

HPV-Infektion in der Schwangerschaft

Humane Papillomaviren (HPV) sind kleine, unbehüllte Viren, von denen mehr als 150 Typen bekannt sind. Entsprechend dem kanzerogenen Potenzial erfolgt eine Einteilung in High-risk- und Low-risk-Typen [19]. Die häufigsten High-risk-Typen sind 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, 35 (in abnehmender Frequenz). Eine chronische High-risk-HPV-Infektion ist Voraussetzung für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms und höhergradiger Zervixdysplasien. Die Genitalwarzen werden in über 90% der Fälle durch Low-risk-HPV-Typen 6 und 11 hervorgerufen. Das Risiko einer Frau, sich im Lauf ihres Lebens an HPV zu infizieren, liegt zwischen 50 und 80% [16]; die höchste Prävalenz liegt um das 25. Lebensjahr [5]. Es gibt keine eindeutigen Nachweise dafür, dass eine Schwangerschaft eine HPV-Infektion begünstigt. Die Regressionsraten des humanen Papillomavirus postpartal sind höher als in einem vergleichbaren Kollektiv nichtschwangerer Frauen [20]. Postuliert wird, dass durch die Geburt lokale Immunfaktoren freigesetzt werden, die zu einer beschleunigten Elimination des Virus beitragen.

Hauptinfektionsroute der HPV-Infektion ist der sexuelle Kontakt. Der HPV-Nachweis bei Neugeborenen unmittelbar nach der Geburt kann Ausdruck des Kontakts des Kindes mit infizierten mütterlichen Zellen sein, er kann aber auch auf eine in utero erworbene Infektion hinweisen, da HPV im Fruchtwasser, in der Plazenta und im Nabelschnurblut nachgewiesen wurde [28]. Eine Metaanalyse zeigte eine vertikale Transmissionsrate von 6,5%, nach Spontangeburt war sie etwas höher als nach Sectio caesarea (18 vs. 8%; [18]).

Der Nachweis von HPV bei Neugeborenen HPV-negativer Mütter bzw. die Neuinfektion des Kindes mit HPV lässt auf eine horizontale Transmission schließen. Mögliche Infektionswege sind der digitale Kontakt oder Speichelkontakt mit Geschwistern, anderen Familienangehörigen, Freunden, Pflegepersonal etc. Auch die Autoinokulation, bei der beispielsweise durch Kratzen Warzen von einem Körperbereich auf einen anderen übertragen werden, sollte als Möglichkeit in Betracht gezogen werden.

Untersuchungstechniken

Die zytologische Untersuchung oder Dünnschichtzytologie sollte zu Beginn jeder Schwangerschaft durchgeführt werden. Die kolposkopische Beurteilung in der Schwangerschaft, insbesondere bei auffälligem Papanicolaou-Abstrich, ist bedeutend schwieriger und gehört in erfahrene Hände.

Auf eine endozervikale Kürettage sollte verzichtet werden

Gründe hierfür sind die zum Teil große Ektopie, die das Einsehen der Transformationszone in allen vier Quadranten erschwert, zum anderen die durch verstärkte Durchblutung betonte Gefäßzeichnung, rezidivierende Entzündungen und die Dezidualisierung, die mit Atypien verwechselt werden kann. Eine Knipsbiopsie kann in der Schwangerschaft ohne zu befürchtende Komplikationen durchgeführt werden [8]. Auf eine endozervikale Kürettage sollte wegen der Gefahr des

Blasensprungs und der Infektion verzichtet werden.

Condylomata acuminata

Eine Umfrage an fast 70.000 skandinavischen Frauen zwischen 18 und 45 Jahren zeigte, dass bei 10,6% der befragten Frauen Genitalwarzen klinisch diagnostiziert worden waren, bei 1,3% in den letzten 12 Monaten. Das Auftreten war in den jüngeren Geburtsjahrgängen höher, die Anzahl der Sexualpartner ein signifikanter Risikofaktor [15]. Bei einem Befall des äußeren Genitale sollte eine Inspektion der Vagina und der Zervix erfolgen, um eine vaginale intraepitheliale Neoplasie (VAIN) und vor allem eine zervikal intraepitheliale Neoplasie (CIN) auszuschließen. Da Kondylome gehäuft mit anderen sexuell übertragbaren Krankheiten auftreten, sollte eine Koinfektion mit Chlamydien ausgeschlossen werden. Ein ausgedehnter Kondylombefall kann auf eine HIV-Infektion hinweisen. Genitalwarzen können teilweise über Monate und Jahre persistieren, wobei es in etwa 30% zu einer Spontanremission kommt. Bei schwangeren Frauen geht man von einer Zunahme der Kondylome bis zum Ende des zweiten Trimenons aus. Meist setzt eine Regression ab der 30. SSW ein und häufig ist nach der Geburt eine Spontanremission zu beobachten. Die juvenile Larynxpapillomatose mit Papillomen im Bereich des Kehlkopfes, der Stimmlippen, an oraler und nasaler Schleimhaut ist mit dem Auftreten maternaler genitaler Kondylome assoziiert. Sie stellt eine seltene, für das Kind bedrohliche und mitunter schwierig zu therapierende Komplikation dar. Anhand einer retrospekti-

ven Untersuchung an 1,2 Mio. Geburten des dänischen Registers konnte bei sieben Nachkommen von 1000 Müttern (1:143) mit Kondylomen in der Schwangerschaft eine Larynxpapillomatose nachgewiesen werden. Eine Geburtsdauer von mehr als zehn Stunden führte zu einer 2-fachen Risikoerhöhung, und die Entbindung durch eine elektive Sectio führte zu keiner signifikanten Risikoreduktion [23]. Der Geburtsmodus Sectio sollte dann gewählt werden, wenn bei vorhandenen Geburtsbestrebungen die Zervix durch große Kondylomkonglomerate verlegt ist oder ein starker intravaginaler Befall im Sinne eines Geburtshindernisses vorliegt. Einzelne Kondylome im Bereich des äußeren Genitale stellen keine Indikation für einen Kaiserschnitt dar [6].

Während einer Schwangerschaft ist eine lokale Behandlung der Kondylome möglich. Eine Therapiemöglichkeit ist die topische Anwendung von Trichloressigsäure, die zu Zellnekrosen führt. In wöchentlichen Abständen können betroffene Areale sparsam betupft werden. Insbesondere vereinzelte kleine und weiche Kondylome sprechen gut darauf an. Häufig klagen die Frauen nach der Anwendung über Brennen und Schmerzen. Podophylotoxin, Interferon- β -Gel und Imiquimod sind in der Schwangerschaft kontraindiziert. Grünteublätterextrakte sind seit September 2009 zur topischen Behandlung genitoanaler Warzen in Deutschland zu gelassen. Bei unzureichender Erfahrung mit Veregen® 10% Salbe bei Schwangeren wird die Anwendung nicht empfohlen (Fachinformation; [9]). Die Food and Drug Administration vergab für die Veregen® 15% Salbe die „pregnancy risk category C“, unter die Medikamente fallen, bei denen im Tierversuch Nebenwirkungen auf den Feten beobachtet wurden, für die es nur unzureichende oder keine Studien zum Risiko beim Menschen gibt, für die aber andererseits der potenzielle Nutzen die Anwendung während der Schwangerschaft möglicherweise doch rechtfertigt [21]. Bei flächenhaften Kondylombefunden und Rezidiven kann die Kryotherapie, der CO₂-, Nd:YAG- oder Dioden-Laser und die Elektrokauterisation (bipolar) eingesetzt werden. Bei beschwerdefreien Patientinnen sollte mit den operativen Verfahren bis zur 34. SSW gewar-

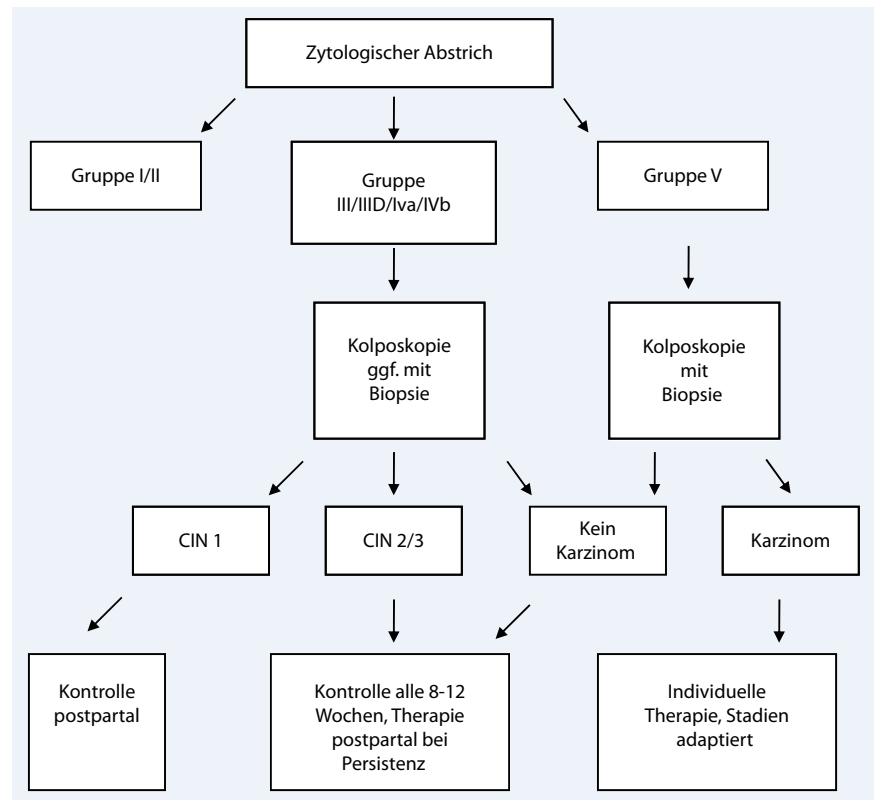


Abb. 1 ▲ Algorithmus zum Vorgehen bei auffälligem Zervixbefund in der Schwangerschaft

tet werden [2]. Neben der Vermeidung der frühen Frühgeburtlichkeit ist die Rezidivrate umso geringer, je später die Intervention erfolgt. Bei 43 Schwangeren trat bei CO₂-Lasern im letzten Trimenon kein Rezidiv auf, dagegen lag die Rezidivrate mit 33% bei Intervention im ersten bzw. 17% im zweiten Trimenon [12]. Allen Therapieformen gemein ist, dass sie nicht zu einer gezielten Elimination des Virus führen. Trotz erfolgreicher Therapie der Hautläsion kann das Virus persistieren und Rezidive verursachen [13].

Zervikale intraepitheliale Neoplasie

Die meisten auffälligen Zervixbefunde werden im Rahmen des Routinescreenings auf Gebärmutterhalskrebs zu Beginn der Schwangerschaft diagnostiziert. Auch wenn nur kleine Fallzahlen, meist retrospektiver Erhebungen, vorliegen, ist die Prävalenz auffälliger Zervixbefunde in der Schwangerschaft vergleichbar mit nicht Schwangeren. Ungefähr 2–7% der Schwangeren weisen einen auffälligen Papanicolaou-Abstrich auf [7]. Schwangere mit unauffälligem Papanicolaou-Abstrich

erhalten die nächste Kontrolle in einem Jahr. Bei einem Befund Gruppe III/IIID/IVa sollte die Schwangere einem erfahrenen Kolposkopeneur zum Ausschluss einer höhergradigen CIN bzw. eines invasiven Karzinoms vorgestellt werden. Ein Befund der Gruppe IVb und V sollte die sofortige Überweisung an ein Dysplasiezentrum nach sich ziehen (■ Abb. 1).

Im angloamerikanischen Sprachraum wird für die Zytologie die Bethesda-Klassifikation verwendet, nach der eine „low grade squamous intraepithelial lesion“ (LSIL) einer CIN 1 entspricht und CIN 2 und 3 als „high grade squamous intraepithelial lesion“ (HSIL) zusammengefasst werden (■ Tab. 1). Es ist bekannt, dass CIN-1- und -2-Läsionen Regressionsraten von 60% bzw. 40% aufweisen. Unbehandelt geht die leichte Dysplasie in etwa 10% in eine CIN 3 und in 1% in ein invasives Karzinom über. Bei einer CIN 2 liegt die Progressionsrate in eine CIN 3 bei 20%, in ein invasives Karzinom bei 5%. Ähnliche Zahlen konnten Fader et al. [10] in einer retrospektiven Analyse an über 1000 schwangeren Patientinnen, die wegen einer auffälligen Zytologie an ein Referenzzentrum geschickt worden waren, er-

HPV-Infektion in der Schwangerschaft

Zusammenfassung

Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV) sind häufig. Durch die höchste Prävalenz um das 20. bis 30. Lebensjahr ist die Wahrscheinlichkeit hoch, schwangere Patientinnen mit HPV-Läsionen zu betreuen. Der Beitrag gibt eine Übersicht über die häufigsten HPV-assoziierten Krankheitsbilder und nennt Therapiemöglichkeiten in der Schwangerschaft. Die meisten Empfehlungen basieren auf retrospektiven Erhebungen mit kleineren Fallzahlen, Studien mit nichtschwangeren Frauen und Expertenmeinungen. Kondylome in der Schwangerschaft können behandelt werden. Da eine Progression einer zervi-

kalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) in ein invasives Karzinom im Verlauf der Schwangerschaft extrem selten ist, gilt für die CIN in der Schwangerschaft ein expektatives Vorgehen. Die Behandlung eines Zervixkarzinoms bedarf immer einer individuellen, interdisziplinär zu treffenden Entscheidung. Im Sinne der Prävention sollte eine HPV-Impfung nahegelegt werden.

Schlüsselwörter

Humane Papillomviren · Kondylome · Zervikale intraepitheliale Neoplasie · Zervixkarzinom · Prävention

HPV infection during pregnancy

Abstract

Infection with human papillomavirus (HPV) is very common. With peak prevalence at the age of 20–30 there is a great chance to counsel a pregnant woman with HPV lesions. This report provides information on the most common HPV diseases and offers treatment options in pregnancy. Management guidelines in pregnancy are not well defined and are derived from small retrospective series of pregnant women, data of non-pregnant women and expert opinion. Genital condylomata can be treated in pregnancy. As the progression from cervical intraepithelial neoplasia

to invasive cervical carcinoma during the course of pregnancy is very rare, preferred management is follow-up with treatment deferred until postpartum. The treatment of invasive cervical carcinoma is based on an individual multidisciplinary decision. To prevent clinical disease prophylactic HPV vaccination should be offered.

Keywords

Human papilloma virus · Genital condylomata · Cervical intraepithelial neoplasia · Cervical cancer · Prevention

haben. Von 511 Frauen mit einer ASC oder LSIL in der Schwangerschaft, zeigten 64% eine Regression postpartal. Bei 53% der Frauen mit einer HSIL trat ebenfalls postpartal eine Spontanregression ein. Ein geringer Prozentsatz von 6% aus dem Niedrigrisikokollektiv entwickelte eine Progression zu einer CIN 2/3 oder HSIL. Die Progressionsrate aus dem HSIL-Kollektiv lag bei 31% (■ **Tab. 2**). Betont werden muss, dass diese Untersuchung überwiegend auf Zytologie und Kolposkopie basierte, weniger als 9% der Frauen erhielten in der Schwangerschaft eine Biopsie [10]. Vergleichbare Regressionsraten erbrachte eine Untersuchung basierend auf der histologischen Diagnose einer CIN (■ **Tab. 3**): 69,0% (n=29) der Schwangeren mit histologisch gesicherter CIN 1 zeigten postpartal einen Normalbefund. Bei 16,6% (n=7) kam es zu einer Persistenz und bei 14,3% (n=6) zu einer Progression zu einer CIN 2 oder 3. Aus dem Kollektiv der Frauen mit CIN 2/3 kam es bei 47,3% (n=17) zu einer Regression zu einer CIN 1 oder einem Normalbefund und 52,7% (n=19) zeigten eine Persistenz. Bei keiner Patientin entwickelte sich während der 8- bis 12-wöchentlichen Kontrollintervalle während der Schwangerschaft und im postpartalen Verlauf ein mikroinvasives oder invasives Karzinom [22]. Eine Progression einer CIN 1 in ein invasives Karzinom während einer Schwangerschaft ist extrem unwahrscheinlich. So ist es ausreichend, diese Frauen 6 bis 10 Wochen postpartal erneut zu kontrollieren. CIN-2- und -3-Läsionen sollten in der Schwangerschaft alle 8 bis 12 Wochen zytologisch und kolposkopisch kontrolliert werden. Engmaschige Untersuchungsintervalle (alle acht Wochen) sollten für Risikogruppen (z. B. Frauen mit HIV-Infektion, unter Therapie mit Immunsuppressiva, starke Raucherinnen) auf jeden Fall eingehalten werden, denn in diesen Gruppen kann es zu einer schnelleren Progression kommen. Da in erfahrenen Händen eine hohe Korrelation zwischen kolposkopischer Diagnoseeinschätzung und Biopsie besteht, kann gelegentlich auf die histologische Sicherung verzichtet werden [8]. Biopsien sind bei Verschlechterung des kolposkopischen Befundes und bei Verdacht auf Invasion indiziert. In der Schwangerschaft empfiehlt man für CIN-

3-Läsionen ein exspektatives Vorgehen. Eine Konisation in der Schwangerschaft sollte nur bei Verdacht auf eine Invasion erfolgen. Eine Reevaluation des Befundes erfolgt 6 bis 10 Wochen postpartal, um dann ggf. die entsprechende Therapie einzuleiten [6].

Glanduläre Dysplasien sind bedeutend seltener. Eine retrospektive Untersuchung ergab an über 91.000 während der Schwangerschaft und postpartal entnommener Papanicolaou-Abstriche 70 Fälle (0,07%) von entsprechend der Bethesda-Klassifikation AGC („atypical glandular cells“) oder AGUS („atypical glandular cells of undetermined significance“). Von 40 Fällen konnte ein Follow-up erhoben werden, das in 25 Fällen eine Zervixpathologie mit Therapiekonsequenz nach sich zog. Eine CIN 3 wurde in 18 Fällen erhoben, vier Fälle eines Adenocarcinoma in situ und drei Fälle eines Plattenepithelkarzinoms wurden diagnostiziert [29].

Glanduläre Dysplasien sind häufiger mit relevanten Pathologien assoziiert, es sollte also eine Überweisung zu einer Dysplasiesprechstunde erfolgen.

Zervixkarzinom in der Schwangerschaft

Nachdem bei der CIN in der Schwangerschaft ein abwartendes Vorgehen indiziert ist, gilt es bei den Kontrollintervallen eine Progression in ein invasives Karzinom auszuschließen bzw. frühzeitig zu erkennen. Betont werden sollte, dass die Progression einer CIN in ein Karzinom innerhalb der Schwangerschaft ein seltenes Ereignis ist. Das Zervixkarzinom zählt dennoch zu den häufigsten Malignomerkrankungen in der Schwangerschaft. Die geschätzten Inzidenzen bewegen sich zwischen 1,5 und 12 auf 10.000 Schwangerschaften [24, 25]. Wie bei den nichtschwangeren Patientinnen machen Plattenepithelkarzinome den Hauptanteil aus. Da die publizierten Fallzahlen sehr klein sind, kann keine definitive Aussage zur Prognose des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft gegeben werden. Man geht von ähnlichen Überlebensraten wie im nichtschwangeren Zustand aus, wobei

Tab. 1 Gegenüberstellung von Münchner Nomenklatur, Bethesda-System und WHO-Nomenklatur von Zervixbefunden. (Mod. nach DGGG-Leitlinien, Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale [6])

Zytologie		Histologie
Münchner Nomenklatur (Pap)	Bethesda-System „squamous intraepithelial lesion“	WHO-Nomenklatur Zervikale intraepitheliale Neoplasie
I		
II		
III	ASC-US Atypische plattenepitheliale Zellen unbestimmter Signifikanz ASC-H Atypische plattenepitheliale Zellen, HSIL nicht auszuschließen	
IIID	LSIL „Low grade squamous intraepithelial lesion“	CIN 1
	HSIL	CIN 2
IVa	„High grade squamous intraepithelial lesion“	CIN 3
IVb	Kein Äquivalent	
V		

Tab. 2 Postpartale Regressionsraten/Progressionraten auffälliger Zytologien in der Schwangerschaft. (Mod. nach [10])

Follow-up >6 Monate postpartal (n=615)				
Zytologie in graviditate	Gesamtregressionsrate zu einem Normalbefund	Persistenz CIN 1/ASC/LSIL	Progression CIN 2/3/HSIL	Karzinom
ASC/LSIL (n=511)	325 (64%)	147 (29%)	38 (6%)	1 (1%) ^a
HSIL (n=104)	55 (53%)	17 (16%)	32 (31%)	0%

^aEine Patientin mit persistierender CIN 2, die in der „loop electrosurgical excision procedure“ (LEEP) 15 Monate nach Geburt ein mikroinvasives Karzinom aufwies.

Tab. 3 Postpartale Regressionsraten/Progressionraten auffälliger Histologien in der Schwangerschaft. (Mod. nach [22])

Follow-up 3–6 Monate postpartal (n=78)				
Histologie in graviditate	Regressionsrate zu einem Normalbefund bzw. zu einer CIN 1	Persistenz CIN 1/CIN2/3	Progression CIN 2/3	Karzinom
CIN 1	29 (69,0%)	7 (16,6%)	6 (14,3%)	0
CIN 2/3	17 (47,3%)	19 (52,7)		0

die wichtigsten Prognosefaktoren Tumorgröße und Lymphknotenstatus sind [14].

Die histologische Sicherung des Karzinoms ist obligat

Da neben einem auffälligen zytologischen Abstrich, vaginale Blutungen ein Hinweis auf ein Zervixkarzinom sein können, sollte diese Diagnose bei der Abklärung von Blutungen in der Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden. Die histologische Sicherung des Karzinoms ist obligat. Das Staging des Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft entsprechend dem FIGO-Schema, basierend auf der klinischen Untersuchung, erfolgt analog zu

dem bei nichtschwangeren Frauen. Zur besseren Therapieplanung bei Schwangeren kann es sinnvoll sein, die klinische Untersuchung mit einer Bildgebung zu kombinieren. Methode der Wahl in der Schwangerschaft ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Die genaue Festlegung des Gestationsalter und der Ausschluss von fetalen Fehlbildungen sollte die Diagnose komplettieren.

Für die Therapie in der Schwangerschaft gibt es keine Leitlinien, sie erfolgt stadienabhängig. Sie ist ferner abhängig vom Gestationsalter und vom allem vom Wunsch der Eltern nach Beendigung oder Fortführung der Schwangerschaft. Bei Wunsch nach Fortführung

der Schwangerschaft und die dadurch bedingte zeitliche Verzögerung der Therapie stellt sich die Frage nach der onkologischen Sicherheit. Bei der Beantwortung muss auf kleine Fallzahlen zurückgegriffen werden. Bei sieben Frauen mit in der Schwangerschaft diagnostiziertem Zervixkarzinom Stadium IB₁ (Tumor kleiner 2,5 cm) wurde trotz Therapieverzögerung von 3 bis 40 Wochen anhand der klinischen Untersuchungen und der MRT-Bildgebung kein Fortschreiten der Erkrankung festgestellt. Nach einer adäquaten Therapie postpartal und einem Nachbeobachtungsintervall von im Mittel 37 Monaten waren alle Frauen krankheitsfrei [27]. In einer anderen Gruppe mit sechs Frauen mit Stadium FIGO IB/IIA, welches nach der 20. SSW. diagnostiziert worden war, wurde die Therapie um 2 bis 10 Wochen zur Verbesserung des fetalen Outcome verzögert. Eine Patientin verstarb nach einem Rezidiv, die anderen fünf Frauen waren nach einem Nachbeobachtungsintervall von im Median 82 Monaten krankheitsfrei. Die Autoren ziehen den Schluss, dass die Therapieverzögerung bei einem Karzinom FIGO IIB, keinem Konglomerattumor und einem Gestationsalter von mehr als 20. SSW eine Option für die Patientin sein kann [31]. Die Dauer der Therapieverzögerung bleibt eine individuelle Entscheidung. Aus alleiniger Sicht der kindlichen Mortalität und Morbidität wäre eine Prolongation der Schwangerschaft bis in die 35. SSW einschließlich Lungenreifungsbehandlung sinnvoll. Der Entbindungsmodus ist die elektive Sectio. Rationale hierfür sind Untersuchungen, die eine signifikant höhere Rezidivrate bei vaginal entbundenen Frauen verglichen mit Frauen im Zustand nach Sectio zeigten [26]. In Einzelfällen traten bei vaginal entbundenen Frauen mit intrapartaler oder postpartaler Diagnosestellung eines Zervixkarzinoms Rezidive in Episiotomienarben auf [4].

Die Therapie des Plattenepithelkarzinoms der Zervix im Stadium FIGO IA₁ in der Schwangerschaft ist die Konisation. Bei freien Schnitträndern sollten engmaschige zytologische und kolposkopische Verlaufskontrollen erfolgen. Wie bereits erwähnt ist die Therapieplanung bei höheren FIGO-Stadien immer eine interdis-

ziplinar zu treffende Einzelfallentscheidung. Es gibt keine schlüssigen Daten dazu, ob es onkologisch sinnvoller ist, unmittelbar an die Sectio die Wertheim-Meigs-Operation anzuschließen oder diese sekundär durchzuführen. Die weitere Therapie erfolgt analog zu den Leitlinien.

Sehr experimentell ist der Versuch einer vaginal radikalen Trachelektomie in graviditate. Es ist ein Fall einer Trachel-ektomie in der 16. SSW bei einem FIGO-IB1-Tumor beschrieben. Das Kind wurde in der 36. SSW per Sectio entbunden, die Patientin erhielt eine radikale Hysterektomie. Das Nachbeobachtungsintervall von neun Monaten zeigte keine Auffälligkeiten bei Mutter und Kind [30].

Der Lymphknotenstatus als Prognosefaktor kann für das Beratungsgespräch der Therapie und das mögliche Risiko bei Prolongation hilfreich sein. Es gibt Einzelfallberichte über laparoskopisch pelvine, teils mit paraaortalen, Lymphonodektomien bei Schwangeren mit Zervixkarzinom, die zwischen der 6. und 32. SSW erfolgten [1, 11]. Über die Anwendung einer neoadjuvanten Chemotherapie zur Reduktion der Tumorgroße und zur Verhinderung der Progression gibt es Fallberichte, die in den meisten Fällen Cisplatin als Monochemotherapie oder die Kombination mit Paclitaxel oder Vincristin einsetzen. Bei sieben Patientinnen konnte durch 2 bis 3 Zyklen einer cisplatinhaltigen neoadjuvanten Monochemotherapie (Cisplatin 20 mg/m² d1-3q21) die Schwangerschaft bis nach der 32. SSW fortgeführt werden. Alle Frauen hatten vor der Chemotherapie in der 15. bis 22. SSW eine laparoskopische Lymphonodektomie erhalten. Die Kinder sind gesund und zeigten eine normale Entwicklung, auch wenn Konzentrationen von Cisplatin zwischen 31–65% im Fruchtwasser und Nabelschnurblut nachgewiesen werden konnten [17].

Prävention HPV-assoziierter Erkrankungen

Zur Vermeidung einer zervikalen und vulvovaginalen HPV-Infektion durch den Gebrauch von Kondomen gibt es keine konsistenten Beweise. Bei Aufnahme der sexuellen Aktivität konnte zwar bei jungen Frauen durch die konsequente Benut-

zung von Kondomen eine verminderte HPV-Infektionsrate festgestellt werden, eine HPV-Infektion aber nicht generell verhindert werden [32]. Es liegen keine Konsensusempfehlungen zum Kondomgebrauch und über die Dauer des Kondomgebrauchs in der Partnerschaft bei neu diagnostizierter HPV-Infektion bzw. nach erfolgter Therapie eines Partners vor. Die männliche Zirkumzision reduziert das Risiko einer penilen HPV-Infektion und konsekutiv das Risiko für Gebärmutterhalskrebs der Sexualpartnerin [3].

Seit März 2007 besteht nach der STIKO (Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut) eine generelle Impfempfehlung (HPV-Typen 16 und 18) für alle Mädchen zwischen 12 und 17 Jahren. Die Impfung mit drei Dosen sollte idealerweise vor Aufnahme des Geschlechtsverkehrs abgeschlossen sein. Ein vorheriger HPV-Test ist nicht indiziert. Eine spätere Impfung obliegt dem Ermessensspielraum des behandelnden Arztes. Ob und wann eine Wiederauffrischung der Impfung sinnvoll ist, ist noch nicht geklärt. Trotz überzeugender Studiendaten liegt in Deutschland die Durchimpfungsrate bei nur 30% und scheint tendenziell weiter rückläufig zu sein [33].

In der Schwangerschaft akzidentell gegen HPV geimpfte Frauen sind zu beruhigen

Zur Klärung der Frage nach einer therapeutischen Impfung laufen derzeit klinische Studien. Es liegen zwar keine Studien zu HPV-Impfung in der Schwangerschaft vor, doch entsprechend der Produktinformation beider zugelassener Impfstoffe kam es in den klinischen Studien zu fast 8000 Schwangerschaften, ohne dass sich in der Verum- und der Placebogruppe ein Unterschied bezogen auf kongenitale Anomalien, Frühgeburt oder Spontanabort gezeigt hätte. Die durchgeführten tierexperimentellen Studien zeigten keine Auswirkungen auf die embryonale oder fetale Entwicklung. Insofern gilt es, in der Schwangerschaft akzidentell geimpfte Frauen, zu beruhigen.

Fazit für die Praxis

- Während einer Schwangerschaft ist eine lokale Behandlung der Kondylome möglich.
- Eine Sectio ist nur bei ausgedehntem Befall mit Verlegung der Geburtswege indiziert.
- Bei jeder Schwangeren sollte ein unter Sicht abgenommener zytologischer Abstrich des Gebärmutterhalses vorliegen; bei zytologischen Veränderungen sollte eine Kolposkopie zum Ausschluss eines invasiven Wachstums erfolgen.
- In der Schwangerschaft ist bei CIN-Läsionen ein abwartendes Verhalten indiziert.
- Die Therapie eines Zervixkarzinoms in der Schwangerschaft ist immer eine individuelle Entscheidung, die in interdisziplinären Konsilen gefällt wird.
- Zur Reduktion von Zervixkarzinomen und dessen obligate Dysplasievorstufen ist die Impfung gegen HPV zu empfehlen.

Korrespondenzadresse

Dr. S. Rückert

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Großhadern, LMU Klinikum der Universität München Marchioninistr. 15, 81377 München sandra.rueckert@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Alouini S, Rida K, Mathevet P (2008) Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 108(3):472–477
2. AWMF-Leitlinien, Condylomata acuminata und andere HPV-assozierte Krankheitsbilder des Genitale und der Harnroehre, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-001_S1_Condylomata_acuminata_und_andere_HPV-assozierte_Krankheitsbilder_des_Genitale_und_der_Harnroehre_07-2006_07_2011.pdf (Zugegriffen 15.04.2011)
3. Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N et al (2002) Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 346(15):1105–1112
4. Cliby WA, Dodson MK, Podratz KC (1994) Cervical cancer complicated by pregnancy: episiotomy site recurrences following vaginal delivery. *Obstet Gynecol* 84(2):179–182

5. Sanjosé S de, Diaz M, Castellsagué X et al (2007) Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7:453–459
6. DGGG-Leitlinien, Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale, http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/1-4-4-hpv-2010.pdf (Zugegriffen: 15.04.2011)
7. Douvier S, Filipuzzi L, Sagot P (2003) Management of cervical intra-epithelial neoplasm during pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil* 31(10):851–855
8. Economos K, Perez Veridiano N, Delke I et al (1993) Abnormal cervical cytology in pregnancy: a 17-year experience. *Obstet Gynecol* 81(6):915–918
9. Fachinformation Veregen® 10%, http://www.veregen.de/fileadmin/user_upload/Fachkreis/files/PDF-Dokumente/Fachinformation.pdf (Zugegriffen: 08.07.2011)
10. Fader AN, Alward EK, Niederhauser A et al (2010) Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 203(2):113.e1–e6
11. Favero G, Chiantera V, Oleszczuk A et al (2010) Invasive cervical cancer during pregnancy: laparoscopic nodal evaluation before oncologic treatment delay. *Gynecol Oncol* 118(2):123–127
12. Ferenczy A (1984) Treating genital condyloma during pregnancy with the carbon dioxide laser. *Am J Obstet Gynecol* 148(1):9–12
13. Gross G. (1997) Therapy of human papillomavirus infection and associated epithelial tumors (review). *Intervirology* 40(5–6):368–377
14. Hunter MI, Tewari K, Monk B (2008) Cervical neoplasia in pregnancy. Part 2: Current treatment of invasive disease. *Am J Obstet Gynecol* 199(1):10–18 (Review)
15. Kjaer SK, Tran TN, Sørensen P et al (2007) The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *J Infect Dis* 196(10):1447–1454
16. Koutsky L (1997) Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 102:3–8
17. Marnitz S, Köhler C, Oppelt P et al (2010) Cisplatin application in pregnancy: first in vivo analysis of 7 patients. *Oncology* 79(1–2):72–77
18. Medeiros LR, Ethur AB, Hilgert JB et al (2005) Vertical transmission of the human papillomavirus: a systematic quantitative review. *Cad Saude Publica* 21(4):1006–1015
19. Muñoz N, Bosch FX, Sanjosé S de et al (2003) Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 348(6):518–527
20. Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, Brule AJ van den et al (2002) High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum. *Br J Cancer* 87(1):75–80
21. Prescribing information Veregen® 15% http://www.veregen.com/veregenrx/pdf/VER051_Promo_PI.pdf (Zugegriffen: 08.07.2011)
22. Serati M, Uccella S, Laterza RM et al (2008) Natural history of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 87(12):1296–1300
23. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H et al (2003) Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 101(4):645–652
24. Smith LH, Dalrymple JL, Leiserowitz GS et al (2001) Obstetrical deliveries associated with maternal malignancy in California, 1992 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 184(7):1504–1512
25. Smith LH, Danielsen B, Allen ME et al (2003) Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry. *Am J Obstet Gynecol* 189(4):1128–1135
26. Sood AK, Sorosky JL, Mayr N et al (2000) Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol* 95(6 Pt 1):832–838
27. Sorosky JL, Squatrito R, Ndubisi BU et al (1995) Stage I squamous cell cervical carcinoma in pregnancy: planned delay in therapy awaiting fetal maturity. *Gynecol Oncol* 59(2):207–210
28. Syrjänen S (2010) Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS* 118(6–7):494–509. Review
29. Tam KF, Cheung AN, Szeto E et al (2011) pical glandular cells diagnosed during pregnancy and the postpartum period: a retrospective analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 155(2):213–216
30. Nieuwenhof HP van de, Ham MA van, Lotgering FK et al (2008) First case of vaginal radical trachelectomy in a pregnant patient. *Int J Gynecol Cancer* 18(6):1381–1385
31. Vliet W van, Loon AJ van, Hoor KA ten et al (1998) Cervical carcinoma during pregnancy: outcome of planned delay in treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 79(2):153–157
32. Winer RL, Hughes JP, Feng Q et al (2006) Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 354(25):2645–2654
33. http://www.frauenaezrte-im-netz.de/de_news_652_1_831_hessen-und-brandenburg-sind-schlusslichter-bei-hpv-impfung.html (Zugegriffen: 08.07.2011)