



## Strategien zur Prävention und Früherkennung

# Neue Aspekte zur Zervixdysplasie

In den letzten Jahren kam es zu Fortschritten in der Prävention und Früherkennung des Zervixkarzinoms. Neueste Studienergebnisse deuten darauf hin, dass auch das Vaginom sowie Mikronährstoffe eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Zervixdysplasien spielen können.\*

**D**as Zervixkarzinom ist weltweit die vierthäufigste Krebserkrankungen bei Frauen mit jährlich mehr als 500.000 Neuerkrankungen und mehr als 300.000 Todesfällen [1].

Theoretisch ist das Zervixkarzinom grundsätzlich vermeidbar. Zur schrittweisen Reduktion der Häufigkeit gibt es verschiedene Strategien. Eine dieser Strategien ist die HPV-Impfung, eine weitere das Screening durch Abstrichdiagnostik, wodurch es ermöglicht wird, relevante Infektionen sowie Präkanzerosen zu erkennen. Praktisch lässt sich die Zahl der Frauen, bei denen sich ein Zervixkarzinom entwickelt, mit diesen Strategien deutlich reduzieren. Das Ausmaß hängt dabei wesentlich davon ab, wie viel Frauen Zugang zu diesen Untersuchungen haben und diese auch in regelmäßigen Abständen wahrnehmen.

### Zervixkarzinom: ideal geeignet zur Prävention und Früherkennung

Das Zervixkarzinom ist wie geschafften für die Prävention und Früherkennung: Es gibt Vorstufen, es ist behandelbar, die Zervix ist direkt zugänglich und sie kann bei der SpekulumEinstellung angeschaut werden. Mithilfe der Kolposkopie und Differenzialkolposkopie sind detaillierte Befunderhebungen möglich. Zusätzlich gibt es die exfoliativzytologische Abstrichdiagnostik mit Färbung nach Papanicolaou (PAP) sowie die HPV-Diagnostik. Portiobiopsien sind unter direkter Sicht oder kolposkopisch möglich, eine eventuell erforderliche Konisation

ergibt weiteren Aufschluss über die histologische Ausbreitung in der Zervix und ist in bestimmten Situationen gleichzeitig die Therapie. Immunhistochemische Untersuchungsmethoden ergänzen die diagnostischen Möglichkeiten.

### Limitationen

Sowohl der PAP-Abstrich als auch der HPV-Test haben eine relativ geringe Spezifität [3, 4, 5] Dies führt zu einer hohen Rate an Frauen mit einem auffälligen PAP-Befund oder positiven HPV-Resultaten, ohne dass eine Behandlung vorgesehen ist. In Deutschland ist der PAP-Test weit verbreitet und so erhalten viele Frauen die Mitteilung über einen auffälligen Befund [6].

Durch die Verfügbarkeit einer Impfung gegen die häufigsten krebsinduzierenden HPV-Varianten ist das Bewusstsein für HPV-Infektionen gestiegen. Dennoch ist vielen Frauen der Zusammenhang zwischen einer HPV-Infektion und einem auffälligen PAP-Befund nicht bewusst [7, 8].

### Seelische Belastungen durch auffälligen Abstrich

Mehrere Studien zeigten, dass die Kenntnis, einen auffälligen PAP-Abstrich zu haben, zu seelischen Belastungen bei den betroffenen Frauen führen kann [9, 10, 11]. Die so induzierten nega-

\*nach einem Vortrag beim 63. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V., München, 8.10.2020

## NATUM

Arbeitsgemeinschaft für Naturheilkunde, Komplementärmedizin, Akupunktur und Umweltmedizin in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.

[www.natum.de](http://www.natum.de)  
Informationen und Kongressankündigungen

**Geschäftsstelle:**  
Isabelle Karpinski  
Emil-Barth-Str. 84  
40595 Düsseldorf

Tel.: 0211 158-75103  
Fax: 0211 158-22482

**E-Mail:**  
[info@natum.de](mailto:info@natum.de)

Die Veröffentlichung der Beiträge dieser Rubrik erfolgt in Verantwortung der NATUM.

tiven Emotionen reichen von allgemeiner Angst bis hin zur Befürchtung, Krebs zu bekommen oder bereits Krebs zu haben [12, 13, 14, 15]. Die Kenntnis der Patientin darüber, eine HPV-Infektion zu haben, kann diese negativen Emotionen verstärken [16].

HPV-Infektionen sind meist sich selbst limitierende Infektionen, sie führen in 90 % der Fälle nicht zu zytologischen Veränderungen. Bei auffälligen PAP-Befunden und einem HPV-positiven Ergebnis ist es nicht möglich, zu differenzieren, bei wem sich ein Karzinom entwickeln und bei wem eine spontane Remission der zytologischen Veränderungen und des HPV-Status eintreten wird. Ein Resultat des Screeningkonzepts ist, dass bei vielen Frauen auffällige Befunde in Form von veränderten PAP-Befunden und/oder HPV-Befunden diagnostiziert werden.

Dies führt zu Kontrolluntersuchungen und/oder weitergehender Diagnostik, wie Kolposkopie mit nachfolgender Biopsie auffälliger Bezirke. Diese Abfolge von Kontrolluntersuchungen oder weiterführender Diagnostik (Kolposkopie, Biopsie) kann Belastungen für die betroffene Frau erzeugen, da sie die fortbestehende Unsicherheit aushalten muss, ob sich bereits eine Krebserkrankung entwickelt (hat) oder nicht. Das Thema der Belastungen der so betroffenen Frauen wurde in mehreren Studien untersucht [15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22]. Die größte dieser Studien umfasste 3.753 Patientinnen [19]. Dabei zeigten sich folgende Ergebnisse: 70 % der befragten Frauen hatten Angst davor, dass sich bei ihnen eine Krebserkrankung entwickelt. 30 % der Patientinnen hatten Zeichen eines posttraumatischen Belastungssyndroms.

Es ist davon auszugehen, dass das Bewusstsein für die psychologischen Belastungen der betroffenen Frauen zunimmt: einerseits durch die in den letzten Jahren geführte Diskussion zur HPV-Infektion sowie die durch Impfung mögliche Vermeidung des Zervixkarzinoms und andererseits durch die neuen Leitlinien zum Zervixkarzinom-Screening.

Der in Deutschland im Jahr 2020 vollzogene Strategiewechsel vom opportunistischen Screening (PAP) zum Co-Testing (Zytologie + HPV) für Frauen ab dem 35. Lebensjahr wird zu mehr positiven Screeningresultaten führen im

Vergleich zur Situation vor diesem Wechsel. Grund dafür ist die geringere Spezifität der HPV-Tests. Infolge dessen wird das Problem der psychologischen Belastungen durch positive Screeningergebnisse noch offenkundiger.

### Die Rolle des Vaginoms

Aktuelle Studien zeigten eine Assoziation zwischen der Zusammensetzung des vaginalen Mikrobioms, der Infektion mit HPV und der Progression zur zervikalen Dysplasie und Karzinom (**Abb. 1**). Eine persistierende Infektion mit Hochrisiko-HPV-Typen (hrHPV) kann zu einer zervikalen Dysplasie und zu einem Zervixkarzinom führen [23]. Ein vaginales Mikrobiom mit Dominanz von Nicht-Lactobacillus-Species oder *Lactobacillus iners* war in dieser Studie assoziiert mit:

- einem drei- bis fünfmal höherem Risiko eines HPV-Nachweises,
  - einem zwei- bis drei-mal höheren Risiko von Hochrisiko-HPV-Typen
  - sowie mit einem erhöhten Risiko für Dysplasien/Zervixkarzinome
- im Vergleich zu einem Vaginom, das von *Lactobacillus crispatus* dominiert war.

Diese Ergebnisse legen eine Assoziation zwischen bestimmten Bakterien des vaginalen Mikrobioms und einer HPV-Infektion beziehungsweise HPV-assoziierten Erkrankungen nahe.

Ähnliche Resultate wurden 2016 von Mitra et al. veröffentlicht [24]: Eine reduzierte Menge von *Lactobacillus spp.* in Kombination mit einer erhöhten Diversität im vaginalen Mikrobiom ist demnach assoziiert mit HPV-Aquisition und -persistenz sowie der Entwicklung von zervikaler Dysplasien, Präkanzerosen der Zervix und Zervixkarzinom.

Chen et al. fanden heraus, dass Infektionen mit HPV und Progression zervikaler intraepithelialer Neoplasien mit erhöhter Diversität des vaginalen Mikrobioms assoziiert sind [25].

### Persistenz, Remission oder Progression

Frauen mit CIN2, die zum Zeitpunkt der Diagnose ein von Laktobazillen dominiertes vaginales Mikrobiom haben, zeigten eine höhere Wahrscheinlichkeit der zytologischen Remission des CIN 2 nach zwölf Monaten. Dagegen konnte bei zu wenig

## Intensivkurs Komplementärmedizin: Benigne Gynäkologische Erkrankungen

Webinar

Termin: Nachbuchbar bis 12. August 2021

Information:

[www.natum.de/intensivkurs-ben](http://www.natum.de/intensivkurs-ben)

## Zertifizierung „Ganzheitliche Gynäkologische Onkologie“

Modul A (Mammakarzinom)

Termin: 19. Februar 2022 (online)

Modul C (Maligne Erkrankungen der Zervix uteri, Vulva, Vagina und Vorstufen)

Termin: 18. September 2021 (online)

Information/Anmeldung:

[www.natum.de/ggo](http://www.natum.de/ggo)

## Jede Frau ist anders – Praktische naturheilkundliche Konzepte zur Frauengesundheit für Ärzte und Therapeuten

Herbst-Workshop

Termin: 15.–16. Oktober 2021

Ort: Karlsruhe

## NATUM-Tag Baden-Baden

Termin: 31. Oktober 2021

Ort: Baden-Baden

## Intensivkurs Komplementärmedizin

Gynäkologische Onkologie

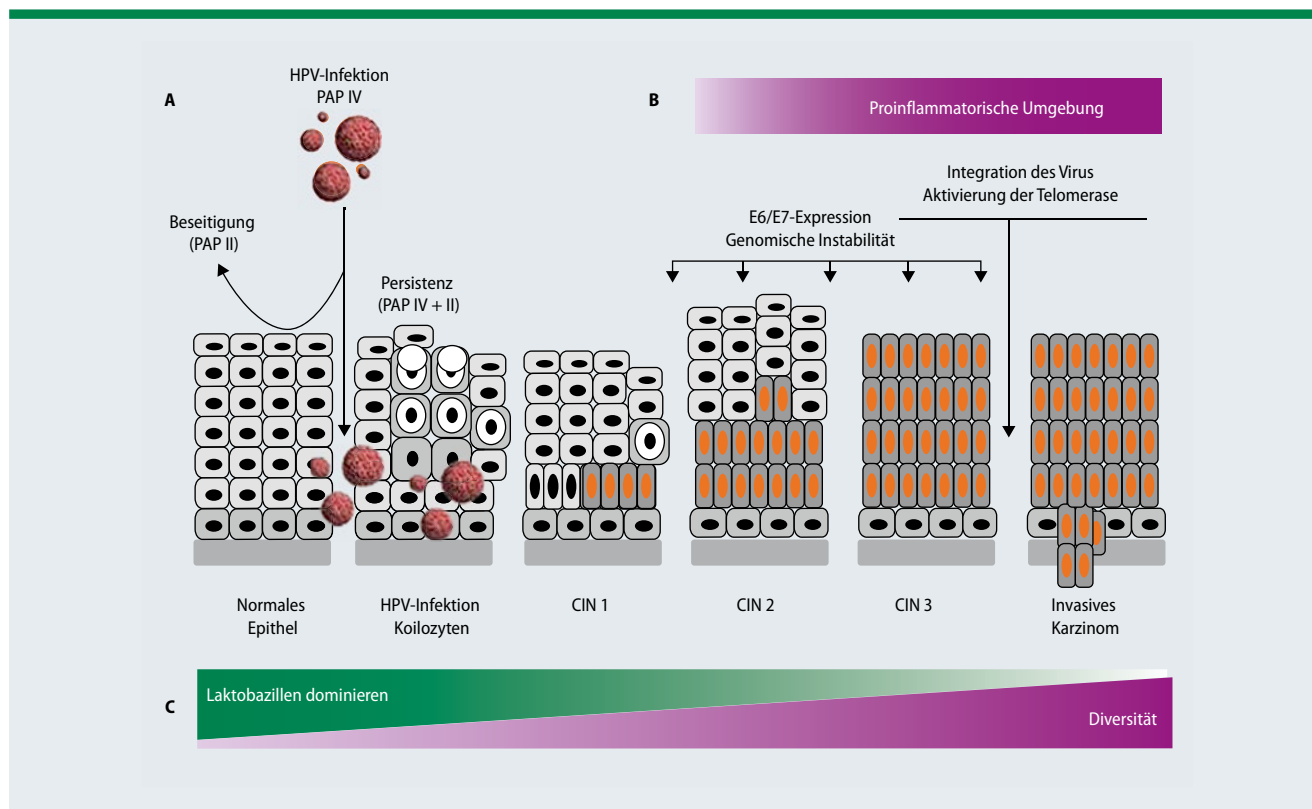
Termin: 22. Januar 2022 (online)

Information/Anmeldung:

[www.natum.de/intensivkurs](http://www.natum.de/intensivkurs)

Kontakt: [info@natum.de](mailto:info@natum.de)

In all diesen Kursen werden Punkte für das Zertifikat Ganzheitliche Frauenheilkunde vergeben.



**Abb. 1:** Wechselwirkungen zwischen dem vaginalen Mikrobiom (VMB) und pathologischen Befunden der Zervix uteri. **A:** Das VMB scheint mit den Infektionen mit HPV der Zervix und dessen Persistenz assoziiert zu sein: Ein PAP II ist assoziiert mit einer sehr schnellen Eliminierung einer akuten HPV-Infektion. **B:** Eine Dysbiose der Vagina kann zu einem pro-inflammatorischen Milieu führen. Dies begünstigt mehrere Schritte der virusinduzierten Transformation zur Malignität. Hierzu gehören die Expression von E6 und E7, genetische Instabilität, Virusintegration und die Telomeraseaktivierung. Dies sind die Schritte der Karzinogenese. **C:** Mit wachsender Diversität im VMB und gleichzeitig sinkendem Anteil an *Lactobacillus spp.* steigt der Anteil höhergradiger CIN. Einzelne mikrobiologische Spezies, die im VMB mit hoher Diversität vorkommen, können Sialidasen bilden. Sialidasen können zum Kollaps des Zervixmukus führen. Durch den Wegfall dieser Schutzbarriere kann das Gewebe in der Zervix geschädigt werden. Infolge der Bildung von biogenen Aminen kann ein oxidativer Stress entstehen, der ein Schlüsselmechanismus für die Entstehung von Krebs ist. Bestimmte Stämme der Spezies *Lactobacillus spp.* sind in der Lage, diese Amine zu neutralisieren. So kann ihre Anwesenheit das Risiko eines oxidativen Schadens reduzieren. *Lactobacillus iners* scheint nicht die schützenden Eigenschaften anderer Laktobazillus-Spezies zu haben und hat so nur eine mittelmäßige Fähigkeit, vor Erkrankungen der Zervix zu schützen.

Laktobazillen und bei Infektionen mit *Gardnerella vaginalis* (GV) eine Persistenz von CIN 2 oder eine verzögerte Remission belegt werden [26]. Diese Erkenntnisse unterstreichen die Bedeutung von Laktobazillen und insbesondere die Bedeutung einer intakten und ausgewogenen Vaginalflora, vor allem mit Blick auf Dysplasien und Präkanzerosen der Zervix.

Infektionen mit GV werden als Risikofaktor für die Persistenz oder Progression für „low-grade“ präkanzeröse zervikale Läsionen (CIN 1/L-SIL) betrachtet. Raffone et al. untersuchten in einer aktuellen Studie 270 Frauen mit CIN1/L-SIL [27]. Beim Vorliegen einer Infektion mit GV lag das relative Risiko (RR)

für eine Persistenz oder Progression der CIN1/L-SIL bei 1,99 ( $p = 0,0008$ ).

In einer 2021 veröffentlichten Folgestudie, in der HIV-positive Frauen untersucht wurden, bestätigte sich, dass eine Infektion mit GV ein Risikofaktor für die Persistenz von CIN1/L-SIL ist. Zudem zeigte sich eine Infektion mit Trichomonaden als Risikofaktor für die Progression von CIN1/L-SIL [28].

### Die Rolle verschiedener Mikronährstoffe

#### Vitamin D

Vitamin D wirkt antiproliferativ, pro-apoptisch und anti-angiogenetisch. Bei Frauen mit Zervixdysplasie zeigen sich

vermehrt zu niedrige Spiegel für Vitamin D. Es besteht außerdem eine Assoziation zwischen dem Serumspiegel von 25-Hydroxy-Vitamin D und zervikalen Infektionen mit HPV. Shim et al. untersuchten hierzu bei 2.356 Frauen mit zervikaler HPV-Infektion die Serumspiegel von Vitamin D. Resultat: Die Prävalenz von HPV-Infektionen war mit zu tiefen Vitamin-D-Spiegeln assoziiert [29].

In einer weiteren Studie wurde analysiert, ob es einen Zusammenhang zwischen HPV-Infektionen, CIN und Vitamin-D-Mangel gibt [30]. Ergebnis: In der HPV-positiven Gruppe waren die Vitamin-D-Spiegel signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p = 0,009$ ).

Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass angesichts der antiinflammatorischen Wirkung von Vitamin D der Mangel an Vitamin D eine mögliche Ursache für die HPV-Persistenz und damit assoziierte CIN sein könnte.

Vor kurzem gingen Forscher außerdem der Frage nach, ob Vitamin-D-Serumspiegel einen Einfluss auf die Persistenz von Hochrisiko-HPV-Infektionen der Zervix haben [31]. Sie untersuchten bei 72 Frauen mittleren Alters mit Hochrisiko (HR)-HPV-Infektionen der Zervix fünf Vitamin-D-Biomarker im Serum: 25(OH)D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D, 24,25(OH)<sub>2</sub>D, freies Vitamin D und Vitamin-D-bindendes Protein (DBP). Sie konnten positive Assoziationen zwischen Serum-Vitamin-D, gemessen mit verschiedenen Biomarkern einerseits und HR-HPV-Persistenz andererseits belegen. Eine Signifikanz ergab sich bei alleiniger Betrachtung von 14 klinisch relevanten hrHPV-Typen.

**Therapie mit Vitamin D:** Vahedpoor et al. analysierten die Wirksamkeit einer Vitamin-D-Supplementierung auf CIN. Es handelte sich um eine placebokontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie [32]. Darin wurden die Patientinnen in zwei Gruppen randomisiert: Gruppe A, die 50.000 IU Vitamin D<sub>3</sub> (n = 29) erhielt und die Placebogruppe (n = 29). Die Applikation erfolgte alle zwei Wochen für sechs Monate. Ergebnisse: Zum einen erhöhte die Vitamin-D-Gabe die Serum-25(OH)-Vitamin-D-Spiegel in der Therapiegruppe verglichen mit der Placebogruppe (+12,3 ± 11,4 vs. -0,1 ± 3,7 ng/mL, p < 0,001). Nach sechsmonatiger Vitamin-D-Gabe kam es außerdem bei einem signifikant größerer Prozentsatz in der Vitamin-D-Gruppe zu einer Regression der CIN 1 (84,6 vs. 53,8%, p = 0,01) im Vergleich zur Placebogruppe.

In einer Folgestudie untersuchte dieselbe Arbeitsgruppe mit demselben Studiendesign die Rezidivrate von CIN 1, CIN 2 und CIN 3 [33]. Als Ergebnis zeigte sich ein signifikanter Unterschied: die Rezidivrate von CIN 1, CIN 2 und CIN 3 lag in der Vitamin-D-Therapiegruppe bei 18,5 % und in der Placebogruppe bei 48,1 % (p = 0,02).

Vitamin D wird vaginal gut resorbiert und hat antiinflammatorische, immunmodulierende und antioxidative Eigen-

schaften. Die vaginale Vitamin-D-Applikation war nach bisher vorliegenden Daten in kleinen Studien, bei chronisch-rezidivierenden therapieresistenten Kolpitiden, Zervizitiden und Dysplasien, PAP IIw und PAP IIID wirksam. In einer Studie zeigte sich diesbezüglich eine Erfolgsquote von 93 % bei Patientinnen mit PAP IIw und von 89 % bei Patientinnen mit PAP IIID [34, 35, 36]. Größere Studien hierzu existieren nicht.

#### Folsäure

Zhao et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Folsäurespiegel und der Progression von CIN mit Blick auf hrHPV [37]. Analysiert wurden 247 Patientinnen mit „low-grade cervical squamous intraepithelial lesions“ (LSIL), 125 Patientinnen mit „high-grade cervical squamous intraepithelial lesions“ (HSIL) und 877 Kontrollen. Die Folsäurespiegel im Serum lagen bei den Kontrollen bei 18,2 ± 7,9 nmol/l, bei Patientinnen mit LSIL bei 15,9 ± 7,1 nmol/l und bei HSIL bei 14,3 ± 7,5 nmol/l. Höhergradige CIN korrelierten mit einem höheren Anteil von hrHPV-Infektionen und niedrigeren Folsäurespiegeln im Serum.

**Folsäure-Supplementierung:** In einer weiteren Studie wurde der Frage nachgegangen, ob eine Langzeitsupplementierung mit Folsäure Auswirkungen auf die Regression von CIN 1 hat [38]. In der randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie wurden 58 Frauen mit CIN 1 aufgenommen. In der Verumgruppe wurden 5 mg Folsäure pro Tag eingenommen. In der mit Folsäure therapierten Gruppe zeigte sich eine Regression des CIN 1 in 83,3 % der Fälle versus 52,0 % in der Placebogruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,019).

#### Selen

Obhelo et al. analysierten die Selenspiegel bei 45 Frauen mit CIN im Vergleich zu 45 Frauen mit normaler Zytologie [39]. In der Subgruppenanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in den Selenspiegeln zwischen den Frauen mit normaler Zytologie im Vergleich zu denen mit CIN 1, 2 und 3 (p = 0,021). Je ausgeprägter die CIN war, desto deutlicher waren die Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die

Autoren betrachten die erniedrigten Selenspiegel als Ausdruck von oxydativem Stress und als wichtigen Faktor für die Entwicklung persistierender HPV-Infektionen und insbesondere für die Entwicklung von CIN-3-Läsionen.

**Selen-Supplementierung:** In einer weiteren Untersuchung wurde die Wirksamkeit einer Langzeiteinnahme von Selen auf die Regression von CIN 1 geprüft [40]. Dies erfolgte in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie bei 58 Patientinnen mit CIN 1. Die Patientinnen erhielten täglich sechs Monate lang 200 µg Selen (n = 28) oder Placebo (n = 28). Nach sechsmonatiger Seleneinnahme zeigte sich eine signifikant höhere Remissionsrate der CIN 1 im Vergleich zur Placeboeinnahme (88,0 % vs. 56,0 %; p = 0,01).

Huber et al. veröffentlichten 2016 eine Auswertung zur Remission von PAP III und IIID nach lokaler Therapie in der gynäkologischen Praxis mit Natriumselenit, Siliziumdioxid und Zitronensäure [41]. Resultate bei 307 Patientinnen: Bei 186 Patientinnen (60,6 %) lag PAP III und 119 (38,8 %) PAP IIID vor. Eine spontane Remission bei unbehandelten Patientinnen mit PAP III ergab sich bei 6 %, bei unbehandelten Patientinnen mit PAP IIID bei 11 %. Die Remissionsraten der mit Vaginalgel (Natriumselenit, Siliziumdioxid und Zitronensäure) behandelten Patientinnen betrug 77 % mit PAP III und 71 % mit PAP IIID. Die Autoren kommen zu folgender Schlussfolgerung: Die lokale Therapie mit Natriumselenit, Siliziumdioxid und Zitronensäure ist eine neue Option zur Therapie bei Patientinnen mit PAP III und PAP IIID.



Literatur als Zusatzmaterial unter:

[www.springermedizin.de/gyn-und-geburtshilfe](http://www.springermedizin.de/gyn-und-geburtshilfe)



**Prof. Dr. med. Harald Meden**  
Swiss Institute for New Concepts and Treatments  
Dorfbachstraße 22  
8805 Richterswil/Zürich, Schweiz  
E-Mail: [meden@bluewin.ch](mailto:meden@bluewin.ch)