http://www.dgk.de/)
- Deutsche Krebsgesellschaft e.V.: [www.krebsgesellschaft.de](http://www.krebsgesellschaft.de)
- Deutsche Krebshilfe e.V. - Informations- und Beratungsdienst: [www.krebshilfe.de](http://www.krebshilfe.de) Telefon: 0228 / 72990-95



1.4.4 Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale

---

Bei den genannten Organisationen erhalten Interessierte auch kostenlose aktuelle Informationsbroschüren und Ratgeber.

***Zu Fragen der psychosozialen Begleitung und Beratung von Betroffenen für Betroffene und Angehörige***

Die „Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.“ – die größte Krebsselfhilfeorganisation mit bundesweit über 440 Selbsthilfegruppen – arbeitet nach dem Motto: „Auffangen, Informieren, Begleiten und die gesundheits- und sozialpolitischen Interessen Krebskranker vertreten“.

Die Frauenselbsthilfe steht unter der Schirmherrschaft der Deutschen Krebshilfe, ist Kooperationspartner des KID und zu erreichen unter [www.frauenselbsthilfe.de](http://www.frauenselbsthilfe.de), Telefonberatung: 0228/33889-400.

## Literaturverzeichnis

1. Gross G, Hillemanns P, Iftner T, et al. HPV-Vakzine: Wer sollte wann, wo und wie geimpft werden? Dt. Ärzteblatt 2006; 103: A-3384 / B-2945 / C-2825.
2. Rylander E, Ruusuvaara L, Almstromer MW, Evander M, Wadell G. The absence of vaginal human papillomavirus 16 DNA in women who have not experienced sexual intercourse. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 735-737.
3. Modrow S, Falke S. *Molekulare Virologie*. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag; 1997.
4. Koch A, Kirschner W, Schäfer A. *Robert-Koch-Info II/97* 1997.
5. Franceschi S. The IARC commitment to cancer prevention: the example of papillomavirus and cervical cancer. *Recent Results Cancer Res* 2005; 166: 277-297.
6. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19.
7. Hampl M, Sarajuuri H, Wentzensen N, Bender HG, Kueppers V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1361-1368.
8. Klug SJ, Hukelmann M, Hollwitz B, Duzenli N, Schopp B, Petry KU, Iftner T. Prevalence of human papillomavirus types in women screened by cytology in Germany. *J Med Virol* 2007; 79: 616-625.
9. Al-Ghamdi A, Freedman D, Miller D, Poh C, Rosin M, Zhang L, Gilks CB. Vulvar squamous cell carcinoma in young women: a clinicopathologic study of 21 cases. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 94-101.
10. Crum CP. Carcinoma of the vulva: epidemiology and pathogenesis. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 448-454.
11. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK, Tamimi H. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 263-270.
12. Crum CP, McLachlin CM, Tate JE, Mutter GL. Pathobiology of vulvar squamous neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997; 9: 63-69.
13. Joura EA, Losch A, Haider-Angeler MG, Breitenecker G, Leodolter S. Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med* 2000; 45: 613-615.
14. Yang B, Hart WR. Vulvar intraepithelial neoplasia of the simplex (differentiated) type: a clinicopathologic study including analysis of HPV and p53 expression. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 429-441.
15. Gross G. [Impact of prophylactic HPV vaccines on dermatology and venereology]. *Hautarzt* 2007; 58: 507-514.
16. Report der Beratung über Humane Papillomvirus Impfstoffe. Genf: Weltgesundheitsorganisation (WHO); 2005.
17. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 725-735.

18. zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancer. *Appl Pathol* 1987; 5: 19-24.
19. Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res* 2002; 89: 191-199.
20. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, Franceschi S, Beral V. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 1159-1167.
21. Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-428.
22. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, Koutsky LA. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 2006; 354: 2645-2654.
23. Hogewoning CJ, Bleeker MC, van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, Berkhof J, Westenberg PJ, Meijer CJ. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer* 2003; 107: 811-816.
24. Ferlay A, et al. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon, France: IARC Press; 2002.
25. Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 28-41.
26. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer--burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003: 3-13.
27. von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol* 2001; 11: 598-603.
28. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Railkar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-1943.
29. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-1927.
30. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-1765.
31. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter DL, Kitchener HC, Castellsague X, de Carvalho NS, Skinner SR, Harper DM, Hedrick JA, Jaisamrarn U, Limson GA, Dionne M, Quint W, Spiessens B, Peeters P, Struyf F, Wieting SL, Lehtinen MO, Dubin G. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161-2170.
32. STIKO. Robert Koch-Institut: Epidemiologisches Bulletin Nr 12/23 2007; [www.rki.de](http://www.rki.de).

33. Kjaer S, Hogdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule A, Svare E, Meijer C, Lorincz A, Iftner T. The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res* 2006; 66: 10630-10636.
34. Pearce KF, Haefner HK, Sarwar SF, Nolan TE. Cytopathological findings on vaginal Papanicolaou smears after hysterectomy for benign gynecologic disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 1559-1562.
35. Petry KU, Scheffel D, Bode U, Gabrysiak T, Kochel H, Kupsch E, Glau-bitz M, Niesert S, Kuhnle H, Schedel I. Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions. *Int J Cancer* 1994; 57: 836-840.
36. Siebert U, Muth C, Sroczynski G, Velasco-Garrido M, Gerhardus A, Gibis B. Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von Zervixabstrichen - Medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Evaluation und systematische Entscheidungsanalyse. DIMDI: DAHTA-Datenbank (DAHTA) Vol 35/2003 2003.
37. Davey E, d'Assuncao J, Irwig L, Macaskill P, Chan SF, Richards A, Farnsworth A. Accuracy of reading liquid based cytology slides using the ThinPrep Imager compared with conventional cytology: prospective study. *Bmj* 2007; 335: 31.
38. Abulafia O, Pezzullo J, Sherer D. Performance of ThinPrep liquid-based cervical cytology in comparison with conventionally prepared Papanicolaou smears: a quantitative survey. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 137-144.
39. Miller F, Nagel L, Kenny-Moynihan M. Implementation of the ThinPrep® Imaging System in a High-Volume Metropolitan Laboratory. *Diagn Cytopathol* 2007; 35: 213-217.
40. Wilbur DC, Prey MU, Miller WM, Pawlick GF, Colgan TJ. The AutoPap system for primary screening in cervical cytology. Comparing the results of a prospective, intended-use study with routine manual practice. *Acta Cytol* 1998; 42: 214-220.
41. Kyrgiou M, Tsoumpou I, Vrekoussis T, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Mitrou S, Koliopoulos G, Dalkalitsis N, Stamatopoulos P, Paraskeva E. The up-to-date evidence on colposcopy practice and treatment of cervical intraepithelial neoplasia: the Cochrane colposcopy & cervical cytopathology collaborative group (C5 group) approach. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 516-523.
42. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritz S, Kuhne-Heid R, Nindl I, Müller B, Haerting J, Durst M. 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.
43. Cuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, Szarewski A, Birembaut P, Kulasingam S, Sasiene P, Iftner T. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006; 119: 1095-1101.
44. Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-362.

45. Wright TC, Jr., Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *Jama* 2002; 287: 2120-2129.
46. Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EK, Verheijen RH, Helmerhorst TJ. 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.
47. Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1072-1079.
48. von Krogh G, Gross G. Anogenital warts. *Clin Dermatol* 1997; 15: 355-368.
49. Schneede P, Munch P, Ziller F, Hofstetter A. [Urethral condylomas. A therapeutic challenge]. *Hautarzt* 2001; 52: 411-417.
50. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102: 3-8.
51. Gross G, Von Krogh G. Therapy of anogenital HPV-induced lesions. *Clin Dermatol* 1997; 15: 457-470.
52. Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol* 2004; 193: 35-44.
53. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-192.
54. Hillemanns P, Wang X. Integration of HPV-16 and HPV-18 DNA in vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 276-282.
55. van Seters M, van Beurden M, de Craen AJ. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 645-651.
56. Jones RW, Rowan DM, Stewart AW. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1319-1326.
57. Mao C, Hughes JP, Kiviat N, Kuypers J, Lee SK, Adam DE, Koutsky LA. Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 677-684.
58. Sobel JD. Vulvovaginitis in healthy women. *Compr Ther* 1999; 25: 335-346.
59. McCaffery K, Irwig L. Australian women's needs and preferences for information about human papillomavirus in cervical screening. *J Med Screen* 2005; 12: 134-141.
60. McCree DH, Sharpe PA, Brandt HM, Robertson R. Preferences for sources of information about abnormal Pap tests and HPV in women tested for HPV. *Prev Med* 2006; 43: 165-170.
61. Freeman-Wang T, Walker P, Linehan J, Coffey C, Glasser B, Sherr L. Anxiety levels in women attending colposcopy clinics for treatment for cervical intraepithelial neoplasia: a randomised trial of written and video information. *Bjog* 2001; 108: 482-484.

62. Stewart DE, Buchegger PM, Lickrish GM, Sierra S. The effect of educational brochures on follow-up compliance in women with abnormal Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 583-585.
63. Kahn JA, Slap GB, Bernstein DI, Tissot AM, Kollar LM, Hillard PA, Rosenthal SL. Personal meaning of human papillomavirus and Pap test results in adolescent and young adult women. *Health Psychol* 2007; 26: 192-200.
64. McCaffery K, Waller J, Nazroo J, Wardle J. Social and psychological impact of HPV testing in cervical screening: a qualitative study. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 169-174.
65. Waller J, McCaffery K, Nazroo J, Wardle J. Making sense of information about HPV in cervical screening: a qualitative study. *Br J Cancer* 2005; 92: 265-270.
66. Anhang R, Wright TC, Jr., Smock L, Goldie SJ. Women's desired information about human papillomavirus. *Cancer* 2004; 100: 315-320.
67. Brandt HM, McCree DH, Lindley LL, Sharpe PA, Hutto BE. An evaluation of printed HPV educational materials. *Cancer Control* 2005; 12 Suppl 2: 103-106.
68. Garland SM, Quinn MA. CHAPTER 11 How to manage and communicate with patients about HPV? . *Int J Gynaecol Obstet.* 2006; 94 S106-112.
69. Sherris J, Friedman A, Wittet S, Davies P, Steben M, Saraiya M. Chapter 25: Education, training, and communication for HPV vaccines. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S210-218.
70. Wells M, Östör AG, Crum CP, Franceschi S, Tommasino M, Nesland JM, Goodman AK, Sankaranayanan R, Hanselaar AG, Albores-Saavedra J. Epithelial Tumors of the Uterine Cervix. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds.), *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs: World Health Organization Classification of Tumours.* IARC Press, 259-279; 2003.
71. Wilkinson EJ, Teixeira MR. Epithelial Tumors of the Vulva. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds.), *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs: World Health Organization Classification of Tumours.* IARC Press, ; 2003: 259-279.
72. Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ, Preti M, Heller DS, Scurry J, Haefner H, Neill S. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005; 50: 807-810.
73. Andersen ES, Paavonen J, Murnaghan M, Östör AG, Hanselaar AG, Bergeron C, Dobbs SP. Epithelial Tumors of the Vagina. In: Tavassoli FA, Devilee P (eds.), *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs: World Health Organization Classification of Tumours.* IARC Press; 2003: 259-279.
74. Ostor AG, Mulvany N. The pathology of cervical neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1996; 8: 69-73.
75. Fenger C, Frisch M, Marti MC, Parc R. Tumors of the anal canal. In: Hamilton SR, Aaltonen LA (eds.), *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System: World Health Organization Classification of Tumours.* IARC Press; 2000: 259-279.

76. Casper GR, Ostor AG, Quinn MA. A clinicopathologic study of glandular dysplasia of the cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 166-170.
77. Goldstein NS, Ahmad E, Hussain M, Hankin RC, Perez-Reyes N. Endocervical glandular atypia: does a preneoplastic lesion of adenocarcinoma in situ exist? . *Am J Clin Pathol* 1998; 110: 200-209.
78. Kurian K, al-Nafussi A. Relation of cervical glandular intraepithelial neoplasia to microinvasive and invasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a study of 121 cases. *J Clin Pathol* 1999; 52: 112-117.
79. Trunk MJ, Wentzensen N, von Knebel Doeberitz M. [Molecular pathogenesis of cervical cancer and its first steps]. *Pathologe* 2005; 26: 283-290.
80. Mittal K, Mesia A, Demopoulos RI. MIB-1 expression is useful in distinguishing dysplasia from atrophy in elderly women. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18: 122-124.
81. Kruse AJ, Baak JP, Helliesen T, Kjellevoid KH, Bol MG, Janssen EA. Evaluation of MIB-1-positive cell clusters as a diagnostic marker for cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1501-1507.
82. Kruse AJ, Baak JP, de Bruin PC, Jiwa M, Snijders WP, Boodt PJ, Fons G, Houben PW, The HS. Ki-67 immunoquantitation in cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a sensitive marker for grading. *J Pathol* 2001; 193: 48-54.
83. Keating JT, Cviko A, Riethdorf S, Riethdorf L, Quade BJ, Sun D, Duensing S, Sheets EE, Munger K, Crum CP. Ki-67, cyclin E, and p16INK4 are complimentary surrogate biomarkers for human papilloma virus-related cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 884-891.
84. Khleif SN, DeGregori J, Yee CL, Otterson GA, Kaye FJ, Nevins JR, Howley PM. Inhibition of cyclin D-CDK4/CDK6 activity is associated with an E2F-mediated induction of cyclin kinase inhibitor activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 4350-4354.
85. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, von Knebel Doeberitz M. Overexpression of p16(INK4A) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. *Int J Cancer* 2001; 92: 276-284.
86. Negri G, Egarter-Vigl E, Kasal A, Romano F, Haitel A, Mian C. p16INK4a is a useful marker for the diagnosis of adenocarcinoma of the cervix uteri and its precursors: an immunohistochemical study with immunocytochemical correlations. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 187-193.
87. Liang J, Mittal KR, Wei JJ, Yee H, Chiriboga L, Shukla P. Utility of p16INK4a, CEA, Ki67, P53 and ER/PR in the differential diagnosis of benign, premalignant, and malignant glandular lesions of the uterine cervix and their relationship with Silverberg scoring system for endocervical glandular lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26: 71-75.
88. Griesser H, Sander H, Hilfrich R, Moser B, Schenck U. Correlation of immunochemical detection of HPV L1 capsid protein in pap smears with regression of high-risk HPV positive mild/moderate dysplasia. *Anal Quant Cytol Histol* 2004; 26: 241-245.
89. Melsheimer P, Kaul S, Dobeck S, Bastert G. Immunocytochemical detection of HPV high-risk type L1 capsid proteins in LSIL and HSIL as compared with detection of HPV L1 DNA. *Acta Cytol* 2003; 47: 124-128.

90. Anderson MC, Jordan J, Morse A, Sharp F, Staffl AS. Integrated Colposcopy. In: Management of premalignant and early malignant disease. London, Weinheim, New York Chapman&Hall Medical; 1996: 162-178.
91. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 489-498.
92. Syrjanen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65: 45-53.
93. Hillemanns P, Thaler C, Kimmig R. Epidemiologie und Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie - Ist das derzeitige Konzept von Screening und Diagnostik der CIN noch aktuell? . *Gynäkologisch-geburtshilfliche Rundschau* 1997; 37: 179-191.
94. Petry KU, Glaubitz M, Maschek H, Böhmer G, Linge G, Kühnle H. Die elektrochirurgische Schlingenexzision der Transformationszone (LEEP) zur Behandlung zervikaler Neoplasien. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1996; 56: 513-516.
95. Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, Wheeler CM, Castle PE. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for post-treatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 908-914.
96. Leitlinien der Deutschen STD-Gesellschaft in Zusammenarbeit mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft: Condylomata acuminata und andere HPV-assoziierte Krankheitsbilder von Genitale, Anus und Harnröhre. *Hautarzt* 2007; 58: 179-186.
97. von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 162-168.
98. Haidopoulos D, Diakomanolis E, Rodolakis A, Vlachos G, Elsheikh A, Michalakis S. Safety and efficacy of locally applied imiquimod cream 5% for the treatment of condylomata acuminata of the vulva. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270: 240-243.
99. Sauder DN, Skinner RB, Fox TL, Owens ML. Topical imiquimod 5% cream as an effective treatment for external genital and perianal warts in different patient populations. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 124-128.
100. Kaufmann M, Beckmann MW, Emons G, Dall P, Ebert AD, Hantschmann P, von Minckwitz G, Schmalfeldt B. Aktuelle Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie. Zuckschwerdt-Verlag 2006.
101. Schneider A, Kaufmann A, Nidl I, Dürst M. Molekulare Diagnostik und Therapie der HPV-assoziierten genitalen Erkrankung. *Der Gynäkologe*. 1998; 31: 1057-1066.
102. Sikorski M, Zrubek H. Recombinant human interferon gamma in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) associated with human papillomavirus (HPV) infection. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 147-150.

103. Frost L, Skajaa K, Hvidman LE, Fay SJ, Larsen PM. No effect of intraleisional injection of interferon on moderate cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 626-630.
104. Bell MC, Alvarez RD. Chemoprevention and vaccines: a review of the nonsurgical options for the treatment of cervical dysplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 4-12.
105. Hefler LA, Grimm C, Speiser P, Sliutz G, Reinthaller A. The cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib (Vioxx) in the treatment of cervical dysplasia grade II-III A phase II trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125: 251-254.
106. Farley JH, Truong V, Goo E, Uyehara C, Belnap C, Larsen WI. A randomized double-blind placebo-controlled phase II trial of the cyclooxygenase-2 inhibitor Celecoxib in the treatment of cervical dysplasia. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 425-430.
107. Hernandez BY, McDuffie K, Wilkens LR, Kamemoto L, Goodman MT. Diet and premalignant lesions of the cervix: evidence of a protective role for folate, riboflavin, thiamin, and vitamin B12. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 859-870.
108. Goorney BP, Polori R. A case of Bowenoid papulosis of the penis successfully treated with topical imiquimod cream 5%. *Int J STD AIDS* 2004; 15: 833-835.
109. Prinz BM, Hafner J, Dummer R, Burg G, Bruswanger U, Kempf W. Treatment of Bowen's disease with imiquimod 5% cream in transplant recipients. *Transplantation* 2004; 77: 790-791.
110. Mandekou-Lefaki I, Delli F, Koussidou-Eremondi T, Mourellou-Tsatsou O, Dionyssopoulos A. Imiquimod 5% cream: a new treatment for Bowen's disease. *Int J Tissue React* 2005; 27: 31-38.
111. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in Pregnancy is strongly Predictive of Juvenile-Onset recurrent Respiratory Papillomatosis. *Am College Obstet Gynecol* 2003; 101: 645-652.
112. Kawana K, Yasugi T, Yoshikawa H, Kawana Y, Matsumoto K, Nakagawa S, Onda T, Kikuchi A, Fujii T, Kanda T, Taketani Y. Evidence for the presence of neutralizing antibodies against human papillomavirus type 6 in infants born to mothers with condyloma acuminata. *Am J Perinatol* 2003; 20: 11-16.
113. Watts DH, Koutsky L, Holmes KK, Goldman D, Kuypers J, Kiviat NB, Galloway D. Low risk of perinatal transmission of human papillomavirus: Results from a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 365-373.
114. Higgins RV, Naumann W, Hall J, Spandorfer SD, Talavera F, Chelmow D, Gaupp FB, Shulman LP. Condyloma Acuminatum. last updated 01/2007 2007; <http://www.emedicine.com/med/topic3293.htm>.
115. Ackermann S, Gehrsitz C, Mehlhorn G, Beckmann MW. Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scan* 2006; 85: 1134-1137.
116. Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, Iliya FA. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 359-362.

117. Coppola A, Sorosky J, Casper R, Anderson B, Buller RE. The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy. *Gynecol Oncol* 1997; 67: 162-165.
118. Robinson WR, Webb S, Tirpack J, Degefu S, O'Quinn AG. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 153-155.
119. Sood AK, Sorosky JI, Mayr N, Anderson B, Buller RE, Niebyl J. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 832-838.
120. Yamazaki T, Inaba F, Takeda N, Huruno M, Kamemori T, Kousaka N, Ohta Y, Fukasawa I, Inaba N. A study of abnormal cervical cytology in pregnant women. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 273: 274-277.
121. Brown DR, Bryan JT, Cramer H, Fife KH. Analysis of human papillomavirus types in exophytic condylomata acuminata by hybrid capture and Southern blot techniques. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2667-2673.
122. Frazer IH, Medley G, Crapper RM, Brown TC, Mackay IR. Association between anorectal dysplasia, human papillomavirus, and human immunodeficiency virus infection in homosexual men. *Lancet* 1986; 2: 657-660.
123. Greenspan D, de Villiers EM, Greenspan JS, de Souza YG, zur Hausen H. Unusual HPV types in oral warts in association with HIV infection. *J Oral Pathol* 1988; 17: 482-488.
124. Byrne MA, Taylor-Robinson D, Munday PE, Harris JR. The common occurrence of human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia in women infected by HIV. *Aids* 1989; 3: 379-382.
125. Holly EA, Ralston ML, Darragh TM, Greenblatt RM, Jay N, Palefsky JM. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 843-849.
126. Adachi A, Fleming I, Burk RD, et al. Women with human immunodeficiency virus infection and abnormal Papanicolaou smears: a prospective study of colposcopy and clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 372-377.
127. Seck AC, Faye MA, Critchlow CW, Mbaye AD, Kuypers J, Woto-Gaye G, Langley C, De EB, Holmes KK, Kiviat NB. Cervical intraepithelial neoplasia and human papillomavirus infection among Senegalese women seropositive for HIV-1 or HIV-2 or seronegative for HIV. *Int J STD AIDS* 1994; 5: 189-193.
128. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, Browne L, Buchbinder S, Colfax G, Da Costa M, Darragh T, Benet DJ, Judson F, Koblin B, Mayer KH, Palefsky JM. Age-related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: the EXPLORE study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 896-905.
129. Cubie HA, Seagar AL, Beattie GJ, Monaghan S, Williams AR. A longitudinal study of HPV detection and cervical pathology in HIV infected women. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 257-261.
130. Minkoff H, Ahdieh L, Massad LS, Anastos K, Watts DH, Melnick S, Muderspach L, Burk R, Palefsky J. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *Aids* 2001; 15: 2157-2164.

131. Palefsky JM, Holly EA, Efirdc JT, Da Costa M, Jay N, Berry JM, Darragh TM. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV-positive men who have sex with men. *Aids* 2005; 19: 1407-1414.
132. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Bonner H, Jay N, Berry JM, Darragh TM. Effect of highly active antiretroviral therapy on the natural history of anal squamous intraepithelial lesions and anal human papillomavirus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 28: 422-428.
133. Louie JK, Hsu LC, Osmond DH, Katz MH, Schwarcz SK. Trends in causes of death among persons with acquired immunodeficiency syndrome in the era of highly active antiretroviral therapy, San Francisco, 1994-1998. *J Infect Dis* 2002; 186: 1023-1027.
134. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, Dal Maso L, Keiser O, Kofler A, Rapiti E, Levi F, Jundt G, Fisch T, Bordonni A, De Weck D, Franceschi S. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 425-432.
135. Opportunistic infections update. *Proj Inf Perspect* 1998: 13-14.
136. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1998; 47: 1-58.
137. Bishop JW, Emanuel JM, Sims KL. Disseminated mucosal papilloma/condyloma secondary to human papillomavirus. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1291-1295.
138. Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Munoz N, Snijders PJ, Clifford GM, Smith JS, Lazcano-Ponce E, Sukvirach S, Shin HR, de Sanjose S, Molano M, Matos E, Ferreccio C, Anh PT, Thomas JO, Meijer CJ. Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 326-333.
139. Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Snijders PJ, Starink TM, Berkhof J, Meijer CJ. Condom use promotes regression of human papillomavirus-associated penile lesions in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003; 107: 804-810.
140. Dannecker C, Hillemanns P, Hepp H. HPV-Nachweis in der Nachsorge bei CIN. *Der Gynäkologe*. 2003; 36: 331-340.
141. Reich O, Pickel H, Lahousen M, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conization with clear margins. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 428-430.
142. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, Verheijen RH, de Schipper FA, Snijders PJ, Voorhorst FJ, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Meijer CJ. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 543-553.
143. Reich O, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K, Winter R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 193-196.



1.4.4 Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale

---

144. Livasy CA, Moore DT, Van Le L. The clinical significance of a negative loop electrosurgical cone biopsy for high-grade dysplasia. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 250-254.

## **Anhang**

### **Methodenreport**

#### **Verfahren zur Konsensbildung**

##### **Einführung**

Leitlinien als Instrument des Qualitätsmanagements in der Medizin sind wichtige Entscheidungshilfen für Ärzte und Patienten und werden auch von der Gesundheitspolitik gefordert. Die kontinuierliche Verbesserung der methodischen Qualität von Leitlinien ist daher ein wichtiges Ziel. Deshalb wurde im Herbst 2006 von der DGGG beschlossen, die Leitlinie "Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale" als eine Leitlinien auf Stufe 2-Niveau (**Anhang Tabelle 1**) zu erstellen. Prof. Dr. K. Friese wurde als Leitlinien-Koordinator benannt.

**Anhang Tabelle 1:** Das Stufenschema der AWMF sieht wie folgt aus [1]:

Stufe 1:	durch eine Expertengruppe im informellen Konsens entwickelt
Stufe 2:	durch eine interdisziplinäre Expertengruppe mit formaler Konsensusfindung (nominaler Gruppenprozess, Delphimethode, formale Konsensuskonferenz) entwickelt
Stufe 3:	Leitlinie mit allen Elementen systematischer Entwicklung: Formale Konsensusfindung (s.o.), systematische Recherche und Bewertung der Literatur sowie Klassifizierung von Studien und Empfehlungen nach den Kriterien der Evidenz-basierten Medizin, Klinische Algorithmen, Outcome-Analyse, Entscheidungs-analyse)

##### **Zusammensetzung der Leitliniengruppe**

Bei der Bildung der Leitliniengruppe wurde beachtet, repräsentative Vertreter aller für das Leitlinienthema relevanten Fachgruppen und der von der Leitlinie betroffenen Patienten aufzunehmen. Dazu wurden die unten aufgeführten Arbeitsgemeinschaften der DGGG, die DKG, die mit dem Thema befassten wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften und Patienten-Selbsthilfegruppen angeschrieben mit der Bitte, offizielle Vertreter für die Erstellung der Leitlinie benennen. Dabei wurden Vorschläge vom Leitlinien-Koordinator gemacht. Den Gruppen stand es frei, diese anzunehmen oder eigene Personen zu benennen.

**Die Leitlinien-Gruppe wurde damit wie folgt zusammengesetzt:**

<b>Gruppe</b>	<b>Vertreter</b>
Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der DGGG	Prof. Dr. M. W. Beckmann
Arbeitsgemeinschaft Impfen des Berufsverbandes der Frauenärzte e.V.	Dr. M. Wojcinski
Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infek- timmunologie (AGII) der DGGG	Prof. Dr. E.-R. Weissenbacher PD Dr. I. Mylonas
Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgy- näkologie der DGGG	Dr. M. Heinz
Arbeitsgemeinschaft Kolposkopie der DGGG (AGK)	Prof. Dr. K.-U. Petry
Arbeitsgemeinschaft Präkanzeröse Vulvaer- krankungen der Kommission Vulva Vagina der AGO	Dr. P. Hantschmann
Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF)	Dr. Albring Dr. M. Steiner Dr. M. Wojcinski
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Prof. Dr. K. Friese
Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)	Dr. M. Heinz
Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)	Prof. Dr. S. Lax Prof. Dr. K. Sotlar
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)	PD Dr. P. Schneede Dr. P. Schlenker
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)	Prof. Dr. P. Hillemanns
Deutsche STD Gesellschaft (DSTDG)	Prof. Dr. K.-U. Petry PD Dr. P. Schneede
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Prof. Dr. L. Gissmann
European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology (ESIDOG)	Prof. Dr. E.-R. Weissenbacher
Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.	Frau B. Reckers
International Infectious Disease Society in Obstetrics and Gynecology - Europe (I- IDSOG-EUROPE)	Prof. Dr. E.-R. Weissenbacher

**Konsensusverfahren**

**Vorbereitung**

Am 3. November 2006 fand in München eine erste Sitzung zur geplanten Leitlinie unter dem Vorsitz von Prof. Dr. K. Friese statt. Als Grundlage der neuen Leitlinie sollte die Stufe1-Leitlinie "Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion des weiblichen Genitale" der DGGG aus dem Jahr 2001 dienen. Die Arbeitsgemeinschaften der DGGG die DKG, die AWMF und Patienten-Selbsthilfegruppen sollten kontaktiert werden, um eine konstituierende Sitzung am 2. Februar 2007 in Frankfurt zu ermöglichen.

**Anhang Tabelle 2:** Teilnehmer der Sitzung am 03. November 2006

<b>Teilnehmer</b>	<b>Gruppe</b>
Dr. C. Albring	Berufsverband der Frauenärzte e.V.
Prof. Dr. M. W. Beckmann	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der DGGG
Dr. F. Bergauer	Klinikum der Universität München: Innenstadt - Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
PD Dr. C. Dannecker	Klinikum der Universität München: Großhadern - Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. K. Friese	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Prof. Dr. P. Hillemanns	Deutsche Krebsgesellschaft
PD Dr. I. Mylonas	Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektiimmunologie (AGII) der DGGG
Prof. Dr. K.-U. Petry	Arbeitsgemeinschaft Kolposkopie der DGGG Deutsche STD Gesellschaft
Prof. em. Dr. H. Spitzbart	Frauenarzt Erfurt
Prof. Dr. E.-R. Weissenbacher	Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektiimmunologie (AGII) European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology (ESIDOG)
Frau A. Schulz-Temmel war beobachtend und protokollierend anwesend.	

Am 02. Februar 2007 fand in Frankfurt unter dem Vorsitz von Prof. Dr. K. Friese die konstituierende Sitzung der Leitlinienkommission statt. Die Leitlinienkommissions-Gruppe wurde festgelegt wie in Tabelle 3 aufgeführt. Die Inhalte wurden von einzelnen Vertretern der Leitlinienkommission aktualisiert bzw. neu erarbeitet. Die Statements als Arbeitsgrundlage für das Konsensusverfahren wurden in Form eines Fließtexts von den verantwortlichen Bearbeitern erstellt. Die Kernaussagen repräsentieren in erster Linie die wesentlichen Entscheidungspunkte im logischen Fluss des Versorgungsprozesses, die durch die formale Erstellung klinischer Algorithmen identifiziert wurden, aber auch Maßnahmen, die als obsolet angesehen werden sowie Stellungnahmen zur Patientenaufklärung. Dieser erste Leitlinienentwurf wurde an die Leitliniengruppe versandt und lag als Tischvorlage bereit.

**Anhang Tabelle 3:** Teilnehmer der Sitzung am 02. Februar 2007.

<b>Teilnehmer</b>	<b>Gruppe</b>
Prof. Dr. M. W. Beckmann	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologischer Onkologie (AGO) der DGGG
Dr. med. F. Bergauer	Klinikum der Universität München: Innenstadt - Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
PD Dr. C. Dannecker	Klinikum der Universität München: Großhadern - Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. K. Friese	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Dr. M. Heinz	Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V.
PD Dr. H. Ikenberg	Zytologisches und Molekulares Labor Börsch – Breinl – Ikenberg
PD Dr. M. Löning	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
PD Dr. I. Mylonas	Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektiimmunologie (AGII) der DGGG
Prof. Dr. E.-R. Weissenbacher	Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektiimmunologie (AGII) der DGGG European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology (ESIDOG)
Dr. M. Wojcinski	Arbeitsgemeinschaft Impfen des Berufsverbandes der Frauenärzte e.V.
Frau A. Schulz-Temmel war beobachtend und protokollierend anwesend.	

**Nominaler Gruppenprozess**

Am 12. Mai 2007 fand in München unter Moderation von PD Dr. H. Sitter (Institut für Theoretische Chirurgie, Ständige Leitlinienkommission der AWMF) der Abstimmungsprozess über die Kernaussagen der Leitlinie in Form eines Nomina-

len Gruppenprozess nach Delbecq [2] statt. Der nominale Gruppenprozess wurde wie folgt durchgeführt:

- Einführung: zum geplanten Vorgehen beim nominalen Gruppenprozess durch den Moderator PD Dr. Sitter,
- Stille Generierung von Ideen durch die Teilnehmer,
- Registrierung der Ideen im Einzel-Umlaufverfahren per Beamerprojektion,
- Reihendiskussion zur Klarstellung,
- Abstimmung aller Statements (vorgelegte und neugenerierte) durch die Teilnehmer.

**Anhang Tabelle 4:** Teilnehmer der Sitzung am 12. Mai 2007.

<b>Teilnehmer</b>	<b>Gruppe</b>
Dr. G. Anton	Klinikum der Universität München: Großhadern - Infektiologisches Forschungslabor
Dr. med. F. Bergauer	Klinikum der Universität München: Innenstadt - Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
PD Dr. C. Dannecker	Klinikum der Universität München: Großhadern - Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. K. Friese	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Dr. M. Heinz	Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin e.V.
Prof. Dr. P. Hillemanns	Deutsche Krebsgesellschaft
PD Dr. H. Ikenberg	Zytologisches und Molekulares Labor Börsch - Breinl – Ikenberg
PD Dr. M. Löning	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
PD Dr. I. Mylonas	Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infek-timmunologie (AGII) der DGGG
Prof. Dr. K.-U. Petry	Arbeitsgemeinschaft Kolposkopie der DGGG Deutsche STD Gesellschaft
Frau B. Reckers	Patientinnenvertreterin - Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.
Dr. B. Schlenker	Deutsche Gesellschaft für Urologie
PD Dr. P. Schneede	Deutsche Gesellschaft für Urologie Deutsche STD Gesellschaft
PD. Dr. K. Sotlar	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
Dr. M. Steiner	In Vertretung von Dr. M. Wojcinski - Berufsverband der Frauenärzte e.V.
Dr. med. F. Thiel	In Vertretung von Prof. Dr. M. W. Beckmann Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der DGGG
Prof. Dr. E.-R. Weissenbacher	Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infek-timmunologie (AGII) der DGGG European Society for Infectious Diseases in

Dr. M. Wojcinski  
Obstetrics and Gynaecology (ESIDOG)  
Arbeitsgemeinschaft Impfen des Berufsverbandes der Frauenärzte e.V.

Frau A. Schulz-Temmel war beobachtend und protokollierend anwesend.

Während der Diskussion konnte ein Großteil der strittigen Passagen des Leitlinientextes geklärt werden. Auch eine Vielzahl von redaktionellen Änderungen wurde einstimmig von der Leitlinien-Gruppe beschlossen,

Innerhalb der Diskussion wurde festgelegt, dass zu den Themen "Pathomorphologische Untersuchungen", „Differentialdiagnose“, „Operative Therapie von VIN und VAIN“ durch die jeweiligen Arbeitsgemeinschaften bzw. Fachgesellschaften ergänzende Ausarbeitungen zu den Statements vorgenommen werden. Des Weiteren sollte ein Verweis auf die bereits bestehenden, thematisch ähnlichen Leitlinien erfolgen.

Einige weiterhin kontrovers diskutierte Textstellen wurden während des nominalen Gruppenprozesses als neue Statements formuliert und zur Abstimmung gestellt. Statements, die in dieser Abstimmung mehr als 50% der Stimmen erhielten, wurden in den Leitlinienentwurf aufgenommen. Statements mit weniger als 50% Zustimmung wurden nicht aufgenommen beziehungsweise gestrichen.

Am 2. Oktober 2007 fand in München unter Moderation von PD Dr. H. Sitter (Institut für Theoretische Chirurgie, Ständige Leitlinienkommission der AWMF) der Abstimmungsprozess über die eingearbeiteten und neuen Kernaussagen der Leitlinie in Form eines Nominalen Gruppenprozess nach Delbecq [4] statt. Änderungen und Ergänzungen der Leitlinie auf Grund der Abstimmungsergebnisse des nominalen Gruppenprozesses wurden vom Leitlinien-Koordinator Prof. Dr. K. Friese und PD Dr. I. Mylonas vorgenommen. Zusätzlich wurden die Ausarbeitungen zu den Themenbereichen "Pathomorphologische Untersuchungen", „Differentialdiagnose“, „Operative Therapie von VIN und VAIN“ ergänzt.

#### **Abschließende Konsentierung der Leitlinie durch die Leitliniengruppe**

Änderungen und Ergänzungen der Leitlinie auf Grund der Abstimmungsergebnisse des nominalen Gruppenprozesses wurden vom Leitlinien-Koordinator Prof. Dr. K. Friese und PD Dr. I. Mylonas vorgenommen. Diese überarbeitete Version wurde allen Mitgliedern der Leitlinien-Gruppe zugesandt mit der Bitte um kritische Beurteilung des Gesamttexts, konkrete Stellungnahme zu den Änderungen und Begründung durch Literaturverweis. Gemäss der Rückmeldungen wurde der Text erneut überarbeitet.

#### **Anhang Tabelle 5:** Teilnehmer der Sitzung am 2. Oktober 2007.

<b>Teilnehmer</b>	<b>Gruppe</b>
Dr. G. Anton	Klinikum der Universität München: Großhadern - Infektiologisches Forschungslabor
Prof. Dr. M. W. Beckmann	Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) der DGGG
Dr. med. F. Bergauer	Klinikum der Universität München: Innenstadt

1.4.4 Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale

---

PD Dr. C. Dannecker	- Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Klinikum der Universität München: Großhadern - Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. K. Friese	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Dr. P. Hantschmann	Arbeitsgemeinschaft Präkanzeröse Vulvaerkrankungen der Kommission Vulva Vagina der AGO
Dr. M. Heinz	Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie der DGGG und Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)
Prof. Dr. P. Hillemanns	Deutsche Krebsgesellschaft
PD Dr. H. Ikenberg	Zytologisches und Molekulares Labor Börsch - Breinl – Ikenberg
PD Dr. M. Löning	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
PD Dr. I. Mylonas	Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infek-timmunologie (AGII) der DGGG
Prof. Dr. K.-U. Petry	Arbeitsgemeinschaft Kolposkopie der DGGG Deutsche STD Gesellschaft
Frau B. Reckers	Patientinnenvertreterin – Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.
Dr. B. Schlenker	Deutsche Gesellschaft für Urologie
PD Dr. P. Schneede	Deutsche Gesellschaft für Urologie Deutsche STD Gesellschaft
PD. Dr. K. Sotlar	Deutsche Gesellschaft für Pathologie
Dr. M. Steiner	In Vertretung von Dr. M. Wojcinski Berufsverband der Frauenärzte (BVF)
Prof. Dr. E.-R. Weissenbacher	Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infek-timmunologie (AGII) der DGGG European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaecology (ESIDOG)

Frau A. Schulz-Temmel war beobachtend und protokollierend anwesend.

Im März 2008 stimmte Prof. G. Gross, Präsident der DGSTD, der von der Leitliniengruppe erarbeiteten und freigegebenen Leitlinie zu.

### **Evidenz**

Der Entwicklungsprozess von konsensusbasierten Leitlinien (S2k-Leitlinien) sieht keine systematische Aufbereitung der Evidenz, aber eine Diskussion und kritische Würdigung der Literatur durch die Mitglieder der Leitliniengruppe vor. Die Literatur, die im Leitlinienentwurf genannt und/oder während des Konsensusverfahrens aufgeführt oder diskutiert wird, muss daher der gesamten Leitliniengruppe bekannt sein. Daher wurde die Leitliniengruppe gebeten, zusammen mit dem Textentwurf auch zusätzliche relevante Literatur aus dem jeweiligen Fachgebiet zu sichten und für die Sitzung aufzubereiten.

### ***Publikation***

Die Freigabe zur Publikation erfolgte nach Verabschiedung der Leitlinie durch den Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG).

### ***Redaktionelle Unabhängigkeit***

Die DGGG hat für diese S2-Leitlinie keine finanziellen oder andere Unterstützung von kommerziellen Interessengruppen erhalten. Hinweise auf mögliche Verpflichtungen, Interessenkonflikte oder Einflussnahmen von Dritten sind nicht bekannt.

### ***Aktualisierungsverfahren***

Die Leitlinie ist bis Ende 2010 gültig.

Eine Überprüfung, Aktualisierung und Bekanntmachung wird jährlich von der DGGG in Zusammenarbeit mit dem Leitlinien-Koordinator durchgeführt.

### ***Literaturverzeichnis Anhang***

1. Lorenz W, Ollenschläger G (2001) Das Leitlinien-Manual. Entwicklung und Implementierung von Leitlinien in der Medizin. CD-Version © ÄZQ, Köln; AWMF, Düsseldorf; Urban & Fischer Verlag, Niederlassung Jena
2. Delbecq AL, Van de Ven AH, Gustafson DH (1975) Group techniques for program planning. Scott foresman and Company, Glenview, IL, pp 1-174

### ***Anhang: Mitglieder der Arbeitsgruppe der S 1-Leitlinie (2001)***

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

### ***Akkreditierung***

Die Leitlinie wurde von folgenden Fachgesellschaften akkreditiert:

Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF)

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG, Federführung)

Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)

Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)

Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG)

Deutsche STD-Gesellschaft e.V. (DGSTD)

Frauenselbsthilfe nach Krebs e.V.

### ***Erstellungsdatum***

11.03.2008

## **Autoren**

### **Leitung:**

Prof. Dr. med. Klaus Friese  
(Beauftragter DGGG)  
Klinikum der LMU München Großhadern / Innenstadt  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Marchioninstr. 15 / Maistrasse 11  
81377 München / 80337 München

### **Moderation:**

PD Dr. rer. physiol. Helmut Sitter  
Ständige Leitlinienkommission der AWMF  
Institut für Theoretische Chirurgie  
Philipps-Universität Marburg  
Baldingerstraße  
35043 Marburg

### **Teilnehmer:**

Dr. rer. nat. Gabriele Anton  
Klinikum der LMU München - Großhadern  
Infektiologisches Forschungslabor  
Marchioninstr. 15  
81366 München

Prof. Dr. med. Matthias Beckmann  
(Vertreter für die AGO)  
Universitätsklinikum Erlangen  
Frauenklinik  
Universitätsstrasse 21  
91054 Erlangen

Dr. med. Florian Bergauer  
Klinikum der LMU München – Innenstadt  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Maistrasse 11  
80337 München

PD Dr. med. Christian Dannecker  
Klinikum der Universität Münchenm – Großhadern  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Marchioninstr. 15  
81366 München



1.4.4 Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale

---

Prof. Dr. med. Lutz Gissmann  
Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ)  
FS Infektion und Krebs  
Im Neuenheimer Feld 242  
69120 Heidelberg

Prof. Dr. med. Gerd Gross  
(Deutsche STD-Gesellschaft)  
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie  
Klinikum der Universität Rostock AÖR  
Augustenstraße 80-84  
18055 Rostock

Dr. med. Peer Hantschmann  
(Vertreter Kommission Vulva Vagina der AGO)  
Kreiskliniken Altötting-Burghausen  
Vinzenz-von-Paul Strasse 10  
84503 Altötting

Dr. med. Marlene Heinz  
(Vertreterin für die Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie der DGGG und DGKJ)  
Frauenklinik Virchow-Klinikum Charite Berlin  
Sprechstunde für Kinder- und Jugendgynäkologie  
Augustenburger Platz 1  
13353 Berlin

Prof. Dr. med. Peter Hillemanns  
(Vertreter für die Deutsche Krebsgesellschaft)  
Medizinische Hochschule Hannover  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover

PD Dr. med. Hans Ikenberg  
MVZ für Zytologie und Molekularbiologie Frankfurt GbR (CytoMol)  
Bernerstr. 76  
60437 Frankfurt/ M.

Prof. Dr. med. Sigurd Lax  
(Vertreter für die Deutsche Gesellschaft für Pathologie)  
Landeskrankenhaus Graz West  
Institut für Pathologie  
Göstingerstrasse 22  
A-8020 Graz  
Österreich

PD Dr. Martin Löning  
Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

1.4.4 Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver  
Läsionen des weiblichen Genitale

---

Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
(Ehemals: Universitätsklinikum Schleswig-Holstein - Klinik für Frauenheilkunde  
und Geburtshilfe)

PD Dr. med. Ioannis Mylonas  
(Schriftführer, Vertreter für die Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Immuno-  
logie der DGGG)  
Klinikum der LMU München – Innenstadt  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Maistrasse 11  
80337 München

Prof. Dr. med. Karl Ulrich Petry  
(Vertreter für die AG Kolposkopie und für die Deutsche STD Gesellschaft)  
Klinikum der Stadt Wolfsburg  
Klinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und Gynäkologische Onkologie  
Sauerbruchstr. 7  
38440 Wolfsburg

Barbara Reckers  
(Patientinnenvertreterin)  
Frauenselbsthilfe nach Krebs e. V.  
Thomas-Mann-Str. 40  
53111 Bonn

Dr. med. Boris Schlenker  
Klinikum der Universität München – Großhadern  
Urologische Klinik und Poliklinik  
Marchioninstr. 15  
81377 München

PD Dr. med. Peter Schneede  
(Vertreter für die Deutsche Gesellschaft für Urologie und für die DGU und für die  
Deutsche STD-Gesellschaft)  
Klinikum Memmingen  
Urologische Klinik  
Bismarckstraße 23  
87700 Memmingen

1.4.4 Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver  
Läsionen des weiblichen Genitale

---

Prof. Dr. med. Karl Sotlar  
(Vertreter für die Deutsche Gesellschaft für Pathologie)  
Pathologisches Institut  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Thalkirchner Straße 36  
80337 München  
(Ehemals: Universitätsklinikum Tübingen - Institut für Pathologie)

Prof. em. Dr. med. Heinz Spitzbart  
Espachstr. 6  
99094 Erfurt

Dr. med. Manfred Steiner (Vertreter für den BVF)  
Landesvorsitzender BVF von Baden –Württemberg  
Fohrenbergstraße 15  
79241 Ihringen

Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Ernst Rainer Weissenbacher  
(Vertreter für die Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Immunologie der DGGG  
und für die European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynaeco-  
logy [ESIDOG])  
Klinikum der LMU München - Großhadern  
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe  
Marchioninstr. 15  
81366 München

Dr. med. Michael Wojcinski  
(Vertreter für die AG Impfen des BVF und für den BVF)  
Stellvertretender Landesvorsitzender des BVF von Westfalen-Lippe  
Hauptstraße 99  
33647 Bielefeld