

Aus der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe des
Evangelischen Krankenhauses Kalk,
Lehrkrankenhaus für die Universität zu Köln
Priv.-Doz. Dr. med. Dirk Forner

**Prävalenz von auffälligen Abstrichen der Zervix
uteri bei Patientinnen mit chronisch-
entzündlichen Darmerkrankungen: eine
prospektive Studie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Andrea Brunner
aus Lichtenfels

promoviert am 29. März 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln

2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. D. M. Forner
2. Gutachter: Professor Dr. med. N. Friedrichs

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

- Koautoren der Publikation wie aufgeführt

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.


Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen an Patientinnen (-Abstrichen) wurden ohne meine Mitarbeit in der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe des Evangelischen Krankenhauses Kalk und im Institut für Pathologie der Universität zu Köln durchgeführt. Die Fragebögen wurden von mir selbst unter Mithilfe von Herrn Prof. Dr. Kruis und Herrn Priv.-Doz. Dr. Forner erstellt. Die Auswertung der Befunde und Fragebögen erfolgte durch mich mit IBM® SPSS® Statistics Version 24 nach Beratung mit Frau Dr. Ruth Volland aus dem Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie (IMSIE) der Universität zu Köln.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 23.09.2022

Unterschrift: 

Danksagung

Meinen außerordentlichen Dank möchte ich Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Kruis und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dirk M. Forner aussprechen. Sie ermöglichten mir, wissenschaftliches Denken und Arbeiten zu erlernen. Durch sachkundige und unermüdliche Unterstützung und überaus kompetente sowie freundliche Betreuung lieferten sie mir wichtige Informationen zur Durchführung dieser Arbeit und waren exzellente Ansprechpartner im Rahmen wissenschaftlicher Diskussionen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Dirk M. Forner danke ich zudem für Überlassung dieses Themas sowie die großzügige Bereitstellung der Rahmenbedingungen, die diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. Reinhard Büttner und seinem Team der Pathologie der Universität zu Köln für die Beurteilung und Befundung der Zytologien.

Für die Bereitstellung des Vergleichskollektivs möchte ich insbesondere Frau Dr. Birgid Schömig-Markiefka danken.

Ein besonderer Dank geht an Frau Susanne Biller, die mich tatkräftig bei der Zusammenstellung der Patientendaten unterstützte.

Zudem möchte ich noch Frau Laura Czech sowie Frau Dr. med. Tabea Zapf danken, die mir hinsichtlich der Statistik wertvolle Ratschläge gaben.

Vielen Dank an meine beste Freundin Dr. med. Anna Huber, die während, nach dem Studium und bis heute immer ein Ohr für mich hat.

Der größte Dank gilt meinen Eltern, die mir das Studium der Humanmedizin ermöglichten und mir auch während der Anfertigung der Doktorarbeit immerzu unterstützend und liebevoll zur Seite standen.

Für
meinen
Papa

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	6
2	Zusammenfassung.....	7
3	Einleitung	8
3.1	Genitale HPV Infektionen und zervikale intraepitheliale Neoplasien	8
3.2	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen.....	9
3.3	Zielsetzung	10
4	Publikation	11
5	Diskussion.....	20
6	Literaturverzeichnis	23

1 Abkürzungsverzeichnis

6-MP	6-Mercaptopurin
AZA	Azathioprin
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung(en)
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie(n)
CT	Computertomographie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humane Papillomaviren
HR	High-risk
LR	Low-risk
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NOD	Nucleotide-binding and oligomerization domain
Pap	Papanicolaou
USA	United States of America

2 Zusammenfassung

Die Entwicklung von malignen Vorstufen bzw. Karzinomen stellt ein ständiges Risiko für Patienten und Patientinnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) dar, insbesondere für solche unter immunsuppressiver Therapie. In dieser Patientengruppe wurde ein erhöhtes Risiko für zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN) bzw. Zervixkarzinome beobachtet ^{1,2}. Unsere Kenntnisse beruhen auf retrospektiven Arbeiten, wohingegen prospektive Studien fehlen. Zudem ist die Assoziation zwischen CIN und Infektionen mit den Humanen Papillomaviren (HPV) nicht vollständig geklärt.

Ziel dieser Studie war die Analyse von zervikalen Dysplasien und HPV Infektionen bei Patientinnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Zudem sollte überprüft werden inwieweit Patientinnen mit CED an den jährlichen gynäkologischen Krebsvorsorgeuntersuchungen teilnehmen. Die prospektive, unizentrische Studie wurde am Evangelischen Krankenhaus in Köln Kalk durchgeführt. Patientinnen, die aufgrund einer CED behandelt wurden, erhielten einen Fragebogen zur Erhebung einer gynäkologischen und internistischen Anamnese. Zudem wurde eine gynäkologische Untersuchung durchgeführt, bei welcher eine Zytologie und eine HPV Probe gewonnen wurde. Ein allgemeines Screeningkollektiv aus dem gleichen Zeitraum aus der ambulanten Tätigkeit der Pathologie der Universität zu Köln bildete die Vergleichsgruppe. Auffällige Pap Abstriche konnten bei 22% der immunsupprimierten Patientinnen mit CED nachgewiesen werden, wohingegen nur 6% der Patientinnen ohne Immunsuppression auffällige Abstrichbefunde aufwiesen. Letzterer Wert entsprach dem des gesunden Vergleichskollektivs (5%). Die verschiedenen Immunsuppressiva zeigten keinen Unterschied. Nur 11/99 (11%) CED Patientinnen hatten einen positiven HPV Nachweis, was unter dem deutschen Durchschnitt liegt ^{3,4}. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nahm unser Kollektiv überdurchschnittlich häufig an der jährlichen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung teil ⁵. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass CED Patientinnen, verglichen mit der gesunden Allgemeinbevölkerung, eine höhere Prävalenz von auffälligen Pap Abstrichen aufweisen, dieser Unterschied beschränkt sich jedoch nur auf diejenigen unter immunsuppressiver Therapie. Ein jährliches gynäkologisches Screening ist ratsam.

3 Einleitung

3.1 Genitale HPV Infektionen und zervikale intraepitheliale Neoplasien

Die humanen Papillomaviren zählen zur Familie der Papillomaviren und sind weltweit verbreitet. Die DNA-Viren setzen sich aus einem hüllenlosen Virion und einem ikosaedrischen (aus 20 gleichseitigen Dreiecken bestehenden) Kapsid zusammen, der Durchmesser beträgt 50-60 nm ⁶. Derzeit können die humanen Papillomaviren in über 200 verschiedene Subtypen eingeteilt werden, wovon etwa 40 im Anogenitalbereich Haut- und Schleimhautinfektionen verursachen können ⁷⁻⁹. Unterschieden werden Niedrigrisiko- (low-risk, LR-HPV) von Hochrisiko- (high-risk) Typen (HR-HPV). Zu den LR-Typen gehören neben den bekannten Vertretern 6 und 11 auch noch 40, 42, 43, 44, 54, 61 und 72 ¹⁰. Sie haben ein geringes Potenzial für maligne Erkrankungen und verursachen vor allem gutartige Genitalwarzen, sogenannte Kondylome. Die HR-Typen stehen deutlich häufiger mit malignen Veränderungen im Zusammenhang. Hierzu zählen neben den beiden häufigsten Typen 16 (50-70 % bei Zervixkarzinomen) und 18 (7-20 % bei Zervixkarzinomen) auch noch die Typen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 68 ¹⁰⁻¹³.

Humane Papillomaviren zählen zu den häufigsten sexuell übertragenen Infektionen und sind Hauptverursacher anogenitaler Karzinome ¹⁴. Weltweit infizieren sich Frauen mit einem Lebenszeitrisiko von etwa 50-80 % ¹⁵. Zu einem beliebigen Zeitpunkt sind global bei etwa 10,4 % der Frauen eine positive zervikale HPV DNA nachweisbar. Die Prävalenz war in weniger entwickelten Ländern höher (15,5 %) als in Industrienationen (10,0 %). Die höchste Prävalenz findet man bei jungen Frauen unter 25 Jahren (16,9 %) mit altersentsprechendem Abfall ¹⁶. Solche Infektionen sind in der Mehrzahl transient und nach sechs Monaten zu 55 % sowie nach zwölf Monaten zu 67 % nicht mehr nachweisbar ¹⁷. Bei lediglich 5-10 % der Frauen kommt es nach primärem Kontakt zu einer Viruspersistenz, von denen nur jede Dritte an einem In-situ-Karzinom erkrankt ¹⁸. Dies kann sich in der Folge zu einem invasiven Zervixkarzinom entwickeln.

Das Zervixkarzinom ist weltweit das vierthäufigste Karzinom der Frau mit geschätzten 570.000 Neuerkrankungen sowie 311.000 Todesfällen im Jahr 2018 ^{19,20}. Die Inzidenz variiert zwischen 2,2 (Irak) und 84,5 (Swasiland) und liegt im globalen Durchschnitt bei 13,3 pro 100.000 Frauen ²¹. In Deutschland ist die Rate seit 1971 (40/100.000) stark rückläufig und lag 2020 bei 7,6 ²¹⁻²³. Grund dafür ist die Einführung einer jährlichen Krebsvorsorgeuntersuchung mit einem zervikalen Abstrich.

CIN zeigen ein abnormales Zellenwachstum an der Zervixoberfläche und beschreiben somit Vorstufen des Zervixkarzinoms. Sie können durch eine Zytologie mittels zervikalen Papanicolaou (Pap) Abstrichs diagnostiziert werden. Eine Infektion mit HPV in der Vergangenheit ist der größte pathogenetische Faktor ²⁴. Besonders Frauen unter starker

immunsuppressiver Therapie, wie Patientinnen mit einer HIV-Infektion und weniger als 500 CD4 T-Zellen/ μ l oder nach Organtransplantation mit folgender Immunsuppression, scheinen ein erhöhtes Risiko für zervikale Dysplasien aufzuweisen ²⁵⁻²⁷.

3.2 Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Unter chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen werden Erkrankungen zusammengefasst, bei denen rezidivierende oder permanent aktive Entzündungen des Darms auftreten. Die häufigsten und bekanntesten Vertreter sind Morbus Crohn mit einer Prävalenz von 322/100.000 und Colitis ulcerosa mit einer Prävalenz von 412/100.000 in Deutschland ²⁸. In etwa 10-20 % der Fälle ist eine sichere Diagnosestellung nicht möglich, welche dann als Colitis indeterminata bezeichnet werden ²⁹⁻³¹. Während beim Morbus Crohn ein transmuraler, diskontinuierlicher Befall des gesamten Gastrointestinaltraktes möglich ist, ist bei der Colitis ulcerosa lediglich die Mukosa des Kolons betroffen. Sie werden nach Lokalisation und Schweregrad eingeteilt.

Die Ätiologie und Pathogenese beider Krankheiten sind bis heute nicht vollständig verstanden. Angenommen wird eine multifaktorielle Genese, bei der eine genetische Prädisposition zusammen mit bestimmten Umweltfaktoren zur Fehlregulation des Immunsystems führen. Gestörte Vorgänge des angeborenen sowie erworbenen Immunsystems tragen zu abnormen intestinalen Entzündungsreaktionen bei ³². Im Gastrointestinaltrakt begrenzt das angeborene Immunsystem die Bakterien auf den intraluminären Bereich, verhindert deren Invasion in tiefere Schichten und beugt so der Induktion von langanhaltenden proinflammatorischen Reaktionen vor. Ein Versagen dieser protektiven Funktion scheint der primäre Defekt bei CED zu sein, als Folge einer Schädigung des NOD2 Signals oder anderer nicht identifizierten Defizite. Die bekannteste Kaskade der folgenden erworbenen Immunantwort geht über die Interleukin-23/T-Helfer-Zellen 17 Achse ³³.

Der Morbus Crohn präsentiert sich meist mit chronischen, unblutigen Diarrhoen und Unterbauchschmerzen. Im Vergleich hierzu sind blutige, schleimige Diarrhoen bei der Colitis ulcerosa charakteristisch.

Im Rahmen der Behandlung entwickelten sich in den letzten Jahren immunsuppressive Therapien zu wichtigen Eckpfeilern, die der Remissioninduktion und -erhaltung dienen. Ziel der Remissionserhaltung ist, die Krankheitsaktivität und Symptome so weit wie möglich zu kontrollieren. Dabei werden u.a. Kortikosteroide, Azathioprin (AZA), Biologicals (v.a. TNF- α -Inhibitoren) und Methotrexat (MTX) eingesetzt. So wird beispielsweise ein moderater bis schwerer Schub eines Morbus Crohns mit Prednison bis zum Ausbleiben von Symptomen behandelt. Azathioprin und 6-Mercaptopurin (6-MP) werden für die Remissionserhaltung empfohlen. Die Indikation für Methotrexat besteht für Steroid-abhängige und Steroid-

refraktäre Erkrankungen. Bei Nichtansprechen kommen Biologicals wie Infliximab, Adalimumab oder Vedolizumab zum Einsatz ³⁴. Die Medikamente werden bereits in frühen Stadien und aufgrund hoher Rückfallraten nach Absetzen über längere Zeiträume verwendet. Dadurch steigt auch das Risiko für opportunistische Infektionen, das besonders bei der Kombination der verschiedenen Therapiemodalitäten erhöht ist ^{35,36}.

3.3 Zielsetzung

Eine gewissenhafte Patientenversorgung erfordert die Überwachung von Komorbiditäten, Erkennung sowie frühe Diagnosestellung von potenziellen Malignitäten.

Die Zusammenhänge von zervikalen intraepithelialen Neoplasien bzw. Zervixkarzinomen und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen mit deren immunsuppressiven Therapien sind unklar. Es gibt widersprüchliche Studien, die zum Teil einen Zusammenhang beobachten ^{37,38} oder diesen nur für Raucher nachweisen konnten ³⁹. Unsere aktuellen Erkenntnisse resultieren größtenteils aus retrospektiven Studien.

In dieser prospektiven, unizentrischen Kohortenstudie sollte dargestellt werden, inwieweit das Risiko für auffällige zervikale Zytologien bei einer CED generell erhöht ist, oder ob dies nur in Zusammenhang mit einer immunsuppressiven Therapie auftritt. Dabei stellte sich auch die Frage nach der Rate der HPV Infektionen. Zuletzt sollte noch geklärt werden wie hoch die Teilnahmerate an einer jährlichen gynäkologischen Krebsvorsorgeuntersuchung bei CED Patientinnen mit und ohne immunsuppressive Therapie ist.

4 Publikation

Journal of Cancer Research and Clinical Oncology
https://doi.org/10.1007/s00432-021-03909-8

ORIGINAL ARTICLE – CLINICAL ONCOLOGY



Prevalence of abnormal Pap smear results in inflammatory bowel disease: a prospective study

Andrea Brunner¹ · Wolfgang Kruis¹ · Birgid Schömig-Markiefka² · Julia Morgenstern³ · Marianne Engels² · Reinhard Büttner² · Dirk Michael Forner⁴

Received: 22 September 2021 / Accepted: 27 December 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2022

Abstract

Purpose Development of malignancy is a pending threat for patients with inflammatory bowel disease (IBD). Aim of this study was to analyze cervical dysplasia and infection with human papilloma virus (HPV) in patients with IBD.

Methods This was a prospective, single center cohort study in Germany. Consecutive IBD patients admitted to the Department of Gastroenterology were sent to Gynecology, where a questionnaire was answered and gynecological examinations including a smear for cytology and HPV were taken. Participants of a general screening program constituted controls. Descriptive statistics, 95% confidence intervals and odds ratios were calculated.

Results A total of 101 patients were recruited of which 99 patients participated. Analysis showed a significant ($p=0.05$) difference between the prevalence of abnormal smears in patients with (22%) and without (6%) immunosuppressive therapy, while the latter had cervical abnormalities comparable with healthy controls (5%). All immunosuppressants showed similarly high risks for abnormal smear results. Only 11/99 (11%) patients had positive high-risk HPV tests, which is comparable with general population.

Conclusion The prevalence of abnormal cervical smears is higher in IBD patients compared to healthy individuals, but the difference is confined to patients with IBD and immunosuppressive therapy. Annual screening is advisable.

Keywords IBD · Cervical dysplasia · HPV · Carcinogenesis · Immunosuppression

Introduction

Development of malignancy is an ever pending threat for patients with inflammatory bowel disease (IBD), particularly those under immunosuppressive therapy. Papanicolaou (Pap) smear cytology has demonstrated increased frequency of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), but prospective studies

are lacking. In addition details of the association between CIN and infections with human papilloma virus (HPV) are not fully clear. CIN, also known as cervical dysplasia, is the abnormal growth of cells on the surface of the cervix and describes precursor stages of cervical cancer. Infection with HPV is a necessary precondition for the development of CIN, but persistence of HPV does not necessarily cause

✉ Wolfgang Kruis
wolfgang.kruis@googlemail.com

Andrea Brunner
andrea.brunner@evkk.de

Birgid Schömig-Markiefka
birgid.markiefka@uk-koeln.de

Julia Morgenstern
julia.morgenstern@evkk.de

Marianne Engels
marianne.engels@uk-koeln.de

Reinhard Büttner
reinhard.buettner@uk-koeln.de

Dirk Michael Forner
dirk.forner@evkk.de

¹ Evangelisches Krankenhaus Kalk, Buchforststr. 2, 51103 Köln, Germany

² Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Germany

³ Abteilung für Gastroenterologie, Pulmologie und Allgemeine Innere Medizin, Evangelisches Krankenhaus Kalk, Buchforststr. 2, 51103 Köln, Germany

⁴ Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Evangelisches Krankenhaus Kalk, Buchforststr. 2, 51103 Köln, Germany

Published online: 03 January 2022

Springer

CIN. The situation in IBD patients is unclear. It is diagnosed by cytology with a cervical Pap smear and at least in cases of high-grade dysplasia or cancer confirmed by additional biopsies with histology. CIN is classified in grades, starting from CIN I (low-grade lesion) over CIN II (moderate dysplasia) to CIN III (severe dysplasia with undifferentiated neoplastic cells that span more than 2/3 of the epithelium, also referred to as carcinoma in situ). Some authors have observed an increased risk of cervical cancer in IBD patients treated with immunosuppressants (Allegritti et al. 2015; Taborelli et al. 2020). A patient's history of infection with HPV is the most important pathogenic factor (zur Hausen 1977). There are two main groups of HPV: low-risk (LR) and high-risk (HR) HPV types. Infection with carcinogenic high-risk HPV, including well-known HPV 16 and 18, is a necessary but not sufficient cause of cervical cancer (Walboomers et al. 1999). Low-risk HPV, including well-known HPV 6 and 11, cause about 90% of external genital warts (condyloma) and have neglectable carcinogenic potential (Greer et al. 1995). The majority of such HPV infections are transient and, after 6 months (55%) and after 12 months (67%) no longer detectable (Rodríguez et al. 2008). Only 5–10% of women develop a viral persistence after primary contact, of which only a third develop a carcinoma in situ (Schiffman et al. 2011). Subsequently it may progress to invasive cervical cancer. Especially women under intense immunosuppression, like patients with a Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection and less than 500 CD4 T cells/ μ l or after organ transplantations with following immunosuppressive drug therapy, seem to have an increased risk for cervical dysplasia (Chin-Hong and Palefsky 2005; Roensbo et al. 2018; Silverberg et al. 2018).

Cervical carcinoma ranks 4th among female cancers with estimated 570,000 new cases globally (Bray et al. 2018). The average incidence is 13.1/100,000, but varies widely from 1.9 (Iraq, Yemen) to 75.3 (Eswatini) (Ferlay et al. 2018). In Germany, the rate has been sharply declining since 1971 (40/100,000) and makes up 7.5/100,000 in 2018 (Ferlay et al. 2018; GEKID 2019; Mund 2012). The decrease is attributed to the introduction of regular screening for cervical cancer with cervical smears and subsequent interventions. Frequency of CIN is about a hundred times higher than the number of cervical carcinomas. While older articles describe increased incidences of CIN in contrast to cervical carcinoma (Blohmer et al. 1999; Kainz et al. 1995), recent work mentions in light of new screening procedures including HPV testing decreasing incidences of CIN (Horn et al. 2019). New formal epidemiological data for Germany are not available.

Inflammatory bowel disease (IBD) is characterized by relapsing or chronic inflammation. A multifactorial pathogenesis is hypothesized where susceptible genes and environmental factors lead to dysregulation of the immune

system (Zhang and Li 2014). In recent decades, immunosuppressive therapies play an ever growing role, today they are the mainstay of both induction and maintenance of remission in IBD. As a result the risk for opportunistic infections is also rising, especially while using a combination of different drugs (Toruner et al. 2008; Viget et al. 2008).

High quality management of IBD requires surveillance of risks for comorbidity. Early diagnosis of developing malignancy is an important aim of thorough patient care. The correlation between cervical intraepithelial neoplasia or carcinoma of the cervix and IBD with immunomodulation therapies is unclear. Recent work confirmed that female IBD patients are at increased risk of high-risk HPV infection and cervical neoplasia, which may be associated with immunosuppressants (Li et al. 2019).

The knowledge we currently have results from retrospective observations as prospective studies are lacking. Here, we report results of a cohort of consecutive females with IBD prospectively studied for their cervical smear status and simultaneous HPV infection.

Materials and methods

Study design

This is a prospective cohort study. Consecutive patients admitted to our IBD referral center were asked to participate in the study. Patients were initially seen by gastroenterologists and then sent to the gynecological department.

Patients and healthy individuals

Inclusion criteria were age between 20 and 75 years with proven diagnosis of IBD. Exclusion criteria were total hysterectomy, current menstrual bleeding at the time of the study visit and refusal of participation.

Several results found in our IBD cohort were compared to healthy individuals having had Pap smears on the occasion of a screening program, from the same area during a similar time frame, investigated by the same institution as the IBD patients in the study.

Study conduct

History and clinical data regarding IBD and gynecological vita were taken using a questionnaire. Gynecological examination included samples for thin-layer cytology (Sure-Path™, BD Germany) and immunocytochemistry (CINtec-PLUS™, Roche Swiss). All cytologies were centrally analyzed (Institute of Pathology of the University of Cologne) according to Munich Nomenclature III of 2013 (Griesser et al. 2013) defining cervical cytology as abnormal with a

smear of \geq Pap II-p. The Munich III nomenclature, preferably used in Germany, defines in five groups cervical cytological findings which describe the risk of the development to cervical carcinoma from group I (nonsuspicious) to group III (unclear findings) to group III D (mild/moderate dysplasia) to group IV (severe dysplasia/carcinoma in situ). For a better understanding the translation to the widely used “The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology” (TBS) is added (Table 3).

Analysis of HPV infection was carried out using a commercially available test (Cervista™, Hologic Germany), a signal amplification method for detection of specific DNA sequences from 14 HPV types (16, 18, 31, 33, 35, 36, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68).

Statistics and ethics

Results were presented as median and range. Data were analyzed by IBM® SPSS® Statistics. Chi square test and Mann–Whitney *U* Test for continuous variables were performed. The significance level was set at $p \leq 0.05$. Odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were calculated.

The study was approved by the ethics committee of the University of Cologne (ID DRKS00010042). Patients received written and oral information and gave thereafter written, informed consent.

Results

Patients

Between March 2016 and October 2017 a total of 101 patients were recruited to the study. 99 patients were eligible for final analysis. Reasons for exclusion of two patients were vaginal hysterectomy and refusal of participation. Table 1 displays biographic and clinical data of the patients. Distribution of patients was Crohn’s Disease (CD, 66%), ulcerative colitis (UC, 32%), and indeterminate colitis (2%). The patients of the study represent a consecutive sample of an average female IBD population admitted to a general public hospital which is similar to the patients of a national German multicenter cohort (Petruo et al. 2019).

The proportion of patients with any immunosuppressants (IS) was 66%, while 34% had no immunosuppressants (N-IS). Frequencies of immunosuppressive drugs were prednisone/prednisolone (28%), biologicals (25%), azathioprine/methotrexate (22%), and combinations (26%). Compared to the N-IS group IS patients were younger (41 vs. 50 years, $p=0.003$), had a shorter IBD duration (10.5 vs. 21.5 years, $p=0.007$) and more often CD (72% vs. 53%, $p=0.05$). BMI (22.8 vs. 22.2 kg/m²) and nicotine consumption (29% vs.

Table 1 Clinical characteristics and gynecological findings of the patients in the study

Variables	Frequency
Crohn’s disease <i>n</i> (%)	65 (65.7)
Ulcerative colitis <i>n</i> (%)	32 (32.3)
Age yrs (median, range)	45 (21–72)
Nicotine abuse <i>n</i> (%)	27 (27.3)
Duration of IBD yrs (median, range)	14 (0–47)
Bowel resection <i>n</i> (%)	30 (30.0)
Immunosuppressive therapy <i>n</i> (%)	65 (65.7)
Prednisone/prednisolone (oral, i.v.) <i>n</i> (%)	18 (27.7)
Biologicals <i>n</i> (%)	16 (24.6)
Azathioprine/methotrexate <i>n</i> (%)	14 (21.5)
All combinations <i>n</i> (%)	17 (26.2)
Cervical cancer screening recent 24 months <i>n</i> (%)	80 (80.8)
HPV vaccination received <i>n</i> (%)	7 (7.1)
Abnormal Pap recent 24 months <i>n</i> (%)	11 (11.1)
Positive HPV test recent 24 months <i>n</i> (%)	4 (4.0)
Previous conization <i>n</i> (%)	5 (5.1)
Previous curettage of the uterus <i>n</i> (%)	4 (4.0)
Pregnancies <i>n</i> (median, range)	1 (0–4)
Births <i>n</i> (median, range)	0 (0–3)
Current contraception <i>n</i> (%)	39 (39.4)
Oral <i>n</i> (%)	14 (35.9)
IUD <i>n</i> (%)	13 (33.3)
Other <i>n</i> (%)	12 (30.8)
Abnormal Pap (at least II-p) <i>n</i> (%)	16 (16.2)
CD <i>n</i> (%)	9 (56.3)
UC <i>n</i> (%)	7 (43.8) ^a
Positive HPV detection <i>n</i> (%)	11 (11.1)
CD <i>n</i> (%)	5 (45.5)
UC <i>n</i> (%)	6 (54.5) ^b

^aCD vs. UC $p=0.319$

^bCD vs. UC $p=0.683$

24%) did not differ between groups. Detailed data are displayed in Table 2.

Gynecological findings

Gynecological characteristics are shown in Table 1. Data were comparable with healthy German women except for unusually high attendance of cervical cancer screening. IBD patients attended the German screening program for cervical malignancy during recent 24 months in 81%. HPV vaccination had been administered in 7%.

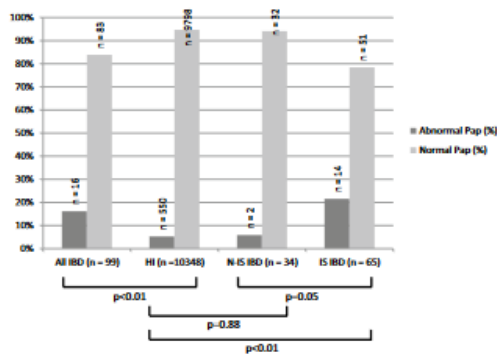
Cervical cytology

The 99 IBD patients featured 16 cases (16%) with abnormal cervical cytology, while the comparison group of

Table 2 Study collective, stratified by immunosuppressive therapy

	IS	N-IS	<i>p</i>
<i>n</i>	65	34	
Abnormal Pap (at least II-p) <i>n</i> (%)	14 (21.5%, 4 HPV pos.)	2 (5.9%, 1 HPV pos.)	0.046
Positive HPV detection <i>n</i> (%)	8 (12.3%)	3 (8.8%)	0.524
Age yrs (median, range)	41 (21–72)	50 (23–71)	0.003
IBD duration yrs (median, range)	10.5 (0–37)	21.5 (1–47)	0.007
CD <i>n</i> (%)	47 (72.3%)	18 (52.9%)	0.054*
UC <i>n</i> (%)	16 (24.6%)	16 (47.1%)	0.023*
BMI kg/m ² (median, range)	22.8 (17.4–42.2)	22.2 (18.8–35.9)	0.828
Cancer screening examination (last 18 months) <i>n</i> (%)	51 (78.5%)	25 (73.5%)	0.357
HPV vaccination <i>n</i> (%)	7 (10.7%)	0 (0%)	0.204
Pregnancies (median, range)	1 (0–4)	0.5 (0–3)	0.424
Births (median, range)	0 (0–3)	0 (0–2)	0.588
Nicotine abuse <i>n</i> (%)	19 (29.2%)	8 (23.5%)	0.328

*Chi-square test

**Fig. 1** Abnormal and normal cervical Pap smears in IBD and healthy individuals (HI), in IBD patients with (IS) and without (N-IS) immunosuppression

healthy individuals (10,348 females) encompassed 550 (5%; $p < 0.01$) abnormal PAP smears (Fig. 1). Patients with IS compared to patients with N-IS demonstrated a significantly higher number ($p = 0.05$) of abnormal cytologies. Details are listed in Table 3.

Younger (21–37 years) IBD patients had significantly more often abnormal Pap smears than older (38–72 years) patients (27% vs. 10%, $p = 0.02$). 13 of 16 abnormal Pap smears were non-smokers. Abnormal cytologies occurred similarly often in CD (9/16) and UC (7/16). Patients having had a cancer screening within the last 18 months (76/99) showed twelve abnormal Pap screens (16%). Four out of these 12 patients had abnormal Pap smear prior to the study.

All 16 patients with abnormal cytology were reinvited for a control examination, only seven participated, of which

four smears were improving, two became worse and one remained unchanged.

Frequency of abnormal Pap smears was similar between IBD patients without IS (6%) and controls (5%), while the proportion of abnormal Pap smears was significantly ($p < 0.01$) higher in IBD patients with IS (22%) than in controls. This was particularly significant for Pap III (Fig. 1, Table 3). The distribution was five cases (36%) of II-e/-g/-p and nine (64%) of III D1 (Table 3). Immunosuppressed patients had an OR of 4.962 (95% CI 2.730–9.021) for abnormal Pap smears.

In comparison to immunosuppressed patients there were just two abnormal Pap results (6%) in the group with N-IS ($p = 0.05$).

No significant differences due different immunosuppressants and biologicals were detectable. Proportions were: corticosteroids 5/18 (28%), azathioprine/methotrexate 4/14 (29%), biologicals 4/16 (25%). Odds are displayed in Fig. 2.

Human papilloma virus (HPV)

For technical reasons 7/99 HPV tests could not be analyzed. A total of 11/92 IBD patients (12%) had positive HPV smears, of which 5/11 (45%) were positive for high risk types 16 and 18, 3/5 in the group with immunosuppression.

Only 5/16 (31%) abnormal smears were HPV positive. But HPV positive patients (5/11, 45%) had significantly more abnormal Pap smears than HPV negative patients (10/81, 12%, $p = 0.01$). Abnormal Pap smears were significantly more often HPV positive (5/16, 31%) than normal Pap smears (6/83, 7%, $p = 0.01$).

The frequency of all positive HPV tests was similar in patients with and without immunosuppression (8/65, 12% vs. 3/34, 9%; $p = 0.81$). Immunosuppressed women had an

OR of 1.487 (95% CI 0.366–6.046) for HPV positivity. The individual immunosuppressants had following frequencies for HPV positivity: prednisone/prednisolone (≥ 10 mg per day) 3/18 (17%), azathioprine/methotrexate 2/14 (14%), biologicals 0/16 (0%). In Fig. 3 ORs of individual immunosuppressants are displayed.

Younger (21–37 years) patients had significantly more often a positive HPV result compared to older (38–72 years) patients (23% vs. 5%, $p=0.01$). Ten of eleven positive HPV tests were non-smokers. HPV positive cases were similarly distributed to CD (5/11) and UC (6/11). Patients having had a cancer screening prior (18 months) to the study (76/99) had

Table 3 Comparison of detailed cervical cytology, stratified by immunosuppression (IS), no immunosuppression (N-IS), healthy individuals

Munich III	Adapted to Bethesda correlation	IBD IS	IBD N-IS	Screening healthy individuals	Total	<i>p</i> (IS vs. screening)
Pap I/II-a	NILM ¹	51 (78.4%)	32 (94.1%)	9,798 (94.6%)	9,881	<0.01
Pap II- <i>at</i> - <i>g</i> - <i>p</i>	ASC-US ²	5 (7.7%)	1 (2.9%)	317 (3.1%)	323	0.03
Pap III D1	LSIL ³	9 (13.8%)	0 (0%)	125 (1.2%)	134	<0.01
Pap III D2	HSIL ⁴	0 (0%)	0 (0%)	52 (0.5%)	52	0.57
Pap III- <i>at</i> - <i>g</i> - <i>p</i> - <i>x</i>	ASC-H ⁵	0 (0%)	1 (2.9%)	42 (0.4%)	43	0.61
Pap IV a-p/b-p	HSIL	0 (0%)	0 (0%)	10 (0.1%)	10	0.8
Pap V	Cancer	0 (0%)	0 (0%)	1 (<0.1%)	1	0.94
Total		65	34	10,348	10,447	

¹Negative for intraepithelial lesion or malignancy

²Atypical squamous cells of undetermined significance

³Low grade intraepithelial lesion

⁴High grade intraepithelial lesion

⁵Atypical squamous cells

Fig. 2 Risk (odds ratio) of specific immunosuppressants, biologicals and of type of IBD for abnormal Pap smears compared to healthy individuals

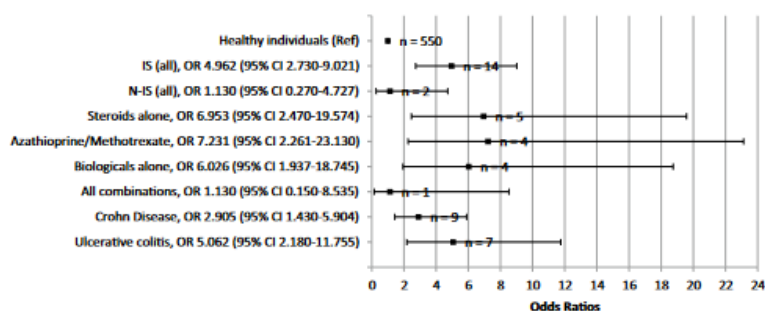
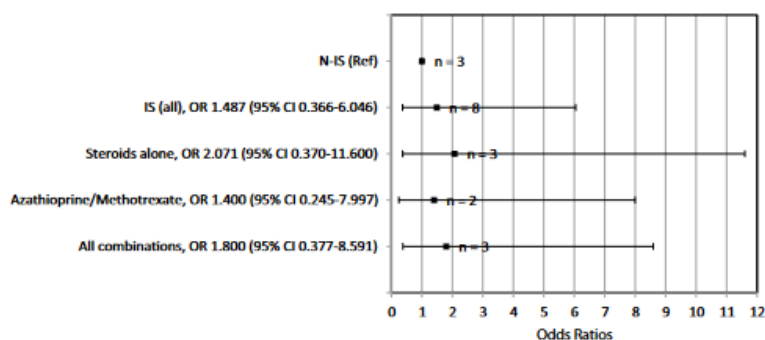


Fig. 3 Risk (odds ratio) of specific immunosuppressants and biologicals for HPV positivity compared to non-immunosuppressed patients



less HPV positive results (6/71, 8%) compared to patients without screening (4/12, 33%, $p=0.01$).

Eleven patients with HPV positivity were reinvited for a control examination, seven accepted. Second screening was conducted after 10 (1–27) months. Of these seven patients four had a persistent HPV positivity, two turned negative and one could not be analyzed.

Discussion

This survey finds the frequency of abnormal Pap smears significantly higher in IBD patients than in healthy females. Existing studies on this subject demonstrate remarkable inconsistency (Sifuentes & Kane 2015). Two retrospective studies observed very similar frequencies of abnormal Pap smears in IBD and controls (Bhatia et al. 2006; Pandey et al. 2016), but no increase in immunosuppressed patients (Bhatia et al. 2006). Danish data demonstrate in UC a borderline risk of both low-grade and high-grade intraepithelial lesions with no increase of cervical cancers (Rungoe et al. 2015). An increased risk for cervical carcinoma in patients with CD has been confirmed (Goldacre et al. 2008).

In contrast, another study found no differences in rates of abnormal Pap smears between IBD patients and matched controls (Lees et al. 2009). A population-based, nested, case-control study from 2009 failed to confirm increased numbers of cervical abnormalities in UC. The increased risk in CD was confined to women exposed to ≥ 10 prescriptions of oral contraceptives (Singh et al. 2009). Studies in immunosuppressed patients with chronic inflammatory disease (autoimmune diseases) (Kim et al. 2015) and in solid organ transplant (Moscicki et al. 2019) have described a consistent increase in risk of cervical neoplasia and invasive cervical carcinoma.

These results make interpretations hard. Nearly all studies are retrospective and use existing databases and insurance data. Detailed description of the diagnosis, whether confirmed by cytology only or also by histology is rarely included. Different patient populations with varying treatments may deliver explanations. Those detailed data are usually only available from clinical studies. Our prospective investigation shows increased numbers of abnormal Pap smears exclusively in patients with immunosuppressive therapy.

Treatments of IBD often include immunosuppression causing a debate on risks of infectious complications and malignancy. Our patients with IS had more often abnormal findings than N-IS patients and controls. Thus, not IBD itself, but rather immunosuppression constitutes an increased risk for abnormal Pap smears. A retrospective study described, that N-IS IBD patients had lower numbers of abnormal Pap than IS, but still more than healthy. The

risk of IS patients sustaining cervical dysplasia was similar to our findings (Kane et al. 2008). A meta-analysis with a total of 77,116 IBD patients confirmed these risks (Allegretti et al. 2015). In addition, our study calculates not only the risk of immunosuppression in general, but it describes the risk of specific medications. No relevant differences were detectable.

Several studies deny the association between immunosuppression and cervical dysplasia. Steroids and combinations with infliximab, azathioprine and 6-mercaptopurine did not contribute to cervical pathologies (Bhatia et al. 2006). Another retrospective, case-controlled study reported that immunosuppressive therapy with thiopurines, methotrexate, and anti-TNF had no increased risk for cervical dysplasia (Lees et al. 2009). A review from the Netherlands supports the lack of any association finding no relationship between anti-TNF therapy, also in combination, with cervical malignancy (Hazenberg et al. 2018).

Very few data are describing the relationship between abnormal cervical findings and the HPV status in IBD patients. Persistence of HPV in IS patients may be a risk for abnormal smear findings. High-risk-type HPV-DNA occurred in 13.7% of IBD patients compared to 8.9% in controls. Exposure to MTX and combinations of > 2 immunosuppressants increased the risk of HPV infections (Li et al. 2019). Global prevalences of HPV in healthy populations differ notable, ranging from 8% in Italy (Giorgi Rossi et al. 2012) to 40% in the US (Bhattacharya et al. 2019). A population-based study from Germany reported a prevalence of 34% of oncogenic HPV types in unvaccinated women aged between 20 and 25 years (Deleré et al. 2014). Another German study testing antibodies to the major capsid protein of 19 different HPV genotypes showed HPV positivity for 29% in women (Loenenbach et al. 2019). IBD patients in our study tended to lower prevalences of HPV infections which cannot be explained by vaccinations as just 7% were vaccinated.

Only 31% of abnormal Pap smears were HPV positive. In a study with women attending a clinic for sexually transmitted diseases (STD) prevalence of HPV in patients with cervical abnormal cytology was 21% indicating additional reasons for cervical pathologies like infection with *Chlamydia trachomatis* (Madaan et al. 2019). In a meta-analysis from Africa the prevalence of HPV for smears diagnosed as atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) was 47%, for low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) 74% and for high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) 85% (Ogembo et al. 2015).

Attendance of cervical screening was in our study higher in IBD patients (77%) compared to healthy German women (48%) (Starker et al. 2018) while it was similar in IS and N-IS patients. International studies report controversial data of participation of immunosuppressed patients in screening

programs for cervical malignancy. High (Marschalek et al. 2015; Rungoe et al. 2015) as well as low (Courtney et al. 2009; Singh et al. 2011) attendance of IBD and transplant patients compared to N-IS women.

Like in earlier studies limitations of this single center study are a relative small number of patients. Some comparisons of the results to healthy individuals were made, but no formal control group is included. Cytological findings have been not confirmed by histology. Usually, confirmation by histology is recommended in cases with high-grade dysplasia or carcinoma, both diagnoses do not exist in our study patients. Strengths of the study are the prospective design in consecutive “real world” patients and detailed descriptions on immunosuppressive therapy including the use of biologicals.

Conclusions

Overall, the annual Pap smear screening for IBD patients, especially with immunosuppressive therapy, is indicated and sufficient to prevent cervical carcinoma. In patients with abnormal Pap smear further clarification regarding the risk for malignancy should be completed with an HPV test. Beyond initial exploration, annual testing for HPV in combination with Pap smear screening is suggested in patients at risk according to gynecological guidelines (e.g. in Germany age > 35 years, immunosuppressive comorbidity). HPV vaccination as primary prevention in patients with IBD is firmly recommended before start of sexual activity.

Author contributions All authors have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data, (2) drafting the article or revising it critically for important intellectual content, (3) final approval of the version to be submitted.

Funding This study was funded by Kurscheid-Stiftung.

Availability of data and material Not applicable.

Code availability Not applicable.

Declarations

Conflict of interest The authors have no conflicts of interest to declare.

Ethics approval The study was approved by the ethics committee of the University of Cologne (ID DRKS00010042). Patients received written and oral information and gave thereafter written, informed consent.

Consent to participate Not applicable.

Consent for publication Not applicable.

References

- Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A (2015) Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 21(5):1089–1097. <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000338>
- Bhatia J, Bratcher J, Korelitz B, Vakher K, Mannor S, Shevchuk M, Panagopoulos G, Ofer A, Tamas E, Kotsali P, Vele O (2006) Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 12(38):6167–6171. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i38.6167>
- Bhattacharya M, Reiter PL, McRee AL (2019) Nativity status and genital HPV infection among adults in the US. *Hum Vaccin Immunother* 15(7–8):1897–1903. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1578592>
- Blohmer JU, Schmalisch G, Klette I, Gröneisen Y, Kohls A, Guskı H, Lichtenegger W (1999) Increased incidence of cervical intraepithelial neoplasia in young women in the Mitte district, Berlin Germany. *Acta Cytol* 43(2):195–200. <https://doi.org/10.1159/000330976>
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Chin-Hong PV, Palefsky JM (2005) Human papillomavirus anogenital disease in HIV-infected individuals. *Dermatol Ther* 18(1):67–76. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2005.05009.x>
- Courtney AE, Leonard N, O'Neill CJ, McNamee PT, Maxwell AP (2009) The uptake of cervical cancer screening by renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 24(2):647–652. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn607>
- Deleré Y, Remschmidt C, Leuschner J, Schuster M, Fesenfeld M, Schneider A, Wichmann O, Kaufmann AM (2014) Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20–25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling, vol 14. Robert Koch-Institut Infektionsepidemiologie
- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018) Global cancer observatory: cancer today. International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today>
- GEKID (2019). C53 Gebärmutterhals. <http://atlas.gekid.de/CurrentVersion/atlas.html> (Zuletzt abgerufen am 24.03.2021)
- Giorgi Rossi P, Chini F, Borgia P, Guasticchi G, Carozzi FM, Confortini M, Angeloni C, Buzzoni C, Buonaguro FM (2012) Human papilloma virus (HPV), cervical cancer incidence and screening uptake: differences among Northern, Central and Southern Italy. *Epidemiol Prev* 36(2):108–119
- Goldacre MJ, Wotton CJ, Yeates D, Seagroatt V, Jewell D (2008) Cancer in patients with ulcerative colitis, Crohn's disease and coeliac disease: record linkage study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 20(4):297–304. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3282f2a5e2>
- Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, Beutner K, Coyne MY, Liang H, Langenberg A, Yen TS, Ralston R (1995) Human papillomavirus (HPV) type distribution and serological response to HPV type 6 virus-like particles in patients with genital warts. *J Clin Microbiol* 33(8):2058–2063. <https://doi.org/10.1128/jcm.33.8.2058-2063.1995>
- Griesser H, Marquardt K, Jordan B, Kühn W, Neis K, Neumann HH, Bollmann R, Pöschel B, Steiner M, Schenck U (2013) Gynäkologische zytodiagnostik der zervix: Münchner nomenklatur III. *Frauenarzt* 54(11):1042–1048

- Hazenbergh H, de Boer NKH, Mulder CJJ, Mom SH, van Bodegraven AA, Ph TM, Gij D (2018) Neoplasia and precursor lesions of the female genital tract in IBD: epidemiology, role of immunosuppressants, and clinical implications. *Inflamm Bowel Dis* 24(3):510–531. <https://doi.org/10.1093/ibd/fix062>
- Horn J, Denecke A, Luyten A, Rothe B, Reinecke-Lütge A, Mikolajczyk R, Petry KU (2019) Reduction of cervical cancer incidence within a primary HPV screening pilot project (WOLPHSCREEN) in Wolfsburg Germany. *Br J Cancer* 120(10):1015–1022. <https://doi.org/10.1038/s41416-019-0453-2>
- Kainz C, Tempfer C, Gitsch G, Heinzl H, Reinthaller A, Breitenacker G (1995) Influence of age and human papillomavirus-infection on reliability of cervical cytopathology. *Arch Gynecol Obstet* 256(1):23–28. <https://doi.org/10.1007/bf00634344>
- Kane S, Khatibi B, Reddy D (2008) Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 103(3):631–636. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01582.x>
- Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, Hernández-Díaz S, Liu J, Feldman S, Karlson EW, Schneeweiss S, Solomon DH (2015) Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 74(7):1360–1367. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204993>
- Lees CW, Critchley J, Chee N, Beez T, Gailer RE, Williams AR, Shand AG, Arnott ID, Satsangi J (2009) Lack of association between cervical dysplasia and IBD: a large case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 15(11):1621–1629. <https://doi.org/10.1002/ibd.20959>
- Li M, Yang QF, Cao Q, Tang J, Gao Y, Zhi M, Chao K, Su ML, Huang WM, Yi Y, Xia SY, Huang LJ, Zhao Y, Wang XH, Liu XY, Lin L, Hu PJ, Gao X (2019) High-risk human papilloma virus infection and cervical neoplasm in female inflammatory bowel disease patients: a cross-sectional study. *Gastroenterol Rep (oxf)* 7(5):338–344. <https://doi.org/10.1093/gastro/goy053>
- Loenenbach AD, Poethko-Müller C, Pawlita M, Thamm M, Harder T, Waterboer T, Schröter J, Deleré Y, Wichmann O, Wiese-Posselt M (2019) Mucosal and cutaneous human Papillomavirus seroprevalence among adults in the prevaccine era in Germany—results from a nationwide population-based survey. *Int J Infect Dis* 83:3–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.03.022>
- Madaan N, Pandhi D, Sharma V, Bhattacharya SN, Guleria K, Mishra K, Bharadwaj M (2019) Association of abnormal cervical cytology with coinfection of human papillomavirus and *Chlamydia trachomatis*. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 40(1):57–63. https://doi.org/10.4103/ijstd.IJSTD_9_19
- Marschalek J, Helmy S, Schmidt A, Potlauer S, Sobulska M, Gyoeri GP, Grimm C (2015) Prevalence of genital dysplasia after kidney transplantation—a retrospective, non-interventional study from two centers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 94(8):891–897. <https://doi.org/10.1111/aogs.12663>
- Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ, Long ME, MacLaughlin KL, Murphy J, Spirya LB, Gold MA (2019) Guidelines for cervical cancer screening in immunosuppressed women without HIV infection. *J Low Genit Tract Dis* 23(2):87–101. <https://doi.org/10.1097/lgt.0000000000000468>
- Mund M (2012) Früherkennung Zervixkarzinom: wird mit dem neuen Gesetz alles besser? *Dtsch Arztebl International*, 109(50), 2513–2514. <https://www.aerzteblatt.de/int/article.asp?id=133643> (Zuletzt abgerufen am 25.03.2021)
- Ogembo RK, Gona PN, Seymour AJ, Park HS, Bain PA, Maranda L, Ogembo JG (2015) Prevalence of human papillomavirus genotypes among African women with normal cervical cytology and neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 10(4):e0122488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122488>
- Pandey N, Herrera HH, Johnson CM, MacCarthy AA, Copeland LA (2016) Preventative care for patients with inflammatory bowel disease in the Veterans Health Administration. *Medicine (Baltimore)* 95(27):e4012. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000004012>
- Petruo VA, Krauss E, Kleist A, Hardt J, Hake K, Peirano J, Krause T, Ehehalt R, von Arnould-de-la-Perrière P, Büning J, Tremel O, Krauss N, Albrecht H, Felten G, Hermannspahn U, Burkhardt U, Eisold M, Teich N, Siegmund B, Maaser C, Bokemeyer B, Baumgart DC, Neurath MF, Mudter J (2019) Perceived distress, personality characteristics, coping strategies and psychosocial impairments in a national German multicenter cohort of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Z Gastroenterol* 57(4):473–483. <https://doi.org/10.1055/a-0838-6371>
- Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, Solomon D, Burk R (2008) Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 100(7):513–517. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn044>
- Roensbo MT, Blaakaer J, Skov K, Hammer A (2018) Cervical HPV prevalence and genotype distribution in immunosuppressed Danish women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 97(2):142–150. <https://doi.org/10.1111/aogs.13261>
- Rungoe C, Simonsen J, Riis L, Frisch M, Langholz E, Jess T (2015) Inflammatory bowel disease and cervical neoplasia: a population-based nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 13(4):693–700.e691. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.036>
- Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE (2011) Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 103(5):368–383. <https://doi.org/10.1093/jnci/djq562>
- Sifuentes H, Kane S (2015) Monitoring for extra-intestinal cancers in IBD. *Curr Gastroenterol Rep* 17(11):42. <https://doi.org/10.1007/s11894-015-0467-8>
- Silverberg MJ, Leyden WA, Chi A, Gregorich S, Huchko MJ, Kutasingam S, Kuppermann M, Seto A, Smith-McCune KK, Sawaya GF (2018) Human immunodeficiency virus (HIV)- and non-HIV-associated immunosuppression and risk of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol* 131(1):47–55. <https://doi.org/10.1097/aog.00000000000002371>
- Singh H, Demers AA, Nugent Z, Mahmud SM, Kliewer EV, Bernstein CN (2009) Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. *Gastroenterology* 136(2):451–458. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.10.021>
- Singh H, Nugent Z, Demers AA, Bernstein CN (2011) Screening for cervical and breast cancer among women with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 17(8):1741–1750. <https://doi.org/10.1002/ibd.21567>
- Starker A, Buttman-Schweiger N, Krause L, Barnes B, Kraywinkel K, Holmberg C (2018) Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in Deutschland: Angebot und Inanspruchnahme. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung - Gesundheitschutz* 61(12):1491–1499. <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2842-8>
- Taborelli M, Sozzi M, Del Zotto S, Toffolutti F, Montico M, Zanier L, Serraino D (2020) Risk of intestinal and extra-intestinal cancers in patients with inflammatory bowel diseases: a population-based cohort study in northeastern Italy. *PLoS ONE* 15(6):e0235142–e0235142. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235142>
- Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, Colombel JF, Egan LJ (2008) Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 134(4):929–936. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.01.012>
- Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel JF (2008) Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 57(4):549–558. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.114660>

- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 189(1):12–19. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9896\(199909\)189:1%3c12::Aid-path431%3e3.0.Co;2-f](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9896(199909)189:1%3c12::Aid-path431%3e3.0.Co;2-f)
- Zur Hausen H (1977) Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 78:1–30. https://doi.org/10.1007/978-3-642-66800-5_1
- Zhang YZ, Li YY (2014) Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 20(1):91–99. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.91>
- Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

5 Diskussion

Patientinnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen unterliegen einer gestörten Immunregulation, zudem führt eine dauerhafte Therapie mit Immunsuppressiva zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infekte ³⁶. Außerdem leiden die Patientinnen vermehrt unter Blutungsunregelmäßigkeiten und Infertilität, die auch zu gynäkologischen Eingriffen führen können ⁴⁰.

Sie weisen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines intestinalen Karzinoms auf, wobei eine chronische Entzündungsreaktion der Hauptrisikofaktor zu sein scheint ^{41,42}. Jedoch wird für diese Patientengruppe ebenso ein erhöhtes Risiko für extraintestinale Karzinome beschrieben ^{43,44}. Ursächlich hierfür ist vermutlich eine aufgrund der Grunderkrankung notwendige immunsuppressive Therapie ⁴⁵.

Verschiedene Immunsuppressiva bilden den Grundstein der medikamentösen Therapie von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Sie dienen der Remissionsinduktion sowie -erhaltung.

Im Rahmen dieser Studie konnte bei CED Patientinnen (n=16, 16 %) signifikant häufiger ($p>0,05$) ein auffälliger Pap Abstrich im Vergleich zu einer gesunden Vergleichsgruppe (5 %) nachgewiesen werden. Jedoch beschränkte sich die Risikoerhöhung ausschließlich auf die immunsupprimierten Patientinnen. Solche ohne Immunsuppression (n=2, 6 %) wiesen das gleiche Risiko auf wie das gesunde Kontrollkollektiv. Die Literatur über Zusammenhänge von zervikalen intraepithelialen Neoplasien bzw. Zervixkarzinomen und chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen mit deren immunsuppressiven Therapien ist überschaubar und widersprüchlich. So werden Beziehungen zwischen zervikalen Läsionen und CED generell ^{37,46,47}, nur bei entsprechender Einnahme von Immunsuppressiva ⁴⁸⁻⁵⁰ oder ausschließlich bei Rauchern ³⁹ beschrieben. Ähnliche Werte für auffällige Pap Abstriche in einem CED Kollektiv im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe wurden ermittelt, jedoch ohne Zusammenhang zu einer immunsuppressiven Therapie ^{37,47}. Im Gegensatz dazu konnte bei einem Studienkollektiv von 411 Frauen mit einem gematchten Kontrollkollektiv (1:4) kein erhöhtes Risiko für auffällige Abstriche nachgewiesen werden ³⁹. Auch in einer weiteren Studie zeigten sich lediglich auffällige Abstriche für Morbus Crohn Patientinnen mit mehr als 10 Rezepten für orale Kontrazeptiva ⁴⁸. Diese Ergebnisse erschweren Interpretationen und Handlungsempfehlungen. Der Großteil der verfügbaren Studien ist retrospektiv und basiert auf vorhandene Datensätze. Aus diesem Grund initiierten wir eine prospektive Studie in einer Kohorte mit gesicherter Diagnose einer CED. Diese ergab ausschließlich für immunsupprimierte CED Patientinnen ein erhöhtes Risiko für auffällige Pap Abstriche. Dieses Ergebnis wird durch eine retrospektive Studie ³⁸ sowie durch eine Metaanalyse ² gestützt. Auch bei immunsupprimierten Patientinnen im Rahmen einer

Autoimmunerkrankung ⁴⁹ oder nach Organtransplantation ⁵¹ konnten vermehrt auffällige Abstriche nachgewiesen werden. Ein relevanter Unterschied bezüglich der verschiedenen Immunsuppressiva konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden. Jedoch beschreiben andere Autoren eine fehlende Assoziation. Steroide und Kombinationen mit Infliximab, Azathioprin und 6-MP führten nicht zu einer erhöhten Anzahl an zervikalen Auffälligkeiten ³⁷. Selbiges galt auch für eine Therapie mit Thiopurinen, MTX und Anti-TNF ³⁹.

Daten zum Zusammenhang von HPV Status und auffälliger Zytologie bei CED Patientinnen sind kaum vorhanden. HPV Persistenz bei immunsupprimierten Patientinnen ist ein mögliches Risiko für auffällige Abstriche. Bei CED Patientinnen wurde eine Prävalenz von HR HPV DNA von 13,7 %, im Vergleich zu 8,9 % in der Kontrolle, beschrieben. Eine Behandlung mit MTX und eine Kombination von mehr als zwei Immunsuppressiva erhöhten das Risiko für eine HPV Infektion ⁵². Die Prävalenzen von HPV in der Allgemeinbevölkerung haben global eine große Spannweite. Diese reichen von 8 % in Italien ⁵³ bis 40 % in den USA ⁵⁴. In Deutschland wurden Prävalenzen von 34 % ³ und 29 % ⁴ angegeben. Im Gegensatz dazu ergab sich in dieser Studie ein positiver HPV Nachweis bei lediglich 11 % des CED Kollektivs. Bei einer Impfrate von gerade einmal 7 % ist dies hiermit nicht zu erklären. Zudem waren nur 31 % der auffälligen Pap Abstriche HPV positiv. In einer anderen Studie ergaben auffällige Zytologien auch nur in 21 % der Fälle einen HPV Nachweis, es wurden andere Gründe, wie z.B. eine Infektion mit Chlamydia trachomatis, für zervikale Auffälligkeiten vermutet ⁵⁵.

Die Teilnahmerate an der jährlichen gynäkologischen Krebsvorsorgeuntersuchung war in diesem Studienkollektiv höher (77 %) im Vergleich zur gesunden deutschen Allgemeinbevölkerung (48 %) ⁵. Ein gab keinen Unterschied zwischen immunsupprimierten und nicht-immunsupprimierten Patientinnen. Auch hier gibt es widersprüchliche Daten. Es werden hohe ^{46,56} ebenso wie geringe Teilnahmeraten ^{57,58} von immunsupprimierten CED und Transplantationspatientinnen beschrieben.

Wie auch in vorherigen Studien ist eine der Schwächen die geringe Patientenzahl. Zudem fehlen klinische Hintergrundinformationen und HPV Abstriche der gesunden Kontrollgruppe. Die Zytologien wurden nicht mittels Histologien bestätigt, dies wird aber auch erst bei hochgradigen Dysplasien und Karzinomen empfohlen. Stärken dieser Studie waren der prospektive Ansatz sowie der Einschluss von Patientinnen mit gesicherter Diagnose und detaillierter Anamnese der einzelnen immunsuppressiven Medikamente.

Zusammenfassend kann man sagen, dass für CED Patientinnen, v.a. solche unter Immunsuppression, eine jährliche Screeninguntersuchung mittels Pap Abstrich, unabhängig vom Lebensalter, sinnvoll scheint. Diese Vorsorge als Sekundär- sowie die HPV Impfung als Primärprävention stellen wichtige Säulen zur Vermeidung bzw. frühen Diagnosestellung des

Zervixkarzinoms und deren Vorstufen dar. Patientinnen mit auffälligen Zytologien sollten mit einem HPV Test weiter abgeklärt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Taborelli M, Sozzi M, Del Zotto S, et al. Risk of intestinal and extra-intestinal cancers in patients with inflammatory bowel diseases: A population-based cohort study in northeastern Italy. *PLoS One* 2020; **15**(6): e0235142-e.
2. Allegretti JR, Barnes EL, Cameron A. Are patients with inflammatory bowel disease on chronic immunosuppressive therapy at increased risk of cervical high-grade dysplasia/cancer? A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; **21**(5): 1089-97.
3. Deleré Y, Remschmidt C, Leuschner J, et al. Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. Robert Koch-Institut, Infektionsepidemiologie; 2014.
4. Loenenbach AD, Poethko-Müller C, Pawlita M, et al. Mucosal and cutaneous Human Papillomavirus seroprevalence among adults in the prevaccine era in Germany — Results from a nationwide population-based survey. *International Journal of Infectious Diseases* 2019; **June 2019**(Volume 83): 3--11.
5. Starker A, Buttman-Schweiger N, Krause L, Barnes B, Kraywinkel K, Holmberg C. Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in Deutschland: Angebot und Inanspruchnahme. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2018; **61**(12): 1491-9.
6. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol* 2015; **25 Suppl 1**(Suppl Suppl 1): 2-23.
7. Van Doorslaer K, Li Z, Xirasagar S, et al. The Papillomavirus Episteme: a major update to the papillomavirus sequence database. *Nucleic Acids Research* 2017; **45**(D1): D499-D506.
8. McBride A, Van Doorslaer K, Bernard HU, et al. PaVE: Papilloma virus genome database. 2021. <https://pave.niaid.nih.gov/> (Zuletzt abgerufen am 23.03.2021).
9. Kawana K, Adachi K, Kojima S, Kozuma S, Fujii T. Therapeutic Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: A Novel Approach. *Open Virol J* 2012; **6**: 264-9.
10. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; **2**(5): 342-50.
11. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 2008; **26 Suppl 10**: K1-16.
12. Koutsky L. The epidemiology behind the HPV vaccine discovery. *Ann Epidemiol* 2009; **19**(4): 239-44.

13. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; **24 Suppl 3**: S3/1-10.
14. Satterwhite CL, Tortrone E, Meites E, et al. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex Transm Dis* 2013; **40**(3): 187-93.
15. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; **102**(5a): 3-8.
16. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; **7**(7): 453-9.
17. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008; **100**(7): 513-7.
18. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; **103**(5): 368-83.
19. World Health Organization (WHO). Human Papillomavirus (HPV) and Cervical Cancer. 25.03.2021 2021. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer) (Zuletzt abgerufen am 25.03.2021).
20. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; **68**(6): 394-424.
21. GLOBOCAN. Cancer Today. 2020. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=23&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=globe&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=1&rotate=%255B10%252C0%255D (Zuletzt abgerufen am 24.03.2021).
22. Mund M. Früherkennung Zervixkarzinom: Wird mit dem neuen Gesetz alles besser? *Dtsch Arztebl International* 2012; **109**(50): 2513-4.
23. GEKID. C53 Gebärmutterhals. 2019. <http://atlas.gekid.de/CurrentVersion/atlas.html> (Zuletzt abgerufen am 24.03.2021).
24. zur Hausen H. Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 1977; **78**: 1-30.
25. Chin-Hong PV, Palefsky JM. Human papillomavirus anogenital disease in HIV-infected individuals. *Dermatol Ther* 2005; **18**(1): 67-76.

26. Silverberg MJ, Leyden WA, Chi A, et al. Human Immunodeficiency Virus (HIV)- and Non-HIV-Associated Immunosuppression and Risk of Cervical Neoplasia. *Obstet Gynecol* 2018; **131**(1): 47-55.
27. Roensbo MT, Blaakaer J, Skov K, Hammer A. Cervical HPV prevalence and genotype distribution in immunosuppressed Danish women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2018; **97**(2): 142-50.
28. Hein R, Köster I, Bollschweiler E, Schubert I. Prevalence of inflammatory bowel disease: estimates for 2010 and trends in Germany from a large insurance-based regional cohort. *Scand J Gastroenterol* 2014; **49**(11): 1325-35.
29. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease--'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol* 1978; **31**(6): 567-77.
30. Lee KS, Medline A, Shockey S. Indeterminate colitis in the spectrum of inflammatory bowel disease. *Arch Pathol Lab Med* 1979; **103**(4): 173-6.
31. Farmer M, Petras RE, Hunt LE, Janosky JE, Galandiuk S. The importance of diagnostic accuracy in colonic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; **95**(11): 3184-8.
32. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2014; **20**(1): 91-9.
33. Bamias G, Cominelli F. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease: current concepts. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; **23**(4): 365-9.
34. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2009; **104**(2): 465-83; quiz 4, 84.
35. Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel JF. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008; **57**(4): 549-58.
36. Toruner M, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; **134**(4): 929-36.
37. Bhatia J, Bratcher J, Korelitz B, et al. Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; **12**(38): 6167-71.
38. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; **103**(3): 631-6.
39. Lees CW, Critchley J, Chee N, et al. Lack of association between cervical dysplasia and IBD: a large case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2009; **15**(11): 1621-9.
40. Weber AM, Ziegler C, Belinson JL, Mitchinson AR, Widrich T, Fazio V. Gynecologic history of women with inflammatory bowel disease. *Obstet Gynecol* 1995; **86**(5): 843-7.

41. Jess T, Gomborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005; **100**(12): 2724-9.
42. Kim ER, Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World J Gastroenterol* 2014; **20**(29): 9872-81.
43. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow-up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; **12**(2): 265-73.e1.
44. Lo B, Zhao M, Vind I, Burisch J. The Risk of Extraintestinal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Population-based Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021; **19**(6): 1117-38.e19.
45. Madanchi M, Zeitz J, Barthel C, et al. Malignancies in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Single-Centre Experience. *Digestion* 2016; **94**(1): 1-8.
46. Rungoe C, Simonsen J, Riis L, Frisch M, Langholz E, Jess T. Inflammatory bowel disease and cervical neoplasia: a population-based nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; **13**(4): 693-700.e1.
47. Pandey N, Herrera HH, Johnson CM, MacCarthy AA, Copeland LA. Preventative care for patients with inflammatory bowel disease in the Veterans Health Administration. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**(27): e4012.
48. Singh H, Demers AA, Nugent Z, Mahmud SM, Kliwer EV, Bernstein CN. Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. *Gastroenterology* 2009; **136**(2): 451-8.
49. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; **74**(7): 1360-7.
50. Greywoode RC, Fine SD, Borum ML. Appropriate cervical cancer screening remains essential: the case of women with inflammatory bowel disease. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **206**(2): e6-7.
51. Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ, et al. Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. *J Low Genit Tract Dis* 2019; **23**(2): 87-101.
52. Li M, Yang QF, Cao Q, et al. High-risk human papilloma virus infection and cervical neoplasm in female inflammatory bowel disease patients: a cross-sectional study. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2019; **7**(5): 338-44.
53. Giorgi Rossi P, Chini F, Borgia P, et al. [Human Papilloma Virus (HPV), cervical cancer incidence and screening uptake: differences among Northern, Central and Southern Italy]. *Epidemiol Prev* 2012; **36**(2): 108-19.

54. Bhattacharya M, Reiter PL, McRee AL. Nativity status and genital HPV infection among adults in the U.S. *Hum Vaccin Immunother* 2019; **15**(7-8): 1897-903.
55. Madaan N, Pandhi D, Sharma V, et al. Association of abnormal cervical cytology with coinfection of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis. *Indian J Sex Transm Dis AIDS* 2019; **40**(1): 57-63.
56. Marschalek J, Helmy S, Schmidt A, et al. Prevalence of genital dysplasia after kidney transplantation--a retrospective, non-interventional study from two centers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015; **94**(8): 891-7.
57. Courtney AE, Leonard N, O'Neill CJ, McNamee PT, Maxwell AP. The uptake of cervical cancer screening by renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; **24**(2): 647-52.
58. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Bernstein CN. Screening for cervical and breast cancer among women with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Inflamm Bowel Dis* 2011; **17**(8): 1741-50.