

Aus dem Robert Koch-Institut Berlin, Abteilung für Infektionsepidemiologie

DISSERTATION

**Erhebung der HPV-Prävalenz und des Sexualverhaltens bei Frauen
von 20 bis 30 Jahren:**

Pilotstudie zur Nutzung eines Selbstabnahmesets

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Thomas B. de Vries

aus Sebnitz

Datum der Promotion: 22.06.2014

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	6
Abkürzungsverzeichnis	9
Einleitung	10
1. Humane Papillomviren	11
1.1 Aufbau und Zuordnung	11
1.2 Übertragung und Vermehrung	12
1.3 Low-risk- und high-risk-Typen	12
2. HPV und Zervixkarzinom	14
2.1 Krankheitslast	14
2.2 Impfung gegen HPV	15
2.2.1 Gardasil®	15
2.2.2 Cervarix®	16
3. HPV-Prävalenz	16
3.1 HPV-Prävalenz in Deutschland	16
3.2 HPV-Prävalenz in europäischen Nachbarstaaten	20
4. Abnahmemethoden zur HPV-Untersuchung	21
4.1 Selbstabnahmeverfahren	22
4.2 Akzeptanz der Selbstabnahme	23
5. Fragestellung und Zielsetzung	24

Material und Methoden	26
1. Probandinnen	26
1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	26
1.2 Studiengruppen	27
1.2.1 Dysplasie-Gruppe	27
1.2.2 Screening-Gruppe	27
1.3 Rekrutierung der Teilnehmerinnen	27
2. Datenschutz	28
3. Statistische Planung	29
3.1 Stichprobengrößen und Interrater-Reliabilität (κ)	29
3.1.1 Dysplasiegruppe	30
3.1.2 Screening-Gruppe	30
4. Fragebogen	31
4.1 Persönlicher Teil	31
4.2 Evaluationsteil	31
5. Materialgewinnung	32
5.1 Das Selbstabnahme-Set	32
5.2 Die Selbstabnahme	32
5.3 Gewinnung des Bürstenabstriches	33
6. Aufarbeitung im Labor	33
6.1 Spülflüssigkeiten der Selbstabnahme	33
6.1.1 DNA-Isolierung und Vervielfältigung mittels PCR	33
6.1.2 HPV-Genotypisierung	34

6.2 Bürstenabstrich	35
6.3 Vorgehen bei HPV negativen Befunden	35
7. Datenerfassung	36
7.1 Fragebogen	36
7.2 Laborergebnisse	36
8. Statistische Methoden	36
8.1 Die abhängige Variable	37
8.2 Die unabhängigen Variablen	37
8.3 Univariate (deskriptive) Analyse	38
8.4 Bivariate Analyse	38
8.5 Multivariate Analyse	38
9. Übermittlung der Testergebnisse an die teilnehmenden Frauen	39
10. Non-Responder-Analyse	39
Ergebnisse	40
1. Deskription der Studienpopulation	40
1.1 Anzahl der teilnehmenden Frauen	40
1.2 Teilnahmequote und Rücklauf	40
1.3 Alter	41
1.4 Herkunft	41
1.5 Schulabschluss	42
1.6 Nettoeinkommen und Berufsausbildung	42
1.7 HPV-assoziierte Vorgeschichte: Genitalwarzen	43

1.8 Impfstatus (HPV-Impfung)	43
1.9 Sexualverhalten	44
1.9.1 Verhütung allgemein	44
1.9.2 Alter beim ersten Geschlechtsverkehr	44
1.9.3 Anzahl der Sexualpartner(innen)	46
1.10 Rauchverhalten	47
2. Laborergebnisse	47
2.1 HPV-DNA Nachweis im Methodenvergleich	48
2.1.1 Screening-Gruppe	48
2.1.1.1 Nachweis von low-risk u./o. high-risk-HPV-DNA	48
2.1.1.2 Nachweis von high-risk-HPV-DNA	49
2.1.2 Dysplasie-Gruppe	49
2.1.2.1 Nachweis von low-risk u./o. high-risk-HPV-DNA	49
2.1.2.2 Nachweis von high-risk-HPV-DNA	50
2.2 HPV-Prävalenz	50
2.2.1 Low-risk u./o. high-risk-HPV-Prävalenz	50
2.2.2 High-risk HPV-Prävalenz	51
3. Akzeptanz der Selbstabnahme und technische Durchführbarkeit	51
3.1 Handhabung des Selbstabnahme-Sets (techn. Durchführbarkeit)	51
3.2 Akzeptanz der Lavage (Empfinden der Selbstabnahme)	52
3.3 Vorzug der Methode zur Probengewinnung	52
3.4 Akzeptanz und Verständnis des Fragebogens	52

4. Bivariate Analysen	53
4.1 Risikofaktoren	53
4.1.1 HPV-Infektion und Rauchen	53
4.1.2 HPV-Infektion und Anzahl der Sexualpartner(innen)	54
4.2 HPV-Infektion und Schulabschluss (Abitur)	54
5. Multivariate Analyse	55
6. Analyse der Nicht-Teilnehmerinnen	56
Diskussion	58
Schlussfolgerung	66
Anhang	70
Literaturverzeichnis	85
Eidesstattliche Versicherung	97
Anteilerklärung und Schriftenverzeichnis	98
Lebenslauf	99
Danksagung	101

Zusammenfassung

Trotz bestehender Vorsorgeprogramme ist das Zervixkarzinom weltweit noch immer einer der häufigsten bösartigen Tumoren bei Frauen. Die Persistenz von high-risk-HPV in der Schleimhaut des Gebärmutterhalses gilt als „Conditio sine qua non“ für die Entstehung eines Karzinoms. In der vorliegenden Arbeit soll einerseits untersucht werden, ob die Bestimmung von HPV-DNA durch Selbstabnahme mittels vaginaler Spülung genauso zuverlässig anwendbar ist, wie die Detektion aus durch vom Frauenarzt mittels Bürstenabstrich gewonnenem Material. Andererseits werden Aussagen zur HPV-Prävalenz und den sie beeinflussenden Risikofaktoren getroffen.

Im Rahmen eines Pre-Tests zur Vorbereitung einer deutschlandweiten Studie wurden von März 2009 bis Januar 2010 Frauen im Alter von 20 bis 30 Jahren, welche einen Vorsorgetermin in ihrer Frauenarztpraxis vereinbart hatten, von den Praxismitarbeitern angesprochen und um Teilnahme an der Studie gebeten. Nach Einwilligung erhielten die Frauen ein Selbstabnahme-Set zugesandt (Delphi® Screener). Nach durchgeführter Spülung sollten sich die Teilnehmerinnen in der Praxis vorstellen und einen herkömmlichen Bürstenabstrich von der Zervix durchführen lassen. Gleichzeitig baten wir die Frauen, einen Fragebogen auszufüllen. Im Vorfeld wurden zwei Gruppen gebildet: Frauen mit einer Vorgeschichte bezüglich zervikaler Dysplasien („Dysplasie-Gruppe“) und Frauen ohne eine solche Anamnese („Screening-Gruppe“). Die HPV-Bestimmung erfolgte mittels PCR-Analyse, die statistische Auswertung mit Statistikprogramm Stata® Vers. 11.0.

Insgesamt 237 Frauen erklärten sich zur Teilnahme an der Studie bereit. 184 (77,6%) schickten den ausgefüllten Fragebogen zurück. Von 165 (69,6%) Teilnehmerinnen lagen zur Auswertung sowohl Fragebogen als auch Material von der Selbstabnahme und vom Bürstenabstrich vor (Dysplasie-Gruppe 55; Screening-Gruppe 110).

Wir ermittelten eine Gesamt-HPV-Prävalenz von 52,6% (76,4% (95% KI, 65-88) Dysplasie-Gruppe und 39,6% (95% KI, 30-49) Screening-Gruppe). High-risk-HPV-DNA wurde bei 70,9% (95% KI, 59-83) in der Dysplasie-Gruppe sowie bei 31,7% (95% KI, 22-41) in der Screening-Gruppe gefunden. Die Übereinstimmung beider Testverfahren

lag durchweg im guten Bereich, belegt durch κ -Werte von $> 0,6$ in der Dysplasie-Gruppe und $> 0,7$ in der Screening-Gruppe.

Befragt zum Methodenvorzug, gaben 69 Frauen (37,5%) der Selbstabnahme den Vorzug, 24 (13%) waren unentschieden und 89 Teilnehmerinnen (48,4%) würden weiterhin zum Gynäkologen gehen.

Das Risiko für eine HPV-Infektion steigt mit der Anzahl der Sexualpartner. So beträgt die Chance, HPV-positiv zu sein bei Frauen mit 5 und mehr Sexualpartnern in der Dysplasiegruppe 14,55 ($p\chi^2$: 0,007).

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine HPV-Bestimmung durch Selbstabnahme mittels vaginaler Spülung zuverlässig, den konventionellen Abstrichmethoden vergleichbar, möglich ist. Die Selbstabnahme wird von den Frauen akzeptiert und als einfach durchführbar beschrieben. Rauchen und eine hohe Anzahl verschiedener Sexualpartner begünstigen eine HPV-Infektion, während ein hoher Schulabschluss (Abitur) das Infektions-Risiko zu senken scheint.

Die Selbstabnahme zur HPV-Bestimmung mittels vaginaler Spülung könnte innerhalb künftiger, modifizierter Vorsorge-Programme einen festen Platz einnehmen.

Summary

Even with existing screening programmes, cervical cancer is still worldwide one of the most common malignant tumors in women. The persistence of high-risk HPV in the mucous membrane of the cervix is considered to be the „*Conditio sine qua non*“ for the emergence of a carcinoma. The objective of this study was to establish whether the assessment of HPV-DNA self-obtained samples by cervicovaginal lavage are as reliable as endocervical brush samples obtained by gynecologists. The influence of risk factors on HPV-prevalence have also been analyzed.

Between March 2009 and January 2010, women aged 20 to 30 years were approached while visiting their gynecologists to volunteer in a pre-test for a countrywide survey. On

agreement the women were sent a self-test set (Delphi® Screener). After completing the cervicovaginal lavage, the participants were invited back to their gynecological practice in order to obtain a conventional endocervical brush sample. We also asked the women to complete a questionnaire. The participants were divided into two groups: women with a history of cervical dysplasia (Dysplasia-Group) and women without this anamnesis (Screening-Group). The HPV-assessment was carried out by PCR analysis, the statistical evaluation with the statistical program Stata® Vers. 11.0.

In total 237 women volunteered to take part in the survey and 184 women (77,6%) returned a completed questionnaire. Of those 184 participants, 165 completed the survey and had self-test results and endocervical samples available for assessment (Dysplasia-Group: 55; Screening-Group: 110).

We established an overall HPV-prevalence of 52,6% (76,4% (95% KI, 65-88) Dysplasia-Group and 39,6% (95% KI, 30-49) Screening-Group). High-risk-HPV-DNA was found in 70,9% (95% KI, 59-83) in the Dysplasia-Group and in 31,7% (95% KI, 22-41) of the Screening-Group. Both test methods showed nearly identical results, underlined by κ -values of $> 0,6$ in the Dysplasia-Group and $> 0,7$ in the Screening-Group.

When asked about preferences for one of the two methods, 69 women (37,5%) chose self-sampling, 24 (13%) were undecided and 89 participants (48,4%) preferred to see a gynecologist. The risk for a HPV-infection increases with the number of sexual partners. Women from the Dysplasia-Group with 5 or more sexual partners have a likelihood of 14,55 ($p\chi^2: 0,007$) of being HPV-positive.

This study confirms that self-sampling by cervicovaginal lavage is a reliable method to determine HPV-prevalence, comparable to conventional smear tests. Self-sampling is widely accepted by the participating women and perceived as easy to carry out.

Smoking and a higher number of sexual partners increase the risk of a HPV infection, whereas females with higher schooling qualifications seem to have a lower risk of infection.

In conclusion, self-sampling by cervicovaginal lavage to determine HPV-prevalence should have a firm place in any future strategies of preventive medicine.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AIS	Adenocarcinoma in situ
BGBI	Bundesgesetzblatt
BNichtrSchG	Bundesnichtraucherschutzgesetz
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
CIS	Carcinoma in situ
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EMA	European Medicines Agency
HC2	Hybrid Capture [®] 2
HPV, HP-Virus	humanes Papillomvirus
hr-HPV	high risk humanes Papillomvirus
IARC	International Agency for Research on Cancer
KI	Konfidenzintervall
lr-HPV	low risk humanes Papillomvirus
n.g.	nicht genannt
OR	Odds Ratio
PAP	PAP-Test nach George Papanicolaou
PBS	Phosphate Buffered Saline
PCR	Polymerase Chain Reaction
PROTECT	Protection by Offering HPV Testing on self-sampled Cervicovaginal specimens Trial
RKI	Robert Koch-Institut
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
STIKO	Ständige Impfkommission
Tab.	Tabelle
VLP	Virus Like Particles

Einleitung

Die Ständige Impfkommission (STIKO) hat im März 2007 die Impfung gegen Humane Papillomviren (HPV) der Genotypen 16 und 18 für Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren empfohlen [1].

Ziel der Impfempfehlung ist die Reduktion der Krankheitslast an Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom) und seiner Vorstufen. Die Implementierung einer neuen Impfung in den offiziellen Impfkalender erfordert Überlegungen zur Umsetzung und Begleitforschung. Eine Begleitforschung muss gewährleisten, dass Auswirkungen einer Impfempfehlung erkannt und bewertet werden können. Sie dient der Qualitätskontrolle im Gesundheitssystem und sollte im öffentlichen Interesse konsequent eingefordert werden.

Eine Begleitforschung zur HPV-Impfung muss u.a. sicherstellen, dass Veränderungen im Vorkommen einzelner Genotypen erkannt werden können. Es ist theoretisch denkbar, dass andere onkogene HPV-Genotypen, gegen die die Impfung nicht schützt, die freiwerdende Nische besetzen und die Krankheitslast an Gebärmutterhalskrebs trotz Impfung gegen die Typen 16 und 18 unverändert hoch bleibt. In zeitlich eingeschränkten, randomisierten klinischen Studien können solche Phänomene nur begrenzt erkannt werden.

Mögliche Veränderungen der HPV-Genotypenverteilung durch die Impfung können nur beurteilt werden, wenn Vergleichsdaten an einem ungeimpften Kollektiv vorliegen. Optimalerweise liegen Daten zur Prävalenz bei allen Altersgruppen bereits vor Einführung einer Impfempfehlung vor. Dies war 2007 in Deutschland nur unvollständig der Fall. Zur Vervollständigung des Wissens über die HPV-Prävalenz soll eine bundesweite repräsentative Studie durchgeführt werden.

Gegenstand dieser Arbeit sind die Methodik und die Ergebnisse einer Pilotstudie, die wir als Machbarkeitsstudie für den Einsatz einer Selbstabnahmetechnik für die geplante bundesweite HPV-Prävalenz-Erhebung bei Frauen im Alter von 20 bis 30 Jahren konzipiert haben.

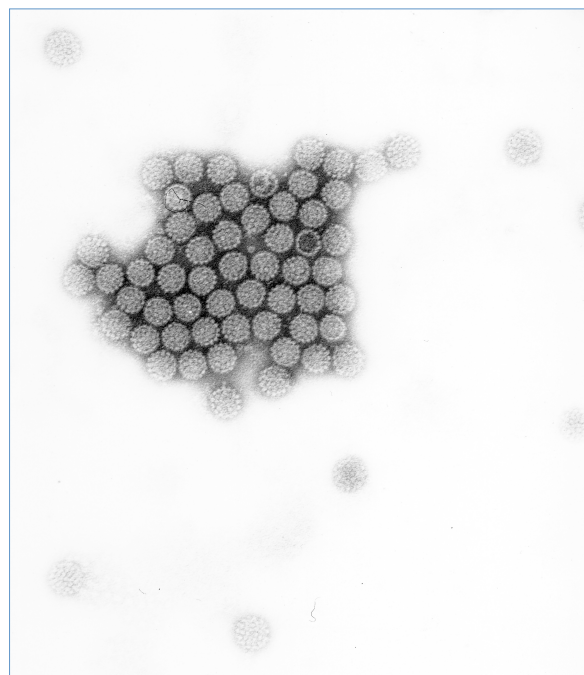
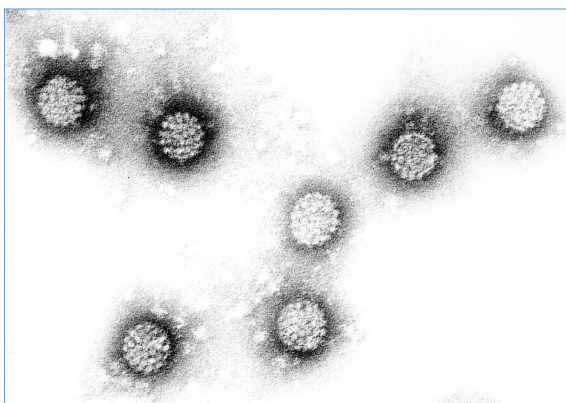
Eine Selbstabnahme bietet die Möglichkeit, Frauen, die das Angebot zur Vorsorgeuntersuchung beim Gynäkologen nicht wahrnehmen, auf direktem Weg anzusprechen und somit in das System der Prävention zu integrieren.

In den folgenden Ausführungen wird auf die Biologie des Erregers, die durch chronische Infektionen verursachte Krankheitslast, die Möglichkeit der HPV-Impfung, vorliegende Daten zur HPV-Prävalenz und auf Erfahrungen zum Einsatz von Selbstabnahmetechniken eingegangen.

1. Humane Papillomviren

1.1 Aufbau und Zuordnung

Die weltweit vorkommenden, zur Familie der Papovaviridae gehörenden Humanen Papillomviren (HPV) sind unbehüllte doppelsträngige DNA-Viren, deren zirkuläres Genom aus ungefähr 8.000 Basenpaaren besteht. Das die DNA umgebende Kapsid setzt sich aus 72 pentamerisch geformten Kapsomeren zusammen. Es hat einen Durchmesser von 55 nm und gibt dem Virus die kugelige Gestalt in Form eines Ikosaeders. Eine Lipoproteinhülle fehlt. [2, 3]



Abbildungen 1 und 2: Elektronenmikroskopische Aufnahmen von humanen Papillomviren (Prof. Dr. Hanswalter Zentgraf, Deutsches Krebsforschungszentrum)

1.2 Übertragung und Vermehrung

Es sind über 100 Genotypen der HPV bekannt und vollständig beschrieben. Humane Papillomviren infizieren die Epithelzellen der Haut und verschiedener Schleimhäute des Menschen.

Etwa 40 der derzeit bekannten über 100 Virustypen befallen ausschließlich Haut und Schleimhäute der Anogenitalregion, wovon wiederum mehr als 15 HPV-Typen mit der Entstehung von Zervixkarzinomen in Zusammenhang gebracht werden [4, 5, 6].

Nach einer Infektion wird über die Virusproteine E6 und E7 die Apoptose, also der programmierte Zelltod der infizierten Zelle verhindert. Die Viren können sich ungehindert vermehren und weitere Zellen infizieren [7, 8].

Gemeinsam mit den Chlamydien- gehören HPV-Infektionen zu den weltweit häufigsten sexuell übertragenen Infektionen [9]. Schätzungsweise infizieren sich 70% der sexuell aktiven Frauen in ihrem Leben mit HP-Viren. Bei jungen Frauen im Alter von 20 bis 29 Jahren ist die HPV-Prävalenz am höchsten [10].

Bei 80 bis 90% der Betroffenen kann die Infektion im Mittel nach 6 bis 18 Monaten über zelluläre Immunmechanismen überwunden werden. Eine lebenslange Immunität entwickelt sich nicht, Reinfektionen mit demselben Typ sind möglich [8, 11, 12, 13].

1.3 Low-risk- und high-risk-Typen

Die etwa 40 bekannten HPV-Typen, welche die Anogenitalregion befallen, werden entsprechend ihres onkogenen Transformationsrisikos in zwei Gruppen unterteilt:

- eine Niedrigrisiko-Gruppe (low-risk) und
- eine Hochrisiko-Gruppe (high-risk)

Die Viren der high-risk-Gruppe können mit der Entstehung von bösartigen Tumoren assoziiert sein. Für die Entstehung eines Zervixkarzinoms ist eine Infektion mit einem high-risk HPV-Typen nach derzeitigem Kenntnisstand notwendige Voraussetzung [4].

Die Einteilung der humanen Papillomaviren nach ihrem karzinogenen Risiko unterliegt der ständigen Anpassung an die neuesten Forschungsergebnisse.

Im April 2009 veröffentlichten die Mitglieder der „Monograph Working Group“ der IARC (International Agency for Research on Cancer) eine Liste mit der Klassifikation der Virentypen entsprechend ihrem onkogenen Potential bei der Entstehung von Zervixkarzinomen [6] (Abb. 3).

Group	HPV types	Comments
Alpha HPV types		
1	16	Most potent HPV type, known to cause cancer at several sites
1	18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Sufficient evidence for cervical cancer
2A	68	Limited evidence in humans and strong mechanistic evidence for cervical cancer
2B	26, 53, 66, 67, 70, 73, 82	Limited evidence in humans for cervical cancer
2B	30, 34, 69, 85, 97	Classified by phylogenetic analogy to HPV types with sufficient or limited evidence in humans
3	6, 11	..
Beta HPV types		
2B	5 and 8	Limited evidence for skin cancer in patients with epidermodysplasia verruciformis
3	Other beta and gamma types	..

Table 2: Human papillomavirus (HPV) types assessed by the IARC Monograph Working Group

Abbildung 3: Klassifikation der HPV nach ihrem onkogenen Risiko für Zervixkarzinome

Demnach sind die HPV Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59 eindeutig mit der Entstehung von Zervixkarzinomen assoziiert und als solche der „high risk HPV-Klasse“ (Gruppe 1) zugeordnet. Eine herausragende Stellung nimmt in dieser Gruppe HPV 16 mit dem eindeutig höchsten onkogenen Potential ein.

Als vermutlich bzw. möglicherweise karzinogen wurden die Viren der Gruppe 2A bzw. 2B von der Arbeitsgruppe der IARC eingestuft (HPV 68, 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85 und 95).

Selten werden die Viren der Niedrigrisiko-Gruppe in direktem Zusammenhang mit bösartigen Erkrankungen gebracht. Zu den durch low-risk-Typen verursachten gutartigen Veränderungen zählen z.B. Genitalwarzen (Condylomata acuminata).

Neben den Typen 6 und 11 (Gruppe 3 Arbeitsgruppe IARC) zählen die HPV-Typen 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 und 81 zur Gruppe der low-risk-Typen [14]

2. HPV und Zervixkarzinom

Harald zur Hausen und seine Mitarbeiter beschrieben bereits 1976 den Zusammenhang zwischen HPV und der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs [4, 15].

Entscheidend für die Entwicklung des Zervixkarzinoms ist eine persistierende HPV-Infektion von Zellen des Gebärmutterhalses. Über verschiedene Vorstufen, die sog. zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) kann sich über einen längeren Zeitraum ein Karzinom entwickeln. Die Vorstufen sind auf das Epithel beschränkt. Dabei wird zwischen CIN 1 bis 3 bzw. dem Carcinoma in situ (CIS) unterschieden [16].

Bei der CIN 1 finden sich nur leichte oberflächliche Zellveränderungen, welche nicht als Präkanzerosen gelten und nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) [17] regelmäßig zu kontrollieren sind. In ca. einem Drittel der CIN 1 sind die high-risk-HPV-Typen 16 und 18 nachzuweisen [18].

HPV 16 und 18 sind bei CIN 2 (mäßige Dysplasie) zu 50% nachweisbar. Die Wahrscheinlichkeit einer Krebserkrankung liegt bei CIN 2 bei 20 bis 30% innerhalb von 5 bis 10 Jahren [8, 11]. Eine über 12 Monate persistierende CIN 2 soll nach Empfehlung der DGGG operativ therapiert werden.

Liegt eine CIN 3 bzw. ein Carcinoma in situ mit schweren Epithelveränderungen vor und bleibt diese über 2 Jahre bestehen, findet sich ein 50%-iges Risiko für die Entstehung eines Zervixkarzinoms [19].

Das Vorliegen einer CIN 3 bzw. eines Carcinoma in situ stellt eine Indikation zur operativen Therapie (Konisation) dar [17].

In soliden invasiven Tumoren des Gebärmutterhalses lässt sich mittels PCR in fast 100% HPV-DNA nachweisen [16, 20]. DNA der Typen 16 oder 18 ist bei durchschnittlich etwa 70% [8, 21], DNA des Typen 16 in etwa der Hälfte aller Karzinome nachweisbar [5, 14, 22].

2.1 Krankheitslast

Die Inzidenz des Zervixkarzinoms schwankt weltweit zwischen 3,6 (Finnland) und 45 (Kolumbien) pro 100.000 Frauen pro Jahr. In Deutschland lag die Inzidenz im Jahre

2006 geschätzt bei 11 bis 13/100.000 (etwa 5.500 Frauen) [23]. Zervixkarzinome waren 2008 weltweit mit etwa 530.000 Neuerkrankungen die zweithäufigsten bösartigen Tumoren der Frau [24]. Jedes Jahr sterben weltweit etwa 270.000 Frauen am Gebärmutterhalskrebs [7]. In Deutschland starben im Jahr 2007 etwa 1.500 Erkrankte [25].

Im Vergleich zum Zervixkarzinom liegt die Inzidenz der zervikalen Präkanzerosen um ein Vielfaches höher. Auf Basis von Daten der Techniker Krankenkasse wurde geschätzt, dass jährlich ca. 140.000 Konisationen am Gebärmutterhals und etwa 2.000 Hysterektomien in Deutschland durchgeführt werden, um krebsverdächtige Befunde am Gebärmutterhals abzuklären bzw. zu therapieren [12].

2.2 Impfung gegen HPV

Derzeit sind zwei unterschiedliche prophylaktische Impfstoffe verfügbar. HPV-Impfstoffe bestehen aus synthetischen, leeren Viruskapsiden (VLP – Virus Like Particles). Diese enthalten keine HPV-DNA und sind daher nicht onkogen oder infektiös [17].

2.2.1 Gardasil®

Gardasil® ist ein tetravalenter Impfstoff zur Prophylaxe von Infektionen mit HPV 6, 11, 16 und 18.

Am 20. September 2006 erfolgte die europäische Zulassung durch die EMA (European Medicines Agency).

Das L1-Protein (im Impfstoff enthaltenes Antigen) wurde mittels rekombinanter DNA-Technologie in Hefezellen hergestellt und ist an ein Aluminium-Adjuvans adsorbiert [26, 27].

Im Rahmen klinischer randomisierter Studien für Gardasil® wurde eine 98%-ige Wirksamkeit bei HPV 6, 11, 16 und 18-negativen Probanden hinsichtlich von HPV 6-, 11-, 16- und 18-assoziierten Genitalwarzen, vulvären bzw. vaginalen intraepithelialen Neoplasien Grad 2/3 (VIN 2/3, VAIN 2/3), zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN 2/3) und dem Adenocarcinoma in situ (AIS) beschrieben [17].

2.2.2 Cervarix®

Beim zweiten in Deutschland zugelassenen Impfstoff (Cervarix®) handelt es sich um einen bivalenten Impfstoff gegen die HPV-Typen 16 und 18.

Am 20. September 2007 hat die EMA Cervarix® die Zulassung erteilt.

Das L1-Protein wurde mittels rekombinanter DNA-Technologie in Insektenzellen hergestellt und ist an wasserhaltiges Aluminiumhydroxid adsorbiert und mit AS04 adjuvantiert [26, 28].

Eine randomisierte klinische Studie zeigte eine 91,6%ige Wirksamkeit gegen inzidente Infektionen und eine 100%ige Wirksamkeit gegen persistente Infektionen mit HPV 16/18 bzw. eine 90,4%ige Wirksamkeit gegen HPV 16 und 18 assoziierte CIN 2/3 [17, 26].

3. HPV-Prävalenz

Daten zur HPV-Prävalenz bei Frauen unter 30 Jahren in Deutschland liegen nur aus einzelnen Erhebungen vor. Repräsentative Daten fehlen. Prävalenzdaten europäischer Nachbarländer ermöglichen nur ein unsicheres Abschätzen der Situation in Deutschland.

3.1 HPV-Prävalenz in Deutschland

Von Mitte September 1995 bis Ende Mai 1996 wurden insgesamt 5.022 Frauen im Alter von 20 bis 40 Jahren von 83 niedergelassenen Gynäkologen in Berlin für eine Studie rekrutiert [9]. Die teilnehmenden Frauen hatten ihren Frauenarzt zur routinemäßigen Krebsfrüherkennungsuntersuchung und zur Kontrolluntersuchung bei Kontrazeptiva-Einnahme aufgesucht. Das Durchschnittsalter betrug 29,9 Jahre.

In der gesamten Studienpopulation betrug die HPV-Prävalenz 19,7% für alle HPV-Typen zusammengenommen. Die Prävalenz für den high-risk-Typ HPV 16 lag bei 5,2%.

Es wurde in dieser Untersuchung festgestellt, dass Frauen im Alter von 20 bis 29 Jahren die höchste Prävalenz für eine HPV-Infektion haben. Das größte Risiko einer Infektion mit HPV 16 haben der Studie zufolge die Frauen im Alter von 25 bis 29 Jahren.

Im Anschluss an die Erhebung der Daten innerhalb dieser Berliner Studienpopulation wurde eine Hochrechnung der Prävalenz für HPV für die gesamte Bundesrepublik Deutschland vorgenommen. Diese betrug demnach 18,5% für alle HPV-Typen und 4,7% für HPV 16.

Neben der HPV-Untersuchung waren Erhebungen zur Prävalenz und zu Risikofaktoren einer Chlamydieninfektion wesentlicher Gegenstand dieser Studie.

Bei 8.083 Frauen aus Tübingen und Hannover sowie deren näheren Umgebung [29] wurde von Dezember 1998 bis Dezember 2000 im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung (zytologischer Abstrich) eine zweite Materialprobe von der Zervix gewonnen und auf 13 hr-HPV-DNA getestet. Die Testungen erfolgten zum einen mit dem Hybrid Capture II (HC2)-Test, zum anderen mittels PCR-Methode.

Das Durchschnittsalter der teilnehmenden Frauen betrug 42,7 Jahre, 94,6% waren zwischen 30 und 60 Jahren alt.

Die Prävalenz für hr-HPV betrug bei allen Teilnehmerinnen mit einem validen HC2-Testergebnis 6,4% (n=521).

In einer neueren deutschlandweiten Studie [30] (durchgeführt zwischen Februar 2007 und August 2008) wurden 1.692 Frauen und Mädchen im Alter von 10 bis 30 Jahren, die einen Vorstellungstermin beim Frauenarzt hatten, auf das Vorliegen einer HPV-Infektion untersucht. Insgesamt 79 gynäkologische Praxen in ganz Deutschland nahmen an der Studie teil. Das mittlere Alter der in die Studie eingeschlossenen Frauen und Mädchen betrug 21,5 Jahre (SD \pm 4,6). Keine der Teilnehmerinnen war älter als 30 Jahre. Es wurden im Vorfeld 5 Altersgruppen festgelegt (10-16; 17-19; 20-22; 23-26 und 27-30 Jahre). Neben der Analyse der altersspezifischen Verteilung von 24 HPV-Typen (13 hr-HPV, 6 lr-HPV und 5 möglicherweise hr-HPV) und Bestimmung der

Prävalenz wurden zusätzlich der Einfluss von Risikofaktoren (z.B. Schwangerschaft, Rauchverhalten, Einnahme von Kontrazeptiva, Impfung gegen HPV, Krankheitsgeschichte, Anzahl der Sexualpartner) auf die HPV-Prävalenz untersucht.

In dieser Studie waren 22,3% aller Frauen HPV-positiv im HC2-Test, Frauen im Alter von 20 bis 22 Jahren hatten mit 28,3% die höchste Gesamt-HPV-Prävalenz.

Auch bei der gesonderten Bestimmung von Ir-HPV und hr-HPV war die Altersgruppe 20-22 Jahre (hr: 15,3%; Ir: 4,2%; hr und Ir: 8,8%) neben der Gruppe 23-26 Jahre (hr: 17,4%; Ir: 4,0%; hr und Ir: 4,6%) am häufigsten betroffen.

Der vorherrschende HPV-Typ mit 23,9% bei allen Studienteilnehmerinnen war der hr-HPV-Typ 16, gefolgt von Ir-HPV 42 (19,1%) und hr-HPV 51 (16,7%).

Während die Berliner [9] und die deutschlandweite Studie [30] zum Ziel hatten, die Prävalenz einer HPV-Infektion zu bestimmen und Daten zum Sexual- und Risikoverhalten zu erheben und damit vergleichbar sind, lag der Schwerpunkt der Hannover/Tübingen-Studie [29] im Vergleich von HPV-Bestimmung mit dem herkömmlichen Zellabstrich bezüglich Sensitivität, Spezifität und der Bestimmung des positiven bzw. negativen Vorhersagewertes für zervikale Dysplasien (\geq CIN2).

Eine Zusammenfassung der drei Studien zeigt nachfolgende Tabelle 1.

Studie	N	Alter	Zeit	Studienziel	Test	HPV gesamt	lr-HPV	hr-HPV	HPV 16	lr/hr-HPV
Berlin [9]	5.022 in 83 Praxen	20 – 40 Ø 29,9	09/1995 bis 05/1996	Prävalenz von HPV- und Chlamydien- Infektionen	Endozervikalabstrich mit Baumwolltupfer durch Gynäkologen PCR Fragebogen zum Sexualverhalten und Sozialanamnese	19,7% Anzahl Sexualpartner letzte 5 Jahre: • 0: 1,54% • 1: 11,55% • 2: 23,51% • 3-5: 30,42% • ≥6: 39,24%	n.g.	n.g.	5,2%	n.g.
Tübingen/ Hannover [29]	8.083 in 28 Praxen	30 – 60 Ø 42,7	12/1998 bis 12/2000	HPV-Nachweis in der Krebsvorsorge bei über 29-jähr. Frauen Sensitivität, Spezifität, pos. und neg. Vorhersagewert für CIN2 und höher	Digene [®] Cervical Sampler Device durch Gynäkologen HC2/PCR (13 hr-HPV Typen)	n.g.	n.g.	6,4%	n.g.	n.g.
Deutschland [30]	1.692 in 77 Praxen	10 – 30 Ø 21,5 5 Gruppen: • ≤ 16: 17,3% • 17 ≤ 19: 20,7% • 20 ≤ 22: 20,9% • 23 ≤ 26: 20,7% • 27 ≤ 30: 20,4%	02/2007 bis 08/2008	Altersspezifische Prävalenz einer HPV- Infektion und Erhebung von Risikofaktoren für diese Infektion	Digene [®] Cervical Sampler Device durch Gynäkologen HC2/PCR/PapilloCheck [®] (13 hr-HPV; 6 lr-HPV und 5 mögl. hr-HPV Typen) Fragebogen zum Sexualverhalten sowie zur allgemeinen und Sozialanamnese	22,3% 5 Gruppen: 11,6% 23,4% 28,3% 26,0% 20,3%	3,2% 2,4% 3,1% 4,2% 4,0% 2,0%	14,1 7,2% 14,9 15,3 17,4 14,8	n.g.	5,0% 2,1% 5,4% 8,8% 4,6% 3,2%

Tabelle 1: Übersicht der zitierten deutschen HPV-Studien

3.2 HPV-Prävalenz in europäischen Nachbarstaaten

Im Rahmen einer Studie [4] wurden von Oktober 2004 bis Juni 2005 im Großraum Kopenhagen 11.617 Proben, gewonnen durch Zervixabstrich, auf HPV-DNA getestet. Bei insgesamt 3.069 Frauen (26,4%) wurde ein positiver HPV- (I_r und/oder h_r) Nachweis erbracht. Dabei wiesen 18,2% eine alleinige Infektion mit high-risk-Typen auf.

Die Altersgruppe 20 bis 24 Jahre hatte die höchste HPV-Prävalenz mit insgesamt 50,2% (I_r und/oder h_r-HPV). Frauen im Alter von 15 – 19 waren zu 40% mit Hochrisiko-Typen infiziert. Die höchste Infektionsrate mit h_r-HPV wiederum hatten die Frauen von 20 bis 24 Jahren (44,7%).

Die höchste Prävalenz der I_r-Infektionen mit 27,2% konnte in der Altersgruppe der 15 bis 19-jährigen nachgewiesen werden.

Auch bezogen auf die Infektion mit HPV 16 und/oder 18 wurden die höchsten Prävalenzen in diesen beiden Altersgruppen gemessen: 13,6% (15-19 Jahre) sowie 18,5% bei den 20-24-jährigen Frauen.

9.297 Zervixabstriche aus dem Oktober 2006 von Frauen in Flandern (Nord-Belgien) [31] wurden auf HPV-DNA in Korrelation zum zytologischen Abstrichergebnis untersucht. Das Durchschnittsalter betrug 42 Jahre, 83% der Frauen waren zwischen 25 und 64 Jahre alt. High-risk-HPV-Infektionen wurden in insgesamt 15,2% der untersuchten Proben nachgewiesen. Die Prävalenz für h_r-HPV war am größten in der Gruppe von Frauen im Alter von 20 bis 24 Jahren (29%). Der häufigste nachgewiesene h_r-Typ in der gesamten Studienpopulation war HPV 16 (3,7%).

Im August 2009 haben De Vuyst H und Mitarbeiter [18] europäische Studien zur HPV-Prävalenz im Rahmen einer Metaanalyse ausgewertet. 18 Untersuchungen aus 14 West- und Nordeuropäischen Ländern wurden analysiert. Obwohl die Studien teilweise nur bedingt vergleichbar waren und auch die Ergebnisse große Unterschiede aufwiesen, war allen eines gemeinsam: In allen Studien konnte gezeigt werden, dass die höchste Prävalenz für high-risk-HPV-Infektionen ihre Gipfel vor dem 25. bzw. 30. Lebensjahr (je nach Populationsalter der Studie) hatten.

Besonders hohe Prävalenzen von 20 bis 24 Jahre alten Frauen wiesen Dänemark (45%), das Vereinigte Königreich (29%) und Belgien (29%) auf.

4. Abnahmemethoden zur HPV-Untersuchung

Material zur Bestimmung von HPV-Infektionen und Zellveränderungen an der Zervix wird in der Regel von medizinischem Personal (in Deutschland von Frauenärzten) mit Bürste und/oder Spatel entnommen.

Seit 1971 haben Frauen in Deutschland ab dem 20. Lebensjahr die Möglichkeit, einmal jährlich einen zytologischen Abstrich zur Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses zu Lasten der gesetzlichen Krankenkasse in Anspruch zu nehmen (SGB V, § 25, Abs. 2). Die Früherkennung schließt einen HPV-Test derzeit nicht mit ein.

Im Gegensatz zu anderen Ländern (Finnland, Schweden, Großbritannien) werden die Frauen nicht systematisch zur Vorsorgeuntersuchung eingeladen. Die publizierten Daten zur Teilnehmerate in Deutschland schwanken zwischen 36,5% (RKI Bundesgesundheitsurvey 1997, jährliche Teilnehmerate, Zit: Kahl H, Hölling H, Kamtsiuris P 1999) und 80% (Schenck, v. Karsa 2001, 3-jährige Teilnehmerate)[32]. Daraufhin wurde das Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland 2006 mit der Durchführung einer versichertenbezogenen Untersuchung zur Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002, 2003 und 2004 auf der Basis von Abrechnungsdaten beauftragt. Demnach betragen die Teilnahmequoten (dreimalige Teilnahme in den untersuchten 3 Jahren) in den jeweiligen Altersgruppen unter 65 Jahren zwischen 24,9 % (60- bis unter 65-Jährige) und 27,6 % (25- bis unter 30-Jährige) [33].

Obwohl seit Einführung des zytologischen Abstriches 1971 die Inzidenz des Zervixkarzinoms um 60% zurückgegangen ist [8], weist Deutschland neben Dänemark und Norwegen immer noch eine der höchsten Inzidenzen in Europa auf [34].

Nach Coleman et al. macht nur eine konstante Teilnehmerate von mindestens 80% ein Screeningprogramm wirklich effektiv [35].

Neben einer Verbesserung der Teilnehmerate erfordert auch das Qualitätsmanagement bei der Auswertung und Interpretation nicht eindeutiger Befunde dauerhafte Überwachung, Anpassung und Verbesserung, um somit die Anzahl von Fehldiagnosen (sowohl falschnegative als auch positive Befunde mit möglichen nachfolgenden Übertherapien (Konisationen)) zu senken.

Bereits 2003 berichtete Raffle nach einer Auswertung der vorliegenden Daten des „Cervical Screening Programme“ in Bristol und anschließender Modellrechnung, dass 80% der Frauen, bei denen hochgradige Zellveränderungen diagnostiziert wurden, niemals ein Zervixkarzinom entwickeln würden, diese aber nach den geltenden Leitlinien behandelt und somit übertherapiert werden. [36]

Erwähnenswert in diesem Zusammenhang ist die geringe Sensitivität des zytologischen Abstriches von nur 50% [34].

4.1 Selbstabnahmeverfahren

Im Rahmen von Studien wurden unterschiedliche Methoden der Selbstabnahme angewandt und analysiert.

Als zuverlässige Möglichkeit der Selbstabnahme im häuslichen Umfeld erwies sich eine vaginale Spülung [37, 38].

In der PROHTECT Studie [38] („Protection by Offering HPV Testing on self-sampled Cervicovaginal specimens Trial“) wurden zwischen Dezember 2006 und April 2007 27.792 niederländischen Frauen im Alter von 30 bis 60 Jahren, welche zuvor einer zweimaligen Einladung zur Vorsorgeuntersuchung nicht gefolgt waren, ein Selbstabnahme-Set auf dem Postweg zugeschickt.

Insgesamt 7.404 der angeschriebenen Frauen schickten die selbstgewonnene Spülflüssigkeit zurück. Bei 7.384 (99,8%) Teilnehmerinnen konnte ein validiertes HPV-Testergebnis ermittelt werden. Hr-HPV positiv waren davon 10,3% (n=757) und negativ 89,7% (n=6.627).

Bei 99 HPV-positiven Selbsttesterinnen (1,3%) wurden in den folgenden Untersuchungen CIN II bzw. bei 76 (1,0%) CIN III Läsionen gefunden.

Die PROHTECT-Studie konnte zeigen, dass aus der vaginalen Spülflüssigkeit einer Selbstabnahme HPV sicher nachgewiesen werden kann. Mit anschließenden Untersuchungen bei HPV positiven Frauen konnten Läsionen der Zervix detektiert und schließlich auch therapiert bzw. weiter beobachtet werden.

Im Rahmen einer Dissertationsarbeit aus der Frauenklinik der Münchner Ludwig-Maximilian-Universität [39] wurde die Vergleichbarkeit des HPV-Nachweises durch gynäkologischen Abstrich versus Selbstabnahme mit Zytobrush-Bürste untersucht. Die Selbstabnahme erfolgt jedoch nicht zu Hause, sondern in den Ambulanzen zweier internistischer Kliniken nach schriftlicher Anweisung und Aufklärung.

Von 2000 bis 2001 führten 435 Frauen (Altersdurchschnitt: 45 Jahre) einen Bürsten-Selbstabstrich durch. 31% der Frauen waren hier hr-HPV-positiv. Nach Kontrollabstrich durch Gynäkologen wurde eine gute Übereinstimmung der beiden Testergebnisse hinsichtlich „hr-HPV-positiv“ erreicht ($\kappa=0,71$).

In Südafrika wurden im Jahre 2002 insgesamt 450 Frauen über 18 Jahren gebeten, neben einem Zervikalabstrich durch medizinisches Personal eine Selbstabnahme mittels Tampon (n=228) oder zweier vaginaler Abstrichtupfer (n=222) im ambulanten Klinikbereich durchzuführen [40]. Eine hohe Übereinstimmung im HPV-Nachweis zwischen den unterschiedlichen Methoden konnte ermittelt werden (87%, $\kappa=0,73$)

4.2 Akzeptanz der Selbstabnahme

Es liegen wenige Angaben über die Akzeptanz der Selbstabnahme-Verfahren vor.

Von Dezember 1998 bis März 2000 wurden 56 (Alter im Median: 35 Jahre) Frauen in den Niederlanden zur Selbstabnahme (vaginale Spülung) mittels eines Fragebogens befragt. 49 der 56 Frauen (88%) beurteilten die Selbstabnahme als „einfach“.

13 Teilnehmerinnen (23%) würden dem klassischen PAP-Abstrich beim Frauenarzt den Vorzug geben, wovon fünf die Selbstabnahme als nicht praktikabel bezeichneten. [41]

Im Rahmen der Nachbetrachtung der 2004 von Brink et al. durchgeführten Studie [37] wurden die Frauen nach Durchführung einer Selbstabnahme mittels vaginaler Lavage mit einem Fragebogen zur Akzeptanz befragt [42]. Im Ergebnis gaben 75% (n=68) der Frauen an, die Selbstabnahme dem gynäkologischen Abstrich vorzuziehen. 5% der Teilnehmerinnen gaben keiner der Methoden den Vorzug.

3.000 Frauen aus London, welche zuvor mindestens 2 Einladungen zur Krebsvorsorge ausgeschlagen hatten, wurden im Jahre 2009 in eine Studie [43] eingeschlossen. 1.500 Frauen wurden ein Selbstabnahme-Kit (digene[®] Cervical Sampler der Firma Quiagen[®] - Wattestäbchen) und ein Fragebogen zugeschickt. Den weiteren 1.500 Frauen schickte man ebenfalls einen Fragebogen und lud sie gleichzeitig nochmals zu einem zytologischen Abstrich ein. Die Responderrate war zwar niedrig, trotzdem zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen: Die Bereitschaft zur Teilnahme lag in der „Selbstabnahmegruppe“ bei 10,2% und in der Kontrollgruppe bei nur 4,5% ($P < 0.0001$).

5. Fragestellung und Zielsetzung

Die hier vorliegende Arbeit wurde in Auswertung einer Pilotstudie erstellt, welche einer ab 2010 durchzuführenden bundesweiten Erhebung vorangestellt wurde. Bei der bundesweiten Studie handelt es sich um eine repräsentative HPV-Prävalenzstudie bei jungen Frauen, wobei das zu untersuchende Material von den Studienteilnehmerinnen selbst mittels vaginaler Spülung gewonnen wird.

Folgende Fragen sind nach Auswertung der Pilotstudie zu beantworten:

- Sind die selbst gewonnenen Proben in der Qualität der Aussage mit vom Gynäkologen gewonnenen Abstrichen vergleichbar?
- Wie hoch ist die HPV-Prävalenz im vorliegenden Studienkollektiv?
- Wie sind die unterschiedlichen HPV-Genotypen in der Studienpopulation verteilt, insbesondere das Verhältnis zwischen hr- und lr-HPV?
- Welche Risikofaktoren beeinflussen in unserer Studienpopulation die HPV-Prävalenz?
- Wie hoch ist die Akzeptanz der Selbstabnahme bei den teilnehmenden Frauen?
- Könnte die Selbstabnahme mit vaginaler Spülung im Rahmen einer modifizierten Vorsorgestrategie zur Gebärmutterhalskrebsfrüherkennung eine Abnahme durch medizinisches Fachpersonal oder Ärzte ergänzen oder ersetzen?

Schließlich galt es, mit der Pilotstudie die Organisation und technische Durchführbarkeit der geplanten deutschlandweiten Erhebung zu testen und zu optimieren. Hierzu gehörten unter anderem die Analyse und Optimierung der Transportwege und –zeiten für Studienpakete und Proben und der Akzeptanz der Fragebögen.

Material und Methoden

Neben der Bestimmung der HPV-Prävalenz wollen wir Hinweise auf Einflüsse erhalten, die als Risikofaktoren für das Vorliegen von HPV-Infektionen gelten können. Zusätzlich wollen wir untersuchen, ob die Methode der Selbstabnahme in der Qualität der Ergebnisse und der Teilnehmer-Akzeptanz jener einer gynäkologischen Abnahme gleichwertig ist.

Zwei unterschiedliche Gruppen von Teilnehmerinnen wurden im Vorfeld angesprochen: Zum einen Frauen mit unauffälligen gynäkologischen Vorbefunden, zum anderen Frauen, bei denen bereits Dysplasien am Gebärmutterhals vordiagnostiziert worden waren. Frauen mit bekannten Dysplasien sind wahrscheinlicher HPV-positiv, so dass auf diese Art die Sensitivität der Selbstabnahme in unterschiedlichen Populationen („hohe“ und „durchschnittliche“ Prävalenz) überprüft werden sollte.

1. Probandinnen

1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Teilnehmerinnen wurden im Zeitraum von März 2009 bis Januar 2010 rekrutiert. Zum Zeitpunkt der Selbstabnahme sollten die Teilnehmerinnen zwischen 20 und 30 Jahren alt sein. Wir haben Frauen angesprochen, die zuvor einen Vorsorgeuntersuchungstermin in ihrer jeweiligen gynäkologischen Praxis oder der Dysplasie-Sprechstunde der Charité vereinbart hatten.

Schwangere waren von der Teilnahme ausgeschlossen. Eine Entbindung musste vor der Selbstabnahme mindestens 30 Tage zurückliegen. Während der Regelblutung sollte keine Selbstabnahme durchgeführt werden. Die Anwendung von vaginalen Cremes oder Zäpfchen sollte mindestens 2 Tage vor dem Test beendet oder unterbrochen werden.

Der Anreiz für die Frauen zur Teilnahme an der Studie war die Möglichkeit, kostenlos einen HPV-Test zu erhalten. Weitere Anreize zur Erhöhung der Teilnahmebereitschaft wurden nicht angeboten.

1.2 Studiengruppen

1.2.1 Dysplasie-Gruppe

Bei den Frauen dieser Studiengruppe waren in der Vorgeschichte bereits zytologische Veränderungen des Gebärmutterhalses diagnostiziert und/oder behandelt worden. Aus diesem Grund wurden sie in die Dysplasie-Sprechstunde der gynäkologischen Hochschulambulanz der Charité (Standorte Berlin-Steglitz und Berlin-Mitte) überwiesen.

1.2.2 Screening-Gruppe

Die Frauen dieser Studiengruppe hatten einen Routinetermin zur Vorsorgeuntersuchung bei ihrer Frauenärztin vereinbart. Es wurden Frauen aus drei gynäkologischen Praxen (Kiel-Kronshagen, Berlin-Tiergarten und Haldensleben) angesprochen. Die teilnehmenden Frauen waren bisher nicht wegen Dysplasien der Zervix in Behandlung.

1.3 Rekrutierung der Teilnehmerinnen

Sämtliche Frauen hatten bereits einen Termin in der jeweiligen Sprechstunde vereinbart. Zwei bis vier Wochen vor dem vereinbarten Termin erfolgte durch Mitarbeiter der Ambulanz/Praxis eine telefonische Anfrage, ob Interesse an der Studienteilnahme bestehe.

Nach telefonisch erklärtem Einverständnis wurden die Adressen der teilnehmenden Frauen schriftlich (Fax, E-Mail) an das Studien-Team im Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin übermittelt. In der Regel verschickten wir innerhalb von 3 Werktagen ein Studienpaket mit folgendem Inhalt:

- Patienteninformation

-
- Selbstabnahme-Set mit Gebrauchsanweisung
 - Einwilligungserklärung
 - Fragebogen
 - Probenbehälter für gewonnene Spülflüssigkeit
 - Postgeeignetes Verpackungsmaterial für den Probenbehälter (Vlies zur Ummantelung des Probenbehälters und festverschließbare Kunststoffhülle)
 - Frankierter Rückumschlag

Zuvor hatten wir jeder teilnehmenden Frau eine Chiffre (Identifikationsnummer) zugeordnet. Fragebogen, Einwilligungserklärung und der Probenbehälter wurden mit der entsprechenden Codierung gekennzeichnet.

2. Datenschutz

Die Studie wurde unter Beachtung der geltenden Datenschutzgesetze und in Absprache mit einer Mitarbeiterin des Bundesbeauftragten für den Datenschutz und die Informationsfreiheit geplant und durchgeführt. Ein positives Votum (siehe Anhang 1) der Ethik-Kommission der Charité lag vor (Antrags-Nummer: EA2/129/08).

Sämtliche Teilnehmerinnen wurden erst nach vorliegender Einwilligungserklärung in die Studie eingeschlossen. Die Adressen der Probandinnen, die der Adressübermittlung zugestimmt hatten, wurden ausschließlich per Fax oder E-Mail an die studienleitende Ärztin im RKI übermittelt. Die von den Frauen zurückgeschickten Proben und Fragebögen waren nur mit Chiffrenummer beschriftet. Eine Zuordnung zum Klarnamen war nur den für die Studie verantwortlichen Mitarbeitern des Robert Koch-Institutes Berlin möglich.

Die von den Frauenärzten entnommene Abstrichprobe wurden ebenfalls codiert. Eine Zuordnung zur Chiffrenummer oder dem Klarnamen der Teilnehmerin war den Mitarbeitern im Labor nicht möglich.

Die Klarnamen der Teilnehmerinnen und die Zuordnung zu den Codierungen werden zusammen mit den Original-Studienunterlagen und den Ergebnissen im Robert Koch-Institut in Papierform und elektronisch archiviert und 5 Jahre nach Abschluss der Studie vernichtet bzw. gelöscht.

3. Statistische Planung

3.1 Stichprobengrößen und Interrater-Reliabilität (κ)

Zum Zeitpunkt der Studienplanung 2008 lag die HPV-Prävalenz bei Frauen in Europa nach Literaturangaben bei 8 bis 15% [44, 45]. In der weiblichen Gesamtpopulation in Deutschland wurde eine Prävalenz aller HPV-Typen von ungefähr 6,3% angenommen [21]. Einer Berliner Studie (1997) zufolge lag die Gesamt-HPV-Prävalenz bei 20- bis 40-jährigen Frauen bei 19,7% [9], in einer Studie aus Hannover und Tübingen (2003) an über 30-jährigen Frauen die hr-HPV-Prävalenz bei 6,4% [29].

Die Prävalenz von hr-HPV-Typen wurde von uns in der Altersgruppe der 20 bis 30 jährigen Frauen in Deutschland daraufhin für die Screening-Gruppe („durchschnittliche“ Prävalenz) auf etwa 10% geschätzt.

Die Prävalenz bei den Teilnehmerinnen aus der Dysplasiesprechstunde der Charité, welche bereits wegen pathologischer Veränderungen an der Zervix behandelt wurden, schätzten wir höher, auf etwa 30% [21, 37].

Spätere Veröffentlichungen zeigten, dass die HPV-Prävalenz aller HPV-Typen bei jüngeren Frauen in Deutschland und Europa bei deutlich über 20% liegt [4, 30, 46].

Die Übereinstimmung der Ergebnisse beider Testverfahren (Selbstabnahme und zytologischer Abstrich beim Frauenarzt) wurde mit Hilfe der Interrater-Reliabilität (κ) überprüft [47, 48]. Eine gute Übereinstimmung nahmen wir bei $\kappa \geq 0,6$ an [49, 50].

3.1.1 Dysplasie-Gruppe

Bei einer Stichprobengröße von 50 Frauen aus der Dysplasiesprechstunde der Charité erwarteten wir 30% positive Proben in beiden Abnahmeverfahren, d.h. ca. 17 positive Tests.

Abstrich	Lavage		Total
	negativ	positiv	
negativ	31	2	33
positiv	3	14	17
Total	34	16	50

Tabelle 2: Stichprobengröße Dysplasiegruppe

Bei der o.g. Annahme gäbe es 3 positive Abstriche bei negativem Lavage-Ergebnis und andererseits 2 positive Lavagen bei gleichzeitig negativem Abstrich. Dies würde zu $\kappa = 0,77$ mit Standardfehler 0,14 und somit zu einer sehr guten Übereinstimmung führen.

3.1.2 Screening-Gruppe

Bei einer Stichprobengröße von 100 Teilnehmerinnen aus den gynäkologischen Vorsorgesprechstunden in Kiel, Berlin und Haldensleben erwarteten wir folgendes Szenario:

Abstrich	Lavage		Total
	negativ	positiv	
negativ	88	2	90
positiv	3	7	10
Total	91	9	100

Tabelle 3: Stichprobengröße Screening-Gruppe

Unter gleichen Annahmen an die abweichenden Ergebnisse erhielten wir hier ein κ von 0,71 mit einem Standardfehler 0,10. Dies entspricht ebenfalls einer sehr guten

Übereinstimmung. Die im Vergleich zur Dysplasie-Gruppe doppelt so hohe Stichprobengröße war aufgrund der deutlich geringeren Prävalenz erforderlich.

Bei einer Rücklaufquote von 75% mussten insgesamt mindestens 200 Frauen in den Pre-Test eingeschlossen werden (125 Screening-Gruppe, 75 Dysplasie-Gruppe).

4. Fragebogen

4.1 Persönlicher Teil

Im ersten Teil des Fragebogens (siehe Anhang 4) wurden demographische Daten wie Alter, Staatsangehörigkeit und Geburtsland erhoben. Zusätzlich fragten wir nach Bildung, Einkommen und beruflicher Stellung.

Weiterhin sollten Fragen zu Vorerkrankungen (allgemein und speziell am Gebärmutterhals), Medikamenteneinnahme, Nikotinkonsum und Sexualverhalten (Kohabitarche, Anzahl an Sexualpartnern, Verhütung) beantwortet werden. Schließlich wurden die Probandinnen auch nach durchgeführten Impfungen gegen HPV befragt.

4.2 Evaluations-Teil

Der zweite Teil des Fragebogens (siehe Anhang 5) diente der Evaluation der Selbstabnahme-Technik und des Verständnisses des Fragebogens.

Zusätzlich fragten wir die teilnehmenden Frauen, ob sie bei angenommener vergleichbarer Zuverlässigkeit der Methoden eine Selbstabnahme oder die Abstrichentnahme beim Frauenarzt bevorzugen würden.

5. Materialgewinnung

5.1. Das Selbstabnahme-Set

Das Utensil zur Selbstabnahme besteht aus Kunststoff und ähnelt in seiner Form einer abgerundeten Blasenspritze (Abb. 4).

Das Gerät ist steril verpackt und enthält 5 ml einer sterilen isotonen Kochsalzlösung. Hersteller ist die niederländische Firma Delphi Bioscience[®] (bis Januar 2010: Pantarhei[®] Devices). Eine CE-Zertifizierung lag vor.

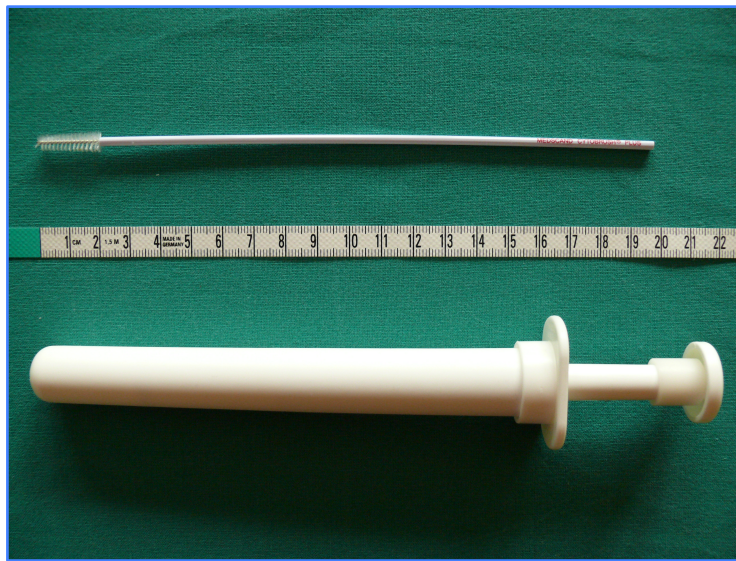


Abbildung 4: Delphi[®]-Screener und Cytobrush[®] plus Bürste

5.2. Die Selbstabnahme

Entsprechend der Anleitung (siehe Anhang 3) wurden die teilnehmenden Frauen gebeten, die Selbstabnahme zu Hause durchzuführen.

Die Selbstabnahme erfolgte mittels einer vaginalen Spülung. Die im Gerät enthaltene Kochsalzlösung umspült den Gebärmutterhals und die Spülflüssigkeit wird anschließend von dem Gerät wieder aufgefangen.

Nach Durchführung der Selbstabnahme füllten die Teilnehmerinnen die gewonnene Spülflüssigkeit von dem Selbstabnahme-Gerät in den Probenbehälter um.

Probenbehälter, unterschriebener Einwilligungsbogen und der ausgefüllte Fragebogen sollten möglichst innerhalb von 24 Stunden nach Abnahme der Spülprobe im frankierten Rückumschlag an das RKI zurück geschickt werden.

5.3 Gewinnung des Bürstenabstriches

Die teilnehmenden Frauen stellten sich zum vereinbarten Termin in der jeweiligen gynäkologischen Sprechstunde vor. Dort wurde im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung ein üblicher zytologischer Abstrich von der Portio uteri mit einem Spatel und vom Zervikalkanal mit einer Bürste entnommen.

In gleicher Sitzung erfolgte dann der zusätzliche Abstrich zur HPV-Untersuchung im Rahmen der Studie mit einer Cytobrush[®] plus-Bürste (CooperSurgical[®], Inc., U.S.A., Abb. 4).

Die beteiligten Frauenärzte gaben die Cytobrush[®] plus-Bürste ohne Zusätze (trocken) in ein Transportröhrchen und schickten dieses ans RKI.

Die Proben (Spülflüssigkeit der Selbstabnahme, trockene Bürste) wurden nach Eintreffen im RKI im Kühlschrank aufbewahrt und einmal pro Woche mit einem Kurierdienst in das kooperierende Labor für Gynäkologische Tumorummunologie der Klinik für Gynäkologie am Campus Benjamin Franklin (Leitung PD Dr. med. Andreas Kaufmann, E-Mail: andreas.kaufmann@charite.de) der Charité nach Berlin-Steglitz gebracht und dort aufgearbeitet und analysiert.

6. Aufarbeitung der Proben im Labor

6.1 Spülflüssigkeiten der Selbstabnahme

6.1.1 DNA Isolierung und Vervielfältigung mittels PCR

Nach Eingang der Abstriche und Lavagen im Labor wurden diese in phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) ausgewaschen und zentrifugiert. Das Zentrifugat selbst wurde für die DNA Isolation verwendet.

Die HPV-DNA-Nachweismethoden nach Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) Amplifikation besitzen eine hohe Sensitivität und Spezifität und werden erfolgreich in der Praxis eingesetzt [51, 52]. Ein Ringversuch 1998 bestätigte die Zuverlässigkeit der Methode [53].

Grundprinzip der PCR ist der Einsatz einer thermostabilen DNA-Polymerase zur Vervielfältigung eines kurzen, genau definierten Teils eines DNA-Stranges, in unserem Fall einer Region des HPV-Genoms, dem L1 "open reading frame". Neben der Polymerase sind auch sogenannte „Konsensusprimer“ bei der Amplifikation erforderlich. Primer sind Oligonukleotide, die sich an die zu vervielfältigende DNA-Sequenz (hier: L1 ORF) anlagern und den Startpunkt für die DNA-Polymerase markieren.

Für den HPV-Nachweis mittels PCR werden vorwiegend zwei Primer-Systeme eingesetzt:

- MY09-MY11 Primer, zuerst beschrieben 1989 von Manos et al.[54]
- General Primer GP5/GP6, 1990 zuerst beschrieben von Snijders et al. [55] und modifiziert 1997 (GP5+/GP6+) [52, 56]

Das für die Analyse der vorliegenden Proben verwendete Primersystem GP5+/6+ (GP6+ biotinyliert) stammt von der Firma Eurofins[®] MWG GmbH (Ebersberg bei München).

Eine PCR besteht aus mehreren Zyklen, welche in einem Thermocycler durchgeführt werden. Jeder Zyklus wiederum besteht aus 3 immer wiederkehrenden Arbeitsschritten:

1. Denaturierung oder Schmelzen der DNA (94°C)
2. Primerhybridisierung (primer annealing) (38°C)
3. Elongation (Polymerisation, Verlängerung, Amplifikation) (71°C)

Die PCR wurde bei jeder Probe zweimal unabhängig voneinander durchgeführt.

6.1.2 HPV Genotypisierung

Die HPV Genotypisierung erfolgte mittels Luminex[®] - xMAP-Technologie.

Die auf Schmitt et al. [57] zurückgehende xMAP (Multi-Analyt-Profilung) - Technologie basiert auf mikroskopisch kleinen Polystyrolkugeln (5,6 µm), sogenannten Beads, welche mit roten und infraroten Farbstoffen (Fluorophoren) gefärbt sind. Die so angefärbten Kugeln sind mit den jeweils unterschiedlichen Gensonden (kleine, für bestimmte HPV-Typen spezifische DNA-Abschnitte) zum Nachweis der HPV-Genotypen gekoppelt.

Das zuvor mittels PCR-Amplifikation gewonnene DNA-Material unserer Proben wurde mit den präparierten Beads vermischt. Identische DNA-Sequenzen des PCR-Produkts und der auf den Gensonden gekoppelten Beads lagern sich aneinander an (Hybridisierung).

Aufgrund des spezifischen fluoreszenten Farbcodes sind so bis zu 100 verschiedene Populationen zuverlässig voneinander unterscheidbar. Unsere Proben wurden auf insgesamt 26 verschiedene HPV-Genotypen untersucht:

- **hr-HPV:** 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68
- **hr-Status nicht sicher:** 26, 53, 66, 70, 73, 82
- **Ir-HPV:** 6, 11, 42, 43, 54, 57, 72

Die Signal-Quantifizierung erfolgte anschließend mittels Laser, ähnlich der Funktionsweise eines Durchflusszytometers.

6.2 Bürstenabstrich

Die Cytobrush-Bürsten wurden zunächst mit PBS ausgewaschen und die dadurch gewonnene Lösung zentrifugiert. Mit dem Zentrifugat wurde genauso wie beim Selbstabnahmematerial verfahren, d.h. PCR mit dem GP5+/6+ Primer (zweimal unabhängig voneinander) und HPV-Genotypisierung mit Luminex®.

6.3 Vorgehen bei HPV-negativen Befunden

Um falsch negative Ergebnisse zu erkennen, wurden die Proben, bei denen weder Ir-HPV-DNA noch hr-HPV-DNA nachgewiesen werden konnte, mittels PCR auf humane

zelluläre DNA (Beta-Globin) untersucht. Bei einem ebenfalls negativen Ergebnis in der Beta-Globin Kontroll-PCR wäre ein negatives Ergebnis der HPV-PCR als nicht sicher zu bewerten.

7. Datenerfassung

7.1 Fragebogen

Nach Posteingang im RKI wurden die Angaben aus den Fragebögen zweimal unabhängig voneinander von mir und einer Mitarbeiterin des RKI in das Datenerfassungsprogramm EpiData[®] Vers. 3.1 der dänischen Firma EpiData[®] Association eingegeben.

7.2 Laborergebnisse

Die im Labor aus Spülflüssigkeit und Bürstenabstrich gewonnenen Ergebnisse wurden per E-Mail an das RKI übermittelt. Die Erfassung erfolgte ebenfalls doppelt im Datenerfassungsprogramm EpiData[®] Vers. 3.1 .

8. Statistische Methoden

Nach Zusammenführen der Doppelteingaben und Kontrolle/Korrektur der Fehlermeldungen erfolgten die statistischen Auswertungen und Analysen mit dem Statistikprogramm Stata[®] Vers. 11.0 der U.S. amerikanischen Firma SataCorp[®] LP. Im Weiteren wurde der Einfluss der unabhängigen Variablen auf die gebildete abhängige Variable „HPV-positiv“ untersucht.

8.1. Die abhängige Variable

Die abhängige Variable „HPV-positiv“ beschreibt die Ergebnisse der HPV-Testung der eingegangenen Proben. Dabei haben wir sowohl den einzelnen Nachweis eines HPV-Genotypen als auch den multiplen Nachweis mehrerer HPV-Typen als „HPV-positiv“ bewertet. Wenn nur in einer der beiden Proben (Lavage oder Abstrich) HPV nachgewiesen wurde, haben wir die Teilnehmerin als „HPV-positiv“ bewertet. Auf Grund der dichotomen Ausprägung kann die Variable „HPV-positiv“ die abhängige Variable in der binär-logistischen Regression einnehmen.

8.2 Die unabhängigen Variablen

Im nächsten Schritt wurden unabhängige Variablen definiert. Diese sollten Faktoren sein, welche Einfluss auf den HPV-Status haben können und deshalb als Risikofaktoren gelten können. Jede Variable wurde mittels einer Kreuztabelle und dem Chi-Quadrat-Test mit der zuvor festgelegten abhängigen Variable „HPV-positiv“ auf Signifikanz hin überprüft.

Der Chi-Quadrat-Test diente dabei der Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen den zwei Merkmalen und kam in dieser Analyse zur Anwendung, da die Stichprobe des hier zugrunde liegenden Datensatzes als nicht normalverteilt angenommen werden konnte und der T-Test deshalb von vornherein ausschied. [58, 59].

Für alle Tests wurde das Signifikanzniveau $\alpha = 0,05$ festgelegt. Nach der Signifikanzprüfung aller potenziellen Determinanten ergaben sich die nachfolgenden unabhängigen Variablen:

- Alter
- Rauchen
- Anzahl Sexualpartner(innen)
- Bildungsabschluss Abitur
- Hormonelle Kontrazeption

8.3 Univariate (deskriptive) Analyse

In der deskriptiven Analyse wurde zunächst untersucht, wie die befragte Population im Hinblick auf verschiedene Faktoren strukturiert ist [58, 59]. Für die hier vorliegende Fragestellung wurden relevante Angaben nach Häufigkeiten ausgezählt. Hierzu gehören unter anderem das Alter der befragten Frauen, Schulbildung und das Ergebnis der HPV-Untersuchung.

8.4 Bivariate Analyse

Mit Hilfe der bivariaten Analysen wurden mögliche Zusammenhänge zwischen der abhängigen Variable „HPV-positiv“ und jeweils einer unabhängigen Variable untersucht, und auf das Vorliegen von Signifikanz hin überprüft [58, 59]. Der Chi-Quadrat-Test diente zur Signifikanztestung der Ergebnisse. Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt.

8.5 Multivariate Analyse

Als multivariates Analyseverfahren wurde die logistische Regression angewandt, um eine mögliche Assoziation zwischen unabhängigen Variablen (z.B. Rauchen, Anzahl der Sexualpartner(innen)) und der abhängigen Variable „HPV-positiv“ herzustellen. Im Zuge dessen wurde ein Konfidenzintervall von 95% festgelegt.

In Bezug auf die in der Literatur diskutierten unterschiedlichen und zahlreichen Risikofaktoren, die sich effektmodifizierend auf das Vorliegen eines positiven HPV-Status auswirken können, scheint dieses Verfahren als geeignet.

In das Regressionsmodell wurden nur jene Risikofaktoren aufgenommen, welche sich aufgrund der Signifikanzprüfung und anhand ihrer Aussagekraft weiterhin als geeignet erwiesen hatten. Hierzu gehören die Variablen: „Rauchen“ und „Anzahl der Sexualpartner(innen)“.

9. Übermittlung der Testergebnisse an die teilnehmenden Frauen

Nach zweimaliger Untersuchung der Proben, Übermittlung der Ergebnisse an das RKI und entsprechender Zuordnung (Chiffre - Klarname) wurden die Resultate den jeweiligen Frauen schriftlich per Post (siehe Anhang 7 und 8) und Ihren behandelnden Frauenärztinnen per E-Mail mitgeteilt.

Unabhängig vom HPV-Ergebnis erhielten alle Frauen im Antwortschreiben weitere Informationen zu HPV-Infektionen, verbunden mit dem Hinweis, die Möglichkeit der jährlichen Vorsorgeuntersuchung bei Ihren Frauenärzten wahrzunehmen.

10. Non-Responder-Analyse

Im Rahmen der Datenerhebung wurden die Non-Responder erfasst, die trotz vorheriger telefonischer Zusage nicht auf die Zusendung des Studienpaketes reagierten oder den vereinbarten Termin beim Frauenarzt nicht wahrnahmen.

Diese Frauen wurden im Mai 2010 nach den Gründen für die Nicht-Teilnahme befragt. Sie erhielten dazu ein Anschreiben mit der Bitte, einen beigelegten Fragebogen (siehe Anhang 6) auszufüllen und im frankierten Rückumschlag zurückzusenden.

Die Antworten wurden nach Erhalt des ausgefüllten Non-Responder-Fragebogens ebenfalls in EpiData® Vers. 3.1 erfasst und mittels Stata® Vers. 11.0 ausgewertet.

Wie viele Frauen insgesamt telefonisch angesprochen wurden und bereits im Vorfeld keine Zusage zur Studienteilnahme gaben, wurde nicht erfasst.

Im folgenden Kapitel wird auf die Ergebnisse, welche sich aus den zuvor beschriebenen Methoden ergeben haben, detailliert eingegangen.

Ergebnisse

1. Deskription der Studienpopulation

1.1 Anzahl der teilnehmenden Frauen

Insgesamt 237 Frauen wurden telefonisch von März 2009 bis Januar 2010 für die Teilnahme am Pretest gewonnen. Davon kamen 167 Teilnehmerinnen aus den gynäkologischen Vorsorgesprechstunden in Kiel-Kronshagen, Berlin-Tiergarten und Haldensleben, sie wurden der Screening-Gruppe zugeordnet.

66 Frauen mit bekannten Pathologien der Zervix aus der Dysplasiesprechstunde der Charité und 4 weitere Teilnehmerinnen aus einer vergleichbaren Sprechstunde in Haldensleben konnten in der Dysplasie-Gruppe zusammengefasst werden.

1.2 Teilnahmequote und Rücklauf

Die rekrutierten Frauen (n=237) erhielten auf dem Postweg ein Selbstabnahme-Set und einen Fragebogen. 184 Frauen (77,6%) schickten den ausgefüllten Fragebogen an das RKI zurück.

Bei zwei der 184 teilnehmenden Frauen fehlte die Spülprobe. Von 17 weiteren Frauen, welche zwar die Selbstabnahme durchgeführt hatten, stellten sich 14 ohne Angabe von Gründen nicht in der jeweiligen gynäkologischen Sprechstunde zum zytologischen Abstrich vor. Bei einer Teilnehmerin war der Abstrich wegen der Regelblutung am Untersuchungstag nicht möglich, einmal ging die Abstrichbürste auf dem Postweg verloren. Bei einer Probandin wurde der Abstrich zwar durchgeführt, jedoch war dabei nicht genügend Material für eine Auswertung gewonnen worden.

Von 165 Teilnehmerinnen (69,6%) lagen schließlich sowohl Fragebogen als auch beide Proben (Selbstabnahme und Bürstenabstrich) vor. Davon entfielen 55 auf die Dysplasie-Gruppe und 110 auf die Screening-Gruppe.

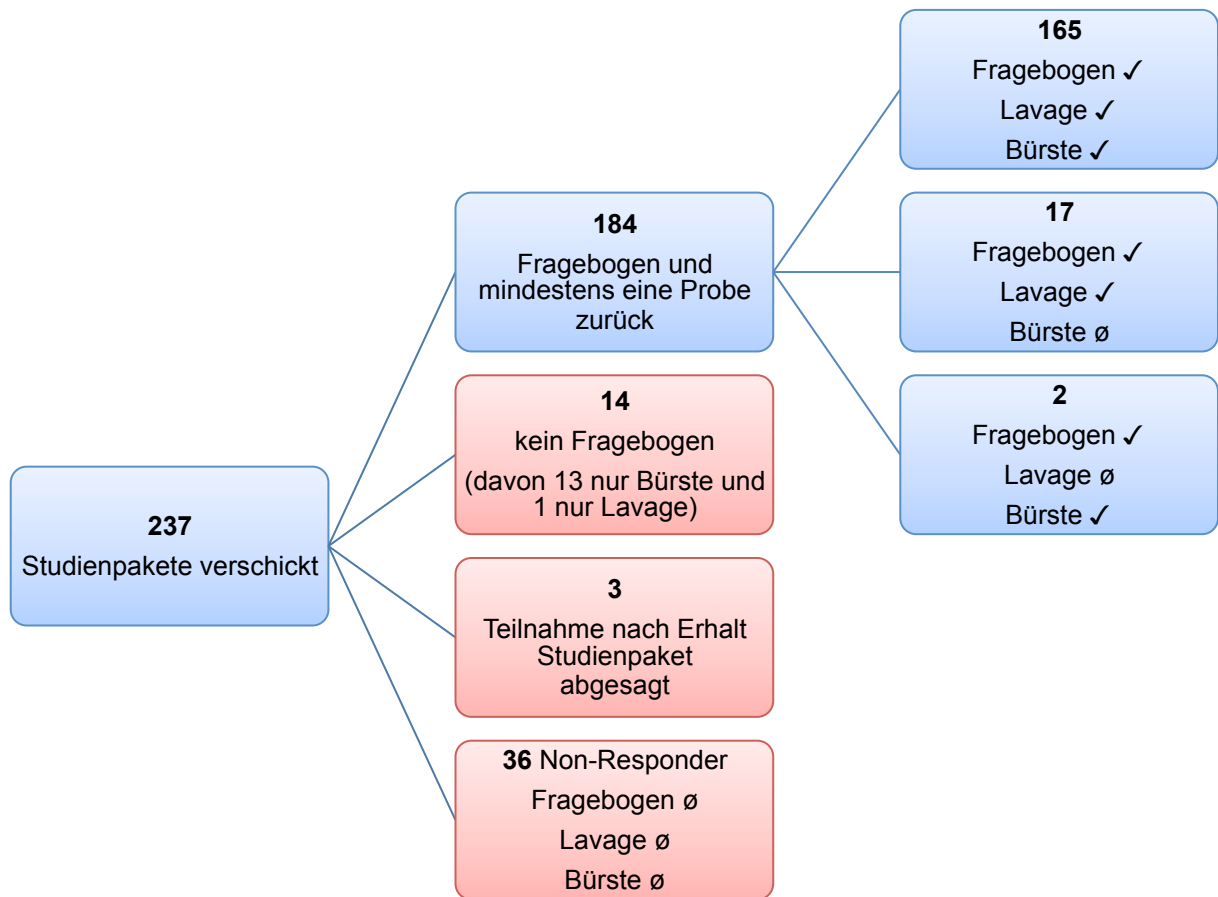


Abbildung 5: Teilnehmer-Verteilung

1.3 Alter

Der Altersmedian der Teilnehmerinnen mit ausgefülltem Fragebogen liegt bei 25,6 Jahren, davon in der Dysplasie-Gruppe bei 26,8 und in der Screening-Gruppe bei 25,3 Jahren.

1.4 Herkunft

Die überwiegende Zahl der 184 Teilnehmerinnen war in Deutschland geboren und besitzt auch die deutsche Staatsangehörigkeit (n=174 (94,6%)).

1.5 Schulabschluss

Die Probandinnen wurden nach ihrem höchsten Schulabschluss befragt. Mehr als die Hälfte aller Befragten hatten Abitur (51,6%). Dabei gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Screening-Gruppe: 51,6%, Dysplasie-Gruppe 51,7%; p χ^2 : 0.99). Auch bei den anderen angegebenen Abschlüssen wurden nahezu identische Angaben gemacht.

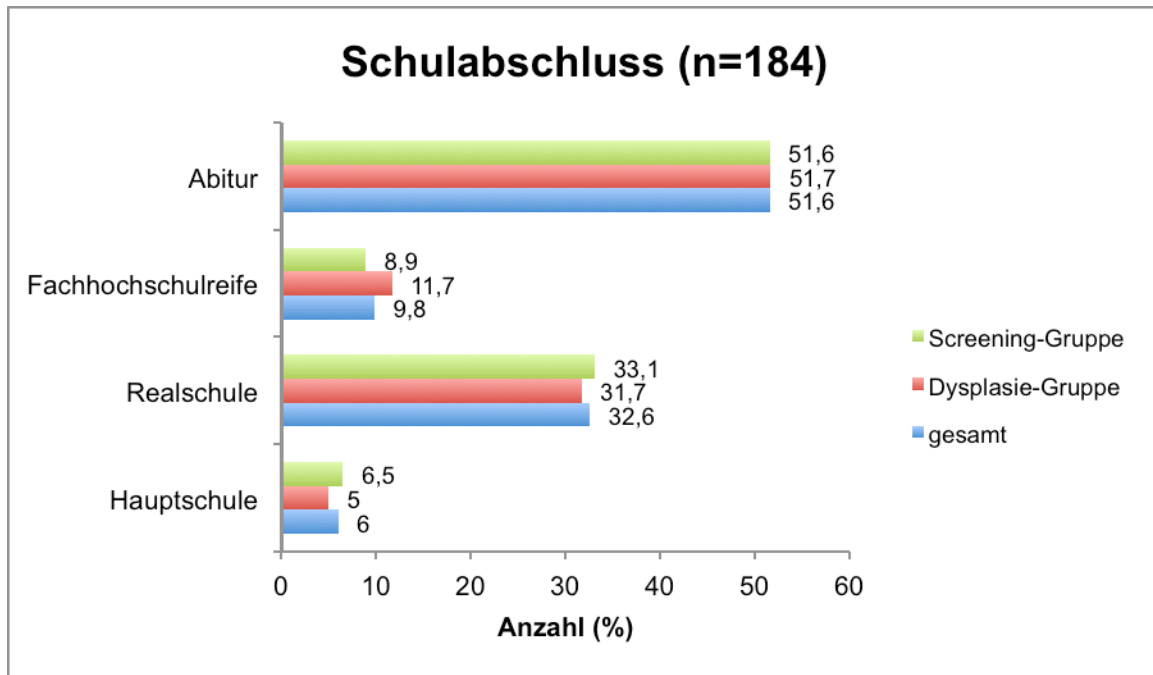


Abbildung 6: Schulabschluss

1.6 Nettoeinkommen und Berufsausbildung

Angaben zum monatlichen Nettoeinkommen (siehe Abb.7) liegen von 176 (95,7%) der 184 Frauen vor. Dabei gaben mehr Frauen in der Screening-Gruppe an, weniger als 1.000 EUR netto monatlich zur Verfügung zu haben (Dysplasie-Gruppe: 23,3%, Screening-Gruppe: 37,1%; p χ^2 = 0,062:). Befragt zur Berufsausbildung gaben 30 von 184 (16,3%) der Befragten an, Studentin oder Auszubildende zu sein (Dysplasie-Gruppe: 10%, Screening-Gruppe 19,4%, p χ^2 = 0,107).

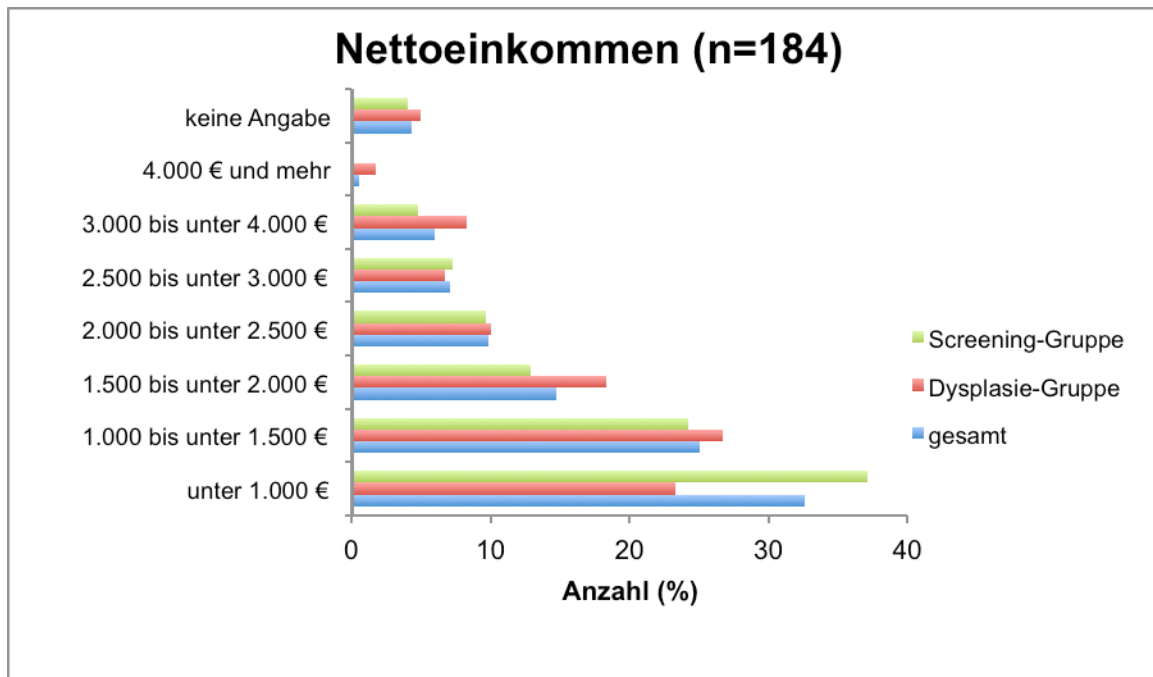


Abbildung 7: Monatliches Nettoeinkommen

1.7. HPV-assoziierte Vorgeschichte: Genitalwarzen

161 von 184 (87,5 %) Frauen gaben an, noch niemals wegen Genitalwarzen behandelt worden zu sein. 17 (9,2%) wurden sicher diesbezüglich behandelt. Während in der Screening-Gruppe 114 Frauen (91,9%) niemals an Feigwarzen behandelt wurden, konnten dies in der Dysplasie-Gruppe nur 78,3% (p: 0,002) angeben. Damit ist der Unterschied zwischen beiden Gruppen signifikant.

1.8 Impfstatus (HPV-Impfung)

Insgesamt 22 von 184 Frauen (12%) gaben an, eine Impfung gegen HPV erhalten zu haben. 79,9% (n=147) waren zum Zeitpunkt der Befragung nicht mit einem der beiden Impfstoffe geimpft. 15 Befragte (8,1%) konnten hierzu keine Angaben machen.

In der Dysplasie-Gruppe (n=60) waren 8 Frauen (13,3%), in der Screening-Gruppe (n=124) 14 Frauen (11,3%) geimpft.

Insgesamt wurde der tetravalente Impfstoff Gardasil® 20 mal verabreicht, der zweite zur Verfügung stehende Impfstoff Cervarix® wurde zweimal verabreicht.

Zum Befragungszeitpunkt waren insgesamt 18 Frauen dreimal geimpft, zwei Frauen hatten nur zwei Injektionen erhalten, je eine Teilnehmerin war einmal geimpft bzw. machte keine Angabe über die Imp fzahl.

1.9 Sexualverhalten

1.9.1 Verhütung allgemein

Es wurde nach Verhütungsmethoden gefragt, dabei waren Mehrfachnennungen möglich.

Insgesamt 140 von 184 Teilnehmerinnen (76,1%) gaben an, die „Pille“ zu nehmen. Die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva als Risikofaktor im Erwerb einer HPV-Infektion wird in der Literatur kontrovers diskutiert [60, 61, 62].

In unserer Studienpopulation gab es keinen signifikanten Unterschied in der Einnahme zwischen den beiden Gruppen ($p \chi^2 = 0,217$). In der Dysplasie-Gruppe nahmen 49 (81,7%) orale Kontrazeptiva, in der Screening-Gruppe 91 (73,4%).

138 der 184 befragten Frauen (75%) äußerten sich zur Kondombenutzung bei einem „one-night stand“.

Immer werden Kondome von 82 Frauen (59,4%) und häufig von 35 (25,4%) benutzt. Nur gelegentlich werden Kondome von 11 (8%), selten von drei (2,2%) und nie von sieben (5,1%) benutzt.

Zwischen den beiden Gruppen gibt es diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede ($p \chi^2 = 0,76$).

1.9.2 Alter beim ersten Geschlechtsverkehr

Alle 184 Teilnehmerinnen machten Angaben über ihr Alter beim ersten Geschlechtsverkehr.

14 Jahre oder jünger waren dabei 26,7% der Frauen aus der Dysplasie-Gruppe und 25,0% der Frauen aus der Screening-Gruppe ($p \chi^2 = 0,808$).

71,7% der Befragten aus der Dysplasie-Gruppe und 58,9% aus der Screening-Gruppe erlebten den ersten Geschlechtsverkehr vor dem 16. Geburtstag. Bis zur Vollendung des 17. Lebensjahres hatten 88,3% der Frauen aus der Dysplasie-Gruppe und 74,2% der Frauen aus der Screening-Gruppe erste sexuelle Kontakte.

Älter als 17 Jahre waren beim „ersten Mal“ sieben Frauen (11,7%) in der Dysplasie-Gruppe und 32 (25,8%) Teilnehmerinnen aus der Screening-Gruppe ($p \text{ chi}^2 = 0,028$). Damit war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen lediglich in dieser Alterskategorie (Kohabitarche nach dem 17. Lebensjahr) signifikant.

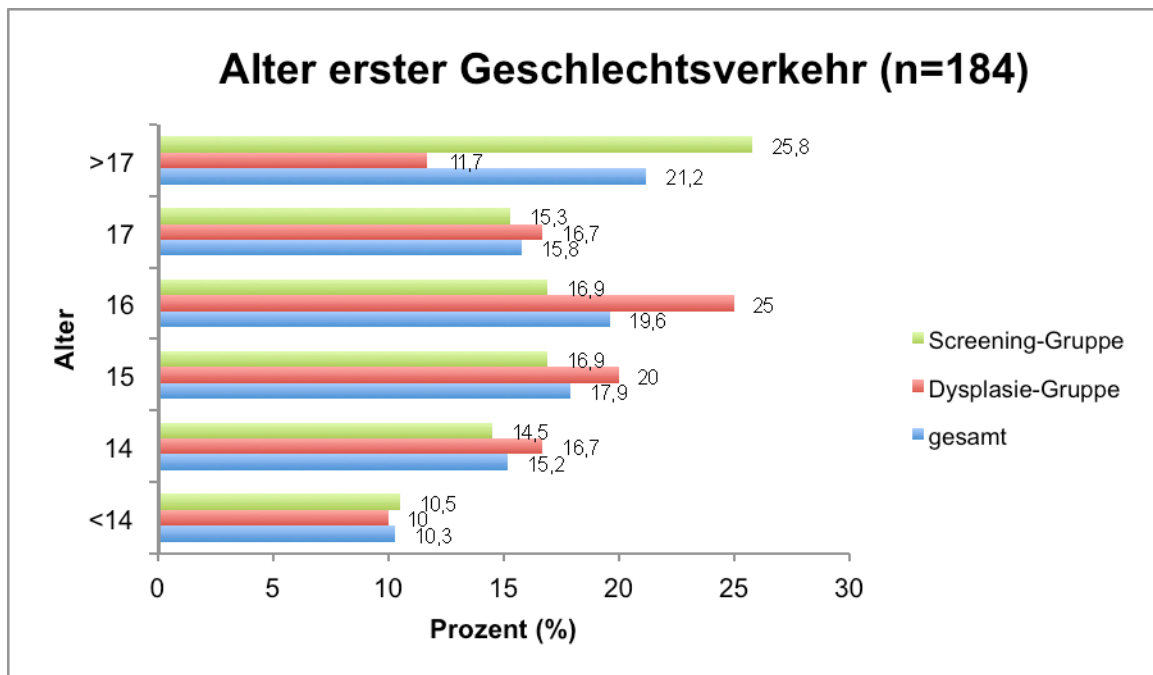


Abbildung 8: Alter erster Geschlechtsverkehr

	Dysplasiegruppe	Screeninggruppe	Total
< 14 Jahre	6 (10,0%)	13 (10,48%)	19 (10,33%)
14 Jahre	10 (16,67%)	18 (14,52%)	28 (15,22%)
15 Jahre	12 (20,0%)	21 (16,94%)	33 (17,93%)
16 Jahre	15 (25,0%)	21 (16,94%)	36 (19,57%)
17 Jahre	10 (16,67%)	19 (15,32%)	29 (15,76%)
> 17 Jahre	7 (11,67%)	32 (25,81%)	39 (21,20%)
Total	60 (100%)	124 (100%)	184 (100%)

Tabelle 4: Alter erster Geschlechtsverkehr

1.9.3 Anzahl der Sexualpartner(innen)

Auf die Frage nach der Anzahl der Sexualpartner (männlich und weiblich) gaben 181 (98,37%) von 184 Frauen eine Antwort (siehe Abb. 9). Eine Teilnehmerin hatte nur weibliche Sexualpartner, 16 Frauen hatten Sex sowohl mit Männern als auch mit Frauen und 164 Teilnehmerinnen ausschließlich mit Männern. In den folgenden Ausführungen wird nicht mehr explizit zwischen weiblichen und männlichen Sexualpartnern unterschieden.

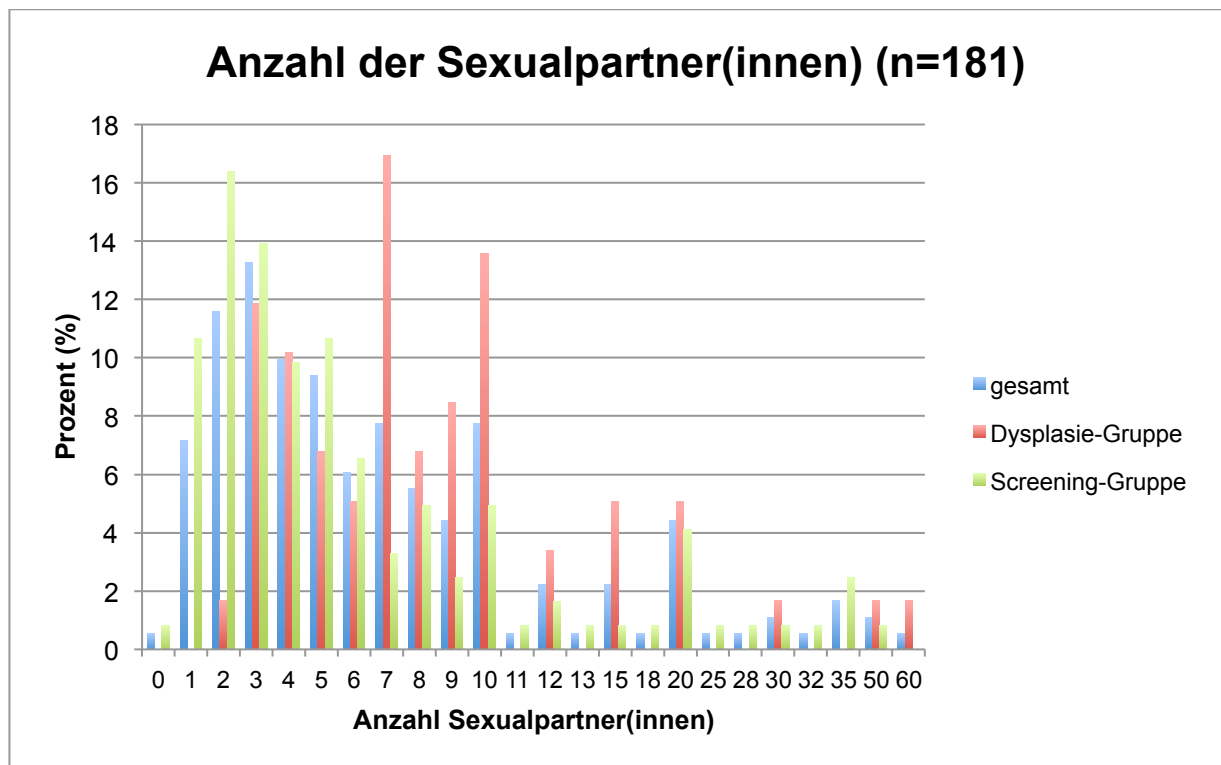


Abbildung 9: Anzahl der Sexualpartner(innen)

Zur Auswertung erfolgte eine Stratifizierung in folgende Gruppen: 0 – 1; 2 – 4 sowie 5 und mehr Sexualpartner(innen) (siehe Tab. 5).

Fünf oder mehr verschiedene Sexualpartner(innen) benannten insgesamt 104 der befragten Frauen, davon kamen 45 Frauen aus der Dysplasiegruppe und 59 Frauen aus der Screeninggruppe. Bei einem $p \chi^2 = 0,002$ waren die Unterschiede zwischen beiden Gruppen signifikant.

	Dysplasiegruppe	Screeninggruppe	Total
0 – 1	0 (0%)	14 (11,47%)	14 (7,73%)
2 – 4	14 (23,73%)	49 (40,16%)	63 (34,81%)
≥5	45 (76,27%)	59 (48,36%)	104 (57,46%)
Total	59	122	181

Tabelle 5: Anzahl der Sexualpartner(innen)

1.10 Rauchverhalten

81 (44,0%) von 184 Frauen gaben an, zu rauchen. Im Vergleich der beiden Gruppen gab es mehr Raucherinnen in der Dysplasie-Gruppe (51,7%), in der Screening-Gruppe waren dies lediglich 40,3%. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist allerdings nicht signifikant ($p \text{ chi}^2 = 0,146$).

2. Laborergebnisse

Insgesamt standen von 165 Teilnehmerinnen die ausgefüllten Fragebögen und gleichzeitig sowohl Spülflüssigkeit der Selbstabnahme als auch ein Bürstenabstrich zur Analyse zur Verfügung.

Die Laborergebnisse aus dem Methodenvergleich zwischen herkömmlicher und Selbstabnahmetechnik wurden bereits im Oktober 2011 in einer Veröffentlichung im JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY [Deleré et al.] publiziert (siehe Schriftenverzeichnis).

Bei neun der 165 Lavageproben konnte keinerlei DNA (HPV und Beta-Globin) nachgewiesen werden. Sieben der dazugehörigen Bürstenabstriche waren HPV negativ getestet worden. Ein dazugehöriger Bürstenabstrich war HPV-positiv (HPV 56), bei einem weiteren war auch im Bürstenabstrich keine DNA nachzuweisen (siehe Abb. 10).

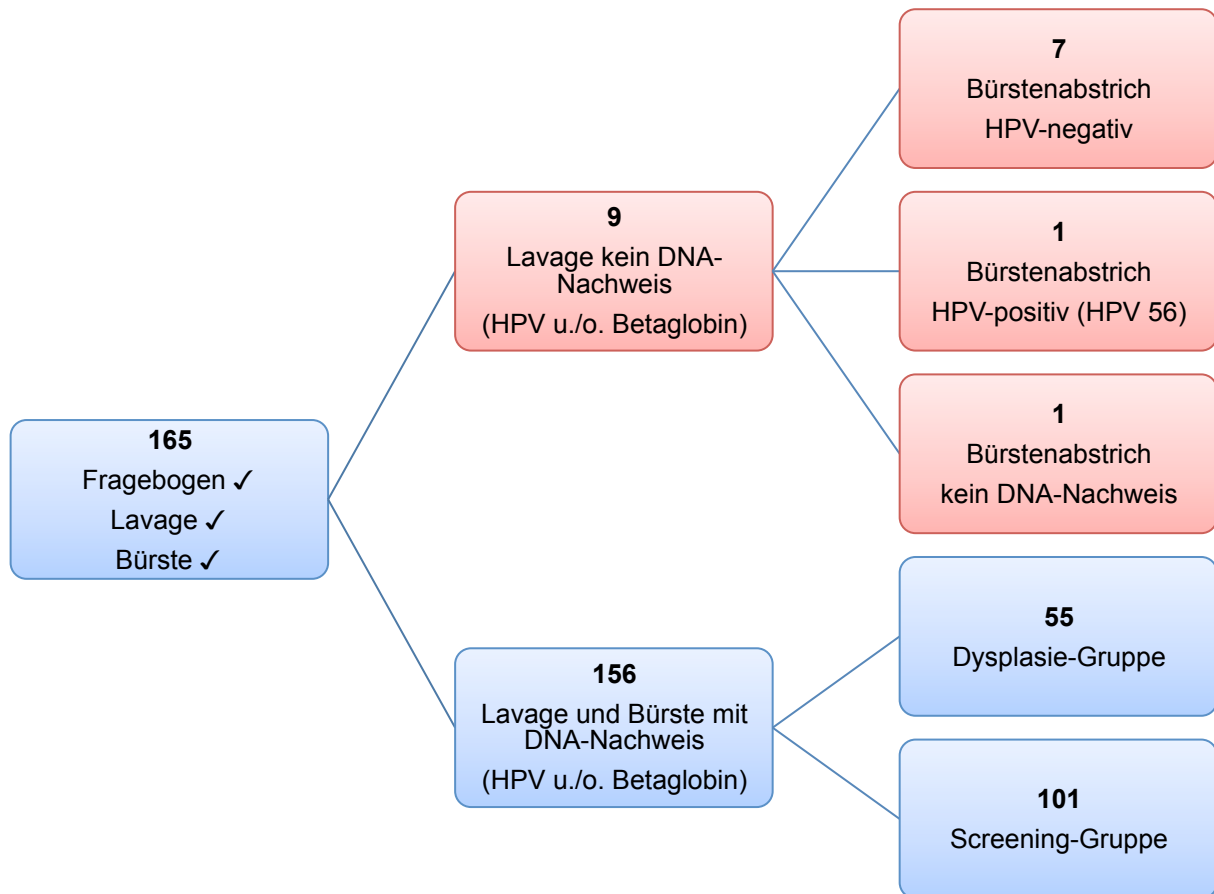


Abbildung 10: Übersicht der zur Verfügung stehenden Laborproben

Somit stehen für den Vergleich von Lavage und Bürste 156 zusammengehörige Probenpaare zur Verfügung, 101 davon aus der Screening-Gruppe und 55 aus der Dysplasie-Gruppe.

2.1 HPV-DNA Nachweis im Methodenvergleich (Selbstabnahme vs. Bürstenabstrich)

2.1.1. Screening-Gruppe

2.1.1.1 Nachweis von low-risk u./o. high-risk-HPV-DNA

Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt. Die Übereinstimmung beider Untersuchungsmethoden beträgt: $\kappa = 0,71$.

	Lavage		Total
	negativ	positiv	
Abstrich			
negativ	61	9	70
positiv	4	27	31
Total	65	36	101

Tabelle 6: HPV-DNA (alle Genotypen) in der Screening-Gruppe

2.1.1.2 Nachweis high-risk-HPV-DNA

Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt. Kappa als Maß der Übereinstimmung beträgt hier: $\kappa = 0,78$.

	Lavage		Total
	negativ	positiv	
Abstrich			
negativ	69	5	74
positiv	4	23	27
Total	73	28	101

Tabelle 7: high-risk HPV-DNA in der Screening-Gruppe

2.1.2 Dysplasie-Gruppe

2.1.2.1 Nachweis von low-risk u./o. high-risk-HPV-DNA

Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt. Die Übereinstimmung der Proben beträgt hier: $\kappa = 0,62$.

	Lavage		Total
	negativ	positiv	
Abstrich			
negativ	13	4	17
positiv	5	33	38
Total	18	37	55

Tabelle 8: HPV-DNA in der Dysplasie-Gruppe

2.1.2.2 Nachweis high-risk-HPV-DNA

Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt. Das Maß für die Übereinstimmung beträgt: $\kappa = 0,65$.

Abstrich	Lavage		Total
	negativ	positiv	
negativ	16	4	20
positiv	5	30	35
Total	21	34	55

Tabelle 9: high-risk-HPV-DNA in der Dysplasie-Gruppe

2.2 HPV-Prävalenz

2.2.1 low-risk u./o. high-risk HPV-Prävalenz

Insgesamt wurden 82 aller Teilnehmerinnen (n=156) in einer der beiden Proben HPV-positiv getestet. Die HPV-Prävalenz beträgt 52,6%.

In der Dysplasie-Gruppe beträgt die Prävalenz für eine HPV-Infektion unabhängig vom Typ 76,4% (95% KI, 65-88).

In der Screening-Gruppe ermittelten wir eine HPV-Prävalenz von 39,6% (95% KI, 30-49)(siehe Abb. 11).

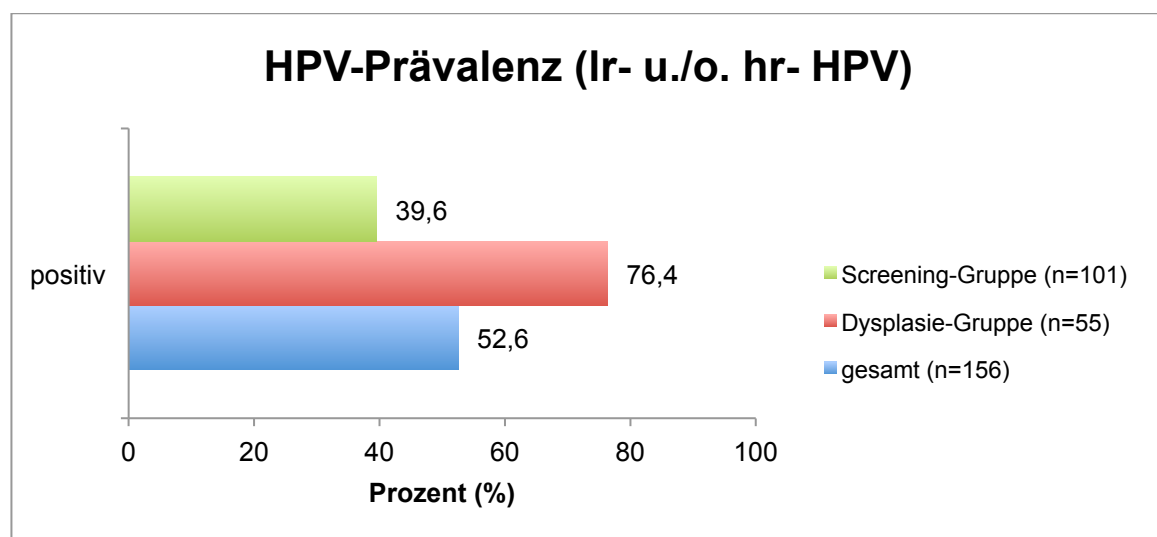


Abbildung 11: HPV-Prävalenz (gesamt)

2.2.2 high-risk-HPV-Prävalenz

In der Dysplasie-Gruppe wurde hr-HPV-DNA bei 39 Frauen in mindestens einer der beiden Proben nachgewiesen, die Prävalenz für hr-HPV liegt bei 70,9% (95% KI, 59-83). Hingegen liegt die hr-HPV-Prävalenz in der Screening-Gruppe bei 31,7% (95% KI, 22-41)(siehe Abb. 12).

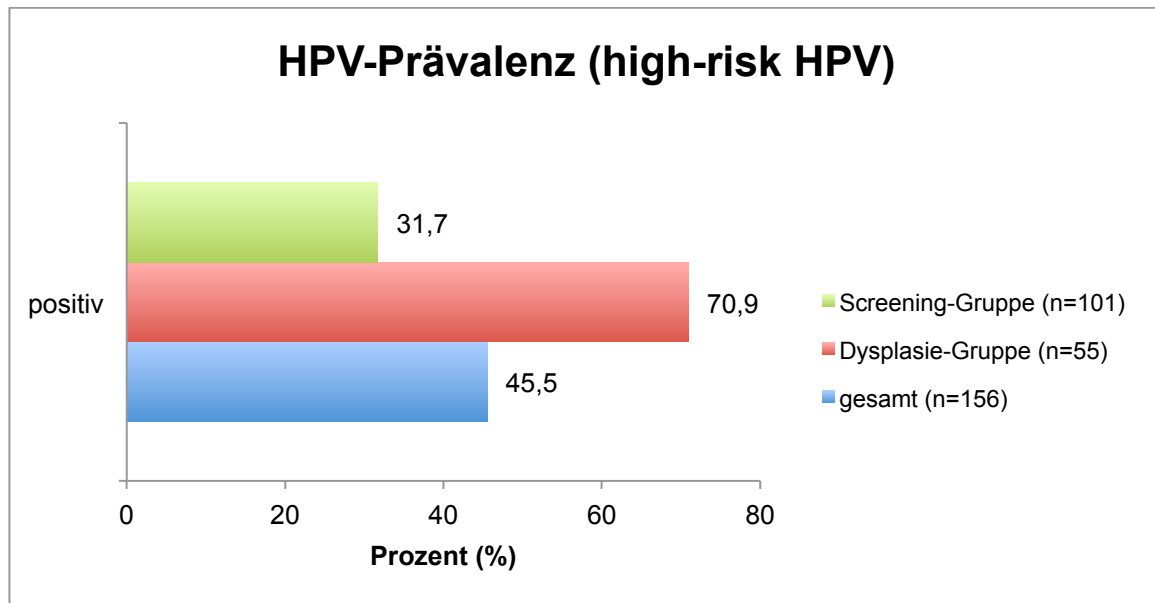


Abbildung 12: HPV-Prävalenz (high risk)

3. Akzeptanz der Selbstabnahme und technische Durchführbarkeit

3.1 Handhabung des Selbstabnahme-Sets (technische Durchführbarkeit)

Auf einer 100 mm langen Linie (links: sehr einfach; rechts: sehr schwer) sollten die Frauen nach der Abnahme der Spülprobe ankreuzen, ob der Umgang mit dem Selbstabnahme-Set einfach oder schwer war (siehe Anhang 5).

Drei Frauen (1x Dysplasie-Gruppe, 2x Screening-Gruppe) hatten die Linie nicht markiert. Der Mittelwert der 181 Markierungen betrug 16,96 mm. Die Hälfte aller Frauen hatte ihr Kreuz bei 12 mm oder darunter gemacht. Drei Viertel markierten bei 25 mm oder weniger.

3.2 Akzeptanz der Lavage (Empfinden, Gefühl bei der Selbstabnahme)

Eine weitere 100 mm lange Linie sollte gekennzeichnet werden, um das Empfinden (Gefühl) bei der Selbstabnahme zu beschreiben (komfortabel oder unangenehm). Auch hierzu machten drei Teilnehmerinnen keine Angabe.

Der Mittelwert der 181 Markierungen betrug 26,67 mm. 50% der Befragten hatten die Linie bei 23 mm oder weniger markiert, 75% der Frauen bis 40 mm oder weniger.

3.3 Vorzug der Methode zur Probengewinnung

182 der 184 befragten Frauen äußerten sich dazu, welcher Methode sie bei gleicher Zuverlässigkeit den Vorzug geben würden. Zwei Frauen gaben darüber keine Auskunft.

89 (48,4%) Frauen würden demnach weiterhin den Bürstenabstrich beim Frauenarzt bevorzugen. 69 (37,5%) der Befragten entschieden sich für die Selbstabnahme als bevorzugte Methode. 24 Teilnehmerinnen (13%) waren unentschieden.

Von den Teilnehmerinnen aus der Dysplasie-Gruppe (n = 60) gaben 27 (45%) dem Bürstenabstrich und 26 (43,3%) der Selbstabnahme den Vorzug. Sieben Frauen (11,7%) waren unentschieden.

Aus der Screening-Gruppe (n = 124) entschied sich die Hälfte (n = 62) für den Frauenarzt, 43 (34,7%) würden die Selbstabnahme vorziehen, 17 Frauen (13,7%) waren unentschieden, zwei äußerten sich nicht zur Frage.

3.4 Akzeptanz und Verständnis des Fragebogens

In gleicher Weise wie zur technischen Durchführbarkeit und zum Empfinden bei der Selbstabnahme sollten die Probandinnen Aussagen zur Verständlichkeit (links: sehr einfach und rechts: sehr schwierig) sowie zum Empfinden der Fragen des Fragebogens (links: angemessen und rechts: unangenehm) machen.

2 Teilnehmerinnen gaben darüber keine Auskunft.

Der Mittelwert zum Frageverständnis aller 182 Frauen lag bei 8,29 mm zum Frageempfinden bei 19,91 mm.

4. Bivariate Analyse

4.1 Risikofaktoren

4.1.1 HPV-Infektion und Rauchen

In der Literatur wird Raucherinnen ein erhöhtes Risiko für eine HPV-Infektion zugeschrieben [63]. Im vorliegenden Studienkollektiv gaben von 184 Frauen 81 (44,0%) an, Raucherin zu sein, davon in der Dysplasie-Gruppe 31 (51,7%), in der Screening-Gruppe 50 (40,3%).

Mit Hilfe der logistischen Regression konnten wir für unser Gesamtkollektiv eine doppelt so hohe Chance (OR: 2,025) für eine HPV-Infektion bei Raucherinnen aufzeigen ($p_{\chi^2} = 0,02$).

Im Vergleich beider Gruppen ist die Chance einer HPV-Infektion in der Dysplasiegruppe bei Raucherinnen etwa 1,5-fach erhöht, in der Screeninggruppe weiterhin doppelt so hoch.

HPV-positiv	Odds Ratio	Standardabw.	p χ^2	95% KI
Rauchen gesamt	2,025	0,615	0,020	1,11 3,67
Rauchen Dysplasiegruppe	1,543	0,097	0,461	0,48 4,88
Rauchen Screeninggruppe	2,043	0,761	0,055	0,98 4,24

Tabelle 10: Zusammenhang HPV-Infektion und Rauchverhalten

4.1.2 HPV-Infektion und Anzahl der Sexualpartner(innen)

Neben dem Zeitpunkt des ersten Sexualkontaktes war die Anzahl der Sexualpartner(innen) Gegenstand der Analysen bezüglich des Auftretens einer Infektion mit dem HP-Virus. Wie eingangs erwähnt, wurden die Angaben der teilnehmenden Frauen in 3 Gruppen zusammengefasst.

Demnach hatten im gesamten Kollektiv 14 Frauen einen oder gar keine(n) Sexualpartner(innen), 63 Frauen hatten zwei bis vier Partner(innen) und 104 Teilnehmerinnen gaben an, fünf oder mehr Partner(innen) gehabt zu haben. 3 Befragte äußerten sich in diesem Punkt nicht. Es standen zur Auswertung Angaben von 59 Frauen der Dysplasiegruppe und 122 Frauen der Screeninggruppe zur Verfügung.

In beiden Kollektiven (Dysplasiegruppe, Screeninggruppe) wuchs demnach das Risiko einer HPV-Infektion mit der Anzahl der Sexualpartner(innen), wobei dies deutlicher in der Dysplasiegruppe ausgeprägt war. Die Odds-Ratio bei 5 und mehr Sexualpartner(innen) betrug in der Dysplasiegruppe 4,6, in der Screeninggruppe 1,9.

HPV-positiv	Odds Ratio	Standardabw.	p chi ²	95% KI
≥ 5 Sexpartner Dysplasiegruppe	4,625	3,06	0,021	1,26 16,91
≥ 5 Sexpartner Screeninggruppe	1,993	1,23	0,263	0,59 6,66

Tabelle 11: Einfluss Anzahl Sexualpartner(innen) auf HPV-Infektion Dysplasiegruppe (n=59) und Screeninggruppe (n=122)

4.2 HPV-Infektion und Schulabschluss (Abitur)

Mehr als die Hälfte aller Befragten gaben Abitur (51,6%) als Schulabschluss an. Dabei gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Screening-Gruppe: 51,6%, Dysplasie-Gruppe 51,7%; p chi²: 0.99).

Unter Einsatz der logistischen Regression untersuchten wir den Einfluss des Schulabschlusses auf eine mögliche HPV-Infektion. In beiden Gruppen war das Risiko für ein HPV-positives Testergebnis geringer, hatte das Abitur einen eher protektiven

Effekt. Dieser Effekt war bei den Frauen der Dysplasiegruppe stärker ausgeprägt (OR: 0,379) als bei den Teilnehmerinnen der Screeninggruppe (OR: 0,6).

HPV-positiv	Odds Ratio	Standardabw.	p chi ²	95% KI
Abitur Dysplasiegruppe	0,379	0,23	0,117	0,11 1,27
Abitur Screeninggruppe	0,6	0,22	0,162	0,29 1,28

Tabelle 12: Einfluss Abitur auf HPV-Infektion Dysplasiegruppe (n=60) und Screeninggruppe (n=124)

5. Multivariate Analyse

Ziel der multivariaten Analyse ist es, ungeimpfte Frauen auf ihr Risiko für eine HPV-Infektion zu untersuchen. Neben der abhängigen Variable „HPV-positiv“ wurden die Variablen „Anzahl der Sexualpartner“, „Schulabschluss Abitur“ und das „Rauchverhalten“ in die Analyse einbezogen.

In diese Auswertung konnten insgesamt 145 Frauen (47 Dysplasiegruppe, 98 Screeninggruppe) eingeschlossen werden.

Im Wesentlichen bestätigten sich die Ergebnisse der bivariaten Analyse. Erheblich verstärkt und statistisch hoch signifikant ist allerdings das Risiko für eine Infektion bei 5 und mehr Sexualpartnern bei Frauen der Dysplasiegruppe (OR: 14,55; p chi² = 0,007). Ein hochwertiger Schulabschluss (Abitur) zeigt weiterhin in beiden Gruppen einen tendenziell protektiven Effekt bezüglich einer HPV-Infektion.

Nichtgeimpfte Raucherinnen in der Screeninggruppe haben auch bei multivariater Betrachtung ein mehr als doppelt so hohes Risiko (OR: 2,17; p chi² = 0,072), HPV-positiv zu sein. Für die ungeimpften Frauen aus der Dysplasiegruppe konnte hinsichtlich der unabhängigen Variable „Rauchverhalten“ kein statistisch signifikantes Ergebnis ermittelt werden.

HPV-positiv	Odds Ratio	Standardabw.	p chi ²	95% KI
Raucherin	0,592	0,507	0,540	0,11 3,17
Schulabschluss Abitur	0,148	0,141	0,045	0,02 0,96
5 und mehr Sexualpartner	14,55	14,38	0,007	2,09 101,0

Tabelle 13: Multivariate Analyse Nichtgeimpfter Frauen Dysplasiegruppe (n=47)

HPV-positiv	Odds Ratio	Standardabw.	p chi ²	95% KI
Raucherin	2,175	0,941	0,072	0,93 5,08
Schulabschluss Abitur	0,750	0,342	0,528	0,31 1,83
5 und mehr Sexualpartner	1,774	1,193	0,394	0,47 6,62

Tabelle 14: Multivariate Analyse Nichtgeimpfter Frauen Screeninggruppe (n=98)

6. Analyse der Nicht-Teilnehmerinnen

Insgesamt 36 (15,2%) der angeschriebenen 237 Frauen nahmen trotz vorheriger telefonischer Zusage nicht an der Studie teil. Das heißt, sie führten weder die Selbstabnahme durch, noch suchten sie die Frauenärztin zur Abstrichentnahme auf oder wurde der Fragebogen zurückgeschickt. Zweimal wurde das Studienpaket falsch adressiert.

Diese 36 Frauen wurden im Mai 2010 im Rahmen einer Non-Responder-Analyse nach den Gründen ihrer Nicht-Teilnahme mittels Fragebogen (siehe Anhang 6) schriftlich befragt.

12 Frauen (33,3%) reagierten auf die Anfrage und beantworteten den Non-Responder Fragebogen (Mehrfachnennungen möglich):

-
- Keine Zeit gefunden, die Selbstabnahme durchzuführen und den Fragebogen auszufüllen. (4x)
 - Der Applikator wirkte zu abschreckend auf die Frau. (3x)
 - Der Applikator enthielt keine Spülflüssigkeit. (3x)
 - Angst vor Verletzung (2x)
 - Fragen im Fragebogen waren zu persönlich. (2x)
 - Selbstabnahme durchgeführt, aber vergessen, den Rückumschlag abzuschicken (1x)
 - Mittlerweile bestehende Schwangerschaft (1x)

Diskussion

Im Rahmen der von uns durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass die HPV-DNA-Prävalenz und -Genotypenverteilung aus der Probe einer selbst durchgeführten vaginalen Spülung zuverlässig bestimmt werden kann. Die HPV-Ergebnisse aus vaginalen Spülproben sind mit den HPV-Ergebnissen von zervikalen Abstrichen, die Gynäkologen abgenommen haben, vergleichbar. Die Ergebnisse dieser Studie gaben den Anlass, die Selbstabnahme für eine deutschlandweite HPV-Prävalenzerhebung zu nutzen.

Unsere Ergebnisse bestätigen frühere Studien, in denen die unterschiedlichen Abnahmemethoden (vaginale Selbstabnahme versus vom Arzt durchgeführte Abnahme) verglichen wurden [37, 39, 40, 41, 64, 65, 66]. Allerdings wurden in früheren Studien Frauen untersucht, die ein höheres Risiko für zervikale Dysplasien hatten. In unserer Studie wurden diese beiden Abnahmemethoden verglichen, um eine Prävalenzbestimmung durchzuführen. D.h. wir haben keine Probandinnen mit höherem Risiko für zervikale Dysplasien vorab identifiziert, sondern eine zufällige Stichprobe von Frauen ohne Kenntnis zu deren Vorerkrankungen untersucht. In unserer Studie stand somit eine epidemiologische, statt einer klinischen Fragestellung im Vordergrund. Als Maß der Übereinstimmung beider Testverfahren wurde im Vorfeld der Studie ein Wert von $\kappa \geq 0,6$ festgelegt. Die Auswertung der Proben aus den selbstgewonnenen vaginalen Spülflüssigkeiten und von den Abstrichen der Frauenärzte zeigte in beiden Teilnehmergruppen bei den getesteten HPV-Genotypen eine gute Übereinstimmung, resultierend aus Kappa-Werten von $>0,6$. Es fällt auf, dass die Übereinstimmung in der Dysplasiegruppe etwas geringer ist ($\kappa > 0,6$ jedoch $\kappa < 0,7$). Der Grund dafür liegt sicherlich in der geringeren Fallzahl der Dysplasiegruppe, andere Erklärungen lassen sich aus den vorliegenden Erkenntnissen der Studie meiner Meinung nach nicht herleiten. Die Bedingungen für die Materialgewinnung bei der Selbstabnahme waren für alle Teilnehmerinnen gleich, ebenso Transport und Auswertung der Spülflüssigkeiten. Der einzige reale Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand auf den ersten Blick bei der Entnahme des Bürstenabstriches durch verschiedene Frauenärzte. Auf den zweiten Blick allerdings ist aber auch dieser Unterschied nicht objektiv. Sämtliche

beteiligte Fachärzte sind routiniert und jahrelang erfahren in der Abnahmetechnik und Materialgewinnung, welche nach den geltenden Standards erfolgen.

Bereits 2006 hatten Brink et al. [37] eine ebenso gute Übereinstimmung der Testergebnisse beim Nachweis von hr-HPV gezeigt. Die Spülflüssigkeiten der 96 teilnehmenden Frauen wurden mit einem vergleichbaren Screener im häuslichen Umfeld gewonnen und anschließend auf hr-HPV-DNA getestet. Diese Testergebnisse wurden schließlich mit den Ergebnissen der vom Arzt entnommenen Bürstenabstriche verglichen. Die Übereinstimmung betrug 87% ($\kappa = 0,71$).

Nicht durch vaginale Eigenspülung gewonnene Proben, sondern durch einen selbst durchgeführten zervikalen Bürstenabstrich gewonnenes Material wurde in einer Münchener Untersuchung [39] auf HPV-DNA analysiert. Auch hier konnte eine Übereinstimmung von Kappa (κ) = 0,71 beim Vergleich mit dem ärztlichen Bürstenabstrich erreicht werden. Die Selbst-Abnahme erfolgte allerdings in Räumlichkeiten einer internistischen Klinikambulanz nach direkter Ansprache der Probandinnen und nicht im häuslichen Umfeld wie in der vorliegenden Untersuchung. Die Frauen hatten eine schriftliche Anleitung zur Selbstentnahme erhalten und es bestand die Möglichkeit zur direkten Nachfrage bei medizinischem Personal. Die Proben wurden direkt nach der Gewinnung abgegeben, der Postweg entfiel somit.

Ebenfalls vergleichbar gute Ergebnisse hatten Jones et al. [40] 2007 in Südafrika erzielt. 450 Frauen wurden in die Studie eingeschlossen. Bei allen Frauen wurde ein Abstrich durch medizinisches Fachpersonal gewonnenen. Zusätzlich wurde die Hälfte der Teilnehmerinnen gebeten, einen handelsüblichen Tampon in der Scheide für 10 min zu platzieren. Die andere Hälfte der Probandinnen sollte mit zwei Vaginalabstrichtupfern Material selbst gewinnen. Die Selbst-Abnahmen wurden ebenfalls nicht im häuslichen Umfeld durchgeführt. Die Übereinstimmung zwischen den beiden Selbstabnahmetechniken und dem Abstrich durch geschultes Fachpersonal bei der hr-HPV-Analyse mittels PCR betrug 86% ($\kappa = 0,71$) für Abstrichtupfer bzw. 89% ($\kappa = 0,75$) für Tampons.

Die hr-HPV-Prävalenz war in unserer Studienpopulation hoch mit 71% in der Dysplasie-Gruppe und 32% in der Screening-Gruppe. Diese Ergebnisse liegen im selben Bereich, welcher auch im Rahmen einer dänischen populations-bezogenen Studie beschrieben wurde [4]. Hier lag die hr-HPV-Prävalenz bei 20-24-jährigen Frauen bei 45%.

Obwohl es sich bei unserer Studienpopulation um eine selektierte Gruppe von Frauen handelt, zeigen die demographischen Daten eine gute Übereinstimmung mit der gleichaltrigen Bevölkerung hinsichtlich Bildung. Mehr als die Hälfte (51,6%) der Teilnehmerinnen gab als höchsten Schulabschluss Abitur/Hochschulreife an. Es gab hierbei keine Unterschiede zwischen der Dysplasie- und der Screeninggruppe (51,7%, 51,6%). Nach Anfang 2012 veröffentlichten Zahlen des Statistischen Bundesamtes [67] haben deutschlandweit 47% der 20 bis 29-jährigen Frauen Abitur. Unsere Teilnehmerinnen wurden überwiegend in Berlin und Kiel rekrutiert. In den regelmäßig vorgelegten Bildungsberichten für die Bundesrepublik Deutschland (zuletzt 2012) [68] und den Angaben des Statistischen Bundesamtes zum Bildungsstand der Bevölkerung [69] sind die Abiturientenquoten in den Großstädten und Ballungsgebieten regelmäßig höher als im Landesdurchschnitt.

Ein höherer Bildungsstand hat in unserer Studienpopulation einen protektiven Effekt bezüglich einer Infektion mit HPV ergeben. Frauen mit Abitur als Schulabschluss hatten eine geringere Chance, HPV-positiv zu sein. Dieser protektive Effekt war allerdings in der Dysplasiegruppe (OR: 0,38) höher ausgeprägt als in der Screeninggruppe (OR: 0,6). Damit konnten aus der Literatur bekannte Ergebnisse bestätigt werden [70, 71, 72, 73]. Auch in der Studie von Dunne et al. [70] aus dem Jahre 2008 waren die Frauen mit Hochschulreife nur zu 24,7% HPV-positiv, während die HPV-Prävalenz bei Teilnehmerinnen ohne Abitur bei 35% lag.

Den protektiven Einfluss eines höheren Bildungsgrades hatten 2001 bereits mexikanische Autoren beschrieben [72]. 3.197 Frauen wurden zwischen 1996 und 1999 befragt und untersucht. Bezüglich des Bildungsgrades wurden die Teilnehmerinnen in 2 Gruppen unterteilt: Frauen mit bis zu 9 Jahren Schulbildung und Frauen mit 10 und mehr Jahren Bildungszeit. Während die Frauen mit höherer Bildung zu 6,6% HPV-positiv getestet wurden, waren Frauen mit kürzerer Schulzeit zu 14% HPV-positiv. Diese Frauen hatten somit eine 1,9-fach erhöhte Chance für eine HPV-Infektion (OR = 1,9). Noch deutlicher fiel der Unterschied bei den hr-HPV-positiven Studienteilnehmerinnen aus (5,1% zu 11,7%, OR = 2,2). Bei der alleinigen Betrachtung einer lr-HPV-Infektion stellten weniger Ausbildungsjahre allerdings kein erhöhtes Risiko dar (OR = 0,9).

In einer US-amerikanischen Studie [74] von 1996 bis 2000 wurden 3.863 Frauen im Alter von 18 bis 40 Jahren eingeschlossen. Neben der Bestimmung der HPV-Prävalenz (39,2% alle HPV-Typen) waren Fragen u.a. zum Sexualverhalten, aber auch zum Bildungsstatus gestellt worden. Als Bildungskriterium war in dieser Untersuchung „College graduate“ oder „High School or less“ definiert worden. Anders als in den bisher zitierten Arbeiten fällt der schützende Einfluss eines höheren Bildungsniveaus vor einer HPV-Infektion bei der Auswertung dieser Untersuchungsergebnisse geringer aus oder fehlt sogar.

So beträgt zum Beispiel die OR bei Betrachtung einer hr-HPV-Infektion bei den Frauen ohne Hochschulabschluss 0,9, sie haben also ein leicht geringeres Risiko für eine solche Infektion.

Bei der Beurteilung von Faktoren, welche das Risiko für eine HPV-Infektion erhöhen, wird dem Rauchverhalten (aktiver Zigarettenkonsum) regelmäßig eine besondere Bedeutung zugemessen. Die Anreicherung von Nikotin und anderen krebserregenden Inhaltsstoffen des Tabakrauches in der Schleimhaut des Gebärmutterhalses schwächt vermutlich die Schutz- und Barrierefunktion durch Reduktion der Langerhans- und CD4-Zellen als Marker der lokalen Immunantwort und fördert dadurch die Ansiedelung bzw. Persistenz der HPV [75, 76].

Insgesamt 81 (44%) unserer befragten Frauen waren Raucherinnen. In den Erhebungen im Rahmen des telefonischen Bundesgesundheitsurvey (09/2003 bis 03/2004) des Robert Koch-Instituts [77] wurden in der Altersgruppe der 18 – 29 jährigen Frauen 40,2% Raucherinnen ermittelt.

In unseren Analysen bestätigte sich für die Frauen aus der Screeninggruppe und bei Betrachtung über beide Gruppen die bereits aus der Literatur [63, 76, 78, 79, 80, 81] bekannte These, dass Raucherinnen ein erhöhtes Risiko für eine HPV-Infektion bzw. zervikale Dysplasien haben. Dabei ist das Risiko für eine HPV-Infektion im Vergleich zu Nichtraucherinnen bei den rauchenden Frauen aus der Screeninggruppe doppelt so hoch, in der Dysplasiegruppe immerhin noch 1,5-fach erhöht. Geschuldet der sehr geringen Fallzahl in der Dysplasiegruppe, konnte hier der Zusammenhang zwischen Rauchverhalten und einer HPV-Infektion nicht signifikant dargestellt werden. Von einem Trend zur Risikoerhöhung kann aber auch in dieser Gruppe gesprochen werden.

Künftige Studien, insbesondere auch die durchzuführende bundesweite, mit höheren Teilnehmerzahlen sollten diesbezüglich eindeutige Ergebnisse zeigen.

Ihre zusammengefassten Ergebnisse der bis dahin größten Untersuchung des Einflusses des Rauchverhaltens auf eine HPV-Infektion veröffentlichte 2008 die Studiengruppe „HPV Prevalence Surveys (IHPS)“ der Internationalen Agentur für Krebsforschung um Vaccarella [76]. Von 1993 bis 2005 wurden 10.577 Frauen aus 11 Ländern in die Studie einbezogen. Bereinigt um den Confoundereffekt der Anzahl der Sexualpartner (rauchende Frauen hatten insgesamt mehr Sexualpartner als Nichtraucherinnen) konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und erhöhtem Risiko für eine HPV-Infektion bewiesen werden. Dabei stieg das Risiko mit der gerauchten Zigarettenanzahl pro Tag.

Gegenüber Frauen, welche niemals in ihrem Leben geraucht hatten (OR=1,0) hatten wenig rauchende Frauen (<5 Zigaretten/d) ein 1,2-fach erhöhtes Risiko (OR=1,21) für eine HPV-Infektion. Die Chance HPV-positiv zu werden, lag bei einem täglichen Zigarettenkonsum von 5-14 Stück bei 1,39 (OR) und bei starken Raucherinnen (≥ 15 Zigaretten/d) bei 2,01 (OR). Ohne Berücksichtigung der Anzahl der Sexualpartner betrug die Infektionschance dosisabhängig 1,33, 1,53 bzw. 2,35 (OR).

Somit wurden in der vorliegenden Arbeit, im Vergleich zu der umfangreicheren Studie, ähnliche Ergebnisse ermittelt. Einschränkend sei jedoch erwähnt, dass die angegebenen Zahlen zum täglichen Zigarettenkonsum aufgrund der zu geringen Stichprobengröße von mir nicht zur dosisabhängigen Risikoanalyse verwendet wurden .

In einer 2003 veröffentlichten Arbeit von Winer et al. [63] wurde ein ebenso statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Rauchen und erhöhtem Risiko einer HPV-Infektion ermittelt. Nach Bereinigung der Zahlen um mögliche Confounder wie Anzahl der Sexualpartner hatten die rauchenden Universitätsstudentinnen ein 1,5-fach höheres Infektionsrisiko als ihren nichtrauchenden Kommilitoninnen.

Ein „früher Beginn der sexuellen Aktivität“ gilt ebenfalls als Risikofaktor für eine Infektion mit HP-Viren. [70, 80]. Im Vergleich beider Studiengruppen konnten wir einen Trend dahingehend ermitteln, dass die Frauen der Dysplasiegruppe den ersten Geschlechtsverkehr früher als die Frauen der Screeninggruppe erlebt hatten. Nach Vollendung des 17. Lebensjahres hatten nur 11,7% der Frauen aus der

Dysplasiegruppe, aber 25,8% der Frauen aus der Screeninggruppe ihren ersten Geschlechtsverkehr ($p \chi^2 = 0,028$).

Ebenso wie das Alter bei der Kohabitarche scheint die Anzahl der Sexualpartner ein Risikofaktor für eine HPV-Infektion zu sein [63, 70, 71, 72, 73, 75, 82, 83]. Dies konnten auch unsere Ergebnisse bestätigen. Die Chance, eine HPV-Infektion zu haben, wuchs in beiden Gruppen mit der Anzahl der Sexualpartner, deutlicher in der Dysplasiegruppe als in der Screeninggruppe. So hatten die Frauen mit 5 oder mehr Sexualpartnern aus der Dysplasiegruppe eine mehr als 4-mal so hohe Chance für eine Infektion im Vergleich zu den Frauen, welche weniger als 5 Sexualpartner angegeben hatten ($OR=4,6$; $p \chi^2=0,021$). Das entsprechende Risiko innerhalb der Screeninggruppe war doppelt so hoch ($OR=1,99$; $p \chi^2 = 0,263$).

Noch deutlicher und statistisch signifikant ($p \chi^2 = 0,007$) zeigte sich dieser Fakt der Risikoerhöhung innerhalb der multivariaten Analyse unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren Bildungsstand (Abitur) und Rauchverhalten. Demnach hatten die Frauen der Dysplasiegruppe ein 14-fach erhöhtes Risiko für eine HPV-Infektion ($OR=14,55$).

In der bereits zitierten Arbeit zur Prävalenzbestimmung in den USA aus dem Jahre 2008 [70] wurden die Frauen auch zu ihrem Sexualverhalten befragt. Nach Auswertung der Fragebögen und der Laborergebnisse hatten Frauen mit zwei Sexualpartnern eine doppelt so hohe Chance für eine zervikale HPV-Infektion ($OR=2,07$) im Vergleich zu Frauen, welche bis zum Befragungszeitpunkt nur Sex mit einem Partner hatten ($OR=1$). Bei 3 und mehr Partnern stieg die Chance auf 2,74 (OR).

Schon 1993 berichtete Schneider [75] über ein mehr als 11-fach erhöhtes Risiko für eine HPV-Infektion bei Frauen mit zehn und mehr Sexualpartnern bis zum Erhebungszeitpunkt, verglichen mit Frauen, die nur einen männlichen Sexualpartner in ihrem Leben hatten ($OR= 11,2$, 95% CI 4,9-24,4).

15 Jahre später, im Jahre 2008 durch Lenselink et al. [83] veröffentlichte Studienergebnisse über das Sexualverhalten von mehr als 2.000 niederländischen Frauen bekräftigten den direkten Zusammenhang zwischen Anzahl der Sexualpartner und einer zervikalen HPV-Infektion. Das Material zur HPV-Analyse wurde ebenso im häuslichen Umfeld, hier jedoch mittels Abstrichtupfer gewonnen. Ausgehend von einer

OR=1 bei mehr als 10 Sexualpartnern betrug die Chance einer Infektion bei 6-10 Partnern nur die Hälfte (OR=0,47) und bei 2-5 Partnern 0,17 (OR). Hatten die Frauen nur einen Sexualpartner angegeben, war das Infektionsrisiko mehr als 22-fach erniedrigt (OR=0,044).

Neben der Zuverlässigkeit der Selbstabnahme hinsichtlich der HPV-Ergebnisse, galt eine weitere Frage der vorliegenden Arbeit der Akzeptanz des Selbstabnahme-Sets. Sowohl Angaben zur Einfachheit der technischen Durchführbarkeit als auch nach dem Gefühl bei der Anwendung ergaben eine positive Bilanz.

Insbesondere die Angaben zur technischen Durchführbarkeit der Selbstabnahme bestätigt die hohe Akzeptanz. Der Mittelwert der Markierungen auf einer 10 cm langen Skala von 0 (sehr einfach) bis 10 (sehr schwierig) beträgt 1,696 cm (50% aller Frauen hatten die Markierung bei 1,2 oder darunter gesetzt) und entspricht damit einer sehr einfachen Handhabung.

Das Gefühl bei der Anwendung des Screeners beschrieben die Frauen als nicht unangenehm. Der Mittelwert der 181 Markierungen betrug 2,667 cm, die Hälfte der Frauen hatte die Linie bei 2,3 cm oder weniger markiert (0=komfortabel; 10=unangenehm).

Ebenso bedeutend für die Akzeptanz ist die Beantwortung der Frage nach dem direkten Methodenvorzug. In der Dysplasiegruppe würden 43,3% der Frauen die Selbstabnahme bevorzugen, in der Screeninggruppe 37,5%. Addiert man die Zahl derer hinzu, welche keine der beiden Methoden bevorzugen würden, generell also auch die Selbstabnahme durchführen würden (Dysplasiegruppe: 11,7%; Screeninggruppe: 13,7%), wird der Eindruck der guten Akzeptanz bekräftigt.

Die Anwendung des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Screeners der niederländischen Firma Delphi Bioscience[®] wurde bereits mehrfach im Rahmen von Studien dokumentiert und erfolgreich zur HPV-Bestimmung eingesetzt [37, 38, 42, 84, 85].

In einer Arbeit von Jones et al. [42] wurden ausschließlich die Reaktionen der teilnehmenden Frauen auf den Screener beschrieben und analysiert. Insgesamt lagen hier Daten von 91 Frauen vor, welche sowohl die Materialgewinnung selbst zu Hause durchgeführt und den Fragebogen ausgefüllt hatten, als auch einen Zervikalabstrich in

der Klinik hatten durchführen lassen. 90 Frauen (99%) gaben an, dass der Screener einfach zu benutzen war. Es wurde gefragt, ob der Screener einfach oder schwer zu benutzen sei. Allerdings konnten die Studienteilnehmerinnen Anmerkungen auf dem Fragebogen niederschreiben. Befragt nach dem Methodenvorzug, sprachen sich 68 Frauen (75%) zugunsten der Selbstabnahme aus, 18 (20%) würden weiterhin lieber einen herkömmlichen Abstrich machen lassen. Fünf (5%) der Frauen waren unentschlossen. Mehr als die Hälfte der Frauen (37 (54%)), welche die Selbstabnahme bevorzugten, gaben hier als Hauptgrund die Zeitersparnis gegenüber einem Praxisbesuch an.

Verglichen mit unseren Daten stehen die Teilnehmerinnen dieser Untersuchung der Selbstabnahme noch deutlich aufgeschlossener gegenüber. Ein Grund ist sicherlich die nur bedingte Vergleichbarkeit der Fragestellungen auf den Fragebögen. Die niederländischen Frauen hatten bedeutend mehr Raum, um ihre eigenen Erfahrungen mit dem Screener mitzuteilen.

Eine ebenso hohe Akzeptanz wie bei den Niederländerinnen hatte der Screener bei italienischen Frauen, welche die Lavage im Rahmen einer Studie von Igidbashian et al. [84] durchführten. Hier wurde neben dem Delphi[®]Screener eine herkömmliche zervikale Abstrichbürste zur Selbstabnahme angewendet. Insgesamt benutzten 105 Frauen die Bürste und 89 den Screener. Beiden Methoden gaben die Frauen den Vorzug gegenüber der Materialgewinnung durch medizinisches Fachpersonal. So würden 77,6% der Screenerbenutzerinnen und 60,4% der Bürstenbenutzerinnen ihre Art der Selbstabnahme präferieren. Eine einfache Benutzung attestierten jeweils mehr als 94% der Frauen in beiden Gruppen.

Die Akzeptanz des Screeners in unserer Studie ist hoch, liegt aber bezüglich des Methodenvorzuges unterhalb der beiden gerade zitierten Untersuchungen. Möglicherweise liegt eine Ursache in der unterschiedlichen Struktur der ambulanten fachärztlichen Versorgung und der häufig jahrelangen und vergleichsweise engen Bindung der deutschen Frauen an ihre jeweiligen Fachärzte.

77,6% unserer Frauen, die telefonisch einer Studienteilnahme zugestimmt hatten, schickten einen ausgefüllten Fragebogen an das RKI zurück. Nach Ausschluss der Teilnehmerinnen, wo entweder Bürstenabstrich oder Lavageprobe fehlten, standen letztendlich für die Auswertung komplette Datensätze von 165 Probandinnen (69,9%)

zur Verfügung. Bei der Bewertung der Response kann davon ausgegangen werden, dass ein gewisser „Vertrauensbonus“ vorhanden war, wenn die Mitarbeiter der selbst gewählten Frauenarztpraxis persönlich nach der Teilnahme an einer Studie fragen.

In der bisher umfangreichsten Studie mit dem Delphi® Screener [38 (PROTECT)] lag die Teilnahmequote bei 27,5%. An 27.792 niederländische Frauen wurde das Selbstabnahmeset verschickt. Diese hatten zuvor auch eine zweite Einladung zur Gebärmutterhalskrebsfrüherkennung via PAP-Abstrich nicht angenommen. Immerhin war die Teilnehmerrate besser als in der Kontrollgruppe der 281 Frauen, welche ein drittes Mal zum Zervixabstrich eingeladen wurden, die Rate hier lag bei nur 16,6%. Eine Erkenntnis aus der PROTECT-Studie ist die Tatsache, dass man Frauen, welche die Früherkennung vernachlässigen, eher durch eine Selbstabnahme als nochmalige Einladung zum Abstrich in das Vorsorgesystem einbinden kann.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse, dass die Selbstabnahmemethode durch vaginale Spülung zur Materialgewinnung für eine HPV-Analyse und Genotypenbestimmung zuverlässig einsetzbar ist.

Die geltenden Richtlinien zur Krebsvorsorge, respektive zur Vorsorge des Zervixkarzinoms unterliegen weltweit einer Dynamik und ständigen Weiterentwicklung. Insbesondere nach zur Hausens Darlegung des Zusammenhangs zwischen HPV-Infektion und Karzinomentstehung, vor allem aber nach Einführung der HPV-Impfung seit 2006 stehen der HPV-Nachweis, die Erhebung von Prävalenzen und Erforschung der Pathomechanismen zunehmend im Fokus der klinischen und wissenschaftlichen Bemühungen.

Hauptziel ist die Senkung von Morbidität und Mortalität. Besondere Bedeutung wird hierfür einhellig der Optimierung der geltenden Krebsvorsorgestrategien zugemessen [86, 87]. Die meisten Fälle von Gebärmutterhalskrebs treten nachweislich in der Gruppe der Frauen auf, die niemals oder nur unregelmäßig eine Vorsorgeuntersuchung in Anspruch genommen haben [88].

Es gilt also, mehr Frauen zur regelmäßigen Vorsorge zu bewegen. In Deutschland besteht derzeit ein opportunistisches Screening, das heißt die Frauen unterziehen sich der Vorsorgeuntersuchung auf eigene oder auf Initiative des behandelnden Frauenarztes [87]. Damit kommt es einerseits teilweise zum „Overscreening“, andererseits werden bestimmte Frauen nicht erfasst, welche nämlich ungern einen Arzt besuchen [86]. In anderen europäischen Ländern (z.B. Niederlande, Großbritannien, Finnland, Dänemark) besteht ein „Einladungssystem“, die Frauen werden persönlich von den Einrichtungen und Behörden zur Vorsorgeuntersuchung angeschrieben bzw. aufgefordert. Der HPV-Nachweis wird in den derzeit geltenden deutschen und europäischen Leitlinien zur Vorsorge nicht als alleiniges primäres Verfahren empfohlen [87, 89]. In den neuesten europäischen Richtlinien [89] wird jedoch darauf verwiesen, dass die erweiterte Einbettung des HPV-Nachweises in die Vorsorge innerhalb eines organisierten Screening-Programmes für gezielt ausgewählte Frauengruppen und nach Schaffung der entsprechenden Voraussetzungen (z.B. Qualitätsmanagement) zukünftig sinnvoll ist.

Passend hierzu wurde Anfang Juli 2012 ein neuer Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit für einen Gesetzesentwurf zur Umsetzung von Empfehlungen des nationalen Krebsplanes vorgestellt [90]. Wörtlich heißt es hier u.a.: „Ein zentrales Handlungsfeld des Nationalen Krebsplans ist die Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung. Die beteiligten Akteure sind sich einig, dass die gesetzlichen Leistungsangebote für eine Gebärmutterhalskrebsfrüherkennung (Zervixkarzinom-Screening)...organisatorisch und inhaltlich weiter zu entwickeln sind. Durch die Einführung eines Einladungswesens, die Verbesserung der Information der anspruchsberechtigten Versicherten, den Ausbau der Qualitätssicherung und Erfolgskontrolle soll die Krebsfrüherkennung effektiver ausgestaltet werden.“

Zwar ist in diesem Referentenentwurf nicht explizit von einer Selbstabnahme zur HPV-Bestimmung die Rede, auch lässt sich die hohe Akzeptanz der Selbstabnahme in der hier vorliegenden Arbeit nicht ohne weiteres auf eine mögliche Akzeptanz bei bisherigen Vorsorgeverweigerinnen übertragen (die Teilnehmerinnen des Pretests wurden ja direkt von ihren gynäkologischen Praxen angesprochen und hatten ja bereits einen Vorsorgetermin vereinbart). Dennoch scheint mir dieser Ansatz würdig, in zukünftigen Diskussionen und Planungen berücksichtigt zu werden. Bisherige Überlegungen [86, 87, 91, 92, 93] haben ja bereits gezeigt, dass das HPV-Screening

bei Frauen über 30 anwendbar ist, um Screeningintervalle zu verlängern und die Kosteneffizienz zu steigern. Es sei an dieser Stelle auch noch einmal auf die PROTECT-Studie [38] verwiesen, in welcher die Response von „Vorsorgeverweigerinnen“ mit der Selbstabnahme besser war, als mit einer dritten Einladung zum PAP-Abstrich.

Abschließend noch zu den hier in der Arbeit gewonnenen Erkenntnissen bezüglich der Risikofaktoren, welche die HPV-Prävalenz beeinträchtigen. Der Einfluss der hier untersuchten Faktoren (Sexualverhalten, Bildungsstand und Rauchverhalten) war aus anderen Studien bekannt und wurde in diesem Pretest weitgehend bestätigt.

Dem Nichtraucherenschutz wurde in Deutschland und Europa in den letzten Jahren eine wachsende Bedeutung beigemessen. Entsprechende Gesetze wurden auf Bundes- und Landesebene erlassen und auch umgesetzt [z.B. BNichtrSchG vom 20.07.2007, BGBl. I S. 1595]. Im Suchtbericht 2012 der Bundesregierung wird „Rauchen als das größte vermeidbare Gesundheitsrisiko unserer Zeit“ beschrieben. Präventionsmaßnahmen konnten die Rauchquote von Kindern und Jugendlichen im Alter 12 und 17 Jahren von 27,5% 2001 bis auf 11,7% im Jahre 2011 senken. [94]

Aufklärung und Information, insbesondere von Jugendlichen, zum Sexual- und Risikoverhalten stellen die Grundlagen einer modernen Präventionsmedizin zur Vermeidung sexuell übertragbarer Erkrankungen und damit auch einer HPV-Infektion dar. Neben dem Wissen um Übertragungs- und Infektionsmöglichkeiten gehört hierzu aber auch die Möglichkeit des Erkennens einer evtl. bereits bestehenden Infektion oder Erkrankung – also Vorsorgeuntersuchungen. Wie oben erläutert, muss ein Screening für jede Frau leicht zugänglich, einfach durchführbar und in der Zukunft sicherlich auch verbindlicher sein.

Zur Prävention einer HPV-Infektion gehört seit einigen Jahren auch die Möglichkeit einer Impfung gegen derzeit 4 unterschiedliche HPV-Genotypen.

Zum Befragungszeitpunkt 2009 bis 2010 waren von den in dieser Arbeit berücksichtigten Frauen nur 12% gegen HPV geimpft. Wegen der geringen Fallzahl und auch des berücksichtigten Alters der Teilnehmerinnen (20 bis 29 Jahre) ist das Ergebnis nicht repräsentativ, um Rückschlüsse auf eine deutschlandweite Impfquote zu ziehen. Allerdings lag auch im Jahre 2012 die Impfquote in Deutschland, wie auch in

einigen anderen europäischen Ländern, bei weit unter 50% [95]. Währenddessen waren bereits 2009 in Australien 65,1% der berechtigten Frauen mit dem quadrivalenten Impfstoff Gardasil® geimpft. In der Folge sank dort die Inzidenz von genitalen Warzen 3 Jahre nach der Einführung der Impfung bis zum Jahre 2010 um 78%. Im gleichen Zeitraum ist auch ein Rückgang der höhergradigen Zellveränderungen beim PAP-Abstrich registriert worden. Langfristig wird also auch eine Abnahme der Inzidenz des Gebärmutterhalskrebses zu erwarten sein. [96]

Anhang



Robert Koch-Institut Abt. 3	AL3/K
- 7. Jan. 2008	33

Charité | 10117 Berlin

Herrn

PD Dr. med. Gérard Krause

Robert-Koch-Institut

Abteilung für Infektionsepidemiologie

Postfach 650261

13302 Berlin

cc: <DelereY@rki.de>

Ethikkommission

Ethikausschuss 2 am Campus Virchow-Klinikum
Vorsitzender: Prof. Dr. jur. R. Seeland

Geschäftsführung: Dr. med. Katja Orzechowski
ethikkommission@charite.de

Korrespondenzadresse: Charitéplatz 1, 10117 Berlin
Tel.: 030/450-517222
Fax: 030/450-517952

www.charite.de/ethikkommission

Datum: 18.12.08

Pretest zu einer HPV-Prävalenzstudie bei 20 bis 30-jährigen Frauen in Deutschland

Antragsnummer: EA2/129/08

Vorgang per E-Mail am 18.12.08

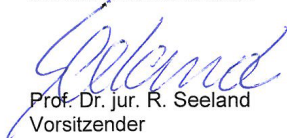
Sehr geehrter Herr Dr. Krause,

hiermit bestätigen wir Ihnen den Eingang der E-Mail von Frau Dr. Deléré vom 18.12.08 mit folgender Anlage:

- geänderte Patienteninformation

Die Auflagen laut Votum vom 01.12.08 sind somit erfüllt. Wir wünschen viel Erfolg bei der Durchführung o.g. Studie.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. jur. R. Seeland
Vorsitzender

CHARITÉ - UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN
Schumannstr. 20/21 | 10098 Berlin | Telefon +49 30 450-0 | www.charite.de
Bankinstitut | BLZ Bankleitzahl | Konto Kontonummer

Anhang 1: Votum der Ethikkommission vom 18.12.2008



Patienteninformation zum Pretest zu einer HPV-Prävalenzstudie bei 20- bis 30-jährigen Frauen in Deutschland

Sehr geehrte Studienteilnehmerin,

das Robert Koch-Institut (RKI) führt eine Studie zum Vorkommen (Prävalenz) des Humanen Papillomavirus (HPV) bei jungen Frauen zwischen 20 und 30 Jahren durch. Dabei sollen Proben untersucht werden, die die Studienteilnehmerinnen selbständig zuhause gewonnen haben. Zur Probengewinnung wird ein Selbstabnahme-Set verschickt, mit dem man über eine Scheidenspülung Flüssigkeit auffangen kann. Diese Spülflüssigkeit kann auf das Vorliegen von HPV untersucht werden. Das Robert Koch Institut ist eine Bundesoberbehörde, die direkt dem Bundesministerium für Gesundheit untergeordnet ist. Die Studie wird federführend von Dr. Yvonne Deleré und Dr. Dorothea Matysiak-Klose vom Fachgebiet „Impfprävention“ des Robert Koch-Institutes durchgeführt. Kooperationspartner sind Dr. Ingke Hagemann, Kiel und PD Dr. Andreas Kaufmann, Gynäkologische Tumorummunologie, Charité.

Warum möchten wir diese wissenschaftliche Studie durchführen?

Infektionen mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) sind sehr häufig. Beinahe jede Frau macht im Lauf ihres Lebens eine HPV-Infektion durch. Die Viren werden am häufigsten durch Geschlechtsverkehr übertragen und können Zellen des Gebärmutterhalses infizieren. Normalerweise kann der Körper die Viren nach ungefähr 6 Monaten erfolgreich bekämpfen. In seltenen Fällen wird die Infektion jedoch chronisch, und es können sich nach einer längeren Zeit (Monate bis Jahre) Veränderungen an den Zellen des Gebärmutterhalses entwickeln. Diese Veränderungen können bösartig werden und zum Gebärmutterhalskrebs führen. In den Früherkennungsuntersuchungen beim Frauenarzt wird nach diesen Zellen gesucht. Frühzeitig erkannt können Veränderungen erfolgreich behandelt werden. HPV gilt als eine wesentliche Ursache für die Entstehung von Zellveränderungen und Krebsgeschwüren am Gebärmutterhals.

Wir möchten mit dieser Untersuchung herausfinden, wie viele Frauen in Ihrer Altersgruppe zwischen 20 und 30 zum jetzigen Zeitpunkt mit HPV infiziert sind und welche Faktoren für die Infektion eine Rolle spielen können. Es gibt derzeit keine Daten aus Deutschland dazu. Diese sind aber von großer Bedeutung, um zum Beispiel die Wirksamkeit einer Impfung gegen HPV in der Bevölkerung bestimmen zu können.

Wie wird die Untersuchung vor sich gehen?

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie haben einen Termin bei Ihrer Frauenärztin in Kiel oder in der Ambulanz der Charité, Berlin vereinbart. Tage bevor Sie diesen Termin wahrnehmen, können Sie bereits zuhause ein besonderes Verfahren zur Nachweismöglichkeit eines HPV-Virus selbst bei sich anwenden. Eine Gebrauchsinformation zur Selbstabnahme einer Untersuchungsprobe über eine Scheidenspülung und das Selbstabnahme-Set liegen diesem Päckchen bei. Die von Ihnen gewonnene Untersuchungs-Probe wird nach Anleitung verpackt und in dem beiliegenden Freiumschlag an das Robert Koch-Institut zurückgeschickt. Wir werden das Probenröhrchen mit der Untersuchungsprobe anonym an das kooperierende Labor in der Charité weiterleiten. Dort wird dann ein HPV-Test durchgeführt. Über das Testergebnis werden Sie durch Ihre Frauenärztin/Ihren Frauenarzt informiert und beraten.

Im Rahmen Ihres Termins zur Vorsorgeuntersuchung wird ebenfalls eine Untersuchung auf HPV durchgeführt. Diese Untersuchung gehört nicht zum Standard der Früherkennungsuntersuchung, sondern wird nur für diese Studie durchgeführt. D.h. die von Ihnen gewonnene Untersuchungsprobe und der Abstrich vom Frauenarzt werden jeweils auf HPV untersucht. Wir

möchten auf diese Art herausfinden, ob die Selbstabnahme-Sets, die in Holland bereits über 25.000 Frauen genutzt haben, auch in Deutschland gute Testergebnisse liefern. Verletzungen sind durch die Anwendung des Selbstabnahme-Sets in Holland bislang nicht aufgetreten.

Dem Test liegt ein Fragebogen bei. Wir bitten Sie sehr um ein Ausfüllen des Fragebogens. Die Angaben sind wichtig, um die Testergebnisse interpretieren zu können. Die teilweise sehr privaten Fragen werden zu Ihrer Sicherheit sofort verschlüsselt und sind in verschlüsselter Form nur Mitarbeitern des Studienzentrums des Robert Koch-Institutes zugänglich. Ein Rückschluss auf eine bestimmte Person ist nicht möglich.

Wir bitten Sie auch um die Durchführung einer Blutprobe. Diese Blutprobe wird auf Antikörper gegen HPV untersucht.

Welche Vorteile bringt Ihnen die Teilnahme an dieser Studie?

Normalerweise gehört ein HPV-Test nicht zum Standard einer Früherkennungsuntersuchung beim Frauenarzt. Da sich aber nach aktuellem Wissensstand kein Gebärmutterhalskrebs ohne eine HPV-Infektion entwickelt, könnte ein HPV-Test dazu beitragen, ein mögliches Erkrankungsrisiko an Gebärmutterhalskrebs besser einzuschätzen. Wenn bei einer Frau **keine HPV-Infektion** nachzuweisen ist, besteht ein sehr geringes Risiko, in den nächsten 5 Jahren zu erkranken. Wenn eine HPV-Infektion nachzuweisen ist, kann Ihre Frauenärztin/Ihr Frauenarzt Sie noch ausführlicher beraten und Ihnen das Wahrnehmen einer jährliche Kontrolluntersuchung empfehlen.

Was müssen Sie nun tun, wenn Sie teilnehmen möchten?

Wir bitten Sie, zuerst die Gebrauchsinformation des Selbstabnahme-Sets sorgfältig zu lesen. Wenn Sie mit einer Teilnahme einverstanden sind, bitten wir um eine Unterschrift auf der Einwilligungserklärung mit dem Zusatz „Selbstabnahme“. Anschließend können Sie die Selbstabnahme zuhause in ruhiger Atmosphäre durchführen. Die aufgefangene Spülprobe wird nach Vorgabe in der Gebrauchsinformation in das Probenröhrchen umgefüllt. Das Probenröhrchen wird mit dem kleinen Vlies ummantelt und in die beiliegende Plastiktüte gelegt. Die Plastiktüte muss zugeklebt werden. Bitte füllen Sie dann den Fragebogen aus. Der ausgefüllte Fragebogen, die unterschriebene Einwilligungserklärung „Selbstabnahme“ und die zugeklebte Plastiktüte mit dem Probenröhrchen legen Sie bitte in den braunen Luftpolster-Freiumschlag. Bitte kleben Sie den braunen Luftpolster-Freiumschlag zu. Der braune Luftpolster-Umschlag ist adressiert und frankiert. Sie müssen ihn nur innerhalb von 24 Stunden nach der Durchführung der Selbstabnahme in einen Briefkasten stecken. Wenn Sie auch einverstanden sind, eine Blutprobe durchführen zu lassen, unterschreiben Sie bitte den zweiten Einwilligungsbogen mit dem Zusatz „Blutprobe“. Bringen sie diese zweite Einwilligungserklärung mit zum Termin bei Ihrer Frauenärztin/Ihrem Frauenarzt. Dort wird Ihnen dann eine Blutprobe entnommen.

Wenn Sie Fragen zu dieser Studie haben oder Probleme mit dem Selbstabnahme-Set auftreten, können Sie von Montag-Freitag Kontakt zu den Studienleiterinnen im Robert Koch-Institut aufnehmen:

Dr. med. Yvonne Deléré, Email delerey@rki.de, Tel.: 030 – 18 754 3410

Dr. med. Dorothea Matysiak-Klose, Email Matysiak-klosed@rki.de, Tel.: 030 – 18 754 3414

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie an der Studie teilnehmen!

Das Studien-Team



pantarhei
screener

ROBERT KOCH INSTITUT



Gebrauchsinformation

Pantarhei® Screener

Selbstabnahme-Set zur HPV-Bestimmung

Bitte vor Anwendung zuerst
diese Gebrauchsinformation **sorgfältig** lesen.

Einleitung

Das Robert Koch-Institut führt eine Studie zum Vorkommen von Infektionen mit Humanen Papillomaviren (HPV) durch. Es wird derzeit diskutiert, ob ein regelmäßiger HPV-Test als Ergänzung zur Vorsorgeuntersuchung sinnvoll sein kann, um Frauen besser vor Gebärmutterhalskrebs zu schützen. Es ist nicht bekannt, wie viele Frauen in Deutschland derzeit überhaupt mit HPV infiziert sind.

Aus diesem Grund bitten wir um Ihre Mithilfe. Mit dem Ihnen zugeschickten Selbstabnahme-Set, dem *Pantarhei*[®] *Screener*, können Sie zuhause eine Probe gewinnen, die auf HPV untersucht werden kann. Die Selbstabnahme funktioniert schnell, ist einfach und schmerzlos. Man führt das Abnahme (den *Screener*) vorsichtig vaginal ein, spült eine geringe Menge steriles Wasser in die Scheide und fängt das zurücklaufende Wasser mit demselben *Screener* wieder auf.

Bitte benutzen Sie den *Screener* **nicht**, wenn Sie schwanger sind, wenn Sie vor kurzem ein Kind geboren haben (vor weniger als 30 Tagen) oder während Ihrer Regelblutung. Wenn Sie ein Produkt verwenden, das über die Scheide eingeführt wird (**Spermizide, Vaginalcremes, Vaginalzäpfchen**, etc.), pausieren Sie es bitte für zwei Tage, bevor Sie den *Screener* verwenden.

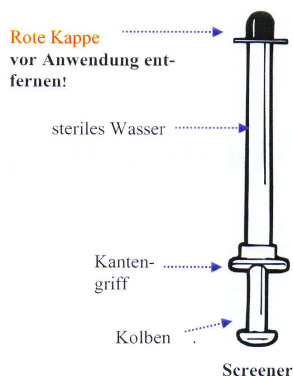
Bei Fragen zum Gebrauch des *Screeners* kontaktieren Sie bitte das Studien-Team im Robert Koch-Institut (Adresse siehe Rückseite).

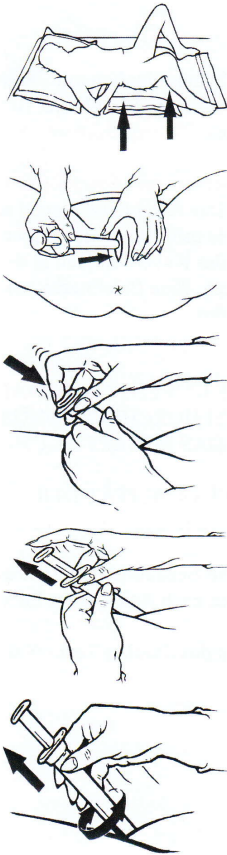
Schritt 1 Vorbereitung

Das Robert Koch-Institut hat Ihnen ein Abnahme-Set mit einem sterilisierten *Screener* und ein Probenröhrchen zugeschickt. Bitte überprüfen Sie, ob Ihr Set komplett ist. Kontrollieren Sie auch, ob der Zahlencode auf dem Probenröhrchen und der Einwilligungserklärung übereinstimmt. Wenn nicht, rufen Sie bitte unter der Telefonnummer auf der Rückseite dieser Gebrauchsinformation im Robert Koch-Institut an. Bitte benutzen Sie den *Screener* nicht nach dem Verfalldatum auf dem Etikett.

Waschen Sie bitte vor Gebrauch Ihre Hände und entfernen Sie den Deckel des Probenröhrchens. Öffnen Sie die Verpackung mit dem sterilen *Screener*. Das Instrument hat zur einfacheren Anwendung eine gewisse Länge, aber man muss das Abnahmegesetz nur maximal bis zur Hälfte des Schafts in die Scheide einführen.

Legen Sie sich am besten auf ein Handtuch (für den Fall, dass etwas Flüssigkeit vorbeifließt) mit einem Kissen unter dem Gesäß. Ziehen Sie die Knie so an, dass die Beine schulterbreit auseinander stehen. Nehmen Sie den *Screener*, halten Sie ihn **mit dem Kopf nach oben und entfernen Sie die rote Kappe**. Eventuell sind wenige Wassertropfen auf dem Abnahmegesetz zu sehen.





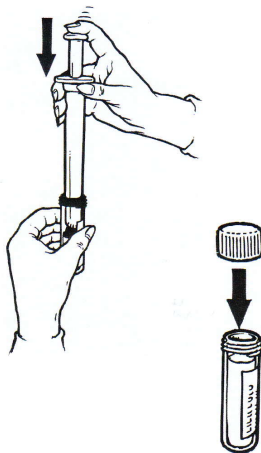
Schritt 2 Der Test

Halten Sie den *Screener* nahe des Kantengriffs mit einer Hand und führen Sie ihn mit der runden Spitze vorsichtig **so tief wie möglich** in die Scheide ein, bis Sie einen Widerstand bemerken (ähnlich wie bei einem Tampon).

Drücken Sie den Kolben komplett in einer Bewegung ein. Drücken Sie nicht zu kräftig. Halten Sie den Kolben in dieser Position und zählen Sie bis 5. Dann lassen Sie den Kolben zurück gleiten, damit die Flüssigkeit wieder aufgefangen werden kann. Die Flüssigkeit wird automatisch in den *Screener* aufgesogen.

Ziehen Sie den *Screener* **ruhig** mit drehenden Bewegungen aus der Scheide.

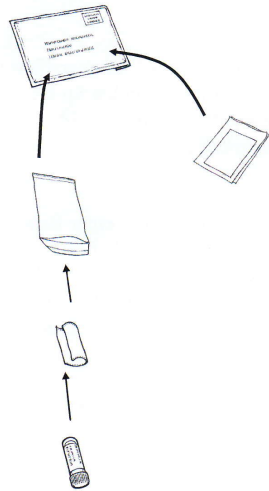
Kleine Mengen Wasser werden wahrscheinlich während der Abnahme aus der Scheide laufen. Das ist normal und sollte Sie nicht beunruhigen. Es bleibt ausreichend Flüssigkeit für die Durchführung des HPV-Tests übrig. Für den seltenen Fall, dass nicht genügend Material gewonnen werden konnte, wird das Robert Koch-Institut sich mit Ihnen in Verbindung setzen.



Schritt 3 Abschluss

Setzen Sie sich auf. Halten Sie das geöffnete Probenröhrchen fest mit einer Hand. Halten Sie die Spitze des *Screener*s einfach auf das Probenröhrchen. Entleeren Sie den *Screener* durch Herunterdrücken des Kolbens. Die Flüssigkeit mit dem gewonnenen Material wird vom *Screener* in das Probenröhrchen fließen. Verschließen Sie das Probenröhrchen mit dem Schraubverschluss **fest**.

Trocknen Sie sich selbst mit dem Handtuch ab. Ziehen Sie sich wieder an. Der Screener kann nach Gebrauch in den Müll geworfen werden. Er ist für eine einmalige Benutzung vorgesehen. Bitte waschen Sie abschließend erneut Ihre Hände.



Schritt 4
Verpackung

Ummanteln Sie bitte das Probenröhrchen mit dem Verpackungsfließ und stecken es in die Plastiktüte. Bitte kleben Sie die Plastiktüte zu. **Die verschlossene Plastiktüte legen Sie bitte gemeinsam mit dem ausgefüllten Fragebogen und der unterschriebenen Einwilligungserklärung in das Freikuvert.** Das zugeklebte Kuvert schicken Sie bitte so schnell wie möglich an das Robert Koch-Institut. Sie können das Kuvert einfach in den nächsten Briefkasten stecken. Eine Briefmarke muss nicht mehr aufgeklebt werden.

BITTE SENDEN SIE DAS KUVERT INNERHALB VON 24 STUNDEN NACH DURCHFÜHRUNG DER SELBSTABNAHME AN DAS ROBERT KOCH-INSTITUT ZURÜCK.
DANN KANN EINE GUTE QUALITÄT DER TESTERGEBNISSE GEWÄHRLEISTET WERDEN.

Sie erhalten eine schriftliche Benachrichtigung über Ihr Testergebnis ca. 10 Wochen nach Ankunft im Labor.

Für Rückfragen steht Ihnen das Studien-Team (s.u.) gern zur Verfügung.

Studien-Team am Robert Koch-Institut:

Dr. med. Yvonne Deleré
Email: delerey@rki.de

Dr. med. Dorothea Matysiak-Klose
Email: matysiak-klosed@rki.de

Robert Koch-Institut

Seestrasse 10
13353 Berlin
Tel.: 030—18 754— 3410 od.— 3414 od.— 3435

Kooperationspartner Labor:

PD Dr. A.M. Kaufmann
Gynäkologische Tumorummunologie **Charité**

Hersteller des Selbstabnahme-Sets:

Pantarhei Devices
Boslaan 11
3701 CH Zeist
The Netherlands

info@pantarhei-devices.com
www.pantarheiscreeener.com

CE 0344
© Pantarhei Devices BV Zeist, September 2008

Fragebogen zur HPV-Studie

Sehr geehrte Teilnehmerin,

vielen Dank, dass Sie an unserer Studie teilnehmen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen. Für jede Frage ist eine Antwort zulässig. Wir garantieren Ihnen einen vertraulichen Umgang mit Ihren Angaben. Es erfolgt nur eine pseudonymisierte Auswertung. Bitte schicken sie den Fragebogen zusammen mit der von Ihnen zu Hause gewonnenen Probe so schnell wie möglich im frankierten Freiumschlag zurück an das Robert Koch-Institut, Berlin.

Vielen Dank!

Datum:

Ich nehme an der Untersuchung teil:

- ₁ ja
₂ nein

⇒ **wenn nein**, geben Sie bitte hier Ihre Gründe an (die weiteren Fragen müssen Sie nicht beantworten):

Teil I

Frage 1:

Wann sind Sie geboren (z.B. Mai 1970 = 05 19 70)?

19
Monat Jahr

Frage 2:

Welche Staatangehörigkeit haben Sie?

- ₁ Deutsch
₂ Andere und zwar _____

Frage 3:

In welchem Land sind Sie geboren?

- ₁ Deutschland
₂ In einem anderen Land und zwar _____

Frage 4:

Welchen Schulabschluss haben Sie?

- ₁ Hauptschulabschluss / Volksschulabschluss
₂ Realschulabschluss (Mittlere Reife)
₃ Abschluss Polytechnische Oberschule 10. Klasse
₄ Fachhochschulreife (Abschluss einer Fachoberschule)
₅ Abitur, allgemeine oder fachgebundene Hochschulreife (Gymnasium bzw. EOS)
₆ Anderen Schulabschluss
₇ Schule beendet ohne Abschluss
₈ Noch keinen Schulabschluss

Frage 5:

In welcher beruflichen Stellung sind Sie hauptsächlich derzeit bzw. waren Sie zuletzt beschäftigt?

- ₁ Ungelernte Arbeiterin
- ₂ Angelernte Arbeiterin, Facharbeiterin, Landwirtin
- ₃ Beamtin (einfacher Dienst), Vorarbeiterin, Meisterin, Angestellte mit einfachen Tätigkeiten
- ₄ Beamtin (mittlerer Dienst), Angestellte mit qualifizierter Tätigkeit
- ₅ Selbständige mit max. 9 Angestellten
- ₆ Beamtin (gehobener Dienst), Angestellte mit hochqualifizierter Tätigkeit oder Leitung, Akademikerin
- ₇ Beamtin (höherer Dienst), Angestellte mit Führungsaufgaben, Selbständige mit mind. 10 Angestellten

Frage 6:

Wie hoch ist das monatliche Haushaltseinkommen, d.h. das Nettoeinkommen, das Sie (alle im Haushalt lebenden Personen) nach Abzug der Steuern und Sozialabgaben haben?

- ₁ Unter 1000 EUR
- ₂ 1000 bis unter 1500 EUR
- ₃ 1500 bis unter 2000 EUR
- ₄ 2000 bis unter 2500 EUR
- ₅ 2500 bis unter 3000 EUR
- ₆ 3500 bis unter 4000 EUR
- ₇ 4000 und mehr

Frage 7:

Rauchen Sie?

- ₁ Ja → Wie viele Zigaretten rauchen Sie zurzeit durchschnittlich am Tag? _____
- ₂ Nein

Frage 8:

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein?

- ₁ Nein, ich nehme keine Medikamente ein
- ₂ Ja, nur die Pille
- ₃ Ja, die Pille und _____
- ₄ Ja, nicht die Pille, aber _____

Frage 9:

Waren Sie schon einmal schwer erkrankt (z.B. an einer Krebserkrankung) oder haben Sie eine chronische Erkrankung (z.B. Diabetes mellitus, Allergie)?

- ₁ Ja Wenn „Ja“, welche: _____
- ₂ Nein
- ₉ Keine Angabe

Frage 10:

Wurden Sie bereits wegen einer Veränderung am Gebärmutterhals von Ihrem Frauenarzt behandelt (z.B. auffälliger Krebsvorsorge-Abstrich oder andere Veränderungen)?

- ₁ Ja Wenn „Ja“, welche Veränderung: PAP _____ ₈ weiß nicht
₂ Ja Wenn „Ja“, welche andere Veränderung: _____ ₈ weiß nicht
Wenn „Ja“, welche Therapie: _____ ₈ weiß nicht
₃ Nein
₈ Weiß nicht

Frage 11:

Wurden Sie schon einmal wegen Genitalwarzen (Feigwarzen, Condylomata accuminata) behandelt?

- ₁ Ja
₂ Nein
₈ Weiß nicht

Nun werden die Fragen noch persönlicher. Wir versichern Ihnen, dass wir alle diese Aussagen anonym speichern und auswerten!

Frage 12:

Leben Sie zurzeit in einer festen sexuellen Partnerschaft?

- ₁ Ja
₂ Nein

Frage 13:

Wie alt waren Sie beim „ersten Mal“ (Alter des ersten Geschlechtsverkehrs)?

- ₁ jünger als 14 Jahre
₂ 14 Jahre
₃ 15 Jahre
₄ 16 Jahre
₅ 17 Jahre
₆ älter als 17 Jahre

Frage 14:

Wie viele Sexualpartner hatten Sie in Ihrem ganzen Leben?

- davon waren männlich und weiblich

Teil II

Frage 19:

War der Umgang mit dem Selbstabnahme-Set eher einfach oder fanden Sie die Anwendung schwierig (Frage zur Technik)?

Bitte machen Sie ein Kreuz auf der Linie um auszudrücken, wie Sie die Anwendung empfunden haben:



Sehr einfach



Sehr schwierig

Frage 20:

Wie haben Sie die Anwendung des Selbstabnahme-Sets empfunden (Frage zum Gefühl)?

Bitte machen Sie ein Kreuz auf der Linie um auszudrücken, ob für Sie die Anwendung komfortabel oder eher unangenehm war:



Komfortabel



Unangenehm

Frage 21:

Wenn das Ergebnis des HPV-Tests aus der Selbstabnahme genauso zuverlässig ist, wie eine Untersuchung beim Frauenarzt, welche Methode der Probengewinnung würden Sie bevorzugen?

- ₁ Probe durch eine Selbstabnahme
- ₂ Abstrich durch einen Frauenarzt
- ₈ weiß nicht

Frage 22:

Wie haben Sie die Fragen des ersten Teils des Fragebogens empfunden?

Bitte machen Sie ein Kreuz auf der Linie um auszudrücken, ob die Beantwortung der Fragen für Sie dem Thema entsprechend angemessen oder unangenehm war:



Angemessen



Unangenehm

Frage 23:

Waren die Fragen des ersten Teils verständlich?

Bitte machen Sie ein Kreuz auf der Linie, ob die Fragen einfach oder schwierig zu beantworten waren:



Sehr einfach



Sehr schwierig

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

Bitte beantworten Sie nachfolgende Fragen durch Ankreuzen oder mit Ihren eigenen Worten.

Name:

Vorname:

1. Das Päckchen vom Robert Koch Institut ist bei mir nicht angekommen.
2. Ich habe teilgenommen und den Rückumschlag auch abgeschickt.
3. Ich habe die Spülung durchgeführt, aber dann vergessen, den Rückumschlag abzuschicken.
4. Ich habe keine Zeit gefunden, die Spülung durchzuführen und den Fragebogen auszufüllen.
5. Ich hatte Angst, dass ich mich bei der Spülung verletze.
6. Ich fand das Gerät zur vaginalen Spülung abschreckend.
7. Ich fand die Fragen im Fragebogen zu persönlich.

Sollte keine der vorgegebenen Antwortmöglichkeiten auf Sie zutreffen oder halten Sie Ergänzungen für erforderlich, nutzen Sie bitte folgendes Freifeld für Ihre Antwort.



Robert Koch-Institut
Studienleitung
Dr. med. Yvonne Deléré
DGZ-Ring 1
13086 Berlin

XX.XX.2010

Nachname, Vorname
Straße
PLZ, Stadt

Liebe Studienteilnehmerin,

wir möchten uns erneut herzlich bei Ihnen bedanken, dass Sie an unserer Studie teilgenommen haben. Das Robert Koch-Institut plant für dieses Jahr eine große deutschlandweite Erfassung des Humanen Papillomvirus (HPV) bei jungen Frauen mittels des von Ihnen benutzten Selbstabnahme Sets. Mit Ihrer Hilfe konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse des HPV Nachweises durch das Selbstabnahme Set mit den Ergebnissen des gynäkologischen Abstrichs übereinstimmen.

Infektionen mit dem Humanen Papillomvirus gehören weltweit zu den am häufigsten sexuell übertragenen Erkrankungen. Die Infektion ist meist harmlos und wird größtenteils nicht einmal bemerkt, da sie ohne spezielle Krankheitszeichen verläuft. In der Regel eliminiert der Organismus das Virus nach einigen Wochen bis Monaten von selbst. Nur bei einem kleinen Teil der Frauen bleibt das Virus über längere Zeit im Körper. In diesem Fall kann es zu Zellveränderungen am Gebärmutterhals kommen. Eine Infektion ist bei jungen Frauen häufig. In unserer Studie konnten wir feststellen, dass in der Hälfte der Frauen in der Altersgruppe von 20-30 Jahren das Virus nachgewiesen werden kann. Dieser Fund deckt sich mit großen Studien aus skandinavischen Ländern. **Auch bei Ihnen wurde zum Zeitpunkt der Abnahme das Humane Papillomvirus festgestellt.**

Generell ist es für alle Frauen wichtig, dass sie regelmäßig an der empfohlenen jährlichen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung teilnehmen. Diese Kontrolltermine sollten Sie, sofern nicht bereits geschehen, in Zukunft regelmäßig einmal im Jahr wahrnehmen. Bei weiteren Fragen dürfen Sie sich natürlich jederzeit an uns wenden.

Wir wünschen Ihnen weiterhin alles Gute

Mit freundlichen Grüßen



Robert Koch-Institut
Studienleitung
Dr. med. Yvonne Deléré
DGZ-Ring 1
13086 Berlin

XX.XX.2010

Nachname, Vorname
Straße
PLZ, Stadt

Liebe Studienteilnehmerin,

wir möchten uns erneut herzlich bei Ihnen bedanken, dass Sie an unserer Studie teilgenommen haben. Das Robert Koch-Institut plant für dieses Jahr eine große deutschlandweite Erfassung des Humanen Papillomvirus (HPV) bei jungen Frauen mittels des von Ihnen benutzten Selbstabnahme Sets. Mit Ihrer Hilfe konnte gezeigt werden, dass die Ergebnisse des HPV Nachweises durch das Selbstabnahme Set mit den Ergebnissen des gynäkologischen Abstrichs übereinstimmen.

Infektionen mit dem Humanen Papillomvirus gehören weltweit zu den am häufigsten sexuell übertragenen Erkrankungen. Die Infektion ist meist harmlos und wird größtenteils nicht einmal bemerkt, da sie ohne spezielle Krankheitszeichen verläuft. In der Regel eliminiert der Organismus das Virus nach einigen Wochen bis Monaten von selbst. Nur bei einem kleinen Teil der Frauen bleibt das Virus über längere Zeit im Körper. In diesem Fall kann es zu Zellveränderungen am Gebärmutterhals kommen. Eine Infektion ist bei jungen Frauen häufig. In unserer Studie konnten wir feststellen, dass in der Hälfte der Frauen in der Altersgruppe von 20-30 Jahren das Virus nachgewiesen werden kann. Dieser Fund deckt sich mit großen Studien aus skandinavischen Ländern. **Bei Ihnen wurde zum Zeitpunkt der Abnahme kein Humanes Papillomvirus festgestellt.**

Generell ist es für alle Frauen wichtig, dass sie regelmäßig an der empfohlenen jährlichen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung teilnehmen. Diese Kontrolltermine sollten Sie, sofern nicht bereits geschehen, in Zukunft regelmäßig einmal im Jahr wahrnehmen. Bei weiteren Fragen dürfen Sie sich natürlich jederzeit an uns wenden.

Wir wünschen Ihnen weiterhin alles Gute

Mit freundlichen Grüßen

Literaturverzeichnis

- 1 RKI. Impfung gegen humane Papillomaviren (HPV) für Mädchen von 12 bis 17 Jahren – Empfehlung und Begründung (Stand März 2007). *Epid Bull* 2007; 12: 97-103
- 2 Galloway DA, Mc Dougall J. Human papillomaviruses and carcinomas. In: *Advances in Virus Research* by Academic Press Inc., 1989; 37: 125-71
- 3 Howley PM. Papillomaviridae: the viruses and their replication. In: *Fields' Virology* (Fields BN, Knipe DM, and Howley PM eds), Lippincott-Raven, Philadelphia 3rd ed, vol. 2, 1996: 2045-76
- 4 Kjær SK, Breugelmans G, Munk C et al. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer* 2008; 123: 1864-70
- 5 Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88: 63-73
- 6 Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens – Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10(4): 321-2
- 7 Putral LN, Bywater MJ, Gu W, et al. RNA Interference against Human Papillomavirus Oncogenes in Cervical Cancer Cells Results in Increased Sensitivity to Cisplatin. *Mol Pharmacol* 2005; 68(5): 1311-9
- 8 Wentzensen N, Klug SJ. Früherkennung des Zervixkarzinoms: Suche nach einem Gesamtkonzept. *Dtsch Arztebl* 2008; 105 (37): 617-22
- 9 Koch J, Kirschner W, Schäfer A. Bestimmung der Prävalenz genitaler HPV- und Chlamydia-trachomatis-Infektionen in einem repräsentativen Querschnitt der weiblichen Normalbevölkerung in Berlin. *InFo II/97*: 1-7

-
- 10 Smith JS, Melendy A, Rana RK, et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolescent Health* 2008; 43 (4 Suppl): 5-25
 - 11 Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370(9590): 890-907
 - 12 Mühlhauser I, Filz M. Screening auf Zervixkarzinom. *arznei-telegramm* 2008; 39 (3): 29-38
 - 13 Rosa MI, Fachel JMG, Rosa DD, et al. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 617.e1-617.e7
 - 14 Muñoz N, Bosch FX, Sanjosé S, et al. Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27
 - 15 zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976; 36: 794
 - 16 Milde-Langosch K, Riethdorf S, Park TW. Natürlicher Verlauf der HPV-Infektion Nutzen der HPV-Analytik in der Zervixdiagnostik. *Pathologe* 1999; 20: 15-24
 - 17 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe. HPV-Infektion / präinvasive Läsionen des weiblichen Genitale: Prävention, Diagnostik und Therapie, S2 Leitlinien. Stand August 2008 auf: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-027.html> (letzter Zugriff: 27.04.2013)
 - 18 De Vuyst H, Clifford G, Li N, et al. HPV infection in Europe. *Eur J Cancer* 2009; 45(15): 2632-9.
 - 19 Mc Credie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9(5): 425-34

-
- 20 Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189 (1): 12-19
- 21 Castellsagué X, de Sanjosé S, Aguado T et al. HPV and Cervical Cancer in the World 2007 Report. Vaccine 2007; 25 (3): C92
- 22 Clifford G, Franceschi S, Diaz M, et al. HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases. Vaccine 2006; 24 (3): S26-S34
- 23 Deutsche Krebsgesellschaft und Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Diagnostik und Therapie des Zervixkarzinoms. S2 Leitlinien, Stand Januar 2008 auf: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/032-033.html> (letzter Zugriff 28.04.2013)
- 24 Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2: Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon (France): IARC Press; 2010 auf: <http://globocan.iarc.fr> (letzter Zugriff am 27.04.2013)
- 25 RKI. Impfung gegen HPV – Aktuelle Bewertung der STIKO. Epid Bull 2009; 32: 319-27
- 26 Deléré Y. Vaccination strategies against HPV. Recommendations from a European perspective. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2009; 52(11): 1065-8.
- 27 Fachinfo Gardasil®
- 28 Fachinfo Cervarix®
- 29 Petry KU, Menton S, Menton M et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. Br J Cancer 2003; 88: 1570-77

-
- 30 Iftner T, Eberle S, Iftner A, et al. Prevalence of low-risk and high-risk types of human papillomavirus and other risk factors for HPV infection in Germany within different age groups in women up to 30 years of age: An epidemiological observational study. *J Med Virol* 2010; 82 (11): 1928-39
- 31 Arbyn M, Benoy I, Simoens C, et al. Prevalence Distribution of Human Papillomavirus Types in Women Attending at Cervical Cancer Screening in Belgium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18 (1): 321-30
- 32 Gemeinsamer Bundesausschuss. Teilbericht Früherkennung des Zervixkarzinoms. 2007 auf: <http://www.g-ba.de/downloads/40-268-367/2007-06-05-Abschluss-Zervix.pdf> (letzter Zugriff: 27.04.2013)
- 33 Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Abschlussbericht Durchführung einer versichertenbezogenen Untersuchung zur Inanspruchnahme der Früherkennung auf Zervixkarzinom in den Jahren 2002, 2003 und 2004 auf der Basis von Abrechnungsdaten 2009 auf: http://www.zi.de/cms/fileadmin/images/content/PDFs_alle/Diskussionspapier_ZervixCA.pdf (letzter Zugriff: 27.04.2013)
- 34 Gesellschaft für Virologie, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Gesellschaft für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik und Deutsche Arbeitsgemeinschaft Epidemiologie. Gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften zum Fragenkatalog mit dem Thema „Früherkennung des Zervixkarzinoms“ für den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen Arbeitsausschuss „Prävention“, 2004 auf: http://www.gmds.de/publikationen/8_Gemeinsame_stell_zervixkarzinom_2004.pdf (letzter Zugriff: 27.04.2013)
- 35 Coleman D, Day N, Douglas G, et al. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer* 1993; 29A (4): 1-38

-
- 36 Raffle AE, Alden B, Quinn M, et al. Outcomes of screening to prevent cancer: analysis of cumulative incidence of cervical abnormality and modelling of cases and deaths prevented. *BMJ* 2003; 326(7395): 901
- 37 Brink AA, Meijer CJ, Wiegerinck MA et al. High Concordance of Results of Testing for Human Papillomavirus in Cervicovaginal Samples Collected by Two Methods, with Comparison of a Novel Self-Sampling Device to a Conventional Endocervical Brush. *J Clin Microbiol* 2006; 44 (7): 2518-23
- 38 Gök M, Heideman DA, van Kemenade FJ, et al. HPV testing on self collected cervicovaginal lavage specimens as screening method for women who do not attend cervical screening: cohort study. *BMJ* 2010; 340: c1040
- 39 Kiermeir DM. HPV-DNA-Selbstuntersuchung in Ambulanzen der Inneren Medizin als primäres Screeningverfahren für Gebärmutterhalskrebs, Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München, 2006 auf: <http://edoc.ub.uni-muenchen.de/5102/> (letzter Zugriff am 28.04.2013)
- 40 Jones HE, Allan BR, van de Wijgert JH, et al. Agreement between Self- and Clinician-Collected Specimen Results for Detection and Typing of High-Risk Human Papillomavirus in Specimens from Women in Gugulethu, South Africa. *J Clin Microbiol* 2007; 45 (6): 1679-83.
- 41 Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, van den Brule AJC, et al. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. *J Clin Pathol* 2002; 55:435-39
- 42 Jones HE, Wiegerinck MA, Nieboer TE, et al. Women in the Netherlands prefer self-sampling with a novel lavaging device to clinician collection of specimens for cervical cancer screening. *Sex Transm Dis* 2008; 35 (11): 916-7.

-
- 43 Szarewski A, Cadman L, Mesher D, et al. HPV self-sampling as an alternative strategy in non-attenders for cervical screening – a randomised controlled trial. *Br J Cancer* 2011; 104: 915-20
- 44 Bosch F, Sanjose S, Castellsague X, et al. Epidemiology of human papillomavirus infections and associations with cervical cancer: new opportunities for prevention. In: Campo M, editor. *Papillomavirus research: From natural history to vaccines and beyond*. Norfolk, England: Caister Academic Press; 2006: 19-40
- 45 de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 453-59
- 46 Nielsen A, Kjær SK, Munk C, et al. Persistence of high-risk human papillomavirus infection in a population-based cohort of Danish women. *J Med Virol* 2010; 82 (4): 616-23
- 47 Cohen J. A coefficient for agreement for nominal scales, *Education and Psychological Measurement*. 1960; 20: 37-46
- 48 Mayer H, Nonn C, Osterbrink J et al. Qualitätskriterien von Assessment-instrumenten – Cohen's Kappa als Maß der Interrater-Reliabilität (Teil 1). *2004 Pflege*; 17: 36-46
- 49 Altman DG. *Practical statistics for medical research*. Chapman and Hall, 1991 London
- 50 Landis JR, Koch GG, The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-74.
- 51 Klug SJ, Blettner M. Zervixkarzinom, HPV-Infektion und Screening. *Dtsch Arztebl* 2003; 100 (3):A 132-36

-
- 52 Jacobs MV, Snijders PJF, van den Brule AJC et al. A general Primer GP5+/GP6(+)-mediated PCR-enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high-risk and 6 low-risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings. *J Clin Microbiol* 1997; 35 (3): 791-95
- 53 Nindl I, Jacobs M, Walboomers JM, et al. Interlaboratory agreement of different human papillomavirus DNA detection and typing assays in cervical smears. *Int J Cancer* 1999; 81: 666-8
- 54 Manos MM, Ting Y, Wright DK, et al. Use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomaviruses. *Cancer Cell* 1989; 7: 209-14
- 55 Snijders PJ, van den Brule AJ, Schrijnemakers HF, et al. The use of general primers in the polymerase chain reaction permits the detection of a broad spectrum of human papillomavirus genotypes. *J Gen Virol* 1990; 71: 173-81
- 56 van den Brule AJ, Pol R, Fransen-Daalmeijer N, et al. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *J Clin Microbiol* 2002; 40 (3): 779-87
- 57 Schmitt M, Bravo IG, Snijders PJ, et al. Bead-based multiplex genotyping of human papillomaviruses. *J Clin Microbiol* 2006; 44 (2): 504-12
- 58 Lorenz RJ. *Grundbegriffe der Biometrie*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, Lübeck, Ulm, 4. durchges. Aufl. 1996: 160-73
- 59 Kreienbrock L, Schach S. *Epidemiologische Methoden*. Elsevier GmbH, München, Spektrum Akademischer Verlag, 4. Aufl. 2005
- 60 Marks M, Gravitt PE, Gupta SB, et al. The association of hormonal contraceptive use and HPV prevalence. *Int J Cancer* 2011; 128 (12):2962-70

-
- 61 Harris TG, Miller L, Kulasingam SL, et al. Depot-medroxyprogesterone acetate and combined oral contraceptive use and cervical neoplasia among women with oncogenic human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200 (5): 489.e1-8
- 62 Vaccarella S, Herrero R, Dai M et al. Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: Pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (11): 2148–53
- 63 Winer RL, Lee SK, Hughes JP, et al. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 218-26
- 64 Dannecker C, Siebert U, Thaler CJ, et al. Primary cervical cancer screening by self-sampling of human papillomavirus DNA in internal medicine outpatient clinics. *Ann Oncol* 2004; 15 (6): 863-9.
- 65 Hillemanns P, Kimmig R, Hüttemann U, et al. Screening for cervical neoplasia by self-assessment for human papillomavirus DNA. *Lancet* 1999; 354 (9194): 1970
- 66 Lenselink CH, de Bie RP, van Hamont D, et al. Detection and genotyping of human papillomavirus in self-obtained cervicovaginal samples by using the FTA cartridge: new possibilities for cervical cancer screening. *J Clin Microbiol* 2009; 47 (8): 2564-70
- 67 Statistisches Bundesamt. Zahl der Woche 14.02.2012. auf: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/zdw/2012/PD12_007_p002.html (letzter Zugriff: 28.04.2013)
- 68 Autorengruppe Bildungsberichterstattung. Bildung in Deutschland 2012. auf: http://www.bildungsbericht.de/daten2012/bb_2012.pdf (letzter Zugriff 28.04.2013)

-
- 69 Statistisches Bundesamt. Bildungsstand der Bevölkerung 2012. auf: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/BildungForschungKultur/Bildungsstand/BildungsstandBevoelkerung.html> (letzter Zugriff 28.04.2013)
- 70 Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of HPV infection among females in the United States. JAMA 2007; 297 (8): 813-19
- 71 Bauer HM, Hildesheim A, Schiffman MH, et al. Determinants of genital human papillomavirus infection in low-risk women in Portland, Oregon. Sex Transm Dis 1993; 20 (5): 274-8
- 72 Lazcano-Ponce E, Herrero R2, Muñoz N, et al. Epidemiology of HPV infection among mexican women with normal cervical cytology. Int J Cancer 2001; 91 (3): 412-20
- 73 Molano M, Posso H, Weiderpass E, et al. Prevalence and determinants of HPV infection among Colombian women with normal cytology. Br J Cancer 2002; 87: 324-33
- 74 Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC, et al. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. J Infect Dis 2001; 183: 1554-64
- 75 Schneider A. Pathogenesis of genital HPV infection. Genitourin Med 1993; 69 (3): 165-73
- 76 Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJF, et al. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. Int J Epidemiol 2008; 37: 536-46
- 77 RKI. Telefonischer Gesundheitssurvey des Robert Koch-Instituts (2. Welle) auf: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reJBwqKp45Pii/PDF/21r1eZ1NVL2AY_11.pdf (letzter Zugriff 28.04.2013)

-
- 78 Ylitalo N, Sorensen P, Josefsson A, et al. Smoking and oral contraceptives as risk factors for cervical carcinoma in situ. *Int J Cancer* 1999; 81 (3): 357-65
- 79 Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM, et al. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use as risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. *Br J Cancer* 2000; 82 (7): 1332-38
- 80 Deacon JM, Evans CD, Yule R, et al. Sexual behaviour and smoking as determinants of cervical HPV infection and of CIN3 among those infected: a case-control study nested within the Manchester cohort. *Br J Cancer* 2000; 88 (11): 1565-72
- 81 Fonseca-Moutinho JA. Smoking and cervical cancer. *ISRN Obstet Gynecol* 2011; Article ID: 847684, 6 Seiten
- 82 Hariri S, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *J Infect Dis* 2011; 204 (4): 566-73
- 83 Lensenlink CH, Melchers WJG, Quint WGV, et al. Sexual behaviour and HPV infections in 18 to 29 year old women in the pre-vaccine era in the Netherlands. *PLOS ONE* 2008; 3 (11): e3743
- 84 Igdbashian S, Boveri S, Spolti N, et al. Self-collected human papillomavirus testing acceptability: comparison of two self-sampling modalities. *J Womens Health* 2011; 20 (3): 397-402
- 85 Virtanen A, Nieminen P, Luostarinen T, et al. Self-sample HPV test as an intervention for nonattendees of cervical cancer screening in Finland: a randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20 (9): 1960-69
- 86 Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. European guidelines for assurance in cervical cancer second edition - Summary document. *Ann Oncol* 2010; 21 (3): 448-58

-
- 87 Bundesministerium für Gesundheit, Nationaler Krebsplan. Weiterentwicklung der Früherkennung „Organisiertes Zervixkarzinom-Screening“ 2011. auf: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/N/Nationaler_Krebsplan/Ziele_Papier_2a_Weiterentwicklung_Zervixkarzinom_Screening.pdf (letzter Zugriff 28.04.2013)
- 88 Kauffman RP, Griffin SJ, Lund JD, et al. Current recommendations for cervical cancer screening: Do they render the annual pelvic examination obsolete. Med Princ Pract 2013 auf: <http://www.karger.com/Article/FullText/346137> (letzter Zugriff: 28.04.2013)
- 89 European Commission. European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening (2nd ed.), Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. editors, Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008: 1-291
- 90 Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit vom 02.07.2012 auf: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Gesetze_und_Verordnungen/Laufende_Verfahren/K/Krebsplan/Referentenentwurf_Krebsplan_Umsetzungsgesetz_120702.pdf (letzter Zugriff am 28.04.2013)
- 91 Giorgi Rossi P, Ronco G. The present and future of cervical cancer screening programmes in europe. Curr Pharm Des 2013; 19 (8):1490-97
- 92 Dillner J. Primary human papillomavirus testing in organized cervical screening. Curr Opin Obstet Gynecol 2013; 25 (1): 11-16
- 93 de Kok IMC, van Rosmalen J, Dillner J, et al. Primary screening for human papillomavirus compared with cytology screening for cervical cancer in European settings: cost effectiveness analysis based on a Dutch microsimulation model. BMJ 2012; 344: e670

-
- 94 Die Drogenbeauftragte der Bundesregierung. Drogen- und Suchtbericht 2012. auf: http://www.drogenbeauftragte.de/fileadmin/dateien-dba/Presse/Downloads/12-05-22_DrogensuchtBericht_2012.pdf (letzter Zugriff am 30.04.2013)
- 95 Kaufmann AM. Primäre Prävention des Zervixkarzinoms und dessen Vorstufen. *Onkologe* 2012; 18 (1): 20-26
- 96 Donovan B, Franklin N, Guy R, et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. *Lancet Infect Dis* 2011; 11(1): 39-44

Eidesstattliche Versicherung

Ich, **Thomas B. de Vries**, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Erhebung der HPV-Prävalenz und des Sexualverhaltens bei Frauen von 20 bis 30 Jahren:**

Pilotstudie zur Nutzung eines Selbstabnahmesets“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum: 27.01.2014

Unterschrift:

Anteilserklärung an Aufgaben und Tätigkeiten des Promovenden an der vorliegenden Arbeit:

- *Federführend oder alleinig ausgeführte Tätigkeiten:*
Literaturrecherche und Erstellen der Dissertationsschrift, Rekrutierung der Praxen, Betreuung und Instruktion der Praxismitarbeiter bei der Probandengewinnung, Kontakt zum Labor, Dateneingabe, Aufbereitung und Verwaltung und dauerhafte Aktualisierung der Datenbank, Entblindung der Daten und Zusammenführen der Fragebogen- und Laborergebnisse, allgemeine Logistik, Befundmitteilung, Erstellung Fragebogen zur Non-Responderanalyse
- *mit Unterstützung der in der Danksagung genannten Kolleginnen und Kollegen:*
Definition der Fragestellung, Studienplan, statistische Power-Berechnung, Gestaltung des Fragebogens, Wahl und Anwendung der statistischen Tests, Datenanalyse und -bewertung, Erstellung/Programmierung der Datenbank

Schriftenverzeichnis:

Deleré Y, Schuster M, Vartazarowa E, Hänsel T, Hagemann I, Borchardt S, Perlitz H, Schneider A, Reiter S and Kaufmann AM Cervicovaginal self-sampling is a reliable method for determination of prevalence of human papillomavirus genotypes in women aged 20 to 30 years. J Clin Microbiol 2011; 49 (10): 3519-22

Datum, Unterschrift und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

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



Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Gérard Krause danke ich für die Überlassung des Themas und die großzügige Bereitstellung der Ressourcen am RKI, die für die Erstellung der Arbeit erforderlich waren. Ihm und vor allem auch seiner Mitarbeiterin Frau Dr. med. Yvonne Deléré gilt mein besonderer Dank für die professionelle Begleitung und Unterstützung während der gesamten Zeit. Wertvolle Anregungen, Hinweise und konstruktive Kritiken brachten mich immer wieder auf den Pfad des wissenschaftlichen Arbeitens zurück und trugen entscheidend zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Diese Arbeit wäre jedoch nicht denkbar gewesen ohne die Gynäkologinnen und deren engagierte Helferinnen. Sie waren diejenigen, welche die Probandinnen angesprochen und schließlich überzeugt hatten, an der Studie teilzunehmen. Namentlich möchte ich mich stellvertretend für alle bei Frau Dr. med. Ingke Hagemann (Kiel), Frau Dr. med. Simone Borchardt (Berlin) und Frau Dr. med. Heike Perlitz (Haldensleben) bedanken. Danke auch an das Team der Dysplasiesprechstunde der gynäkologischen Hochschulambulanz der Charité.

Dank und Anerkennung auch an Herrn PD Dr. rer. nat. Andreas Kaufmann und sein Team aus dem Labor für Tumorummunologie für die hervorragende Arbeit bei der Bestimmung der HPV-DNA.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Cornelius Remschmidt aus dem RKI für seine Unterstützung bei der statistischen Aufarbeitung und Analyse der Daten und bei Stefanie Germer für die Kontrolleingabe der Rohdaten bedanken.