

WISSEN AKTUELL

Fortbildungsveranstaltung der Klinik für Gynäkologie des Universitätspitals Zürich – Teil 1

Genitale Dysplasien – ein Update

Die Vorsorge, Diagnose und Therapie genitaler Läsionen ist ein ausgesprochen facettenreiches Gebiet der Gynäkologie. An diesem von Prof. Dr. med. Daniel Fink geleiteten Fortbildungsnachmittag an der Klinik für Gynäkologie am Universitätsspital Zürich wurden diese Facetten aus verschiedensten Blickwinkeln betrachtet. Ärzte der Klinik für Gynäkologie, des Instituts für klinische Pathologie und der Klinik für Viszeral- und Transplantationschirurgie des Universitätsspitals Zürich erörterten neben den histologischen, zytologischen und kolposkopischen Abklärungsmöglichkeiten auch die Gründe und das Vorgehen bei widersprüchlichen Diagnosen. Neben der Bedeutung der HPV-Infektion für genitale und auch anale Dysplasien war die HPV-Typisierung ebenso wie die HPV-Impfung ein zentrales Thema an diesem Nachmittag. Drei der sechs Präsentationen fassen wir in der vorliegenden Ausgabe zusammen.

HPV: Wen impfen? Wann typisieren?

Die beiden im Vortragstitel angedeuteten Fragen decken im Prinzip zwei verschiedene Bereiche ab. Bei einer HPV-Impfung geht es um die primäre Prävention von Genitalwarzen und von Dysplasien und Karzinomen im Genital- und Analbereich, während eine HPV-Testung zur Sekundärprävention zu zählen ist. Hier geht es darum, die Folgen einer HPV-Infektion zu minimieren, indem notwendige diagnostische oder therapeutische Schritte eingeleitet werden.

Für die HPV-Impfung stehen in der Schweiz zwei Impfstoffe zur Verfügung: Gardasil® (HPV Typen 6, 11, 16, 18; Sanofi Pasteur MSD) und Cervarix® (HPV Typen 16, 18; GlaxoSmithKline). Zugelassen sind die Impfstoffe seit 2006 für Mädchen und Frauen zwischen dem 9. und dem 26. Lebensjahr und seit 2011 auch für Frauen bis zum 45. Lebensjahr. Eine Zulassung für Knaben und Männer vom 9. bis 26. Lebensjahr besteht seit 2013. Im Rahmen der kantonalen Impfprogramme (vom 11. bis 26. Lebensjahr) werden die Kosten für die Impfungen von den Krankenkassen übernommen. Dank der Umsetzung der Impfprogramme durch den schulärztlichen Dienst konnte unter den 16-jährigen Mädchen in den teilnehmenden Kantonen eine Durchimpfungsrate von 60% erreicht werden. Im Vergleich



Dr. Astrid Baege

mit anderen Ländern liegt die Schweiz hier leider nur im unteren Bereich, so Frau Dr. Astrid Baege, Klinik für Gynäkologie. Ein günstiger Zeitpunkt für die Basisimpfung liegt zwischen dem 11. und dem 14. Lebensjahr. Dieser Zeitraum liegt zum Einen in den meisten Fällen vor dem Zeitpunkt des ersten Geschlechtsverkehrs und vor dem Anstieg der HPV-Infektionsrate und zum Anderen wird in diesem Alter auch mit nur 2 Impfdosen im Abstand von 6 Monaten ein befriedigender Antikörpertiter erreicht (1). Ab dem 15. Lebensjahr sollten 3 Dosen verabreicht werden.

Die Impfung verursacht so gut wie keine schwerwiegenden Nebenwirkungen. Schwellung, Schmerzen und Rötungen an der Injektionsstelle gehen im Allgemeinen spontan zurück, was auch für die systemischen Nebenwirkungen (Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, gastrointestinale Beschwerden etc.) zutrifft. Dies konnte in der aktiven Überwachung über einen Zeitraum von 9 Jahren nach Zulassung von Gardasil® bestätigt werden (2).

Nach einer 7-jährigen Beobachtungszeit bei 16 bis 26-jährigen Patientinnen ohne vorangegangene HPV-Infektion können mit dem tetravalenten Impfstoff nahezu 100% der analen und der höhergradigen zervikalen, vulvären und vaginalen intraepithelialen Neoplasien vermieden werden. Eine vorangegangene HPV-Infektion schützt Frauen nicht ausreichend vor einer weiteren Infektion, die HPV-Impfung bietet jedoch auch diesen Frauen eine nahezu 100%ige Sicherheit (3). Bei den älteren Frauen (24 bis 45 Jahre) kann die Effektivität der Impfung reduziert sein, es gibt jedoch Situationen, in welchen eine Impfung dennoch indiziert ist. Auch nach einer Therapie von HPV-induzierten Läsionen kann eine Impfung das Risiko für weitere therapiebedürftige Interventionen senken.

Auch bei Knaben und Männern besteht ein signifikantes Risiko für HPV-assoziierte Karzinome. Eine Impfung ist nur schon deshalb sinnvoll, weil es für Männer keine Screening-Methoden gibt, um HPV-induzierte Läsionen frühzeitig nachzuweisen. Hinzu kommt, dass der Antikörperschutz nach durchgemachter HPV-Infektion bei Männern deutlich geringer ist als bei Frauen und dies mit einer höheren Reinfektionsrate einhergeht. Der Impfschutz einer HPV-Impfung von Männern ohne akute Infektion ist abhängig von der Läsion und liegt mit 90–100% ähnlich hoch wie bei Frauen (4). Ein weiteres Argument für das Impfen von Männern ist das Erreichen einer Herden-Immunität.

Bemerkenswerte Zahlen aus Dänemark und Australien zeigen die Bedeutung der HPV-Impfung auf. Hochgradige Zervixdysplasien gingen hier im Vergleich zu nicht geimpften Geburtenjahrgängen deutlich zurück.

Für die Testung auf HPV sind zahlreiche Tests auf dem Markt, viele davon jedoch nicht validiert. Hier gibt es verschiedene Kategorien, die sich in der Anzahl der getesteten HPV-Typen und der Risikotypisierung (high- und low-risk) unterscheiden. Bei einigen Tests wird eine gleichzeitige oder Reflex-Genotypisierung gemacht, andere führen eine komplette Genotypisierung durch. In diesem Zusammenhang gibt Frau Dr. Baeye zu bedenken, dass die klinische Relevanz für die Testung auf low-risk HPV-Typen (6 und 11) gering ist, denn der Anteil dieser Typen an invasiven Zervixkarzinomen beträgt nur 0.3%. Weiter gibt es RNA-Test, welche aber in der Schweiz noch nicht etabliert sind.

Grundlage für die Diskussion um die Integration des HPV-Tests in die Vorsorge und das Screening ist die Tatsache, dass die kumulative 5-Jahres Inzidenz eines CIN III+ nach einem Baseline Screening bei negativer Zytologie und negativem oder positivem HPV-Test nahezu identisch ist. Dies ändert sich deutlich bei positiver Zytologie: Hier ist die Inzidenz für einen CIN III+ bei negativem HPV-Test um das 6-fache erhöht und bei positivem HPV-Test sogar um das 20-fache (5). Weitere Daten belegen den Sinn eine HPV-Testung im Rahmen der Vorsorge für die Festlegung der Screening-Intervalle einem ASCUS (Atypical Cells of Undetermined Significance), für die Risikoevaluation bei einer AGC-Zytologie (Atypical Glandular Cells), bei persistierender LSIL bzw. CIN I und für das die Nachsorge nach einer Konisation. Das Einbeziehen einer HPV-Testung in die Screening Programme wäre daher ausgesprochen wünschenswert.

HSIL-kolposkopisch unauffällig oder minor changes: was ist zu tun?



Dr. Deivis Strutas

Der schwierigen Frage, was zu tun ist, wenn ein kolposkopisch unauffälliger Befund vorliegt, in der Zytologie jedoch ein HSIL nachgewiesen wurde, ging Dr. med. Deivis Strutas, Klinik für Gynäkologie nach. Eine Diskrepanz in den Befunden von Zytologie und Kolposkopie wird in etwa 10% der Fälle beobachtet (Schweregrad in der Kolposkopie in 8% der Fälle überschätzt, in 1.5% der Fälle unterschätzt) (6), wobei diese

Zahlen in verschiedenen Studien sehr unterschiedlich ausfallen können. Die Beurteilbarkeit der Kolposkopie hängt auf der einen Seite von der Grösse der Läsion, aber auch von der Erfahrung des Arztes

ab. Ein wichtiger Faktor ist die Einsehbarkeit der Transformationszone, wo die meisten Präkanzerosen entstehen. Bei prämenopausalen Frauen ist in ca. 80% der Fälle die Transformationszone einsehbar, bei postmenopausalen Frauen deutlich weniger. Eine Besonderheit stellt die sogenannte «flache HSIL» dar, welche aus nur wenigen Zellschichten besteht und wo die typischen kolposkopischen Merkmale fehlen.

Welche Möglichkeiten der Diagnose bestehen zu einer Entscheidungsfindung für die angemessene Therapie bei einem doch erhöhten Risiko für ein CIN II oder III bzw. ein Karzinom? Der Gewinn einer HPV-Testung ist verhältnismässig gering, denn Frauen mit einer HPV-positiven HSIL haben das gleiche 5-Jahres Risiko ein Karzinom zu entwickeln, wie HPV-negative Frauen (7). Die Diagnose kann am besten durch eine Random-Biopsie (an zufällig ausgesuchten Stellen) gesichert werden.

Eine endozervikale Kürettage (ECC) bedeutet einen deutlichen Gewinn für die Diagnose, damit können 17% zusätzliche höhergradige Läsionen (CIN II-III) nachgewiesen werden (8). Zu diesem Schluss kommen indes nicht alle Studien, welche den Nutzen einer ECC bei unzureichend beurteilbarer Kolposkopie untersuchen, der Trend geht jedoch eher zur Empfehlung einer ECC. Die ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) empfiehlt daher bei dem zytologischen Nachweis einer HSIL mit einer unauffälligen Kolposkopie und fehlendem Nachweis einer CIN II oder III in der Biopsie eine ECC durchzuführen. Es kann jedoch darauf verzichtet werden, wenn eine Konisation ohnehin geplant ist. Soll bei einem nachgewiesenen CIN II oder III keine Konisation durchgeführt werden, wird neben der Kolposkopie ebenfalls eine ECC empfohlen.

In der Postmenopause ist wegen der Atrophie des Gewebes ein ECC oft nicht möglich, als Alternative stellt in diesen Fällen die Gewebeentnahme mittels Cytobrush dar, womit ebenfalls adäquates Gewebe entnommen werden kann.

Zusammengefasst lautet die Empfehlung für eine gesicherte Diagnose bei einem zytologischen HSIL-Nachweis und fehlenden kolposkopischen Merkmalen, eine Random-Biopsie durchzuführen und diese mit einer endozervikalen Kürettage zu kombinieren (9).

▼ Dr. Ines Böhm

Quelle: Fortbildungsveranstaltung: «Genitale Dysplasien – ein Update», Klinik für Gynäkologie, Universitätsspital Zürich am 12.5.2016

Literatur:

1. Kreimer AR et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica Vaccine and PATRICIA trials. *Lancet Oncol* 2015;16: 775–86
2. FUTURE II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virological evidence of HPV infection. *J Infect Dis* 2007;196:1438–46
3. Olsson E et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin*. 2009;5:696–704
4. Giuliano AR et al. Efficacy of Quadrivalent HPV Vaccine against HPV Infection and Disease in Males. *N Engl J Med* 2011;364:401–11
5. Arbyn M et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*;30:F88–99
6. Benedet JL et al. An analysis of 84244 patients from the British Columbia cytology-colposcopy program. *Gynecol Oncol* 2004;92:127–34
7. Katki HA et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women with HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S50–5
8. van der Marel J et al. The Value of Endocervical Curettage in Addition to Biopsies in Women Referred to Colposcopy. *Low Genit Tract Dis* 2015;19:282–7
9. Kühn W, Gieseck F. Die aktuellen Empfehlungen der AG-CPC zur Kolposkopie 2015. *Gyn- Praktische Gynäkologie* 2015;20:25–47