

Aus der Klinik für Gynäkologie
und dem interdisziplinären Brust- und Zervixzentrum der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

*Datenauswertung der Vierfachimpfung
gegen die Humanen Papillomaviren Typ 6, 11, 16 und 18*

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Danny Nobst
aus Bad Saarow Pieskow

Gutachter/in: 1.: Priv.-Doz. Dr. med. A. Thomas
 2.: Prof. Dr. med. P. Mallmann
 3.: Prof. Dr. med. A. Hasenburg
 4.: Priv.-Doz. Dr. rer. nat. A. Kaufmann

Datum der Promotion: 23.06.2013

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Aufbau und Organisation der Humanen Papillomaviren	1
1.2 Historische Aspekte der HPV-Forschung	3
1.3 Risikofaktoren und Pathogenese der malignen Transformation an der Zervix uteri	4
1.3.1 Risikofaktoren	4
1.3.2 Pathogenese	5
1.4 Epidemiologie	7
1.5 Definition und Klassifikation HPV induzierter Läsionen	8
1.6 Prävention und Diagnostik	11
1.7 Therapie HPV-assoziiertes anogenitaler Läsionen	14
1.7.1 Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)	14
1.7.2 Vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN)	15
1.7.3 Vaginale intraepitheliale Neoplasien (VAIN)	16
1.7.4 Condyloma acuminata	16
1.8 Entwicklung der prophylaktischen Impfung gegen HPV	17
1.9 Fragestellung	19
2. Methoden und Material	20
2.1 Studienprotokoll	20
2.2 Endpunkte der Studie	24
2.3 Statistische Analysen	24
3. Ergebnisse	25
3.1 Erhebung der Basisdaten	25
3.2 Analyse der Impfkalender	27
3.3 Einfluss von Kofaktoren auf die Entwicklung einer Läsion an der Zervix uteri	29
3.3.1 Nikotin als Kofaktor	29
3.3.2 Die Anzahl der Geschlechtspartner als Kofaktor	30
3.3.3 Analyse der mikrobiologischen Befunde	31

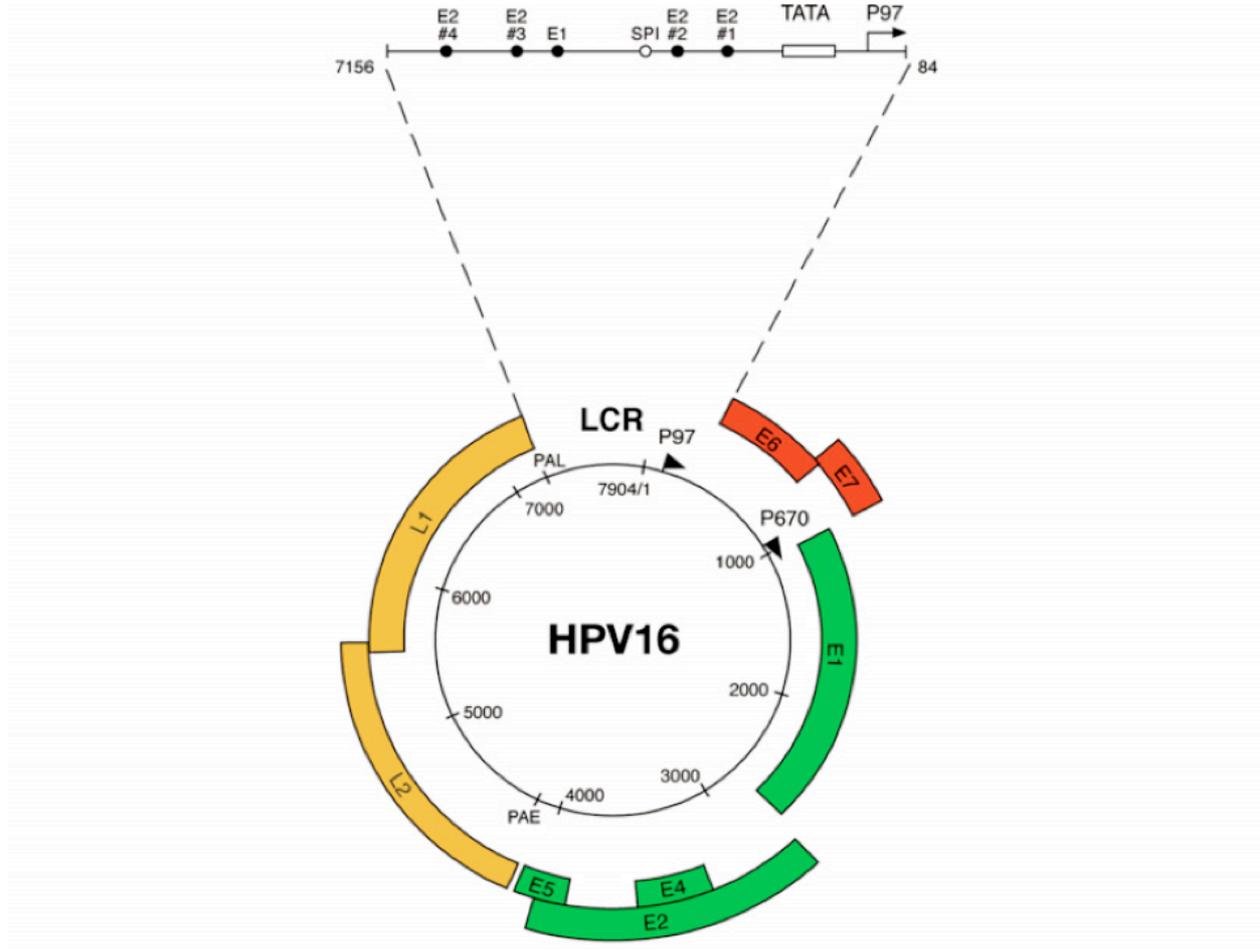
4. Diskussion	32
4.1 Impfeffektivität von Gardasil®.....	32
4.2 Einfluss von Kofaktoren	34
4.2.1 Tabakkonsum	34
4.2.2 Anzahl der Geschlechtspartner und die Rolle der Männer bei Übertragung des HPV ..	35
4.2.3 Chlamydia trachomatis	35
4.2.4 Vulvovaginalmykosen	36
4.3 Impfreaktionen	36
4.4 Antikörpertiter und Kreuzreaktivität	38
4.5 Therapeutische Strategien und Impfstoffe	39
4.6 Erörterung offener Fragen	40
5. Zusammenfassung	44
6. Literaturverzeichnis	47
7. Tabellenverzeichnis	57
8. Abbildungsverzeichnis	58
9. Abkürzungsverzeichnis	59
10. Danksagung	61
11. Erklärung an Eides Statt	62
12. Curriculum Vitae	63

1. Einleitung

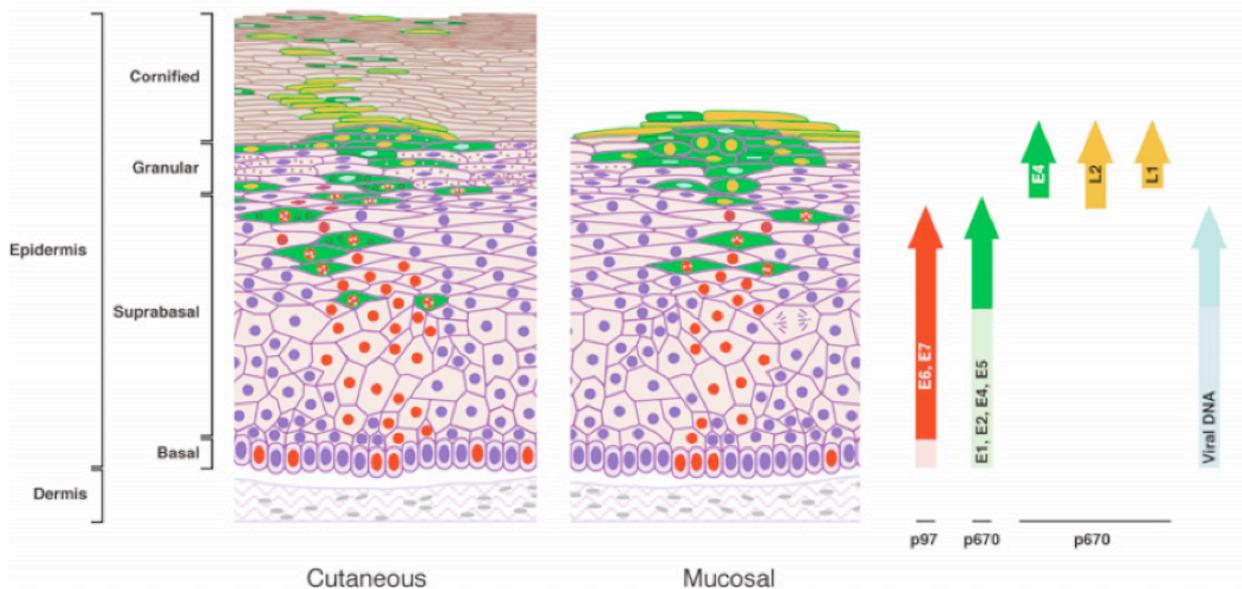
1.1 Aufbau und Organisation der Humanen Papillomaviren

Humane Papillomaviren (HPV) sind 52 bis 55 nm große, unbehüllte DNA-Viren, deren ringförmiges Genom circa 8.000 Basenpaare umfasst. Bisher wurden über 200 verschiedene Genotypen beschrieben, die anhand ihrer Gewebetropik in kutane und mukosale HPV unterteilt werden. Etwa 40 Genotypen gehören zu den mukosalen HPV, von denen 15 onkogenes Potenzial besitzen [1]. Mukosale HPV werden anhand der Dignität ihrer assoziierten Läsionen in *high-risk* und *low-risk* eingeteilt. HPV vom *low-risk* Typ verursachen benigne Warzen, die äußerst selten entarten. Im Gegensatz dazu induzieren Papillomaviren vom *high-risk* Typ Läsionen, die zu einer malignen Progression neigen. Circa 70% der zervikalen Malignome sind mit den *high-risk* HPV-Typen 16 und 18 assoziiert [2]. Das Genom der *high-risk* Typen codiert acht Proteine, dabei handelt es sich um sechs *early* (E) und zwei *late* (L) Proteine. Die *late*-Proteine L1 und L2 werden in einer späteren Phase der reproduktiven Infektion exprimiert und sind Strukturproteine des Viruskapsids. Zusätzlich enthält das Genom eine *long control region* (LCR), die sich am Ende des Genoms befindet [3]. Die LCR sowie die Proteine E1, E2, E4, E5, E6 und E7 sind für die Regulation verschiedener Transkriptionsprozesse in HPV-infizierten Zellen verantwortlich.

Abbildung 1: Die Organisation des HPV-16 Genoms modifiziert nach [4]



Die Abbildung 1 zeigt - gekennzeichnet durch die schwarzen Pfeile - das HPV-16 Genom (7904 bp) mit der frühen (p97) und späten (p670) Promotorregion; die Transkriptionstermination der jeweiligen Promotoren wird durch die Abkürzungen PAE (*polyadenylation early*) und PAL (*polyadenylation late*) dargestellt. Die Onkoproteine E6 und E7 sind rot, E1, E2, E4, E5 grün und L1 sowie L2 gelb wiedergegeben. Die LCR (im Basenpaarbereich 7156-7184) ist im oberen Bereich vergrößert dargestellt und zeigt die Bindungsstellen für die early-Proteine E1 und E2 sowie den Transkriptionsfaktor SPI.

Abbildung 2: Der virale Lebenszyklus des HPV-16 modifiziert nach [4]

Die Abbildung 2 zeigt die Expression viraler Proteine in den verschiedenen Zellschichten nach Infektion mit HPV-16. Die infizierten basalen Zellen exprimieren zunächst die Proteine E6 und E7 (rot markierte Zellkerne). Nach Zellproliferation und Ausreifung des Epithels werden in der oberen Basalschicht zusätzlich die Onkoproteine E1, E2, E4 und E5 exprimiert (Zellen mit rot markierten Zellkernen und grün markiertem Zytoplasma). In den oberen Zellschichten kommt es durch Amplifikation von Virus-DNA (hellblaue Zellkerne und grünes Zytoplasma) und Expression der Strukturproteine L1 und L2 (gelb markierte Zellkerne) zu einer Virusvermehrung.

1.2 Historische Aspekte der HPV-Forschung

Mit der Entdeckung von HPV-DNA in Zellen eines Zervixkarzinoms im Jahr 1974 postulierte Harald zur Hausen den Zusammenhang zwischen einer Infektion mit dem Humanen Papillomavirus und der Entstehung von Läsionen an der Zervix uteri [5]. 1976 wurde in einer Arbeit von Meisels und Fortin der Zusammenhang zwischen einer Infektion mit HPV und dem Auftreten von Koilozyten in zytologischen Abstrichen beschrieben [6]. Koilozyten sind Epithelzellen aus der Intermediärschicht des unverhornten Plattenepithels, die einen leicht vergrößerten Zellkern mit hyperchromatischer Chromatinstruktur enthalten und eine perinukleäre Vakuolisierung des Zytoplasmas aufweisen. In den Jahren 1983 und 1984 gelang es zur Hausens Mitarbeitern Matthias Dürst und Michael Boshard erstmals, die vollständige DNA der HPV-Typen 16 und 18 aus Tumoren der Zervix uteri zu isolieren [7, 8]. Diese Ergebnisse bestätigten die von Harald zur Hausen postulierte These und führten zu einer Intensivierung der

Forschung auf diesem Gebiet. So zeigten Schwarz und seine Mitarbeiter 1985 erstmals, dass Zellen, die aus Zervixtumoren gewonnen wurden, die Onkoproteine E6 und E7 exprimieren [9]. Münger et al. wiesen 1989 nach, dass die alleinige Expression von E6 und E7 verantwortlich für die Ausbildung und den Erhalt maligner Läsionen des Zervixepithels ist [10].

Für seine Verdienste auf dem Gebiet der Tumorstudiologie erhielt Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Harald zur Hausen im Jahr 2008 den Nobelpreis für Medizin und im 2009 das Große Bundesverdienstkreuz.

1.3 Risikofaktoren und Pathogenese der malignen Transformation an der Zervix uteri

1.3.1 Risikofaktoren

Neben dem kausalen Zusammenhang zwischen der persistierenden Infektionen des Genitaltraktes mit HPV vom *high-risk* Typ und der Genese eines Zervixkarzinoms [11, 12] spielen bei der malignen Transformation an der Zervix uteri noch weitere Faktoren eine entscheidende Rolle. Im Jahr 2009 wurde von Kapeu und seinen Mitarbeitern der Tabakkonsum als unabhängiger Risikofaktor belegt. Die Arbeitsgruppe wies nach, dass durch regelmäßiges Rauchen das Risiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken, um den Faktor 3,2 ansteigt [13, 14]. Weitere Kofaktoren, die für die Entstehung eines Zervixkarzinoms verantwortlich gemacht werden, sind eine Vitamin A- und C- Mangelernährung [15], die langjährige Einnahme von oralen Kontrazeptiva [16] sowie eine frühe Kohabitarche. Eine Metaanalyse, die 6.559 Frauen mit Zervixkarzinom und 17.384 Kontrollpersonen untersucht hat, zeigte, dass eine Kohabitarche vor dem 17. Lebensjahr das Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms um den Faktor 2,3 und für die Entstehung eines Adenokarzinoms um den Faktor 1.4 erhöht [17]. 1997 konnten Sun et al. zeigen, dass ein durch die Infektion mit dem *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) geschwächtes Immunsystem zu einer erhöhten Inzidenz von HPV-Infektionen und Zervixkarzinomen bei HIV-positiven Frauen führt [18].

1.3.2 Pathogenese

Bei einer Infektion mit HPV durchbricht das Virus die Epithelbarriere in der proliferativ sehr aktiven Transformationszone der Zervix uteri. Die Transformationszone ist der Bereich an der Zervix uteri, der die Grenze zwischen dem mehrschichtig unverhornten Plattenepithel (außen) und dem Zylinderepithel (innen) bildet. Dieser Übergangsbereich liegt zu Beginn der Geschlechtsreife auf der Ektozervix. Das ektozervikal liegende Zylinderepithel wird im Verlauf von mehreren Jahren durch Metaplasie und Überhäutung mit Plattenepithel ersetzt. Die aus den Reservezellen entstehenden metaplastischen Zellen zeigen im Vergleich zu dem originären Plattenepithel eine weniger effiziente Immunkompetenz [19].

Im Bereich der Transformationszone entstehen 90% aller Zervixkarzinome. Infiziert das Virus die Epithelzelle, werden verschiedene Mechanismen aktiviert, die zur Transformation der Zelle führen. Von besonderer Bedeutung sind dabei die bereits erwähnten *high-risk* HPV Onkoproteine E6 und E7, die bei persistierender Infektion in das Genom der Wirtszelle integriert und dann dauerhaft exprimiert werden. E6 und E7 entfalten weder enzymatische Aktivität noch können sie DNA binden, ihre Wirkung wird allein über eine Protein-Protein-Interaktion vermittelt.

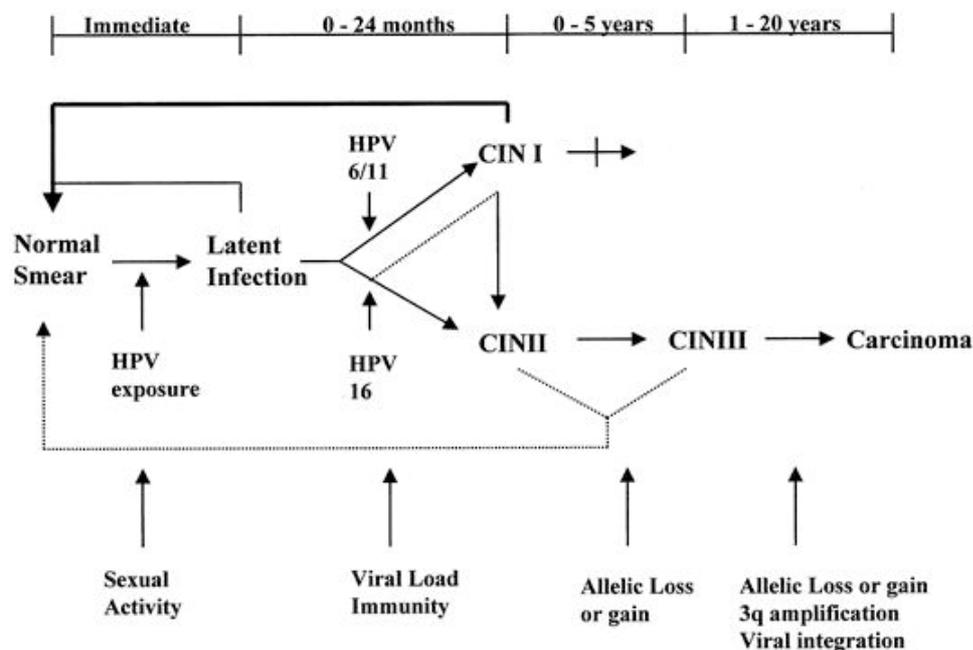
E6 inaktiviert den Tumorsuppressor p53 (TP53) über dessen verstärkte proteasomale Degradation. TP53 ist ein wichtiger Proliferationsregulator und sorgt in der Zelle dafür, dass die weitere Zellteilung nur bei intaktem Genom möglich ist. Bei Schädigung des Genoms induziert TP53 einen Zellzyklusarrest und leitet die Apoptose der geschädigten Zellen ein. Das E7-Protein vermindert die dephosphorylierte Form des Retinoblastoma Proteins (pRb) - ein Tumorsuppressor, der eine wesentliche Rolle bei der Regulation des Zellzyklus spielt - indem er den Transkriptionsfaktor E2F bindet und so für dessen Inaktivierung verantwortlich ist [20]. Aktiviertes E2F steigert die Expression von Cyclin E und Cyclin A sowie die des *myc*-Proteins und stimuliert damit die zelluläre Proliferation. Durch die Interaktion von E7 mit pRb ist die Zellproliferation in HPV-infizierten Zellen gesteigert.

Die von den *low-risk* HPV exprimierten Proteine E6 und E7 können diese onkogene Aktivität nicht entfalten. Dennoch sind die *low-risk* HPV-Typen 6 und 11 in der Lage eine Hyperproliferation im Plattenepithel zu induzieren. Ein weiterer Unterschied zwischen den *high-risk* und *low-risk* HPV-Typen ist die Fähigkeit der *high-risk* Typen, eine effiziente Reaktion des Immunsystems zu unterdrücken. Dadurch wird die Integration des Virusgenoms in das Genom

der Wirtszelle gefördert, was zu einer persistierenden Infektion führen kann. Bei diesem Mechanismus spielen E7 und E5 eine wichtige Rolle. Beide Proteine sind in der Lage, die MHC I-Expression, die für die zelluläre Immunabwehr notwendig ist, herunter zu regulieren [21, 22]. Ein weiterer Mechanismus, der die Immunität herabsetzt, ist die E6-induzierte Inaktivierung der Interferonsynthese [23].

Interessant ist, dass trotz der hohen HPV-Durchseuchungsrate in der Bevölkerung die Infektion mit *high-risk* HPV-Typen 16 und 18 nur verhältnismäßig selten zu einem Zervixkarzinom führt. Die überwiegende Mehrheit der Infektionen verläuft transient und heilt innerhalb von 18 Monaten aus (sog. *clearance*). In einer Studie mit 608 Frauen betrug die *clearance*-Rate nach einem Jahr bereits 70% und nach zwei Jahren 91% [24].

Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf von HPV-Infektion, Dysplasie- und Karzinomentwicklung modifiziert nach [25]



HPV: Humanes Papillomavirus, **CIN I:** leichte Dysplasie, **CIN II:** mäßige Dysplasie, **CIN III:** schwere Dysplasie/ Carcinoma in situ, **Normal Smear:** Normaler Abstrichbefund, **Latent Infection:** Infektion ohne Symptome, **Sexual Activity:** sexuelle Aktivität, **Viral Load Immunity:** Integration des viralen Genoms, **Allelic Loss or gain:** Verlust oder Zugewinn von Genen, die das Zellwachstum regulieren, **3q amplification:** Vermehrung des langen Arms des 3. Chromosoms

1.4 Epidemiologie

Nach Daten des Robert-Koch-Instituts erkranken in Deutschland etwa 6.200 Frauen pro Jahr an Gebärmutterhalskrebs. Die Mortalitätsrate ist mit der Einführung des Massenscreenings von 8,1/100.000 im Jahr 1980 auf 4,2/100.000 im Jahr 2003 gesunken. Auch die Inzidenz ist in Deutschland von 35/100.000 im Jahr 1971 auf 13,3/100.000 im Jahr 2002 gefallen. Die zuvor beschriebene infektiöse Ätiologie spiegelt sich in einer zweiphasigen Erkrankungshäufigkeit wider. Ein erster Erkrankungsgipfel tritt in der Altersgruppe zwischen 35 und 45 Jahren auf, dem folgt ein erneuter Anstieg der Prävalenz ab etwa 65 Jahren.

In Ländern der Dritten Welt ist das Zervixkarzinom noch heute die häufigste krebsbedingte Todesursache bei Frauen [26]. In Deutschland erkrankten im Jahr 2010 insgesamt 5.500 Frauen an Gebärmutterhalskrebs, im Jahr 2008 wurden 1.596 durch das Zervixkarzinom bedingte Sterbefälle registriert [27]. Das verhornende (squamöse) und das nichtverhornende Plattenepithelkarzinom sowie das adeno- oder adenosquamöse Karzinom sind die häufigsten histologischen Typen. Bei 80% der Fälle handelt es sich um ein Plattenepithelkarzinom. Der Anteil der Adenokarzinome hat sich in den letzten 25 Jahren von 10% auf 20% erhöht [28]. Dabei hat sich gezeigt, dass die Infektion mit dem HPV-Typ 16 eher mit dem Auftreten eines Plattenepithelkarzinoms assoziiert ist, wogegen der HPV-Typ 18 überproportional häufig in Adenokarzinomzellen nachgewiesen werden konnte [29].

Der häufigste Übertragungsweg für die Papillomaviren ist der Sexualkontakt: Bereits zwei Jahre nach dem ersten Geschlechtsverkehr haben sich 33% und nach fünf Jahren ganze 60% der Frauen mit dem HPV infiziert [30]. Die Prävalenz von mit *low-risk* HPV-assoziierten *Condyloma acuminata* in der Population der 15- bis 49-Jährigen beträgt in den USA 1% [31], in Deutschland wurde 2008 eine Inzidenzrate von 0,14% ermittelt [32]. Humane Papillomaviren vom *high-risk* Typ sind auch an der Genese von VIN (*vulväre intraepitheliale Neoplasie*), VAIN (*vaginale intraepitheliale Neoplasie*), PIN (*penile intraepitheliale Neoplasie*) und AIN (*anale intraepitheliale Neoplasie*) beteiligt. Auch im Oropharynx und Hypopharynx wird eine erhöhte Inzidenz HPV-assoziiierter Läsionen beobachtet. Eine im Jahr 2007 veröffentlichte retrospektive Studie, die Gewebeproben von 72 Patienten untersuchte, die im Zeitraum von 1980 bis 2004 an einem Oropharyngealkarzinom operiert wurden, zeigte, dass in 50 (69%) der Tumorproben DNA des HPV-Typ 16 nachgewiesen werden konnte [33].

Eine weitere Erkrankung, die durch die HPV-Typen 6 und 11 hervorgerufen wird, ist die

juvenile Larynxpapillomatose. Hierbei kommt es zur perinatalen Übertragung der Viren von der Mutter auf das Neugeborene [34]. Die Therapie der Larynxpapillomatose ist aufgrund der großen Rezidivneigung sehr schwierig. Wiederholte chirurgische Interventionen mittels Laservaporisation oder Laserexzision führen sehr oft zu einem stetigen Verfall der Stimmqualität mit erheblichen persönlichen und beruflichen Einschränkungen.

1.5 Definition und Klassifikation HPV-induzierter Läsionen

Bei der Beurteilung von Zellveränderungen werden in Abhängigkeit vom Untersuchungsmaterial zwei Methoden unterschieden: zum einen die zytologische Beurteilung einzelner Zellen nach Abstrichentnahme und zum anderen die histologische Beurteilung von Zellverbänden nach Entnahme einer Gewebebiopsie. Die zytologische Untersuchung dient dabei als Screeningmethode und muss bei Auffälligkeiten durch Kolposkopie und ggf. Gewebeentnahme zur histologischen Untersuchung ergänzt werden. Nur die histologische Untersuchung erlaubt eine genaue Aussage über Art und Stadium einer Läsion.

Für die zytologische Klassifikation der Veränderungen an der Zervix uteri wurde in dieser Arbeit die in den USA weitverbreitete Bethesda-Klassifikation verwendet. In Deutschland wird zur Auswertung zytologischer Befunde in der Regel die Münchner Nomenklatur II benutzt. Die folgende Tabelle 1 stellt die beiden Klassifikationssysteme gegenüber.

**Tabelle 1: Vergleich der Bethesda-Klassifikation mit der Münchner Nomenklatur II
modifiziert nach [35]**

Münchner Nomenklatur II / Pap-Gruppe	Münchner Nomenklatur II	Bethesda System
I	normales Zellbild	keine Zellveränderungen
II	u.a. deutliche entzündliche oder degenerative Veränderungen, unreife Metaplasie, HPV-Zeichen ohne wesentliche Kernveränderungen	keine Zellveränderungen oder LSIL bei Zeichen für eine HPV- Infektion
II W / II K offiziell kein Bestandteil der Münchner Nomenklatur II, jedoch häufig angewandt	wie Pap II, jedoch leichte Dysplasie nicht auszuschließen oder eingeschränkte Beurteilbarkeit	ASC-US LSIL (bei HPV-Zeichen) AGC
III	unklarer Befund: schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen des Plattenepithels, die eine Beurteilung zwischen gut- und böartig nicht zulassen, auffällige Drüsenzellen, die eine Beurteilung zwischen gut- und böartig nicht zulassen	ASC-US; ASC-H AGC; AGC, AIS
III D	Zellen einer leichten Dysplasie oder mäßigen Dysplasie	LSIL, HSIL
IV a	Zellen einer schweren Dysplasie oder Zellen eines Carcinoma in situ	HSIL oder Zellen eines Carcinoma in situ
IV b	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht auszuschließen	Kein Äquivalent
V	Zellen eines invasiven Plattenepithel- oder Adenokarzinoms oder eines anderen malignen Tumors	Zellen eines Plattenepithel- oder Adenokarzinoms oder andere maligne Zellen

ASC-US = atypical squamous cells of undetermined significance; **LSIL/HSIL** = low-grade und high-grade squamous intraepithelial lesions; **ASC-H** = cannot exclude HSIL; **AGC** = atypical glandular cells; **AIS** = endocervical adenocarcinoma in situ

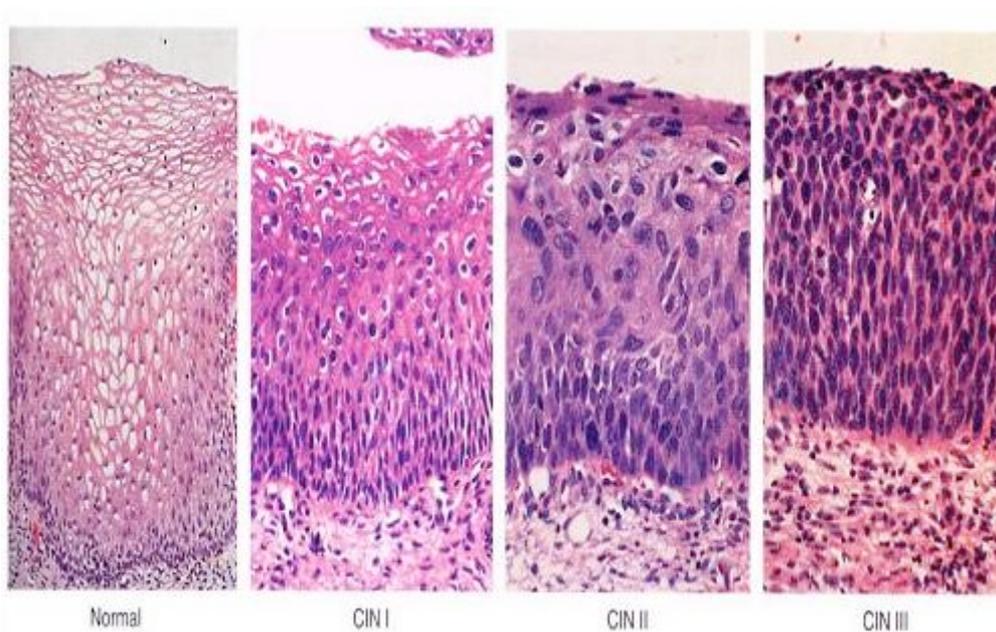
Zur Qualitätskontrolle ist das Vorhandensein von endozervikalen Drüsenepithelzellen im zytologischen Abstrich von besonderer Bedeutung. Das Fehlen von endozervikalen Drüsenepithelzellen wird als Zeichen einer nicht ausreichenden Abstrichqualität gewertet und muss zu einer erneuten Abstrichentnahme führen. Weiterhin können zu viel oder zu wenig Zellmaterial, unzureichende Fixierung, schwere degenerative Zellveränderungen sowie starke Überlagerung durch Erythrozyten oder Leukozyten zu einer Minderung der Abstrichqualität führen.

Bevor ich in diesem Abschnitt näher auf das histologische Klassifikationssystem eingehe, möchte ich den Begriff „Dysplasie“ und dessen Rolle bei der histologischen Begutachtung genauer erläutern. Der Begriff „Dysplasie“ setzt sich aus dem altgriechischen *dys* (schlecht, fehl) und *plassein* (bilden, formen) zusammen. Bei der Betrachtung des feingeweblichen Aufbaus eines Organs beschreibt der Begriff „Dysplasie“ eine Abweichung der Struktur von der Norm. In der Histologie der Zervix uteri spricht man dann von zervikalen intraepithelialen Neoplasien (*cervical intraepithelial neoplasia, CIN*), die nach der WHO-Nomenklatur klassifiziert werden. Die Präkanzerosen der Zervix uteri unterteilt man in vier Stadien (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Histologische Stadieneinteilung der Präkanzerosen der Zervix uteri

CIN I	geringgradige Dysplasie
CIN II	mäßiggradige Dysplasie
CIN III	hochgradige Dysplasie
Cis	Carcinoma in situ

Eine Ausbreitung dysplastischer Zellen in der basalen Epithelschicht entspricht dem Befund einer CIN I, die Ausbreitung der Dysplasien bis in die Mittelschicht des Epithels dem Befund CIN II und die Ausbreitung der Dysplasien bis in das obere Drittel (ohne vollständiges Erreichen der Oberfläche) wird als CIN III bezeichnet. Ist das Epithel bei intakter Basalmembran in seiner ganzen Ausdehnung von atypisch veränderten Zellen durchsetzt, entspricht das dem Befund eines Carcinoma in situ (Cis). Ist die Basalmembran durchbrochen, spricht man von einem Karzinom. Zusammenfassend sind in der folgenden Abbildung die histologischen Schnittbilder eines Normalbefunds und einer CIN I bis III dargestellt.

Abbildung 4: Mikroskopisches Bild eines Normalbefundes, CIN I, CIN II und CIN III [36]

- Normal:** Normale Schichtung des Zervixepithels mit regelrechter Differenzierung.
- CIN I:** Kernatypien im unteren Drittel mit erhaltener Differenzierung der oberen zwei Drittel.
- CIN II:** Kernatypien in den unteren zwei Dritteln, mit erhaltener Differenzierung der oberen Zellschicht.
- CIN III:** Nahezu vollständiges Durchwachsen aller Epithelschichten mit atypischen Zellen sowie vereinzelt ausdifferenzierte Epithelzellen an der Oberfläche (längliche Zellen mit pyknotischen Kernen und eosinophil gefärbtem Zytoplasma).

1.6 Prävention und Diagnostik

Aufgrund der leichten Zugänglichkeit der Zervix uteri eignet sie sich besonders gut für Früherkennungsuntersuchungen. Allerdings setzt eine effektive Früherkennung die regelmäßige Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen voraus. Die interdisziplinären Leitlinien der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) aus dem Jahr 2008 fordern eine gezielte Abstrichentnahme von der Portiooberfläche und aus dem Zervikalkanal, welche möglichst unter kolposkopischer Sicht vorgenommen werden sollte. Die zytologische Aufbereitung des Abstrichmaterials kann nach zwei Methoden erfolgen. In Deutschland wird vorwiegend die konventionelle Methode verwendet. Dabei wird das gewonnene Zellmaterial auf einen gläsernen Objektträger ausgestrichen, fixiert und anschließend gefärbt.

Seit einigen Jahren wird diese Methode durch die Dünnschicht- oder Flüssigkeitszytologie

(*liquid based cytology*) ersetzt. Hierbei wird das Zellmaterial nach der Entnahme in ein Konservierungsmedium gegeben, anschließend wird aus der Zellsuspension in einem Zentrallabor nach standardisierten Methoden ein zytologisches Präparat hergestellt und automatisiert analysiert. Die derart aufbereiteten Präparate zeigen weniger Verunreinigungen (Schleim, Blut), Überlagerungen und Fixationsfehler als die konventionellen Ausstriche und tragen somit wesentlich zur Maximierung von Sensitivität und Spezifität der Methode bei.

Durch den gezielten Nachweis von HPV in zytologischen Präparaten lassen sich Patientinnen identifizieren, die aufgrund einer HPV-Infektion möglicherweise ein erhöhtes Risiko zur Ausbildung von Dysplasien besitzen. Zur HPV-Bestimmung werden vorrangig die PCR (*polymerase chain reaction* = Polymerasekettenreaktion) und der HC2-Test (*Hybrid Capture II-Test*) eingesetzt. Die Spezifität des HC2-Tests ist bei gleicher Sensitivität höher als die der PCR. Die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie empfiehlt derzeit noch nicht die routinemäßige Durchführung einer HPV-Diagnostik zum Massenscreening in der Krebsfrüherkennung [37]. Allerdings zeigen Studien, dass ein routinemäßiger HPV-Test als Ergänzung des zytologischen Primärscreenings ab dem 30. Lebensjahr eine hohe Sensitivität bezüglich der Detektion zervikaler Präkanzerosen hat [38-40]. Die HPV-Diagnostik wird außerdem zur Verlaufskontrolle nach Therapie von CIN oder bei rezidivierenden, unklaren zytologischen Befunden empfohlen [37]. Die Tabelle 3 veranschaulicht das durch die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe empfohlene Vorgehen bei pathologischen zytologischen Befunden und illustriert die weiterführende Diagnostik unter Berücksichtigung von HPV-Status und zytologischem Befund.

Tabelle 3: Follow-up und weitere Diagnostik in Abhängigkeit vom zytologischen Befund und HPV-Status [41]

Pap-Befund	HPV-Status (high-risk)	Zytologische Kontrolle	Weitere Diagnostik
Pap I / II	negativ	Routineintervall	keine
	positiv	12 Monate	gleichzeitig HPV-Kontrolle: wenn wieder HPV positiv oder zytologisch auffällig → Kolposkopie
Pap II W	negativ	12 Monate	+ HPV-Testung
	positiv	6 Monate	gleichzeitige HPV-Kontrolle: wenn wieder HPV positiv oder zytologisch auffällig → Kolposkopie
Pap III / III D erstmalig	negativ	6 Monate	+ HPV-Testung
	positiv	6 Monate	gleichzeitige HPV-Kontrolle: wenn wieder HPV positiv oder zytologisch auffällig → Kolposkopie
Pap III / III D wiederholt	negativ	6 Monate	+ HPV-Testung, in jedem Fall Kolposkopie nach 12 Monaten
	positiv		Kolposkopie
Pap IV a und höher	unabhängig		Kolposkopie

Wichtig ist, dass bei einem zytologischen Befund der Gruppe III - vor allem bei Verdacht auf höhergradige Atypien - eine rasche diagnostische Abklärung in Form einer Differentialkolposkopie erfolgt. Unter einer Differentialkolposkopie versteht man eine kolposkopische Untersuchung unter Anwendung von Essigsäure und Jodlösung sowie die Entnahme einer Biopsie aus auffälligen Gewebearealen.

1.7 Therapie HPV-assoziiertes anogenitaler Läsionen

1.7.1 Zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)

Nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) wird folgendes Vorgehen bei CIN empfohlen.

Handelt es sich um eine histologisch gesicherte CIN I, wird der Befund, wenn er kolposkopisch vollständig einsehbar ist, im Abstand von drei Monaten kontrolliert. Bei Persistenz von ektozervikalen Läsionen oder auf Wunsch der Patientin ist eine Behandlung mittels CO₂-Laservaporisation möglich. Auch bei CIN I mit zusätzlicher HPV-Infektion vom *high-risk* Typ sollte bei Frauen, die jünger als 30 Jahre sind, die Indikation zur Konisation zunächst zurückhaltend gestellt werden. Studien zeigen, dass sich CIN I- und CIN II-Läsionen bei einer Mehrzahl junger Frauen in der Altersgruppe bis 30 Jahre häufig zurückbilden, dabei liegt die Rate der Spontanremissionen von CIN I-Läsion bei 50% [42, 43]. Bei Persistenz einer CIN I über einen Zeitraum von mehr als 24 Monaten sollten auch diese Frauen therapiert werden. Bei endozervikaler Lokalisation der Läsion oder bei Frauen, die älter als 30 Jahre sind und bei denen eine persistierende *high-risk* HPV-Infektion nachweisbar ist, sollte - vor allem bei höhergradigen Läsionen und abgeschlossener Familienplanung - die Indikation zur Konisation großzügig gestellt werden. Beim Vorliegen einer CIN II-Läsion wird im Abstand von drei Monaten kolposkopisch und zytologisch kontrolliert. Bei Persistenz über ein Jahr sollte nach den neuen Leitlinien der DGGG die Behandlung mittels einer Loop-Exzision oder Konisation erfolgen. Beim Vorliegen von CIN III wird die sofortige Loop-Exzision (elektrische Schlingenexzision) oder Konisation empfohlen. Bei Frauen mit Schwangerschaftswunsch stellt die LEEP (*loop electrosurgical excisional procedure* = Schlingenkonisation) die chirurgische Methode der Wahl dar. Kyrgiou et al. veröffentlichten dazu 2006 eine Metaanalyse, die das Schwangerschafts-Outcome nach Skalpell-, Schlingen- und Laserkonisation untersuchte. Die Ergebnisse zeigten, dass eine Konisation unabhängig von der angewandten Methode (Skalpell-, Schlingen- oder Laserkonisation) zu einem geringen Anstieg der Komplikationen während einer Schwangerschaft führen. Jedoch ließ sich im Vergleich zur Messer- und Laserkonisation ein geringer Vorteil der LEEP zeigen [44]. Zusätzlich sollte bei persistierender CIN II (> 1 Jahr) und einer CIN III zum Ausschluss endozervikaler Neoplasien eine Kürettage der Endozervix erfolgen. Eine Abrasio des Cavum uteri ist auch bei höhergradigen Läsionen nicht erforderlich.

Bei CIN in der Schwangerschaft wird generell ein abwartendes Verhalten empfohlen [45]. Es sollte bis zur 36. Schwangerschaftswoche eine engmaschige zytologische und kolposkopische Kontrolle im achtwöchigen Intervall erfolgen. Bei Regression oder gleich bleibendem Befund ist nach Leitlinien der DGGG die Vaginalgeburt anzustreben. Hierbei ist mit einer Regressionsrate der Dysplasien von 15% bis 60% zu rechnen [46]. Bei Persistenz der Dysplasien sollte in ausreichendem zeitlichen Abstand zum Wochenbett eine Reevaluation mittels Zytologie, Kolposkopie und gegebenenfalls eine Biopsie erfolgen. Bei histologischer Diagnose eines Karzinoms wird die primäre Sectio caesarea und eine Hysterektomie empfohlen.

1.7.2 Vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN)

Die Therapie einer VIN erfolgt mittels lokaler Exzision oder Laservaporisation. Besonders bei multifokalen Läsionen hat sich die Lasertherapie als vorteilhaft erwiesen. Ein großer Nachteil der Lasertherapie ist jedoch, dass kein oder nur beschädigtes Material zur histologischen Untersuchung zur Verfügung steht. Bei multifokalen Läsionen mit höhergradigen Dysplasien wie bei der VIN II/III kann in seltenen Fällen eine Vulvektomie erforderlich sein. Die chirurgische Therapie an der Vulva stellt eine besondere Herausforderung dar. Um Rezidive und somit weitere Interventionen oder die Progression der VIN zu vermeiden, sollten die Läsionen mit einem entsprechenden Sicherheitsabstand entfernt werden. Dies führt bei der betroffenen Frau je nach Radikalität zu einem mehr oder weniger ausgeprägten Gefühl der körperlichen Mutilation.

Eine nicht invasive Alternative zur Behandlung von VIN stellt die photodynamische Therapie (PDT) dar. Bei der PDT wird nach systemischer oder lokaler Applikation eines Photosensibilisators die zu behandelnde Hautregion mit Licht einer bestimmten Wellenlänge bestrahlt. Dabei führen Redox- und Radikalkettenreaktionen zu einem Untergang des Gewebes, in dem sich der Photosensibilisator angereichert hat [47]. Schon 1985 untersuchten McCaughan et al. den Einfluss der PDT auf Neoplasien der Vulva. Korell und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass es zu einer selektiven Aufnahme des topisch applizierten Photosensibilisators delta-Aminolävulinsäure (ALA) in pathologisch veränderten Zellen der Vulva und Portio kommt, was nach PDT bei einem Teil der Probandinnen zu einer Besserung der zytologischen Befunde führte [48]. Fehlende Langzeitergebnisse haben dazu geführt, dass sich dieses Therapiekonzept bis heute nicht durchgesetzt hat.

Ein weiterer Ansatz zur Behandlung einer VIN und CIN I ist die Therapie mit

Immunmodulatoren. Eine Studie aus dem Jahr 2008 konnte zeigen, dass die topische Gabe von Imiquimod auf VIN zu einem Rückgang der Läsion um mehr als 25% geführt hat [49]. Imiquimod ist in der Lage, durch Freisetzung von Interleukinen und Interferon α aus Monozyten eine lokale Immunantwort zu induzieren [50].

1.7.3 Vaginale intraepitheliale Neoplasien (VAIN)

Die Behandlung der VAIN ist wesentlich von der Verteilung und Ausdehnung der Läsion abhängig (Tabelle 4). Eine Alternative zur operativen Therapie von VAIN stellt die ablativ Therapie mittels CO₂-Laser dar.

Tabelle 4: Operative Behandlung von VAIN in Abhängigkeit von Verteilung und Schweregrad der Läsion (S2k Leitlinien der DGGG, Stand 2010)

Verteilung der Läsion	VAIN I	VAIN II	VAIN III
umschrieben	beobachtung oder Exzision	Exzision	Exzision
multizentrisch, ausgedehnt	Beobachtung	komplette Exzision (ggf. Kolpektomie) oder Beobachtung/Destruktion (bei inoperablen Patientinnen alternativ Kontaktbestrahlung)	komplette Exzision (ggf. Kolpektomie) oder Destruktion (bei inoperablen Patientinnen alternativ Kontaktbestrahlung)

1.7.4 Condyloma acuminata

Die Therapie genitaler Warzen erfolgt nach den von Gross et al. 2001 erarbeiteten Leitlinien der Deutschen STD-Gesellschaft. Für die topische Therapie kommen Podophyllotoxin (0,15%- Creme, 0,5%- Lösung), Imiquimod (5%- Creme), Trichloressigsäure (<85%- Lösung) und Interferon beta zum Einsatz. Eine chirurgische Therapie ist mittels Laser (CO₂ und Neodymium-YAG-Diode), Elektrokauter, Kürettage und Kryotherapie möglich. Bei der Therapie von Condylomata acuminata ist die Untersuchung und Therapie der Sexualpartner obligatorisch.

1.8 Entwicklung der prophylaktischen Impfung gegen HPV

Die Entwicklung des prophylaktischen HPV-Impfstoffes basiert maßgeblich auf der Tatsache, dass das L1-Hauptkapsidprotein der Papillomaviren in der Lage ist, ohne weitere virale Proteine spontane leere Virushüllen (*virus like particles*, VLPs) zu bilden [51]. Die Epitope auf der VLP-Oberfläche zeigen eine Konformation, welche für die Auslösung einer Immunreaktion gegen die im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen verantwortlich ist. Nach dem Kontakt mit VLPs kommt es zu einer hochpotenten B-Zell-Antwort mit Antikörperbildung und gleichzeitig zur Stimulation der funktionellen und phänotypischen Reifung von antigenpräsentierenden Zellen. Die antigenpräsentierenden Zellen tragen zur Aktivierung und Stimulierung von CD8-positiven zytotoxischen T-Zellen bei [52]. Diese immunogenen Eigenschaften führen zu einer nahezu 100%-igen Serumkonversion [53]. Um die Immunogenität des Impfstoffes zu verbessern, werden von den produzierenden Firmen Adjuvantien eingesetzt, die eine Reduktion der Antigenendosis bei gleich bleibender maximalen Antikörperproduktion ermöglicht [54].

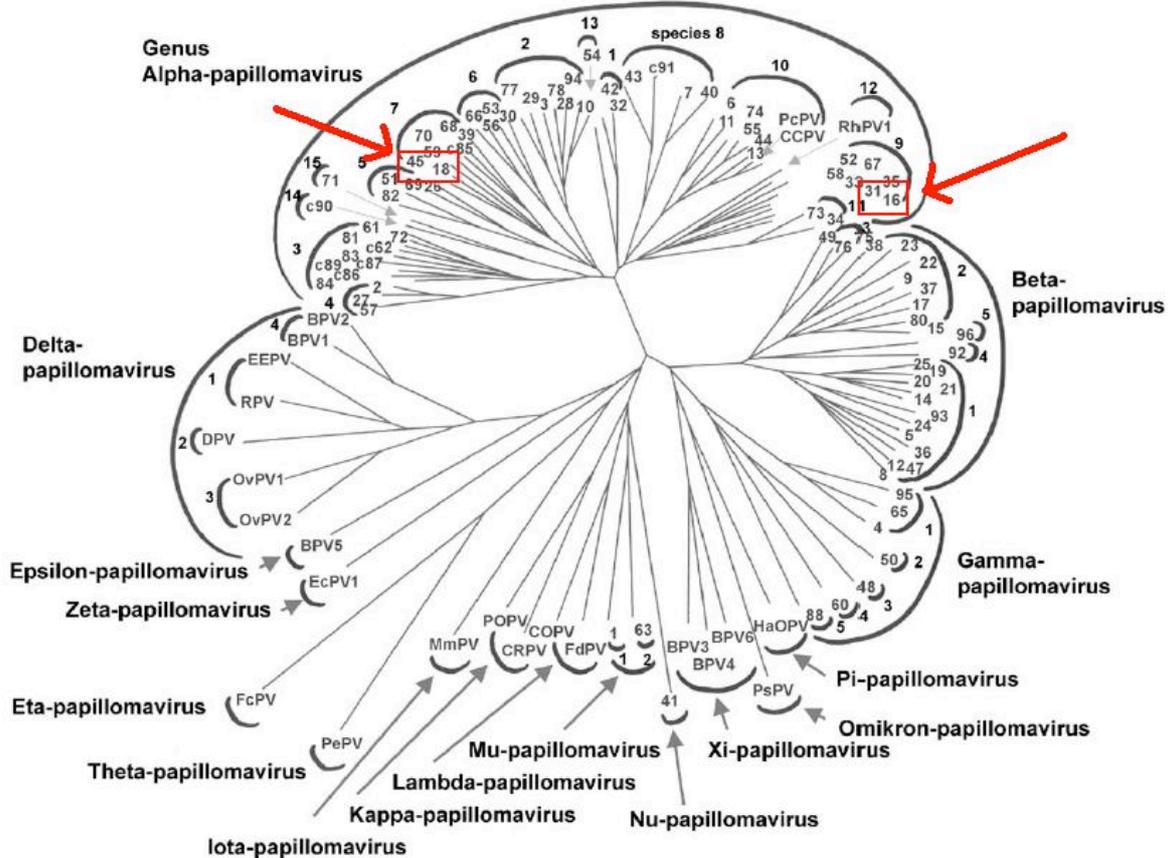
Da eine Eliminierung bereits infizierter Zellen durch die nach der Impfung gebildeten Antikörper nicht möglich ist, was daran liegt, dass die L1-Kapsidproteine nicht an der Zelloberfläche bereits infizierter Zellen exprimiert werden, dient die Impfung mit L1-VLPs ausschließlich der Prophylaxe und besitzt keinen therapeutischen Ansatz. Kaufmann et al. fanden jedoch Hinweise dafür, dass durch L1-VLPs eine spezifische T-Zell-Antwort ausgelöst wird, die gegen bereits infizierte Zellen gerichtet ist [55]. Eine therapeutische Wirksamkeit der Vakzination gegen HPV konnte jedoch noch nicht nachgewiesen werden.

Nach aktuellen Daten des Paul-Ehrlich-Instituts existieren derzeit zwei Impfstoffe, die eine gültige Zulassung in Deutschland besitzen. Dabei handelt es sich um das bereits im Jahr 2006 in Europa und 2007 in den USA zugelassene quadrivalente HPV-Vakzin Gardasil[®], das von der Firma Merck & Co. Inc., (Whitehouse Station, NJ, USA) produziert und von Sanofi-Pasteur MSD in Deutschland vertrieben wird. Gardasil[®] enthält rekombinante VLPs gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18. Das im Jahr 2007 in Europa zugelassene HPV-Vakzin Cervarix[®] von der Firma GlaxoSmithKline Biologicals (Rixensart, Belgien) ist ein bivalentes Vakzin und schützt vor den *high-risk* HPV-Typen 16 und 18. Die Immunisierung mit Gardasil[®] und Cervarix[®] zeigt eine Effektivität im Schutz gegen die HPV-Typen 16 und 18 von 98% [56, 57].

Gardasil® schützt zusätzlich vor einer Infektion mit den *low-risk* HPV-Typen 6 und 11, die für 75% bis 95% extragenitaler Warzen verantwortlich sind [58].

Um vor den restlichen 30% der für Zervixdysplasien verantwortlichen *high-risk* HPV (ca. 12 weitere Typen) einen Schutz zu bieten, müssten verschiedene L1-VLPs kombiniert werden. Interessant ist, dass in einigen Studien von einer Kreuzreaktion zwischen den HPV-Typen 16 und 31 und in geringerem Maße zwischen den HPV-Typen 18 und 45 berichtet wird [59]. Dass diese Kreuzreaktion auch zu einer Kreuzprotektion führen kann, wies Diane Harper im Jahr 2006 nach [53]. Grund für die Ausbildung von Kreuzreaktionen ist die enge phylogenetische Verwandtschaft einiger HPV-Typen. Die folgende schematische Abbildung (Abbildung 5) zeigt die phylogenetische Verwandtschaft von 118 HPV-Typen. Die roten Pfeile markieren die HPV-Typen 16 und 31 und die HPV-Typen 18 und 45, die jeweils eine sehr enge Verwandtschaft zueinander aufweisen.

Abbildung 5: Phylogenetischer Zusammenhang von 118 HPV-Typen modifiziert nach [1]



Die Nummern am Ende jedes Zweiges kennzeichnen den HPV-Typ, die Nummern auf den inneren Halbkreisen benennen die Spezies, die äußere Bezeichnung steht für den Genus. Die roten Pfeile zeigen auf die phylogenetisch miteinander Verwandten HPV-Typen 18 und 46 sowie 16 und 31.

Einen weiteren Ansatz für die Entwicklung eines HPV-Impfstoffes mit breitem Wirkspektrum bietet das Kapsidprotein L2. Im Gegensatz zum HPV-Typ spezifischen L1-Protein enthält das L2-Protein Epitope, die eine Immunantwort gegen multiple genitale und hautspezifische HPV-Typen auslösen kann [60]. Ein Nachteil der auf der L2-VLPs basierende Impfung ist die im Vergleich zur Impfung mit L1-VLPs geringere Immunogenität und die daraus resultierenden niedrigen Antikörpertiter [60]. Die Entwicklung eines auf der Basis von L2-VLPs funktionierenden HPV-Impfstoffes ist aktuell Gegenstand intensiver Forschung und hat noch experimentellen Charakter.

1.9 Fragestellung

Das primäre Ziel meiner Arbeit ist es, zu untersuchen, ob die Impfung gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 die Inzidenz von HPV-Infektionen und der damit assoziierten Läsionen in dem von mir untersuchten Probandinnenkollektiv verringern kann. Außerdem werde ich prüfen, inwieweit Kofaktoren wie zum Beispiel die Anzahl der Geschlechtspartner und Nikotinkonsum Einfluss auf die Entwicklung von zervikalen Läsionen haben. Die Frage, inwieweit die Immunisierung bei den Probandinnen zu systemischen und lokalen Nebenwirkungen geführt hat, soll ebenfalls Gegenstand meiner Datenauswertung sein.

2. Methoden und Material

2.1 Studienprotokoll

Bei dieser Studie handelt es sich um einen Teil der Phase III Zulassungsstudie für Gardasil[®] der Firma Merck, sie trägt den Namen „Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease“ (FUTURE II). Die FUTURE-II-Studie ist eine randomisierte und doppelt verblindete Studie. Untersucht wird die Wirksamkeit und Verträglichkeit des rekombinanten quadrivalenten Impfstoffs Gardasil[®] gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18. Bei der FUTURE-II-Studie handelt es sich um eine internationale Multizenterstudie, an der insgesamt 13 Länder mit 90 Zentren beteiligt waren. In dieser Arbeit werden die an der Frauenklinik der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, erhobenen Daten ausgewertet. Von Juni 2002 bis Mai 2003 wurden 76 Frauen im Alter von 15 bis 26 Jahren in die Studie eingeschlossen. Die Datenerhebung im Rahmen der Studie wurde im Oktober 2006 abgeschlossen. Von den 76 Probandinnen erhielten 40 das HPV-Vakzin Gardasil[®] und 33 ein Placebo, eine Probandin wurde im ersten und zwei im zweiten Monat auf eigenen Wunsch aus der Studie ausgeschlossen. Gardasil[®] enthält in 0,5 ml 20 Mikrogramm HPV-6 L1-Protein, 40 Mikrogramm HPV-11 L1-Protein, 40 Mikrogramm HPV-16 L1-Protein und 20 Mikrogramm HPV-18 L1-Protein sowie das Adjuvans Aluminiumhydroxysulfat. Die intramuskuläre Vakzination erforderte drei Einzeldosen und erfolgte an Tag 1, Monat 2 und Monat 6. Einschlusskriterien waren ein Alter der Probandinnen zwischen 16 und 23 Jahren, eine maximale Anzahl von vier Sexualpartnern, ein fehlender oder negativer HPV-Test in der Vergangenheit und eine intakte Zervix uteri (keine Konisation oder andere Operationen an der Portio uteri). Ausschlusskriterien waren eine aktuelle Therapie mit Immunsuppressiva, chronische Erkrankungen aus dem rheumatoiden Formenkreis (wie Kollagenosen und Vaskulitiden) sowie eine Infektion mit dem HIV. Eine suprazervikale Hysterektomie war kein Ausschlusskriterium.

Vor jeder Vakzination wurde bei allen Probandinnen eine mögliche Schwangerschaft mit einem beta-HCG-Test im Urin ausgeschlossen. Die folgende Tabelle 5 fasst das Studienprotokoll zusammen.

Tabelle 5: Studienprotokoll

Allgemeine Daten	
Anzahl der eingeschlossenen Probandinnen	76
Anzahl der Drop Outs	3
Anzahl der ausgewerteten Probandinnen	73
Zeitraum der Studie	2002-2006
Studiendesign	randomisiert, placebo-kontrolliert, doppelt verblindet
Vakzincharakteristika	
Hersteller-Firma	Merck und Co., Inc.
VLP-Typen	quadrivalentes Vakzin gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18
Dosis des L1-Proteins entsprechend HPV-Typ	HPV-Typ 6/ 11/ 16/ 18 L1-Protein-Dosis 20/40/40/20 µg
VLP-Produktion	Saccharomyces cerevisiae
Adjuvans	225 µg Aluminium Hydroxyphosphat Sulfat
Injektionsintervalle	Tag 1 sowie Monat 2 und 6
Follow-up-Intervalle	Monat 3, 7, 12, 18, 24, 30, 36 und 48
Einschlusskriterien	
Geschlecht	weiblich
Alter (in Jahren)	15-26
Anzahl der männlichen Geschlechtspartner	0-4
intakte Zervix uteri	
negativer HPV-Nachweis in der Vergangenheit	
Ausschlusskriterien	
auffälliger PAP-Test oder positiver HPV-Nachweis in der Vorgeschichte	
Bestehen von systemischen, chronisch entzündlichen Erkrankungen	
Therapie mit Immunsuppressiva	
Anzahl der Geschlechtspartner	>4
Durchgeführte Untersuchungen	
Pap-Testscreening Intervall	alle 6 Monate
HPV- PCR	alle 6 Monate
Chlamydien- PCR	alle 6 Monate
Neisseria Gonorrhoeae- PCR	alle 6 Monate
Antikörper HPV-Typ 6, 11, 16 und 18 im Blut	1. Tag, Monat 7, 12, 24, 36 und 48

Um auf mögliche Impfreaktionen reagieren zu können, wurden die Probandinnen nach der Vakzination für mindestens 30 Minuten ärztlich beobachtet. An den fünf darauf folgenden Tagen wurde von den Probandinnen die Körpertemperatur mittels einheitlicher, durch die Firma Merck zur Verfügung gestellter Thermometer gemessen und auftretende Veränderungen an der Impfstelle dokumentiert. Dabei wurden die Größe der Reaktion, das Ausmaß der Schwellung und Rötung sowie die Stärke der Schmerzen oder die Empfindlichkeit an der Impfstelle durch die Probandinnen selbst erfasst. Zur Dokumentation der Intensität konnten die Probandinnen die Ausprägung der Symptome in „leicht“, „mäßig“ und „schwer“ unterteilen. Zusätzlich zu den lokalen Veränderungen wurden Kopfschmerzen, Übelkeit und sonstige systemische Reaktionen festgehalten.

Die Follow-up-Untersuchungen erfolgten in den Monaten 3, 7, 12, 18, 24, 30, 36 und 48. Eine allgemeine körperliche und gynäkologische Untersuchung sowie Blutabnahmen erfolgten am Tag 1 sowie in den Monaten 7, 12, 18, 24, 30, 36 und 48. Diese Untersuchungen beinhalteten die Erfassung der Vitalparameter, die allgemeine Sexual- und Medikamentenanamnese, die Beurteilung der äußeren Genitalien sowie eine gynäkologische Untersuchung von Vagina und Zervix uteri mittels SpekulumEinstellung durch einen Arzt. Weiterhin wurden Abstriche von der Portio uteri, der Vulva und der Perinealregion entnommen und auf das Vorhandensein der HPV 6, 11, 16 und 18 untersucht.

Die Abstrichentnahme erfolgte mit der ThinPrep-Bürste (Endozervix) und mit einem Spatel (Ektozervix). Tabelle 6 zeigt das Vorgehen im Rahmen des Studienprotokolls in Abhängigkeit vom Ergebnis des zytologischen Befunds. Bei auffälligem zytologischen Befund erfolgte eine kolposkopische Untersuchung und ggf. eine Biopsieentnahme. Die Gewebeproben wurden anschließend verblindet in einem Zentrallabor aufgearbeitet und von vier unabhängigen Pathologen beurteilt.

Tabelle 6: Vorgehen in Abhängigkeit vom zytologischen Befund

Resultate der ThinPrep-Zytologie	weiteres Vorgehen
negativ für intraepitheliale Veränderungen (einschließlich reaktive, reparative und entzündlich bedingte Veränderungen)	Einbestellung der Probandinnen nach Studienprotokoll
ASC-US und negativer HPV-Test	normales Follow-up nach Studienprotokoll
ASC-US und positiver HPV-Test	Kolposkopie
atypische Zellen, HSIL (ASC-H) kann nicht ausgeschlossen werden	Kolposkopie
LSIL	Kolposkopie
HSIL	Kolposkopie
Inadäquater Abstrich	Wiederholung des Abstrichs (frühestens 4 Wochen nach der letzten auffälligen Untersuchung)

Zusätzlich erfolgte eine Untersuchung mittels PCR auf das Vorhandensein einer Infektion mit *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoeae*, die Probengewinnung erfolgte hierzu mit einem Wattestäbchen. Die oben beschriebenen Untersuchungen wurden in allen Zentren mit standardisierten Instrumentarien und einheitlichen Materialien durchgeführt.

Die Blutproben wurden auf neutralisierende Antikörper gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 im Serum mittels des kompetitive Luminex-Immunoassay (cLIA) untersucht. Bei dem cLIA-Verfahren handelt es sich um einen von der Firma Merck hergestellten Test, der bisher nicht für den kommerziellen Nachweis von HPV-Antikörpern verfügbar ist. Die Grenzwerte lagen dabei für die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 bei dem cLIA-Titer von 20, 16, 20 und 24 units/ml. Proben, die diesen Grenzwert erreichten, wurden als „positiv“ definiert.

2.2 Endpunkte der Studie

Als Endpunkt versteht man die Zielgröße einer Studie, anhand derer das Ergebnis einer Studie bewertet werden kann. Endpunkte in dieser Arbeit sind neu aufgetretene CIN II oder III, der Nachweis eines Carcinoma in situ (Cis) und eines invasiven Zervixkarzinoms mit Detektion von DNA der HPV-Typen 16 und/oder 18. Diese Endpunkte setzten eine übereinstimmende histologische Diagnose mindestens zweier der vier Pathologen voraus. Die Evaluierung der Läsionen erfolgte nach den in Abschnitt 1.5 beschriebenen WHO-Kriterien. Der Nachweis einer neu erworbenen, frischen Infektion mit den HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 ohne zelluläre Veränderungen bei initial erhobenem negativen HPV-Status wurde ebenfalls registriert, stellte aber keinen Endpunkt dar.

In dieser Arbeit wurde neben den oben genannten Endpunkten zusätzlich der Einfluss von Kofaktoren wie Nikotinkonsum und Anzahl der Geschlechtspartner der Probandinnen auf das Auftreten von HPV-Infektion und zytopathologische Veränderungen in Plattenepithelzellen der Zervix uteri untersucht.

2.3 Statistische Analysen

Die statistischen Analysen wurden mit der SPSS Software für Windows (Version 15.0.0 - 2006) durchgeführt. Es wurden verschiedene Nullhypothesen mit dem Chi-Quadrat-Test überprüft. Ergab der Chi-Quadrat-Test eine Irrtumswahrscheinlichkeit (p), die kleiner als 0,05 war, wurde die Nullhypothese verworfen und das Ergebnis als statistisch signifikant gewertet.

3. Ergebnisse

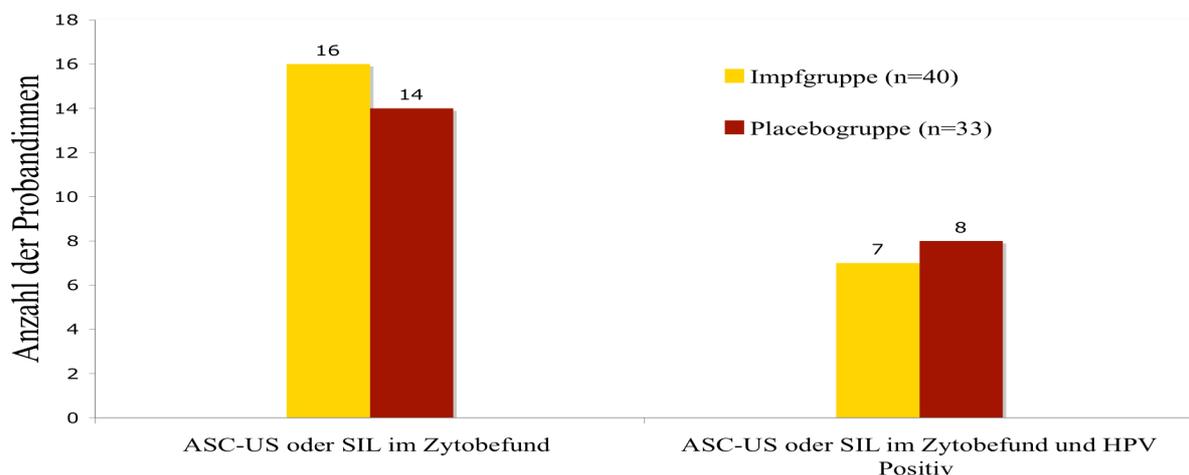
3.1 Erhebung der Basisdaten

Tabelle 7: Zusammenfassung der Basisdaten

	Placebo (n=33)	Vaccine (n=40)
mittleres Alter	20,8	19,9
Alter zum Zeitpunkt des ersten Geschlechtsverkehrs (Mittelwert)	16,3	15,7
Anzahl der Sexualpartner zu Beginn der Studie		
0	2 (6%)	3 (7,5%)
1	2 (6%)	12 (30%)
2	4 (12%)	5 (12,5%)
3	8 (24%)	11 (27,5%)
4	17 (51%)	9 (22,5%)
Raucherinnen	15 (45,5%)	26 (65%)
Aktuelles Verhütungsmittel		
Hormone	24 (72,7%)	26 (65%)
Kondom	3 (9%)	5 (12,5%)
Hormone und Kondom	3 (9%)	8 (20%)
Abstinenz	2 (6%)	1 (2,5%)
keine	1 (3%)	-
Abstrichbefunde Tag 1		
ASC-US/SIL	3 (9.1%)	4 (10%)
HPV-positiv (PCR)	-	2 (5%)
Abstrichbefunde im Beobachtungszeitraum		
ASC-US/SIL	14 (42,4%)	16 (40%)
HPV-positiv (PCR)	8 (24,2%)	9 (22,5%)

Das Durchschnittsalter der untersuchten Probandinnen lag bei 20 Jahren, und das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt des ersten Geschlechtsverkehrs betrug 16,3 Jahre in der Placebogruppe und 15,7 Jahre in der Impfstoffgruppe. Zu Beginn der Studie hatten die Probandinnen im Mittel zwei bis drei Sexualpartner. Sieben Probandinnen hatten zu Beginn der Studie einen pathologischen Abstrichbefund, zwei dieser Probandinnen wurden HPV-positiv getestet und aus der Studie ausgeschlossen. Während der Studienlaufzeit (einschließlich Tag 1) entwickelten 17 Probandinnen der Placebo- und 20 Probandinnen der Impfstoffgruppe (54,5% vs. 50%) einen zytologisch auffälligen Befund im Sinne ASC-US oder SIL. Begrenzt man die Auswertung auf die Probandinnen, die vor der Impfung (an Tag 1) keinen pathologischen Abstrichbefund hatten, dann zeigten im Beobachtungszeitraum 14 Probandinnen aus der Placebo- und 16 Probandinnen aus der Impfstoffgruppe zytologische Veränderungen im Sinne von ASCUS oder SIL (42,4% vs. 40%). In beiden Gruppen wurde in circa 50% der Fälle mit ASCUS oder SIL im zytologischen Befund eine HPV-Infektion mit HPV-Typ 16 oder 18 nachgewiesen (Abbildung 6).

Abbildung 6: Darstellung der zytologischen Ergebnisse mit und ohne Berücksichtigung des HPV-Status



Auf der linken Seite ist in gelb die Anzahl der Probandinnen aus der Impfstoffgruppe und in braun die Anzahl der Probandinnen aus der Placebogruppe mit ASC-US oder SIL im Abstrichbefund dargestellt; die rechte Seite zeigt bei gleicher farbiger Markierung die Anzahl der Probandinnen mit ASC-US oder SIL und gleichzeitig bestehender HPV-Infektion.

Bei allen pathologischen Veränderungen am Gebärmuttermund wurde eine Differentialkolposkopie durchgeführt und eine Biopsie von kolposkopisch auffälligen Arealen entnommen. Aus der Placebogruppe wurden insgesamt vier Frauen biopsiert, dabei zeigten sich in den Gewebeproben zweier Probandinnen dysplastische Veränderungen der Zervix uteri im Sinne einer CIN I; die Biopsien der anderen zwei Studienteilnehmer wiesen degenerativ sowie reaktiv-entzündliche Veränderungen der Zervix uteri auf. Eine Frau aus der Placebogruppe entwickelte im Untersuchungszeitraum eine suspekta Veränderung an der Vulva. Der histologische Befund der aus diesem Areal entnommenen Biopsie entsprach dem Bild einer VIN Grad I.

In der Impfgruppe wurden fünf Probandinnen aufgrund von rezidivierenden pathologischen Befunden im zytologischen Abstrich mittels Differentialkolposkopie und Biopsie aus suspekten Arealen genauer untersucht. Dabei zeigte die Histologie in zwei Fällen eine CIN Grad I und in einem Fall eine CIN Grad II. Bei zwei der fünf Frauen wurden keine atypischen Zellen nachgewiesen. Die entnommenen Biopsien wurden ebenfalls auf das Vorhandensein von HPV-DNA untersucht, die Ergebnisse wurden dem Zentrum der Charité durch die Firma Merck nicht mitgeteilt.

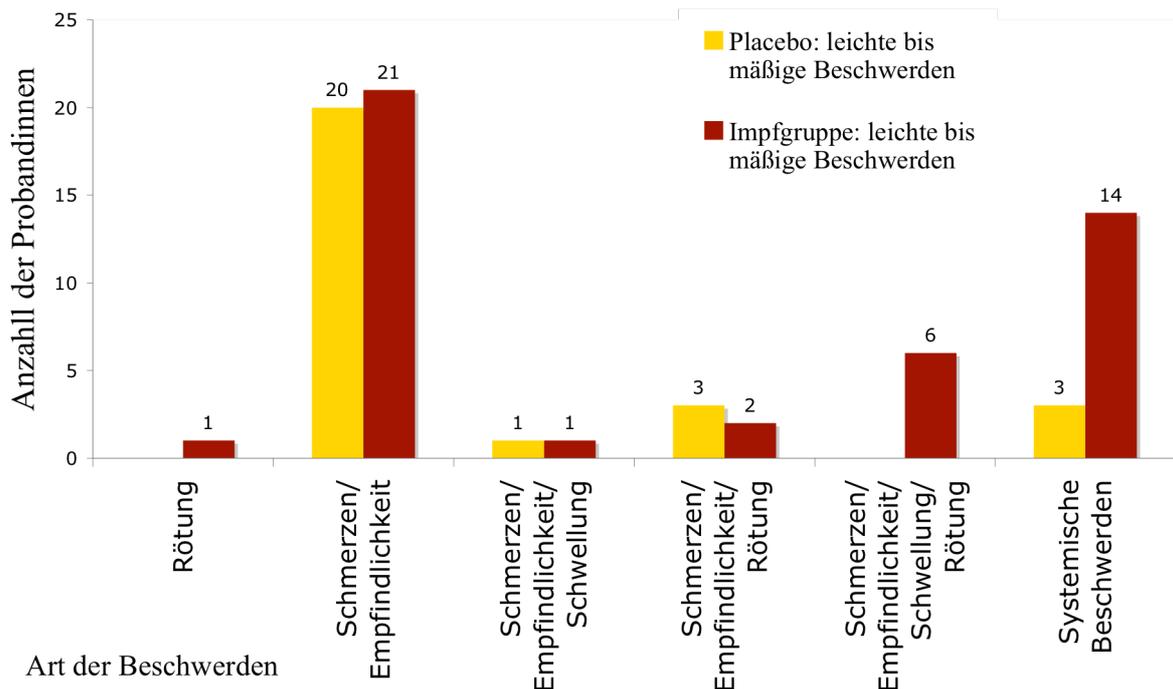
3.2 Analyse der Impfkalender

Die Auswertung der Impfkalender erfolgte bezüglich der lokalen und systemischen Reaktionen nach Verabreichung der Injektion (Impfstoff oder Placebo) in die Regio deltoidea des Oberarms. Dabei kam es sowohl in der Placebogruppe als auch in der Impfgruppe in mehr als 50% der Fälle zu leichten bis mäßigen Schmerzen und Empfindlichkeitsreaktionen an der Injektionsstelle. In der Impfgruppe kam es bei sechs Frauen zusätzlich zu einer Schwellung und Rötung im Bereich der Injektionsstelle. Zwei der Frauen aus der Impfgruppe entwickelten an der Injektionsstelle ein Hämatom, und in einem Fall bildete sich eine Gewebeverhärtung aus. Die beschriebenen Beschwerden bildeten sich bei allen Probandinnen bis zum nächsten Kontrollbesuch vollständig zurück.

Zusätzlich zu den lokalen Beschwerden wurden systemische Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, allgemeine Abgeschlagenheit, grippale Symptome (Halsschmerzen, Gliederschmerzen) und Magen-Darm-Beschwerden beobachtet und folglich in der Kategorie „systemische Nebenwirkungen“ dokumentiert (Abbildung 7). Die lokalen und systemischen Beschwerden wurden kumulativ über die Zeit der drei Impfungen registriert, dabei

kam es zu keiner Häufung der Beschwerden in Abhängigkeit von der Anzahl der Impfungen. In der Impfgruppe gaben 15 und in der Placebogruppe drei Frauen leichte bis mäßige systemische Beschwerden an ($p < 0,05$). Die lokalen Reaktionen bestanden bis zu maximal fünf Tagen, die systemischen Beschwerden bis zu maximal drei Tagen nach der Impfung.

Abbildung 7: Auswertung der Impfkalender unter Berücksichtigung lokaler und systemischer Nebenwirkungen



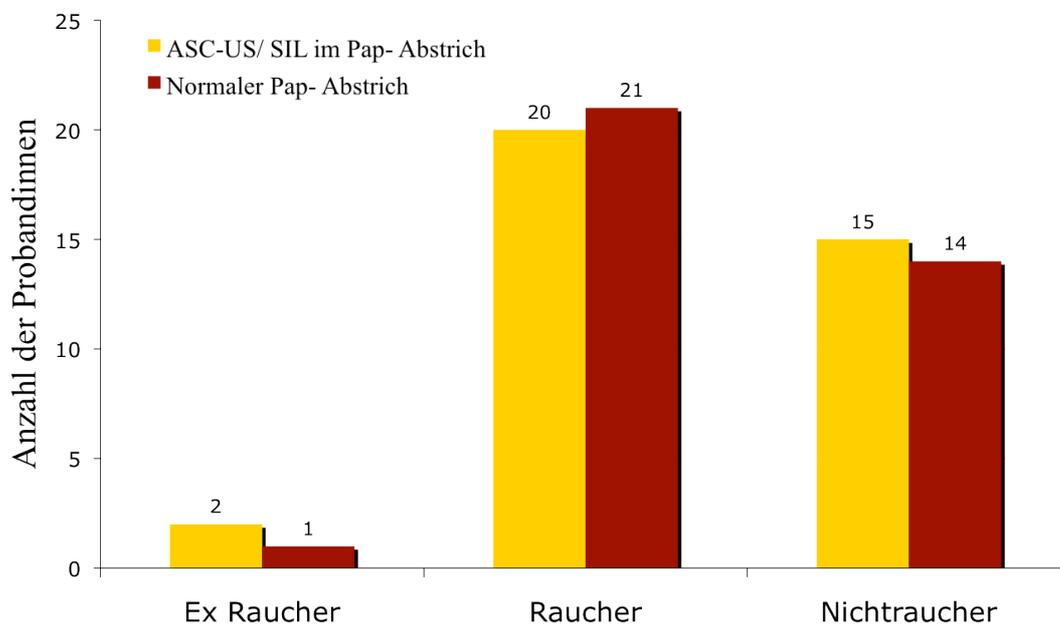
Dargestellt ist die Anzahl der Probandinnen aus der Placebogruppe (gelb) und die Anzahl der Probandinnen aus der Impfgruppe (braun) je nach Vorkommen einzelner oder mehrerer lokaler sowie systemischer Nebenwirkungen (Beschwerden).

3.3 Einfluss von Kofaktoren auf die Entwicklung einer Läsion an der Zervix uteri

3.3.1 Nikotin als Kofaktor

Der Anteil der Raucher in der Placebogruppe im Vergleich zur Impfgruppe beträgt 45,5% vs. 65%. Im Untersuchungszeitraum sind in beiden Studiengruppen (Impf- und Placebogruppe) 37 Probandinnen mit einem pathologischen Abstrichbefund (ASC-US/SIL) aufgefallen. Dabei waren 16 Probandinnen leichte Raucherinnen (1 bis 10 Zigaretten/d) und fünf starke Raucherinnen (11 bis 20 Zigaretten/d). 15 der Probandinnen mit ASC-US oder SIL waren Nichtraucher und zwei Probandinnen gaben am Tag 1 an, aktuell nicht zu rauchen, aber in der Vergangenheit geraucht zu haben. Der Anteil der Probandinnen mit regelmäßigem Nikotinkonsum und normalem Abstrichbefund im Untersuchungszeitraum lag bei 10 leichten Raucherinnen (1 bis 10 Zigaretten/d) und 11 starken Raucherinnen (11 bis 20 Zigaretten/d).

Abbildung 8: Zytologischer Abstrichbefund in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum

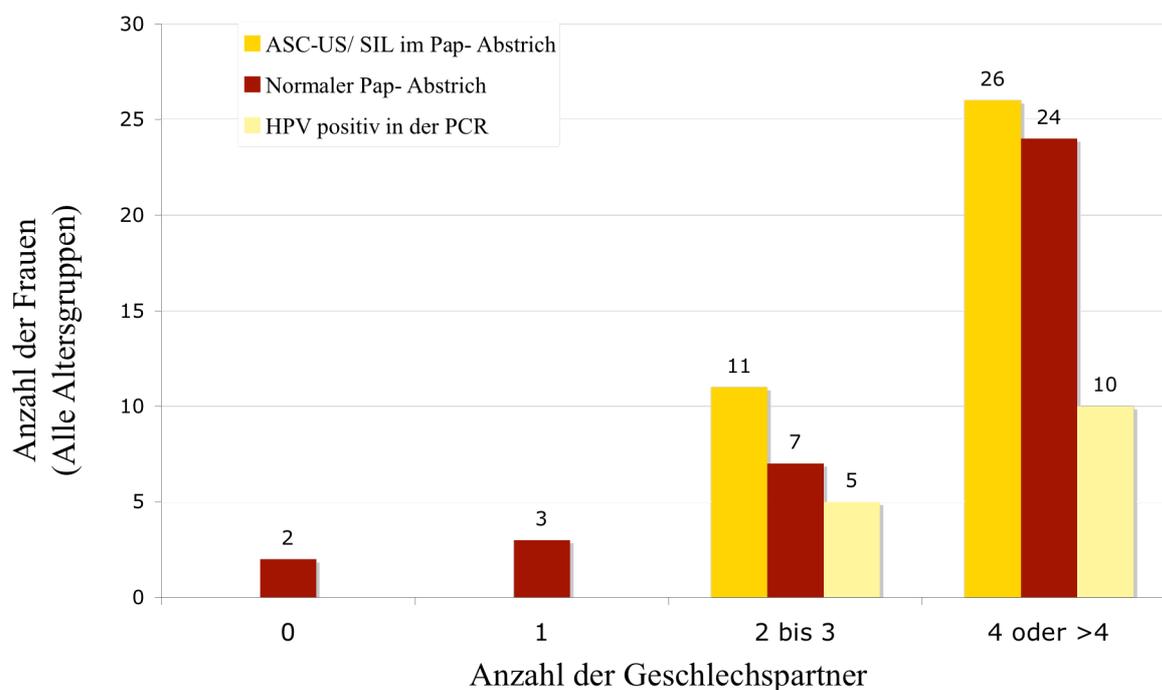


Die Abbildung zeigt die Anzahl der Probandinnen mit ASC-US oder SIL (gelb) und normalem Abstrichbefund (braun) in der Gruppe der ehemaligen Raucher (Ex-Raucher), Raucher und Nichtraucher.

3.3.2 Die Anzahl der Geschlechtspartner als Kofaktor

Die folgende Grafik (Abbildung 9) zeigt den Zusammenhang zwischen den pathologischen Veränderungen im zytologischen Abstrich und der Anzahl der Geschlechtspartner. Mit steigender Anzahl der Geschlechtspartner in der Sexualanamnese steigt auch der Anteil der Probandinnen, die im Beobachtungszeitraum Veränderungen im Sinne eines ASC-US oder SIL aufwiesen. Auch die Anzahl der positiven HPV-Befunde nahm mit steigender Anzahl der Geschlechtspartner zu.

Abbildung 9: Abstrichbefund und HPV-Status in Abhängigkeit von der Anzahl der Geschlechtspartner (alle Altersgruppen)



Anzahl der Probandinnen mit ASC-US/SIL (orange), normalem (braun) oder positivem HPV-Nachweis (gelb) im Abstrichbefund in Abhängigkeit der Geschlechtspartneranzahl.

3.3.3 Analyse der mikrobiologischen Befunde

Im Verlauf der Studie erfolgte eine regelmäßige Untersuchung der zytologischen Abstriche auf das Vorhandensein einer Infektion mit *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoeae*. Außerdem wurden die zytologischen Abstriche von Portio und Zervix uteri auf das Vorliegen bakterieller Infektionen und Candidosen untersucht. Im gesamten Untersuchungszeitraum wurden in beiden Gruppen keine Erkrankungsfälle von Gonorrhoe diagnostiziert. Die Anzahl der Probandinnen mit Nachweis von *Chlamydia trachomatis* im Abstrich waren in der Placebo- und Impfgruppe nahezu gleich häufig vertreten (Tabelle 8 und 9).

Im Vergleich zur Placebogruppe, in der zwei Candidosen detektiert wurden, konnte in der Impfgruppe bei 12 (30%) Probandinnen eine Candidose nachgewiesen werden.

Tabelle 8: Mikrobiologischen Befunde (HPV-Impfgruppe n=40)

Erreger	Tag 1	Monat 2 bis 48
<i>Candida</i>	3 (7.5%)	12 (30%)
<i>Chlamydia Trachomatis</i>	2 (5%)	1 (2.5%)
<i>Neisseria Gonorrhoeae</i>	-	-

Tabelle 9: Mikrobiologische Befunde (Placebogruppe n=33)

Erreger	Tag 1	Monat 2 bis 48
<i>Candida</i>	2 (6%)	2 (6%)
<i>Chlamydia Trachomatis</i>	-	2 (6%)
<i>Neisseria Gonorrhoeae</i>	-	-

4. Diskussion

4.1 Impfeffektivität von Gardasil®

Die in dieser Arbeit ausgewerteten Daten sind Teil der FUTURE-II-Studie, die an insgesamt 90 Zentren in 13 Ländern mit einem durchschnittlichen Follow-up-Zeitraum von drei Jahren durchgeführt wurde. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit des quadrivalenten Vakzins Gardasil® gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18. Insgesamt erfasste die Studie Daten von 12.167 Probandinnen im Alter von 16 bis 23 Jahren [56]. Am Zervixzentrum der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte, wurden im Rahmen der FUTURE-II-Studie 76 Probandinnen im Zeitraum von 2002 bis 2006 betreut. Während des Beobachtungszeitraums wurden bei 16 Probandinnen aus der Impfgruppe und bei 14 aus der Placebogruppe abnorme zytologische Veränderungen im Abstrich von der Zervix uteri detektiert. Bei sieben von den 16 Probandinnen aus der Impfgruppe und acht von den 14 Probandinnen der Placebogruppe konnten außerdem im Abstrich der Zervix uteri die zytomorphologischen Merkmale einer HPV-Infektion in Form von Koilozytenbildung nachgewiesen werden. Eine HPV-Typisierung wurde von der Firma Merck zwar durchgeführt, für diese Arbeit jedoch nicht zur Verfügung gestellt.

Nach Auswertung der Daten aller an der FUTURE-II-Studie beteiligten Zentren konnte eine hohe Effektivität der Impfung nachgewiesen werden. Wählte man als Endpunkt die HPV 16 und 18 assoziierten CIN II/III Läsionen, so betrug die Wirksamkeit nach dreijährigem Follow-up 98% [56]. Die hier betrachtete Population bestand aus Probandinnen, bei denen bis sieben Monate nach der ersten Impfung keine Infektion mit HPV 16 und 18 nachzuweisen war und keine Verstöße gegen das Studienprotokoll wie etwa das Auslassen einer Impfung vorlagen. Die Effektivität der HPV-Impfung in Populationen, in der bis zum siebenten Monat nach der ersten Impfung keine Infektion mit HPV 16 und 18 nachweisbar war, aber einzelne Probandinnen höchstens eine Impfung versäumten, lag immer noch bei 95% [56]. Bei konsequenter Durchführung der Impfung ist nach epidemiologischen Rechnungen eine lebenslange Impfeffektivität von 92,5% zu erwarten [61]. Um einen Krebsfall zu verhindern, müssen nach einer Rechnung der Ständigen Impfkommission 98 Mädchen geimpft werden [61]. Im Gegensatz dazu müsste man 1.140 Frauen über 10 Jahre regelmäßig (jährlich) mittels Abstrich von der Zervix uteri untersuchen, um eine Frau vor dem Tod durch ein Zervixkarzinom zu schützen [62]. Neben dem wirtschaftlichen Nutzen durch die Reduktion der Screening-Intervalle und den

Rückgang von Kontrolluntersuchungen auffälliger zytologischer Befunde und Interventionen wie diagnostische Biopsien, hat der effektive Schutz vor einer HPV-Infektion auch psychosoziale und biologische Auswirkungen. Es wird bei erfolgreicher Prävention HPV-induzierter anogenitaler Läsionen durch die Impfung in Zukunft weniger Frauen geben, die durch häufige Kontrolluntersuchungen oder den Intimbereich entstellende Genitalwarzen psychisch belastet werden. Ein wichtiger biologischer Effekt könnte darin bestehen, dass es durch den zu erwartenden Rückgang von Konisationen junger gebärfähiger Frauen auch zu einem Rückgang der konisationsbedingten Zervixinsuffizienz kommt [44].

Aufgrund der von der Firma Merck durchgeführten Studien wurde im Jahr 2007 die HPV-Impfung von der Ständigen Impfkommission (STIKO) für Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren in Deutschland empfohlen [56]. Modellkalkulationen zur Wirksamkeit dieser Impfstrategie liegen aus den USA und anderen Ländern vor. Es wird von einer Reduktion des Lebenszeiterkrankungsrisikos - bei Annahme einer 95%igen Impfeffektivität und einer lebenslangen Immunität - von 21% für HPV Infektionen, von 49% für CIN-II/III Läsionen und von 61% für Gebärmutterhalskrebs ausgegangen [63].

Gardasil[®] ist in Europa inzwischen zur Impfung von Männern im Alter von 9 bis 15 Jahren und in den USA bis zu einem Alter von 26 Jahren zugelassen. Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2011 konnte zeigen, dass die HPV-Impfung zu einem Rückgang anogenitaler Läsionen bei Männern führt [64]. In Deutschland wird die Impfung junger Männer aktuell jedoch noch nicht empfohlen. Es bleibt abzuwarten, ob es in Zukunft zu einer Erweiterung der Impfempfehlung bezüglich der Immunisierung von Jungen und Männern in Deutschland kommen wird.

In den Jahren nach der flächendeckenden Einführung der prophylaktischen HPV-Impfung wurde in weiteren Follow-up-Studien die hohe Wirksamkeit der Immunisierung bestätigt [56, 65, 66]. Dennoch haben mehrere Wissenschaftler unterschiedlicher Fachrichtungen den Nutzen der Impfung infrage gestellt [67]. Als Kritikpunkte werden die unsichere Datenlage von Studien bezüglich der Wirksamkeit und die öffentliche Darstellung der HPV-Impfung, die in den Augen der Kritiker den gegenwärtigen Stand der Wissenschaft nicht exakt widerspiegelt, genannt. In diesem Zusammenhang hat der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), der die Pflichtleistungen der Krankenkassen festlegt, um eine erneute Bewertung der HPV-Impfung durch die Ständige Impfkommission (STIKO) gebeten. Das am 10. August 2009 veröffentlichte STIKO-Bulletin stellte erneut die hohe Wirksamkeit der Impfung bezüglich der Verhinderung von HPV 16 und 18 assoziierten Gebärmutterhalskrebsvorstufen (CIN II/ III) in den Vordergrund und empfiehlt

unverändert die Impfung für Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren [61].

4.2 Einfluss von Kofaktoren

4.2.1 Tabakkonsum

Mehrere Arbeiten konnten in der Vergangenheit den fördernden Einfluss von Tabakkonsum auf die Genese des Zervixkarzinoms belegen [13, 68]. Die hier ausgewerteten Daten zeigen jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und ein gehäuften Auftreten einer HPV-Infektion. Jedoch kam es bei Raucher unabhängig, ob sie den Impfstoff erhielten oder nicht, zu einer gehäuften Anzahl pathologischer Zellveränderung im zytologischen Abstrich der Zervix uteri; aufgrund der geringen Fallzahl war dieser Trend jedoch nicht statistisch signifikant. Um den Einfluss genauer untersuchen zu können, werden ein größeres Patientenkollektiv und ein deutlich längerer Beobachtungszeitraum benötigt.

Der Einfluss von Tabakkonsum auf das Immunsystem wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Xu et al. konnten 2008 zeigen, dass die Funktion der neutrophilen Granulozyten durch Nikotinkonsum vermindert wird, was das vermehrte Auftreten bakterieller Infektionen besonders des Respirationstraktes zur Folge hat [69]. Die Gruppe konnte auf der einen Seite mit ihrer Arbeit eine durch Tabakkonsum vermittelte Immunsuppression nachweisen. Auf der anderen Seite führt die Inhalation von Nikotin in Kombination mit einem viralen Infekt der Atemwege zu einer gesteigerten lokalen Immunantwort, welche zytokinvermittelt ist und zu einer verstärkten Apoptose der Alveolarzellen führt [70]. Es scheint möglich, dass dieser Effekt auf andere Gewebe einen ähnlichen Einfluss hat. So ist es vorstellbar, dass eine durch Tabakkonsum gesteigerte Apoptose die Integrität des unverhornten Plattenepithels an der Zervix uteri stört und so eine HPV-Infektion bei Rauchern begünstigt werden kann.

Bisher gibt es in der Literatur keine Daten, die darauf hinweisen, dass Nikotinkonsum die Effektivität der HPV-Impfung mindert.

4.2.2 Anzahl der Geschlechtspartner und die Rolle der Männer bei Übertragung des HPV

Die ausgewerteten Daten bezüglich des Sexualverhaltens der Probandinnen zeigen, dass mit steigender Anzahl der Geschlechtspartner die Zahl der pathologischen zytologischen Befunde und der HPV-positiven Befunde statistisch signifikant zunimmt. Aus epidemiologischer Sicht spielen bei der Übertragung von HPV die zu einem großen Teil beschwerdefreien Männer eine wesentliche Rolle. Es ist bekannt, dass die Anzahl von Männern, bei denen eine HPV-Infektion der Anogenitalregion mit onkogenen und/oder nicht onkogenen HPV vorliegt, sehr hoch ist (Prävalenz in den USA von 28,2% bei Männern im Alter zwischen 18 und 70 Jahren) [71]. Schon eine flächendeckende Impfung von Frauen führt zu einem Rückgang der Prävalenz von Condyloma acuminata bei nicht geimpften Männern [72]. Die Impfung von jungen Männern und die konsequente Nutzung von Kondomen führt ebenfalls zu einem Rückgang der Prävalenz von HPV-bedingten Läsionen [73, 74]. Da Gardasil[®] in den USA zur Impfung von Männern im Alter von 9 bis 26 Jahren zugelassen ist [75], ist meiner Meinung nach bei konsequenter Durchführung eines Impfprogramms mit einer deutlichen Abnahme der Prävalenz HPV 6, 11, 16 und 18 assoziierten anogenitalen Läsionen bei Frauen und Männern zu rechnen.

Besonders in sozialen Schichten mit niedrigem Bildungsniveau und Einkommen kommt es häufiger zu einer HPV-Infektion und Entwicklung eines Zervixkarzinoms [76, 77]. Mangelndes Wissen über Ursache und Entwicklung von HPV-induzierten anogenitalen Erkrankungen sind in meinen Augen die entscheidenden Defizite, die es zu beseitigen gilt. Aufklärungsprogramme sollten deshalb nicht nur die HPV-Impfung als alleinige Maßnahme zur Verhütung eines Zervixkarzinoms empfehlen, sondern auch über die Grundlagen zur Verhütung von Geschlechtskrankheiten und über den Nutzen der gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung aufklären.

4.2.3 Chlamydia trachomatis

Eine chronische Zervizitis aufgrund einer Infektion mit Chlamydia trachomatis wird als Kofaktor für die Tumorentstehung im Gebärmutterhals angesehen [78]. Das Risiko, an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken, ist bei Chlamydia trachomatis seropositiven Frauen erhöht

(OR=1.8; 95% KI=1.2-2.7). Interessant ist dabei, dass adenosquamöse oder reine Adenokarzinome nicht mit einer chronischen Chlamydieninfektion assoziiert sind (OR=1.0; 95% KI=0.53-1.9) [79]. Die Auswertung der Daten dieser Arbeit in Bezug auf eine Infektion mit *Chlamydia trachomatis* ergab eine Prävalenz von 6,8%. Ein Zusammenhang zwischen einer Infektion mit *Chlamydia trachomatis* und Zellveränderungen an der Zervix uteri konnte in der vorliegenden Arbeit nicht gefunden werden.

4.2.4 Vulvovaginalmykosen

Neben Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* und *Neisseria gonorrhoeae* wurden auch Pilzinfektionen im zytologischen Abstrich erfasst. Der Nachweis erfolgte auf Basis einer morphologischen Beurteilung; eine taxonomische Einordnung mittels weiterer Diagnostik erfolgte jedoch nicht. Eine große Anzahl vulvovaginaler Infektionen werden durch Pilze hervorgerufen. Die häufigste nachgewiesene Spezies ist *Candida albicans* [80, 81]. 75% aller Frauen sind einmal im Leben von einer Vulvovaginalcandidose betroffen, bei 5% dieser Frauen kommt es zu rezidivierenden Pilzinfektionen [82].

Inwieweit eine HPV-Impfung vaginale Mykosen begünstigen kann oder eine Mykose die lokale Immunabwehr beeinflusst, ist noch unklar. In dem in dieser Arbeit untersuchten Kollektiv entwickelten 14 Probandinnen eine im zytologischen Abstrich nachweisbare Mykose. Von diesen erhielten 12 (85,7%) den Vierfachimpfstoff und 2 (14,3%) ein Placebo. Aufgrund der geringen Fallzahl war es jedoch nicht möglich, auf einen Zusammenhang zwischen der Impfung mit Gardasil[®] und einem gehäuften Auftreten einer vaginalen Mykose zu schließen. In diesem Zusammenhang ist auch die Frage interessant, ob eine Infektion mit *Candida albicans* eine HPV-Infektion begünstigt oder umgekehrt. Eine Studie aus dem Jahre 2010, die diesbezüglich 226 Probandinnen untersuchte, konnte keinen Zusammenhang zwischen einer HPV-Infektion und dem Auftreten einer Infektion mit *Candida albicans* herstellen [83].

4.3 Impfreaktionen

Da prophylaktische Impfungen an einem gesunden Kollektiv durchgeführt werden, ist der Anspruch an die Sicherheit bezüglich Nebenwirkungen und möglicher Folgeschäden sehr hoch. In der hier vorliegenden Arbeit kam es in der Impfgruppe statistisch signifikant häufiger

($p < 0,05$) zu Beschwerden wie Kopfschmerzen, Übelkeit und allgemeinen grippalen Symptomen im Gegensatz zu der mit Placebo geimpften Gruppe. In der Literatur werden diese Symptomkomplexe als sog. systemische Nebenwirkungen zusammengefasst und den lokalen Nebenwirkungen wie Rötung, Verhärtung und Schwellung am Injektionsort gegenübergestellt. Die Untersuchung größerer Kollektive zeigte hingegen, dass lokale Nebenwirkungen an der Einstichstelle signifikant häufiger in der Impfgruppe und systemische Beschwerden in beiden Kollektiven (Impfgruppe und Placebogruppe) gleich häufig auftraten [56]. Der Impfstoff Cervarix[®] (GSK) ist ebenfalls häufiger mit leichten und milden lokalen Nebenwirkungen assoziiert [66]. Langzeitstudien mit großen Fallzahlen konnten bezüglich der Impfstoffe Gardasil[®] und Cervarix[®] jedoch zeigen, dass sich die Art und Häufigkeit von Nebenwirkungen in der Impfgruppe nicht von denen der Placebogruppe unterscheiden [84, 85].

Neben den oben beschriebenen Nebenwirkungen werden in der Literatur auch einzelne Fälle von schwereren, im Zusammenhang mit der Impfung auftretenden Komplikationen beschrieben. In einzelnen Fällen traten nach der Applikation von Gardasil[®] anaphylaktische Reaktionen auf [86]. Jeweils ein „Case Report“ berichtet von einer zervikalen Lymphadenopathie [87], einem Opsoklonus Myoklonus [88], einem beidseitigem Visusverlust mit Hemiparese links [89] und einem Erythema multiforme [90]. Weiterhin sind zwei Fälle bekannt, bei denen es zu einer Enzephalomyelitis kam [91, 92]. Bei keinem dieser untersuchten Fälle konnte jedoch eine Kausalität zu der Impfung nachgewiesen werden. Hier bedarf es weiterführende Beobachtungen und Untersuchungen. Auch die Todesfälle, von denen vereinzelt berichtet wurde, zeigten bis auf einen zeitlichen Zusammenhang keine Beziehung zu der Impfung mit Gardasil[®] [93]. Die beobachteten Häufigkeiten von den oben erwähnten Zwischenfällen liegen im Bereich der Häufigkeit von spontanen Ereignissen und stehen somit nicht im Zusammenhang mit der HPV-Impfung [94].

Durch verschiedene Kontrollsysteme wird in den unterschiedlichen Ländern die Sicherheit von Impfstoffen überwacht. In Deutschland werden die nach einer Impfung auftretenden Nebenwirkungen durch die impfenden Ärzte dem Gesundheitsamt gemeldet und durch dieses dem Paul-Ehrlich-Institut übermittelt. Bislang konnte kein erhöhtes Auftreten von Impfschäden nach der Verabreichung von Gardasil[®] beobachtet werden.

4.4 Antikörpertiter und Kreuzreaktivität

Die Höhe des Antikörpertiters, der sicher vor einer Infektion mit den HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 schützt, ist bislang nicht bekannt [95]. Kürzlich veröffentlichte Daten zeigen eine Wirksamkeit von 94% 35 Monate nach abgeschlossener Impfung mit dem Impfstoff Cervarix[®] (GSK) und von 98% 42 Monate nach der Impfung mit Gardasil[®] (Merck) [57, 96]. Die Antikörpertiter gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 sind nach der Immunisierung mit Gardasil[®] und Cervarix[®] 10 bis 100 mal höher als die Titer, die sich nach durchgemachter Erkrankung ohne vorherige Impfung messen lassen, und sind nach fünf Jahren noch im Serum nachweisbar [97]. Nach einem Modell, das den Zerfall der Antikörper berechnet, entwickeln 99% der immunisierten Frauen einen lebenslangen Schutz gegen die HPV-Typen 16 und 18 [98]. Wie lange ein Schutz vor einer HPV-Infektion durch die passive Immunisierung tatsächlich gewährleistet und ob eine Auffrischung der Impfung wirklich notwendig ist, können erst Langzeituntersuchungen zeigen.

Nach Immunisierung mit den beiden Impfstoffen kommt es neben einer Antikörperbildung gegen die HPV-Typen 16 und 18 bei 79% der Probandinnen zu einer Kreuzreaktion in Form einer Antikörperbildung gegen den HPV-Typ 31, bei 46% gegen den HPV-Typ 33 und bei 76% gegen den HPV-Typ 45 [57, 99]. Inwieweit mit Gardasil[®] (Merck) geimpfte Frauen durch diese Kreuzreaktion gegen die HPV-Typen 31, 33 und 45 verursachten Läsionen an der Zervix uteri geschützt sind, konnte zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht geklärt werden.

Ein neuer Ansatz ist die bereits erwähnte Immunisierung mit L2-Kapsidproteinen des HPV-Typ 16, die in tierexperimentellen Studien eine starke Kreuzreaktion gegen die nicht im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen 31 und 45 gezeigt hat [100, 101]. Es bleibt abzuwarten, inwieweit sich diese Ergebnisse auch in klinischen Studien bestätigen werden.

4.5 Therapeutische Strategien und Impfstoffe

Bei den bisher auf dem Markt befindlichen Impfstoffen gegen HPV-assoziierte anogenitale Läsionen handelt es sich ausschließlich um prophylaktische Impfstoffe. Mögliche therapeutische Strategien stellen unter anderem die Beeinflussung der Expression der Onkoproteine E6 und E7 und/oder deren Interaktion mit den Tumorsuppressoren p53 und pRb oder anderen Proteinen dar. Bereits 1992 konnte gezeigt werden, dass die Behandlung HPV-infizierter Zelllinien mittels einer der mRNA komplementären Ribonukleinsäure der sog. Antisense-RNA zu einer Reduktion der E6 und E7 Produktion und damit zur Apoptose HPV-infizierter Zellen führt [102].

Ein weiterer Ansatz ist die Blockierung der zellulären Proteinsynthese mittels RNA-Interferenz (RNAi, siRNA). Bei diesem Verfahren kommt es nach Applikation sog. si-RNA zur Störung der zellulären Transkription. Butz et al. konnten 2003 zeigen, dass die Applikation von si-RNA zu einem Funktionsverlust des Proteins E6 und damit zur Apoptose der HPV-infizierten Zelle führt [103]. Bekannterweise beeinflussen die Proteine E6 und E7 verschiedene zelluläre Regulationsmechanismen wie Proteinkinasen, Zytokine und das Ubiquitin/Proteasom-System [104]. Das Onkoprotein E6 und sein Einfluss auf die Elimination des Tumorsuppressors TP53 durch das Ubiquitin/Proteasom-System wurde besonders intensiv untersucht [105, 106]. Durch die vorzeitige Elimination von TP53 kommt es zu einer gestörten Interaktion in der Zellregulation, was dazu führt, dass genetisch veränderte Zellen nicht in Apoptose übergehen, sondern weiter proliferieren und Tumore bilden. Im Jahr 2011 konnte gezeigt werden, dass der Proteasomeninhibitor Bortezomib diesen Vorgang verlangsamt und so zu einer gesteigerten Apoptose in isolierten Zervixkarzinomzellen führt [107].

Die Onkoproteine E6 und E7 selbst - und nicht nur deren Interaktoren - sind ebenfalls für die Entwicklung therapeutisch wirkender Impfstoffe interessant. Studien zeigen, dass die Applikation von Peptiden oder Peptidfragmenten dieser Proteine das unspezifische Immunsystem über eine Aktivierung der zytotoxischen T-Zellen-Antwort stimulieren kann [108, 109]. So zeigten Frauen mit einer HPV-16-induzierten VIN III nach Applikation der synthetischen Onkoproteine E6 und E7 des HPV-Typs 16 eine zelluläre Immunantwort in Form von CD4- und CD8-positiven T-Zellen, die drei Monate nach der Impfung bei 60% der Probandinnen zu einer Regression der Symptome und bei 25% zu einem völligen Verschwinden der Zellveränderungen an der Vulva geführt hat [110].

Eine weitere Strategie besteht in der nasalen Applikation eines HPV-16-Fusionsproteins, bestehend aus den Proteinen L2, E6 und E7, was nachweislich zu einer Simulation und Infiltration von CD4- und CD8-positiven T-Lymphozyten in das Tumorgewebe führt [108, 109, 111].

Ein weiterer bekannter Co-Faktor für die Entwicklung eines Zervix- und Vaginalkarzinoms durch HPV - und damit Ziel therapeutischer Strategien - ist das Hormon 17 β -Estradiol [112]. In einem Mausmodell konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mittels Östrogenrezeptorantagonisten vor einem Zervixkarzinom schützt und zu einem Rückgang bereits vorhandener Zellveränderungen führt [113]. Welche Rolle therapeutische Strategien und insbesondere therapeutische Impfstoffe in Zukunft spielen werden, bleibt abzuwarten.

4.6 Erörterung offener Fragen

Nach Auswertung der zur Verfügung stehenden Daten stellen sich bezüglich der HPV-Impfung Fragen, die zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht abschließend beantwortet werden können. Im folgenden Abschnitt möchte einige dieser Fragen erörtern.

Wie stark ist der Einfluss der Immunisierung auf die Reduktion der Krankheitslast durch das Zervixkarzinom?

Der Nutzen der Impfung durch Reduktion der CIN II- und III-Läsionen an der Zervix uteri ist seit 2007 durch Studien hinreichend belegt [56, 66]. Bis zum heutigen Zeitpunkt stehen keine Studien zur Verfügung, die einen Rückgang der Inzidenz des Zervixkarzinoms belegen. Seit Zulassung von Gardasil[®] im Jahre 2007 wurde deren Kosteneffektivität in mehreren Analysen untersucht. Als Maßeinheit für diese Analysen werden die Kosten genannt, die pro gewonnenes qualitätsadjustiertes Lebensjahr (*quality adjusted life year*=QALY) erforderlich sind [114]. Ein qualitätsadjustiertes Lebensjahr ist dabei ein durch eine medizinische Intervention gewonnenes Lebensjahr, wobei die Qualität des Wohlbefindens mittels eines Qualitätsfaktors

(1 = vollständiges Wohlbefinden, 0 = Tod) angegeben wird. Eine feste Grenze für die Kosten pro QALY lässt sich nicht festlegen und ist von Land zu Land unterschiedlich hoch. Das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) in Großbritannien empfiehlt einen Schwellenwert von 20.000 bis 30.000 GBP/QALY (30.000 bis 44.000 Euro/QALY) [115]. Verschiedene Kosten-Nutzen-Analysen bestätigten diesen Schwellenwert für die HPV-Impfung, worauf diese als kosteneffektiv eingeschätzt wurde [116, 117]. Im Vergleich dazu würde eine

Strategie zur Vorsorge eines Zervixkarzinoms, die aus einer jährlichen Abstrichentnahme von der Zervix uteri (im Alter von 20 bis 29 Jahren) und einem jährlichen HPV-Screening (ab dem 30. Lebensjahr) bestehen würde, Kosten von 155.500 Euro/QALY verursachen [118].

Eine Reduktion der Krankheitslast würde sich besonders in den Ländern der dritten Welt auszahlen, denn ein großer Teil (80%) der jährlich weltweit an einem Zervixkarzinom erkrankten Frauen leben in Entwicklungsländern [26, 119]. Eine Kosten-Nutzen-Analyse aus Thailand ergab Kosten von ca. 3.996 Euro/QALY und lag somit deutlich unterhalb der von der NICE festgelegten Schwelle [120].

Da sich gezeigt hat, dass konventionelle Präventionsmaßnahmen wie regelmäßige Abstrichentnahme und kolposkopische Untersuchungen in Entwicklungsländern aufgrund einer schlechten Infrastruktur, unregelmäßiger Teilnahme an Vorsorgeuntersuchungen und mangelnder Aufklärung wenig effektiv sind [121], ist meines Erachtens die HPV-Impfung gerade in diesen Ländern eine sehr effektive Möglichkeit, um die Krankheitslast durch das Zervixkarzinom zu verringern.

Eine weiter, aktuell noch ungeklärte Frage ist, inwieweit die Impfung durch die Verdrängung der HPV-Serotypen 6, 11, 16 und 18 zu einem Ersatz der dadurch entstandenen biologischen Nische durch andere HPV-Serotypen, dem sog. Replacement, führt. Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass auch andere *high-risk* Typen eine Rolle bei der Karzinogenese an der Zervix uteri spielen. Die Prävalenz von HPV-Typen, die in Gewebeproben von Läsionen der Zervix uteri nachgewiesen werden können, ist geographisch sehr unterschiedlich. So konnte eine Studie aus Australien zeigen, dass der HPV-Typ 53 mit 15,8% aller HPV-positiven Gewebeproben etwas häufiger nachgewiesen werden konnte als der HPV-Typ 16, der in 14,6% der Proben nachweisbar war [122]. In Nigeria ist die Prävalenz der HPV-Typen 16, 31, 35 und 58 am höchsten, wobei 33,5% der Frauen mit mehr als einem HPV-Typ infiziert waren [123]. In Deutschland werden am häufigsten die HPV-Typen 16, 31, 52, 51, 18 und 45 in Gewebeproben von Läsionen der Zervix uteri nachgewiesen. Interessant ist, dass auch in dieser Studie 28,1% der Frauen mit mehreren HPV-Typen gleichzeitig infiziert waren [124].

Eine mögliche Folge des „Replacement-Phänomens“ wäre eine nicht so stark sinkende Inzidenz schwerer zervikaler Dysplasien. In den aktuellen Zulassungsstudien lassen sich solche Verdrängungseffekte jedoch nicht erkennen.

Unmittelbar nach der Impfzulassung in Deutschland setzte eine offensive Werbekampagne ein. Aufforderungen wie: „Retten Sie das Leben Ihrer Tochter“ [125] führen in meinen Augen eher zu einer Verunsicherung der Frauen, als dass sie dazu beitragen, die HPV-Impfung als wichtiges, nicht alleiniges Instrument in der Prävention gegen das Zervixkarzinom zu integrieren.

Es stellt sich damit die Frage, inwieweit die HPV-Impfung einen Einfluss auf die Wahrnehmung und die Qualität der Vorsorgeuntersuchung hat.

Untersuchungen des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland zeigen, dass nur ca. 50% bis 60% der gesetzlich krankenversicherten Frauen die kostenlose Krebsvorsorge nutzen [126]. Gründe für diesen sehr geringen Anteil wurden in dieser Studie nicht genannt. Wichtige Einflussgrößen könnten die Zugehörigkeit zu einer bestimmten sozialen Schicht und die damit zusammenhängenden Einkommens- und Bildungsverhältnisse sein. Die durch die oben genannte Werbekampagne suggerierte Aussage, dass eine HPV-Impfung in jedem Fall vor eine Krebserkrankung schützt, kann dazu beitragen, dass geimpfte Frauen die Vorsorgeuntersuchungen noch weniger in Anspruch nehmen, als sie das ohnehin schon tun. Wichtig wäre, in HPV-Impfkampagnen darauf hinzuweisen, dass neben einer Impfung gegen HPV die regelmäßige Krebsvorsorge für eine optimale Prävention weiterhin unentbehrlich ist. Außerdem werden Frauen durch einen regelmäßigen Arztkontakt an Vorsorgeprogramme gebunden, die zur Prävention anderer gynäkologischer Tumorerkrankungen oder anderer Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II und Adipositas dienen. Um die noch offenen Fragen zu klären, benötigen wir Konzepte, die es ermöglichen, die weltweiten Daten der Langzeitbeobachtungen zu sammeln und auszuwerten.

5. Zusammenfassung

Das Zervixkarzinom ist weltweit der zweithäufigste Tumor bei Frauen. In Deutschland hat die Inzidenz durch die Einführung des Massenscreenings von 35/100.000 im Jahr 1971 auf 13,3/100.000 im Jahr 2002 abgenommen. In den Ländern der Dritten Welt ist das Zervixkarzinom auch heute noch die häufigste Todesursache bei Frauen. Schon 1974 vermuteten Harald zur Hausen und seine Mitarbeiter einen Zusammenhang zwischen einer Infektion mit Humanen Papillomaviren (HPV) und der Entstehung von Tumoren am weiblichen Genitale. Unter den 200 bekannten HPV-Genotypen gehören ca. 30 zu den sog. mukosalen HPV, die aufgrund ihrer Dignität in *high-risk*- und *low-risk* Typen unterteilt werden. Die *low-risk* HPV-Typen 6 und 11 verursachen benigne Warzen, die nur äußerst selten entarten. Im Gegensatz dazu induzieren Papillomaviren vom *high-risk* Typ 16 und 18 Läsionen, die über das Potenzial zur malignen Transformation verfügen. Dieses Wissen führte zu den Bemühungen, einen effektiven Impfstoff gegen die HPV-Typen 16 und 18 herzustellen. Die Entwicklung des prophylaktischen HPV-Impfstoffes basierte maßgeblich auf der Entdeckung, dass L1-Hauptkapsidproteine der HPV in der Lage sind, spontane, leere *Virus-Like-Particles* (VLPs) zu bilden, die eine immunogene Reaktion auslösen können. Im Rahmen einer randomisierten, Placebo-kontrollierten und doppelt verblindeten Studie der Firma Merck wurden am gynäkologischen Zentrum der Charité 76 Probandinnen im Alter von 15 bis 26 Jahren untersucht. Ziel der Studie war es zu evaluieren, ob die Impfung gegen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 die Inzidenz von HPV-Infektionen und der damit assoziierten CIN II/III verringern kann. Außerdem wurde geprüft, inwieweit die Anzahl der Geschlechtspartner und der Nikotinkonsum Einfluss auf die Entwicklung einer CIN II/III haben. Die Frage, ob die Immunisierung bei den Probandinnen zu systemischen und lokalen Nebenwirkungen geführt hat, war ebenfalls Gegenstand der Untersuchungen.

Die Verabreichung des Impfstoffs erfolgte am Tag 1 sowie in den Monaten 2 und 6, eine Follow-up-Untersuchung fand in den Monaten 3, 7, 12, 18, 24, 30, 36 und 48 statt. Es erfolgten die körperliche und gynäkologische Untersuchung von Vagina und Zervix mittels Speklumeinstellung, eine Erfassung der Vitalparameter, eine allgemeine Sexual- und Medikamentenanamnese und die Entnahme eines Abstrichs von der Zervix uteri. Die Auswertung der Daten zeigten bezüglich der Zellveränderungen im Sinne eines ASC-US/SIL

oder nachgewiesener HPV-Infektion keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Placebo- und dem Impfkollektiv. Zur Beurteilung der in dieser Arbeit gewonnenen Daten wurden die bereits veröffentlichten Ergebnisse aus der aktuellen Literatur hinzugezogen. Zusammenfassend zeigt der Impfstoff Gardasil[®] eine hohe Wirksamkeit gegen HPV 6, 11, 16 und 18 verursachte anogenitale Läsionen und - bei nur passageren lokalen Veränderungen wie Rötung, Schwellung und Schmerzen an der Einstichstelle - eine gute Verträglichkeit. Aufgrund dieser Ergebnisse wird die HPV-Impfung seit 2007 von der ständigen Impfkommission (STIKO) für Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren in Deutschland empfohlen. Modellkalkulationen zur Wirksamkeit einer flächendeckenden Impfung konnten bei Annahme einer 95%igen Impfeffektivität und einer lebenslangen Immunität einen Rückgang von 21% für HPV-Infektionen, von 49% für CIN II/III und von 61% für das Zervixkarzinom errechnen. Bis zum heutigen Zeitpunkt stehen jedoch keine Studien zur Verfügung, die einen Rückgang der Inzidenz des Zervixkarzinoms und damit eine Reduktion der Krankheitslast zeigen. Daher müssen weitere Langzeituntersuchungen zeigen, ob sich die oben genannten Modellrechnungen bestätigen lassen.

Inzwischen ist Gardasil[®] auch in Europa zur Impfung von Männern im Alter von 9 bis 15 Jahren und in den USA bis zu einem Alter von 26 Jahren zugelassen. Studien konnten zeigen, dass die Impfung Männer vor HPV-induzierten anogenitalen Läsionen schützt. In Deutschland wird die Impfung junger Männer aktuell jedoch noch nicht empfohlen.

Die Auswertung der Daten bezüglich des Sexualverhaltens der in dieser Arbeit untersuchten Probandinnen konnte zeigen, dass mit steigender Anzahl der Geschlechtspartner die Anzahl pathologischer zytologischer Befunde und die Anzahl der HPV-positiven Befunde statistisch signifikant zunahm.

Neben der Entwicklung eines prophylaktischen Impfstoffs werden aktuell auch die Möglichkeiten therapeutischer Strategien zur Behandlung einer bereits bestehenden HPV-Infektion oder durch HPV-induzierte Läsionen untersucht. Mögliche therapeutische Strategien stellen unter anderem die Beeinflussung der Expression der Proteine E6 und E7 und deren Interaktion mit den Tumorsuppressoren P53 und pRb oder anderen Proteinen dar. Bekannterweise beeinflussen die Proteine E6 und E7 verschiedene zelluläre Regulationsmechanismen wie Proteinkinasen, Zytokine und das Ubiquitin/Proteasom-System. Zusammenfassend zeigt die Auswertung der veröffentlichten Daten eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Gardasil[®].

Es ist jedoch wichtig, die seit langer Zeit etablierten Vorsorgeuntersuchungen, bestehend aus einer regelmäßigen Anamnese, körperlichen und gynäkologischen Untersuchungen mittels Kolposkopie und Abstrichentnahme von der Zervix uteri, fortzuführen, um so in Ergänzung zu der HPV-Impfung die Inzidenz des Zervixkarzinoms nachhaltig zu senken.

6. Literaturverzeichnis

1. de Villiers, E.M., et al., *Classification of papillomaviruses*. Virology, 2004. **324**(1): p. 17-27.
2. Clifford, G.M., et al., *Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis*. Br J Cancer, 2003. **88**(1): p. 63-73.
3. O'Brien, P.M. and M.S. Campo, *Papillomaviruses: a correlation between immune evasion and oncogenicity?* Trends Microbiol, 2003. **11**(7): p. 300-5.
4. Doorbar, J., *Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer*. Clin Sci (Lond), 2006. **110**(5): p. 525-41.
5. zur Hausen, H., W. Meinhof, and W. Schreiber, *First experiments to search for papillomavirus DNA in cervical cancer*. Int. J. Cancer, 1974. **13**: p. 650-656.
6. Meisels, A. and R. Fortin, *Condylomatous lesions of the cervix and vagina . I. patterns*. Acta Cytol., 1976. **20**: p. 505-509.
7. Dürst, M., L. Gissmann, and H. Ikenberg, *A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions*. Proc. Natl Acad. Sci. USA, 1983. **80**: p. 3812-3815.
8. Boshart, M., et al., *A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer*. EMBO J, 1984. **3**(5): p. 1151-7.
9. Schwarz, E., et al., *Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells*. Nature, 1985. **314**(6006): p. 111-4.
10. Munger, K., et al., *The E6 and E7 genes of the human papillomavirus type 16 together are necessary and sufficient for transformation of primary human keratinocytes*. J Virol, 1989. **63**(10): p. 4417-21.
11. zur Hausen, H., *Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application*. Nat Rev Cancer, 2002. **2**(5): p. 342-50.
12. Bosch, F.X., et al., *The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer*. J Clin Pathol, 2002. **55**(4): p. 244-65.
13. Kapeu, A.S., et al., *Is smoking an independent risk factor for invasive cervical cancer? A nested case-control study within Nordic biobanks*. Am J Epidemiol, 2009. **169**(4): p. 480-8.

14. Plummer, M., et al., *Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case--control study*. *Cancer Causes Control*, 2003. **14**(9): p. 805-14.
15. Castellsague, X., F.X. Bosch, and N. Munoz, *Environmental co-factors in HPV carcinogenesis*. *Virus Res*, 2002. **89**(2): p. 191-9.
16. Moreno, V., et al., *Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study*. *Lancet*, 2002. **359**(9312): p. 1085-92.
17. Berrington de Gonzalesz, A., S. Sweetland, and J. Green, *Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix*. *Br J Cancer*, 2004. **90**: p. 1787-1791.
18. Sun, X.W., et al., *Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus*. *N Engl J Med*, 1997. **337**(19): p. 1343-9.
19. Giannini, S., P. Hubert, and J. Doyen, *Influence of the mucosal epithelium microenvironment on Langerhans cells: implications for the development of squamous intraepithelial lesions of the cervix*. *Int J Cancer*, 2002. **97**: p. 645-659.
20. Munger, K., et al., *Biological activities and molecular targets of the human papillomavirus E7 oncoprotein*. *Oncogene*, 2001. **20**(54): p. 7888-98.
21. Georgopoulos, N.T., J.L. Proffitt, and G.E. Blair, *Transcriptional regulation of the major histocompatibility complex (MHC) class I heavy chain, TAP1 and LMP2 genes by the human papillomavirus (HPV) type 6b, 16 and 18 E7 oncoproteins*. *Oncogene*, 2000. **19**(42): p. 4930-5.
22. Ashrafi, G.H., et al., *Down-regulation of MHC class I is a property common to papillomavirus E5 proteins*. *Virus Res*, 2006. **120**(1-2): p. 208-11.
23. Ronco, L.V., et al., *Human papillomavirus 16 E6 oncoprotein binds to interferon regulatory factor-3 and inhibits its transcriptional activity*. *Genes Dev*, 1998. **12**(13): p. 2061-72.
24. Ho, G.Y., et al., *Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women*. *N Engl J Med*, 1998. **338**(7): p. 423-8.
25. Pinto, A.P. and C.P. Crum, *Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence*. *Clin Obstet Gynecol*, 2000. **43**(2): p. 352-62.
26. Ferlay, J., et al. *GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 (Internet)*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.

27. Robert Koch-Institut: "Krebsinzidenz und Mortalität in Deutschland". Stand 22. Juli 2011.
http://www.rki.de/cln_117/nn_204124/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/datenbankabfragen_node.html?nnn=true (Abfragedatum 30. August 2011).
28. Tattersall, M.H., et al., *Randomized trial of epirubicin and cisplatin chemotherapy followed by pelvic radiation in locally advanced cervical cancer. Cervical Cancer Study Group of the Asian Oceanian Clinical Oncology Association.* J Clin Oncol, 1995. **13**(2): p. 444-51.
29. Munoz, N., et al., *Against which Human Papillomavirus Types shall we vaccinate and screen? The international perspective.* Int. J. Cancer, 2004. **111**(278-285).
30. Baseman, J.G. and L.A. Koutsky, *The epidemiology of human papillomavirus infections.* J Clin Virol, 2005. **32 Suppl 1**: p. 16-24.
31. Koutsky, L., *Epidemiology of genital human papillomavirus infection.* Am J Med, 1997. **102**(5A): p. 3-8.
32. Hillemanns, P., et al., *Estimation of the incidence of genital warts and the cost of illness in Germany: a cross-sectional study.* BMC Infect Dis, 2008. **8**: p. 76.
33. Ernster, J.A., et al., *Rising incidence of oropharyngeal cancer and the role of oncogenic human papilloma virus.* Laryngoscope, 2007. **117**(12): p. 2115-28.
34. Wiatrak, B.J., *Overview of recurrent respiratory papillomatosis.* Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg, 2003. **11**(6): p. 433-41.
35. Cytyc, A.H.C. *Auswertung zytologischer Befunde. 2005-2007* [cited 2008 Dez. 27.]; <http://www.cytyc.de/index.php/thinprep/informationen-fur-die-arztin-den-arzt/auswertung-zytologischer-befunde> (Stand: 27.12.2008)].
36. Talaat, S. and M. Tadros, *Microscopic images of normal cervical tissue, CIN 1, CIN 2 and CIN 3*, Emory University School of Medicine: DeKalb County.
37. Beckmann, M.W. and P. Mallmann, *Interdisziplinäre S2- Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms.* Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2008. **Version S2-Leitlinie**: p. 1-42.
38. Kjaer, S., et al., *The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period.* Cancer Res, 2006. **66**(21): p. 10630-6.

39. Cuzick, J., et al., *Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening*. Int J Cancer, 2006. **119**(5): p. 1095-101.
40. Saslow, D., et al., *American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer*. CA Cancer J Clin, 2002. **52**(6): p. 342-62.
41. Beckmann, M.W., et al., *Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV- Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale*. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), 2008. **AWMF 015/027 (S2k)**.
42. Ostor, A.G., *Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review*. Int J Gynecol Pathol, 1993. **12**(2): p. 186-92.
43. Syrjänen, K.J., *Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV)*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1996. **65**(1): p. 45-53.
44. Kyrgiou, M., et al., *Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis*. Lancet, 2006. **367**(9509): p. 489-98.
45. Robinson, W.R., et al., *Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with LOOP excision*. Gynecol Oncol, 1997. **64**(1): p. 153-5.
46. Yamazaki, T., et al., *A study of abnormal cervical cytology in pregnant women*. Arch Gynecol Obstet, 2006. **273**(6): p. 355-9.
47. Pass, H.I., *Photodynamic therapy in oncology: mechanisms and clinical use*. J Natl Cancer Inst, 1993. **85**(6): p. 443-56.
48. Korell, M., et al., *Photodynamische Lasertherapie bei Dysplasien von Vulva und Portio uteri*. Gynäkol Geburtshilfliche Rundschau, 1994. **34**(Suppl. 1): p. 149-150.
49. van Seters, M., et al., *Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod*. N Engl J Med, 2008. **358**(14): p. 1465-73.
50. Testerman, T.L., et al., *Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod and S-27609*. J Leukoc Biol, 1995. **58**(3): p. 365-72.
51. Kirnbauer, R., et al., *Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1992. **89**(24): p. 12180-4.
52. Lenz, P., et al., *Papillomavirus-like particles induce acute activation of dendritic cells*. J Immunol, 2001. **166**(9): p. 5346-55.

53. Harper, D.M., et al., *Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial*. Lancet, 2006. **367**(9518): p. 1247-55.
54. Kirnbauer, R., *[HPV vaccines. Prophylactic vaccines from virus-like particles]*. Hautarzt, 2007. **58**(6): p. 489-92.
55. Kaufmann, A.M., et al., *HPV16 L1E7 chimeric virus-like particles induce specific HLA-restricted T cells in humans after in vitro vaccination*. Int J Cancer, 2001. **92**(2): p. 285-93.
56. FUTURE-II-Study-Group, *Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions*. N Engl J Med, 2007. **356**(19): p. 1915-27.
57. Paavonen, J., et al., *Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women*. Lancet, 2009. **374**(9686): p. 301-14.
58. Schiller, J.T., et al., *An update of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine clinical trial results*. Vaccine, 2008. **26 Suppl 10**: p. K53-61.
59. Smith, J., M. Brownlow, and M. Brown, *Gardasil™ antibodies cross-neutralize pseudovirion infection of vaccine related HPV types*. Vortrag 23rd IPVC, Prag, 2006.
60. Roden, R.B., et al., *Minor capsid protein of human genital papillomaviruses contains subdominant, cross-neutralizing epitopes*. Virology, 2000. **270**(2): p. 254-7.
61. *Ständige impfkommision (STIKO) am Robert Koch Institut. Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren- Empfehlung und Begründung. Epidemiologisches Bulletin*. 2007. **12**: p. 97-103.
62. Benedet, J.L., G.H. Anderson, and J.P. Matisic, *A comprehensive program for cervical cancer detection and management*. Am J Obstet Gynecol, 1992. **166**(4): p. 1254-9.
63. Van de Velde N., B.M., Boily M.C., *Modeling human papillomavirus vaccine effectiveness: quantifying the impact of parameter uncertainty*. Am J Epidemiol, 2007. **165**: p. 762-775.
64. Giuliano, A.R., et al., *Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males*. N Engl J Med, 2011. **364**(5): p. 401-11.
65. Garland, S.M., et al., *Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases*. N Engl J Med, 2007. **356**(19): p. 1928-43.

-
66. Paavonen, J., et al., *Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial*. *Lancet*, 2007. **369**(9580): p. 2161-70.
67. Gerhardus, A., *Wie wirksam ist die HPV- Impfung?* *Deutsches Ärzteblatt*, 2009. **106** (8): p. A330-A334.
68. Sideri, M., et al., *Risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in patients with mild cytological dyskaryosis: human papillomavirus testing versus multivariate tree analysis of demographic data*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1998. **7**(3): p. 237-241.
69. Xu, M., et al., *The influence of nicotine on granulocytic differentiation - inhibition of the oxidative burst and bacterial killing and increased matrix metalloproteinase-9 release*. *BMC Cell Biol*, 2008. **9**: p. 19.
70. Kang, M.J., et al., *Cigarette smoke selectively enhances viral PAMP- and virus-induced pulmonary innate immune and remodeling responses in mice*. *J Clin Invest*, 2008. **118**(8): p. 2771-84.
71. Baldwin, S.B., et al., *Human papillomavirus infection in men attending a sexually transmitted disease clinic*. *J Infect Dis*, 2003. **187**(7): p. 1064-70.
72. Fairley, C.K., et al., *Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women*. *Sex Transm Infect*, 2009. **85**(7): p. 499-502.
73. Iversen, O.E., et al., *Overview of clinical trial efficacy results for the quadrivalent human Papillomavirus 6/11/16/18 vaccine Gardasil*. *ESGO*, 2009: p. 388.
74. Winer, R.L., et al., *Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women*. *N Engl J Med*, 2006. **354**(25): p. 2645-54.
75. *FDA Approves New Indication for Gardasil to Prevent Genital Warts in Men and Boys*. 01.04.2010 [cited 2012 25.02.]; Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm187003.htm>.
76. de Sanjose, S., et al., *Social differences in sexual behaviour and cervical cancer*. *IARC Sci Publ*, 1997(138): p. 309-17.
77. Parikh, S., P. Brennan, and P. Boffetta, *Meta-analysis of social inequality and the risk of cervical cancer*. *Int J Cancer*, 2003. **105**(5): p. 687-91.

78. Madeleine, M.M., et al., *Risk of cervical cancer associated with Chlamydia trachomatis antibodies by histology, HPV type and HPV cofactors*. Int J Cancer, 2007. **120**(3): p. 650-5.
79. Smith, J.S., et al., *Chlamydia trachomatis and invasive cervical cancer: a pooled analysis of the IARC multicentric case-control study*. Int J Cancer, 2004. **111**(3): p. 431-9.
80. Cernicka, J. and J. Subik, *Resistance mechanisms in fluconazole-resistant Candida albicans isolates from vaginal candidiasis*. International Journal of Antimicrobial Agents, 2006. **27**(5): p. 403-408.
81. Giraldo, P., et al., *Vaginal heat shock protein expression in symptom-free women with a history of recurrent vulvovaginitis*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **180**(3): p. 524-529.
82. Weissenbacher, T., et al., *Relationship between clinical diagnosis of recurrent vulvovaginal candidiasis and detection of Candida species by culture and polymerase chain reaction*. Arch Gynecol Obstet, 2009. **279**(2): p. 125-129.
83. Zheng, M.Y., et al., *[Association of human papillomavirus infection with other microbial pathogens in gynecology]*. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2010. **45**(6): p. 424-8.
84. Medina, D.M., et al., *Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: a randomized, controlled trial in adolescent girls*. J Adolesc Health, 2010. **46**(5): p. 414-21.
85. Wheeler, C.M., et al., *Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines*. Vaccine, 2008. **26**(5): p. 686-96.
86. Brotherton, J.M., et al., *Anaphylaxis following quadrivalent human papillomavirus vaccination*. CMAJ, 2008. **179**(6): p. 525-33.
87. Studdiford, J., et al., *Development of unilateral cervical and supraclavicular lymphadenopathy after human papilloma virus vaccination*. Pharmacotherapy, 2008. **28**(9): p. 1194-7.
88. McCarthy, J.E. and J. Filiano, *Opsoclonus Myoclonus after human papilloma virus vaccine in a pediatric patient*. Parkinsonism Relat Disord, 2009. **15**(10): p. 792-4.
89. DiMario, F.J., Jr., M. Hajjar, and T. Ciesielski, *A 16-year-old girl with bilateral visual loss and left hemiparesis following an immunization against human papilloma virus*. J Child Neurol, 2010. **25**(3): p. 321-7.

90. Katoulis, A.C., et al., *Erythema multiforme following vaccination for human papillomavirus*. *Dermatology*, 2010. **220**(1): p. 60-2.
91. Wildemann, B., et al., *Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus*. *Neurology*, 2009. **72**(24): p. 2132-3.
92. Bompreszi, R. and B. Wildemann, *Acute disseminated encephalomyelitis following vaccination against human papilloma virus*. *Neurology*, 2010. **74**(10): p. 864; author reply 864-5.
93. Agorastos, T., et al., *Safety of human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of the international experience so far*. *Vaccine*, 2009. **27**(52): p. 7270-81.
94. Siegrist, C.A., et al., *Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions*. *Pediatr Infect Dis J*, 2007. **26**(11): p. 979-84.
95. *Sanofi Pasteur MSD: Fachinformation GARDASIL*. 2006.
96. Kjaer, S.K., et al., *A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions*. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2009. **2**(10): p. 868-78.
97. Frazer, I.H., *Measuring serum antibody to human papillomavirus following infection or vaccination*. *Gynecol Oncol*, 2010. **118**(1 Suppl): p. S8-11.
98. Fraser, C., et al., *Modeling the long-term antibody response of a human papillomavirus (HPV) virus-like particle (VLP) type 16 prophylactic vaccine*. *Vaccine*, 2007. **25**(21): p. 4324-33.
99. Smith, J.F., et al., *Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions*. *Hum Vaccin*, 2007. **3**(4): p. 109-15.
100. Jagu, S., et al., *Concatenated Multitype L2 Fusion Proteins as Candidate Prophylactic Pan-Human Papillomavirus Vaccines*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2009. **101**(11): p. 782-792.
101. Slupetzky, K., et al., *A papillomavirus-like particle (VLP) vaccine displaying HPV16 L2 epitopes induces cross-neutralizing antibodies to HPV11*. *Vaccine*, 2007. **25**(11): p. 2001-10.
102. von Knebel Doeberitz, M., et al., *Inhibition of tumorigenicity of cervical cancer cells in nude mice by HPV E6-E7 anti-sense RNA*. *Int J Cancer*, 1992. **51**(5): p. 831-4.
103. Butz, K., et al., *siRNA targeting of the viral E6 oncogene efficiently kills human papillomavirus-positive cancer cells*. *Oncogene*, 2003. **22**(38): p. 5938-45.

104. McLaughlin-Drubin, M.E. and K. Munger, *The human papillomavirus E7 oncoprotein*. Virology, 2009. **384**(2): p. 335-44.
105. Huibregtse, J.M., M. Scheffner, and P.M. Howley, *Cloning and expression of the cDNA for E6-AP, a protein that mediates the interaction of the human papillomavirus E6 oncoprotein with p53*. Mol Cell Biol, 1993. **13**(2): p. 775-84.
106. Scheffner, M., et al., *The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53*. Cell, 1993. **75**(3): p. 495-505.
107. Bruning, A., et al., *Bortezomib targets the caspase-like proteasome activity in cervical cancer cells, triggering apoptosis that can be enhanced by nelfinavir*. Curr Cancer Drug Targets, 2011. **11**(7): p. 799-809.
108. de Jong, A., et al., *Enhancement of human papillomavirus (HPV) type 16 E6 and E7-specific T-cell immunity in healthy volunteers through vaccination with TA-CIN, an HPV16 L2E7E6 fusion protein vaccine*. Vaccine, 2002. **20**(29-30): p. 3456-64.
109. Cid-Arregui, A., *Therapeutic vaccines against human papillomavirus and cervical cancer*. Open Virol J, 2009. **3**: p. 67-83.
110. Kenter, G.G., et al., *Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia*. N Engl J Med, 2009. **361**(19): p. 1838-47.
111. Hibbitts, S., *TA-CIN, a vaccine incorporating a recombinant HPV fusion protein (HPV16 L2E6E7) for the potential treatment of HPV16-associated genital diseases*. Curr Opin Mol Ther, 2010. **12**(5): p. 598-606.
112. Arbeit, J.M., P.M. Howley, and D. Hanahan, *Chronic estrogen-induced cervical and vaginal squamous carcinogenesis in human papillomavirus type 16 transgenic mice*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1996. **93**(7): p. 2930-5.
113. Chung, S.H. and P.F. Lambert, *Prevention and treatment of cervical cancer in mice using estrogen receptor antagonists*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(46): p. 19467-72.
114. Schlander, M., *Measures of efficiency in healthcare: QALMs about QALYs?* Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes, 2010. **104**(3): p. 214-26.
115. *Measuring effectiveness and cost effectiveness: the QALY*. 20.04.2010 [cited 2012 21.02.]; Available from: <http://www.nice.org.uk/newsroom/features/measuringeffectivenessandcosteffectivenessstheqaly.jsp>.
116. Annemans, L., et al., *Cost-effectiveness evaluation of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in Belgium*. Pharmacoeconomics, 2009. **27**(3): p. 231-45.

117. Rogoza, R.M., et al., *Cost-effectiveness of prophylactic vaccination against human papillomavirus 16/18 for the prevention of cervical cancer: adaptation of an existing cohort model to the situation in the Netherlands*. *Vaccine*, 2009. **27**(35): p. 4776-83.
118. Sroczynski, G., et al., *Entscheidungsanalytische Modellierung zur Evaluation der Langzeit-Effektivität und Kosten-Effektivität des Einsatzes der HPV-DNA-Diagnostik im Rahmen der Zervixkarzinomfrüherkennung in Deutschland*. Schriftreihe Health Technology Assessment (HAT) in der Bundesrepublik Deutschland, 2010. **1. Auflage**: p. 8-9.
119. Kling, M. and J.A. Zeichner, *The role of the human papillomavirus (HPV) vaccine in developing countries*. *Int J Dermatol*, 2010. **49**(4): p. 377-9.
120. Termrungruanglert, W., et al., *Cost and Effectiveness Evaluation of Prophylactic HPV Vaccine in Developing Countries*. *Value Health*, 2012. **15**(1 Suppl): p. S29-34.
121. Natunen, K., et al., *Aspects of prophylactic vaccination against cervical cancer and other human papillomavirus-related cancers in developing countries*. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2011. **2011**: p. 675858.
122. Brestovac, B., et al., *Human papillomavirus genotypes and their association with cervical neoplasia in a cohort of Western Australian women*. *J Med Virol*, 2005. **76**(1): p. 106-10.
123. Thomas, J.O., et al., *Prevalence of papillomavirus infection in women in Ibadan, Nigeria: a population-based study*. *Br J Cancer*, 2004. **90**(3): p. 638-45.
124. Klug, S.J., et al., *Prevalence of human papillomavirus types in women screened by cytology in Germany*. *J Med Virol*, 2007. **79**(5): p. 616-25.
125. *Plakat der Aktion "tell someone"*. undatiert: Sanofi Pasteur MSD.
126. Kerek-Bodden, H., et al., *Durchführung einer versichertenbezogenen Untersuchung zur Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002, 2003 und 2004 auf der Basis von Abrechnungsdaten*. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland, 2009.

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der Bethesda- Klassifikation mit der Münchner Nomenklatur II modifiziert nach [35].....	9
Tabelle 2: Histologische Stadieneinteilung der Präkanzerosen der Zervix uteri	10
Tabelle 3: Follow-up und weitere Diagnostik in Abhängigkeit vom zytologischen Befund und HPV-Status [41]	13
Tabelle 4: Operative Behandlung von VAIN in Abhängigkeit von Verteilung und Schweregrad der Läsion (S2k Leitlinien der DGGG, Stand 2010).....	16
Tabelle 5: Studienprotokoll	21
Tabelle 6: Vorgehen in Abhängigkeit vom zytologischen Befund	23
Tabelle 7: Zusammenfassung der Basisdaten	25
Tabelle 8: Mikrobiologischen Befunde (HPV-Impfgruppe n=40).....	31
Tabelle 9: Mikrobiologische Befunde (Placebogruppe n=33)	31

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Organisation des HPV-16 Genoms modifiziert nach [4].....	2
Abbildung 2: Der virale Lebenszyklus des HPV-16 modifiziert nach [4].....	3
Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf von HPV-Infektion, Dysplasie- und Karzinomentwicklung modifiziert nach [25]	6
Abbildung 4: Mikroskopisches Bild eines Normalbefundes, CIN I, CIN II und CIN III [36]....	11
Abbildung 6: Darstellung der zytologischen Ergebnisse mit und ohne Berücksichtigung des HPV-Status	26
Abbildung 7: Auswertung der Impfkalender unter Berücksichtigung lokaler und systemischer Nebenwirkungen.....	28
Abbildung 9: Abstrichbefund und HPV-Status in Abhängigkeit von der Anzahl der Geschlechtspartner (alle Altersgruppen)	30

9. Abkürzungsverzeichnis

AGC	Atypical glandular cells
AIN	Anale intraepitheliale Neoplasie
AIS	Endocervical adenocarcinoma in situ
ALA	delta-Aminolävulinsäure
ASC-H	Atypical squamous cells- cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions
ASC-US	Atypical squamous cells- of undetermined significance
bp	Basenpaar
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia
Cis	Carcinoma in situ
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
DGGG	Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKG	Deutschen Krebsgesellschaft e. V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure
E2F	E2F-Transkriptionsfaktor
FUTURE II	Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HC2-Test	Hybrid Capture II-Test
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papillomavirus
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesions
KI	Konfidenzintervall (Vertrauensverhältnis)
LCR	Long control region
LEEP	Loop electrosurgical excisional procedure (Schlingenkonisation)
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesions
MHC	Major histocompatibility complex
MPL [®]	Monophosphoryl Lipid A
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (messenger ribonucleic acid)

MYC	Gen auf Chromosom 8 (kodiert <i>myc</i> -Protein)
OR	Odds Ratio (Quotenverhältnis)
PAE	Polyadenylation early
PAL	Polyadenylation late
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerasekettenreaktion)
PDT	Photodynamische Therapie
PIN	Penile intraepitheliale Neoplasie
pRb	phosphoryliertes Retinoblastom Tumorsuppressorprotein
si-RNA	Small interfering-Ribonukleinsäure
SP1	Specificity Protein 1-Transkriptionsfaktor
STD	Sexually transmitted disease
STIKO	Ständige Impfkommission
TP53	Tumorsuppressor p53
VAIN	Vaginale intraepitheliale Neoplasie
VIN	Vulväre Intraepitheliale Neoplasie
VLP	Virus like particles
WHO	World Health Organization

10. Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle die Gelegenheit nutzen, mich bei den Personen zu bedanken, die mich bei meiner Arbeit unterstützt haben.

Für die Überlassung des Themas bedanke ich mich bei Frau PD Dr. med. Anke Thomas.

Ein ganz herzliches Dankeschön gilt meiner Betreuerin Frau Dr. med. Karin Hellner, die mir mit unermüdlicher Geduld, fachlicher Kompetenz und vorbildlicher Betreuung zur Seite stand. Vielen Dank auch an die immer freundliche und engagierte Studienschwester Frau Sabine Joseph.

Ganz besonders möchte ich meiner Mutter und ihrem Lebensgefährten Wolfgang dafür danken, dass sie mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht haben.

11. Erklärung an Eides Statt

„Ich, Danny Nobst erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Datenauswertung der Vierfachimpfung gegen die Humanen Papillomaviren Typ 6, 11, 16 und 18** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, den 01. Oktober 2012

Danny Nobst

12. Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.