

Aus der Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der
Ludwig-Maximilian-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. H. Hepp

**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

vorgelegt von

David Manuel Kiermeir

aus
Füssen

2006

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. P. Hillemanns

Mitberichterstatter: Prof. Dr. D. Hölzel
Prof. Dr. J. Diebold

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Ch. Dannecker

Dekan: Prof. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 23.03.2006

Ich widme diese Arbeit
meiner verstorbenen Mutter

Abkürzungsverzeichnis

AGUS	Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance
ASCUS	Atypical Glandular Cells of Undetermined Significance
CIN	Cervical Intraepithelial Neoplasia
CIS	Carcinoma In Situ
CV	Variationskoeffizient
DNA	Desoxyribonucleid Acid
FIGO	Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GA	Gültige Antworten
HC	Hybrid Capture
HE	Hämatoxilin-Eosin
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPV	Humanes Papilloma Virus
HR	High Risk
HSIL	High Grade Squamous Intraepithelial Lesions
J	Jahre
KI	Konfidenzintervall
LR	Low Risk
LSIL	Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions
Mittel	Mittelwert
n	Anzahl
NCx	Durchschnittswert der negativen Kontrollen
NPV	Negativer Prädiktiver Wert
OR	Odds Ratio
Pap	Papanicolao
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCx	Durchschnittswert der positiven Kontrollen
PPV	Positiver Prädiktiver Wert
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RLU	Relative Light Units
SA	Standardabweichung
SENS	Sensitivität
SGB	Sozialgesetzbuch
SPEZ	Spezifität
Upm	Umdrehungen pro Minute
URR	Upstream Regulation Region

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung.....	8
1.1 Das Zervixkarzinom	8
1.1.1 Epidemiologie	8
1.1.2 Ätiopathogenese.....	8
1.1.3 Prädilektionsstelle.....	9
1.1.4 Präkanzeröse Veränderungen.....	9
1.1.5 Einteilung und Prognose des Zervixkarzinoms	11
1.1.6 Diagnoseverfahren des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen.....	11
1.1.6.1 Exfoliativzytologie.....	11
1.1.6.2 Kolposkopie.....	12
1.1.6.3 Histopathologische Untersuchung.....	13
1.1.6.4 HPV-Test.....	14
1.2 Das Humane Papilloma Virus	14
1.2.1 Epidemiologie der HPV-Infektion.....	14
1.2.2 Mikrobiologische Grundlagen	14
1.2.3 Verlauf der Infektion mit anogenitalen HPV und Kanzerogenese	16
1.2.4 Methoden der HPV-Analytik	17
1.2.4.1 Immunhistochemie.....	17
1.2.4.2 Southern-Blot- und Dot-Blot-Hybridisierungen.....	17
1.2.4.3 In-situ-Hybridisierungen.....	18
1.2.4.4 Polymerase-Kettenreaktion.....	18
1.2.4.5 Hybrid Capture Assay (Flüssig-Hybridisierung).....	19
1.3 Screening	19
1.3.1 Begriffsklärung Screening.....	19
1.3.2 Zervixkarzinomscreening in Deutschland.....	20
1.3.3 Probleme des gängigen Screeningverfahrens	20
1.4 Fragestellung	22
2. Material und Methoden	23
2.1. Patientenkollektiv und Materialgewinnung.....	23
2.2. Verlauf der Studie	23
2.3. HPV und Diagnostik.....	24
2.3.1. Denaturierung.....	26
2.3.2. Hybridisierung.....	26
2.3.3. Hybrid Capture.....	27
2.3.4. Detektion der Hybride	27
2.3.5. Waschen	27
2.3.6. Signalamplifikation.....	28
2.3.7. Qualitätskontrolle	28
2.3.8. Interpretation der Ergebnisse	29
2.3.9. Einschränkungen des Testverfahrens	29
2.4. Kolposkopie und Diagnostik.....	29
2.5. Zytologie und Diagnostik.....	30
2.6. Knipsbiopsie und Diagnostik.....	30
2.7. Fragebögen.....	30
2.7.1. Fragebogenkonstrukt und theoretische Vorüberlegungen zur Itemselektion.....	30
2.7.2. Organisation der Erhebung.....	31
2.8. Datenauswertung und Statistik	31
2.8.1 Fragebogen.....	31
2.8.2 Statistische Berechnungen.....	32

3. Ergebnisse.....	33
3.1 Analyse des Gesamtkollektivs	33
3.1.1 Verlauf der Studie	33
3.1.2 HPV-Prävalenz	33
3.1.3 Altersstruktur.....	35
3.2 Analyse der Fragebögen.....	35
3.2.1 Soziodemographische, reproduktions- und eigenanamnestische Ergebnisse.....	35
3.2.2 Akzeptanz des Selbst-Tests	36
3.3 Analyse der Nachuntersuchungen.....	37
3.3.1 Prävalenz der kolposkopischen, zytologischen und histologischen Befunde	37
3.3.2 Validitätsparameter der HPV-Selbstuntersuchung als Screeningverfahren.....	39
3.3.3 Übereinstimmung zwischen Arzt- und Selbstabstrich	40
3.3.4 Analyse der Übereinstimmung zwischen dem HPV-Ergebnis bei Rekrutierung und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung.....	41
3.3.5 Selection bias	44
4. Diskussion.....	45
4.1 Einleitung.....	45
4.2 Methoden	45
4.2.1 Patientenkollektiv, Rekrutierung und Anleitung zur Probenentnahme	45
4.2.2 Untersuchungsmethoden.....	46
4.2.2.1 Wahl des Abstrichmediums.....	46
4.2.2.2 Wahl des HPV-Detektionsverfahrens	47
4.3 Analyse und Diskussion der Fragebögen	48
4.3.1 Rücklauf der Fragebögen	48
4.3.2 Risikofaktoren der HR-HPV-Infektion	49
4.3.2.1 Alter in Beziehung zur HR-HPV-Prävalenz.....	49
4.3.2.2 Immunsuppression.....	51
4.3.2.3 Anzahl verschiedener Geschlechtspartner.....	51
4.3.2.4 Geschlechtskrankheiten, Infektion mit Warzen-Viren oder HSV.....	52
4.3.2.5 Rauchen.....	52
4.3.3 Akzeptanz des Selbstabstriches.....	53
4.3.3.1 Eigene Ergebnisse.....	53
4.3.3.2 Akzeptanz der Selbst-Testung im Literaturvergleich.....	53
4.4 Analyse der Nachuntersuchung.....	54
4.4.1 Persistenz der HPV-Infektion und CIN-Prävalenz.....	54
4.4.2 Screening.....	55
4.4.2.1 Screening mit Selbsttests im Literaturvergleich	55
4.4.2.2 HPV-Prävalenz und Screeningparameter.....	56
4.5 Verlängerung der Screeningintervalle.....	57
4.6 Kosteneffektivität des HR-HPV-Tests	58
4.6.1 HPV-Selbsttests.....	58
4.6.2 HPV-Test als sekundäre Screeningmethode	58
4.6.3 HPV-Test als primäre Screeningmethode	59
4.7 Neuere Entwicklungen	60
4.7.1 Vakzine gegen HPV.....	60
4.7.2 Spezifischer Dysplasiemarker p16INK4a	61
4.8. Einschränkungen der Studie.....	61
4.9 Schlussfolgerungen.....	62

1. ZUSAMMENFASSUNG	64
2. ANHANG.....	67
<i>Patientenaufklärungsblatt.....</i>	<i>67</i>
<i>Fragebogen.....</i>	<i>68</i>
<i>Patientenansreiben bei HR-HPV-negativem Selbstuntersuchungsbefund.....</i>	<i>74</i>
<i>Patientenansreiben bei HR-HPV-positivem Selbstuntersuchungsbefund.....</i>	<i>75</i>
<i>Erinnerungsschreiben für HR-HPV-positive und -negative Frauen.....</i>	<i>76</i>
<i>Soziodemographische, reproduktions- und allgemeinanamnestische Eigenschaften (Ergebnisse der Auswertung der Fragebögen).....</i>	<i>77</i>
<i>Akzeptanz des Selbst-Abstriches – Auswertung der quantifizierbaren Fragen.....</i>	<i>81</i>
<i>Vergleich der Subpopulationen der nachuntersuchten mit den nicht nachuntersuchten Frauen.....</i>	<i>82</i>
<i>Übersicht über Literatur bzgl. Übereinstimmung des HPV-Befundes zwischen Arzt- und Patientenabstrich – Teil 1.....</i>	<i>85</i>
<i>Übersicht über Literatur bzgl. Übereinstimmung des HPV-Befundes zwischen Arzt- und Patientenabstrich – Teil 2.....</i>	<i>86</i>
<i>Übersicht über Literatur bzgl. Screeningparameter bei Studien mit HPV-DNA-Selbstentnahme....</i>	<i>87</i>
3. LITERATURVERZEICHNIS.....	88
4. DANKSAGUNG	95
5. LEBENSLAUF	96

1. Einleitung

1.1 Das Zervixkarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Zervixkarzinom stellt mit 417 000 Neuerkrankungen und 215 000 Todesfällen pro Jahr weltweit nach dem Brustkrebs die zweithäufigste Krebsart und die zweithäufigste Ursache für den Krebstod der Frau dar, wobei die Mehrzahl der Zervixkarzinomfälle in den Entwicklungsländern zu beobachten ist. Hier ist Zervixkarzinom sogar die häufigste Todesursache der Frau [1] [2].

In Deutschland liegt die geschätzte altersstandardisierte¹ Inzidenzrate bei 14,3 und die Mortalität bei 3,6 [3]. Das durchschnittliche Alter bei Diagnose beträgt 52,2 Jahre. Die Altersverteilung des Zervixkarzinoms zeigt einen kleineren Gipfel zwischen 35 und 39 Jahren sowie einen Hauptgipfel zwischen 60 und 64 Jahren. 25% der Erkrankten sind jünger als 43 Jahre [4]. Der durchschnittliche Verlust der Lebenserwartung für eine Frau mit Zervixkarzinom beträgt im Mittel rund neun Jahre. Die relativen 5-Jahres-Überlebensraten von Frauen mit invasivem Gebärmutterhalskrebs liegen bei 64% [3].

1.1.2 Ätiopathogenese

Bereits seit langem wird für die Entstehung des Zervixkarzinoms ein infektiöses Agens verantwortlich gemacht. Zur Hausen postulierte erstmals 1976 eine Beteiligung der ubiquitär vorhandenen humanen Papillomaviren an der Genese des Zervixkarzinoms [5]. Dieser Zusammenhang bestätigte sich, als Anfang der 80er-Jahre die ersten zwei damals noch unbekanntes HPV-DNA-Isolate aus Zervixkarzinombiopsiematerial kloniert werden konnten [6]. In ca. 100 Fall-Kontrollstudien in den 80er- und 90er-Jahren wurde eine enge Korrelation zwischen dem Nachweis von HPV16-DNA und dem Vorkommen von invasivem Zervixkarzinom und dessen Vorstufen gezeigt [7]. Heute weiß man, dass sich in bis zu 99,7 % der Zervixkarzinome das Genom von sog. HR-HPV-Typen nachweisen lässt [8].

¹ Europa-Standard

1.1.3 Prädilektionsstelle

Das normale Oberflächenepithel der Portio vaginalis cervicis ist ein mehrschichtiges nicht verhornendes Plattenepithel. Der Zervixkanal wird ausgekleidet von einschichtigem Zylinderepithel, das sich in Form von sog. Zervixdrüsen kryptenartig in das zervikale Myometrium einsenkt. Die Bereiche der Portio uteri, die außerhalb des äußeren Muttermundes liegen, werden als Ekto- und die inneren Anteile als Endozervix bezeichnet.

Idealerweise liegt die Grenze zwischen beiden Epithelien im Bereich des äußeren Muttermundes. Bei älteren peri- oder postmenopausalen Frauen ist diese Grenze endozervikal lokalisiert, bei jungen Frauen hingegen kommt sie durch Ektropionierung auf der Portiooberfläche zu liegen und wird als Ektopie bezeichnet. Durch das saure Scheidenmilieu werden Umwandlungsvorgänge in der sog. Transformationszone induziert, bei denen das vulnerable Zylinderepithel durch resistenteres Plattenepithel ersetzt wird. Diese Epithelialisierung kann durch Plattenepithel der Portio vaginalis cervicis von distal aus erfolgen² oder aber durch metaplastisches Plattenepithel auf dem Boden einer Reservezellhyperplasie vom Zylinderepithel der Zervix aus³. Als Reservezellen werden die Zellelemente bezeichnet, die unterhalb der muzinös differenzierten Zellen der endozervikalen Schleimhaut liegen. Diese sind bipotent und können unter hormonellen Einflüssen und Einwirkungen des Mikromilieus der Scheide zu Zylinder- oder Plattenepithelien ausreifen. Ist der Vorgang der Differenzierung abgeschlossen, wird das Resultat auch als dritte Schleimhaut bezeichnet. Während dieser ständigen Regenerationsvorgänge sind die Zellen besonders vulnerabel für Virusinfektionen und andere exogene Einflüsse, die Wegbereiter für präkanzeröse Läsionen sein können [1].

1.1.4 Präkanzeröse Veränderungen

Das Zervixkarzinom entwickelt sich über bestimmte Vorstufen, sog. Dysplasien. Die Definition der Dysplasie beinhaltet zelluläre und nukleäre Atypien mit Veränderungen der Zellstruktur sowie die Störung der Ausreifung des Epithels und des geweblichen Aufbaus [9]. Der Grad der Dysplasie wird durch verschiedene Klassifikationen angegeben. Der Begriff der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) wurde von Richart [10] eingeführt und hat im klinischen Sprachgebrauch weite Verbreitung gefunden. Bei der leichten Dysplasie (CIN 1 nach der WHO-Klassifikation) weist das

² sog. Aufsteigende Überhäutung

³ sog. Absteigende Überhäutung

basale Drittel des Epithels eine gesteigerte Proliferation atypischer Zellen auf⁴. Sind zwei Drittel des Epithels durch Zellen mit Atypien ersetzt, liegt eine mäßiggradige Dysplasie vor (CIN 2 nach WHO). Bei der hochgradigen Dysplasie ist die epitheliale Ausreifung nur noch ganz oberflächlich erkennbar (CIN 3 nach WHO). Histologisch sind fast nur noch atypische Zellen mit vielen (teilweise atypischen) Mitosen zu beobachten. Wenn keine epitheliale Ausreifung mehr nachgewiesen werden kann, die Basalmembran jedoch noch nicht durchbrochen ist, liegt ein CIS vor.

Die vor allem in den USA verwendete Bethesda-Klassifikation zervikaler Zytologiebefunde fasst LR-HPV-assoziierte Veränderungen (Papillome, Kondylome, etc.) und CIN 1 zusammen als LSIL und die CIN 2 und 3 als HSIL.

Nomenklaturen der Zervixdysplasie

	WHO-Klassifikation	II. Münchner Schema (Zytologie)	Bethesda-System (Zytologie/Histologie)
CIN 1	leichte Dysplasie	Gruppe III D	low-grade SIL
CIN 2	mäßige Dysplasie	Gruppe III D	high-grade SIL
CIN 3	schwere Dysplasie und Carzinoma in situ	Gruppe IV a	high-grade SIL

Tabelle 1

Spontaner Verlauf der Zervixdysplasie ohne Therapie

	Spontanremission	Persistenz	Progression
CIN 1	55 %	30 %	15 %
CIN 2	40 %	30 - 40 %	20 - 30 %
CIN 3	10 %	20 - 40 %	50 - 70 %

[11] [12] [13] [14] [15] [16]

Tabelle 2

⁴ Die oberen zwei Drittel sind ausdifferenziert. Es gelangen jedoch atypische Zellen nach oben und ermöglichen so die exfoliativzytologische Diagnose

Ungefähr 15 bis 20 % der unbehandelten leichten Dysplasien der Portio uteri (CIN 1) gehen in eine schwere Dysplasie (CIN 3) über und 5 % bis 10 % in ein invasives Zervixkarzinom. Der Anteil hochgradiger Dysplasien bzw. Carcinomata in situ, die sich zu einem Plattenepithelkarzinom der Zervix entwickeln, liegt zeitabhängig bei bis zu 70 % [11] (Tabelle 2).

Auf Grund der hohen Progressionsrate der CIN 3-Läsionen und der in populationsbezogenen Studien nachgewiesenen identischen Risikofaktoren für eine CIN 3 bzw. ein invasives Karzinom werden die schwere Dysplasie und das Carcinoma in situ als obligate Präkanzerosen eingestuft [1]. Es gilt als gesichert, dass die Persistenz des HPV eine *conditio sine qua non* für die Entstehung von progredienten Zervixdysplasien darstellt [17].

1.1.5 Einteilung und Prognose des Zervixkarzinoms

Das mit 5-15% aller invasiven Zervixkarzinome relativ seltene Adenokarzinom besitzt eine ungünstigere Prognose als das mit mehr als 80% bei weitem häufiger vorkommende Plattenepithelkarzinom. Andere Tumortypen sind selten. Unabhängige prognostische Faktoren sind die Tumorgöße, die lymphatische Ausbreitung und die Tiefe der Tumorinvasion. Prognostisch ungünstig sind neuroendokrine (groß- oder kleinzellige), klarzellige bzw. serös-papilläre Karzinome [4]. Die Tumortypisierung erfolgt nach der WHO-Klassifikation, die Stadieneinteilung nach der TNM-Klassifikation mit zusätzlicher Angabe des FIGO-Stadiums.

1.1.6 Diagnoseverfahren des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen

1.1.6.1 Exfoliativzytologie

In Deutschland wird der zytologische Abstrich aus der Zervix bzw. von der Portio mit Hilfe eines Wattestäbchens entnommen und in Anlehnung an das Protokoll von Papanicolaou präpariert. Die Klassifikation erfolgt gemäß der 1997 modifizierten Münchner Nomenklatur II (Tabelle 3).

Münchener Nomenklatur II für gynäkologische Zytodiagnostik (1997)

Gruppe	Zytologischer Befund
I	Normales Zellbild
II	Entzündliche, degenerative oder metaplastische Veränderungen, Hyper- und Parakeratosen
III	Unklarer Befund: – schwere entzündliche oder degenerative Veränderung, die eine Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulässt – auffällige Drüsenzellen, die eine Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulassen
III D	Zellen einer Dysplasie leichten bis mäßigen Grades
IV a	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ
IV b	Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht auszuschließen
V	Zellen eines invasiven Zervixkarzinoms oder eines anderen malignen Tumors

Tabelle 3

1.1.6.2 Kolposkopie

Die Kolposkopie stellt eine binokuläre Lupenuntersuchung der Schleimhaut der Vagina und der Portiooberfläche dar. Von besonderem Interesse ist dabei die Transformationszone, die in der Regel dem Ort der ersten dysplastischen Epithelveränderungen entspricht. Eine neoplastische Veränderung macht sich dadurch bemerkbar, dass die Epidermisschicht verdickt und proliferiert erscheint, wodurch die Farbe des Blutes unter der nicht verhornten Plattenepithelschicht vom normalen Rot-Rosa in gesundem Gewebe in eine blässere Farbe im veränderten Epithel übergeht. Diesen Effekt kann man durch die sog. Essigsäureprobe verstärken, bei der 3-5%ige Essigsäurelösung auf die Zervix aufgetupft wird und für etwa zwei Minuten einwirkt. Die Essigsäure führt in nicht ausgereiften Plattenepithelzellen zu einer Verquellung durch Wassereinlagerung und damit bei Läsionen mit dysplastischem Zellmaterial zu einer langsam aufscheinenden Blässe und Weißverfärbung im Vergleich zur gesunden Umgebung. Klassifiziert werden die kolposkopischen Befunde nach der Europäischen Terminologie von 1989 (Tabelle 4).

Kolposkopie-Nomenklatur (Europäische Terminologie, 1989)

Kolposkopischer Befund	Graduierung	CIN
I. Normale kolposkopische Befunde	Grad 0	
a. Originäres Plattenepithel		
b. Ektopie (Zylinderepithel)		
c. Normale Transformation		
II. Abnorme kolposkopische Befunde		
a. Abnorme Transformation	Grad 1	HPV/CIN 0 oder CIN 1
b. Feines Mosaik		
c. Feine Punktierung		
d. Feine Leukoplakie		
e. Erosion		
a. Abnorme Transformation	Grad 2	CIN 2/3
b. Grobes Mosaik		
c. Grobe Punktierung		
d. Ausgeprägte Leukoplakie		
e. Irreguläre Gefäßzeichnung		
f. Ulkus		
III. Invasives Karzinom		
IV. Verschiedene kolposkopische Befunde (Kondylom, Polyp, Entzündung, u. a.)		
V. Ungenügende kolposkopische Beurteilung		
a. Plattenepithel-Zylinderepithelgrenze nicht sichtbar		
b. Schwere Entzündung oder Atrophie		
c. Portio nicht einstellbar		

Tabelle 4

1.1.6.3 Histopathologische Untersuchung

Durch eine gezielte Knipsbiopsie kann verändertes Gewebe von der Portio bzw. durch endozervikale Kürettage aus dem Zervixkanal entnommen und histologisch untersucht werden. Die histologische Untersuchung gilt als der Goldstandard der Diagnosefindung beim Zervixkarzinom und dessen Vorstufen. Zur Klassifikation der histologischen Befunde siehe Tabelle 1.

1.1.6.4 HPV-Test

Das kausale Agens des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen lässt sich mittels verschiedener Testmethoden nachweisen. Mit Hilfe verschiedener Entnahmemedien wird zervikovaginales Material auf das Vorhandensein von HPV-DNA untersucht. Auf das humane Papillomavirus wird im Folgenden näher eingegangen:

1.2 Das Humane Papilloma Virus

1.2.1 Epidemiologie der HPV-Infektion

Zusammen mit Chlamydien- gehören HPV-Infektionen derzeit weltweit zu den häufigsten Genitalinfektionen [18]. Die HPV-Prävalenz bei gesunden Frauen liegt altersabhängig zwischen 3% und 5% [19]. Die HPV-Infektionsrate vor allem junger Frauen ist relativ hoch: So geht man davon aus, dass die Zervixabstriche von Patientinnen im Alter von 20-25 Jahren bei ca. 20-40% HPV-positiv getestet werden können und dieses Alter den Häufigkeitsgipfel darstellt. Mit zunehmendem Alter nimmt die Durchseuchungsrate wieder ab [20]. Die kumulative Inzidenz beträgt für Frauen nach Beginn der sexuellen Aktivität bis zu 50%. HPV 16 ist hierbei der am häufigsten nachgewiesene Typ [21]. Die Prävalenz von HPV nimmt mit dem Schweregrad der Dysplasie zu; so steigt die HPV-Nachweisrate von ca. 70% bei CIN 1 auf 95% bei CIN 3 und erreicht beim invasiven Zervixkarzinom nahezu 100% [22]. Das relative Risiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken, steigt um das bis zu 24-fache bei Nachweis von HPV-DNA [23].

1.2.2 Mikrobiologische Grundlagen

Menschliche Papillomviren gehören zur Gruppe der Papovaviren. Sie sind 45-55 nm große, ikosaedrische unbehüllte Viruspartikel (Virionen), die ein 8000 Basenpaare langes, doppelsträngiges, zirkuläres DNA-Molekül enthalten, das wiederum von einem Proteinkapsid aus 72 Kapsomeren umgeben ist, welche ihrerseits von zwei Strukturproteinen L1 und L2 gebildet werden. Die Partikel sind resistent gegen organische Lösungsmittel und gegen Hitzebehandlung bis 56°C und bleiben in der Umwelt lange Zeit infektiös [24]. Das Virus infiziert nur differenziertes Epithel und kann nicht in Kultur gezüchtet werden.

Alle HPV zeigen den gleichen Genomaufbau, wobei die Genomsequenz bei verschiedenen HPV-Typen variiert. Inzwischen sind mehr als 100 verschiedene

HPV-Typen bekannt, die in folgende Gruppen eingeteilt wurden: eine mukokutane Gruppe (HPV 1-4 u.a.), eine Epidermodysplasie-assoziierte (HPV 5,8,9 u.a.) und eine anogenitale Gruppe (6,11,16,18,31,33 u.a.).

Das virale Genom wird im Wesentlichen in 3 Abschnitte unterteilt (siehe Abbildung 1): zwei kodierende Bereiche und einen funktionellen. Der erste Abschnitt kodiert die früh im Vermehrungszyklus benötigten Proteine, die deshalb als early region bezeichnet werden. Diese kodiert die viralen Onkoproteine E₁, E₂, E₄, E₅, E₆, E₇. Die beiden letztgenannten Proteine spielen bei der viralen Replikation und der neoplastischen Transformation der Wirtszelle eine wichtige Rolle. In-vitro-Versuche belegen, dass die viralen Onkoproteine E₆ und E₇ hoch onkogener HPV-Typen zur Immortalisierung menschlicher Keratinozyten und zusammen mit aktiviertem K-ras-Onkogen sogar zur neoplastischen Transformation führen können. Solche HPV 16-immortalisierten humanen Keratinozyten ähneln in organotypischen (Raft)-Zellkultursystemen nach vielen Zellpassagen morphologisch zunehmend schweren Zervixdysplasien. Die Assoziation des Protein E₄ mit dem Zytoskelett induziert vermutlich den Kollaps des zytopathischen Zytokeratin-Verbundes. Dadurch werden die charakteristischen zytopathischen Effekte bei der infizierten Zelle verursacht. Außerdem spielt E₄ eine Rolle bei der Freisetzung von Virionen aus den Zellen [25].

Einen zweiten Abschnitt bilden die spät in der Virusreplikation benötigten Proteine welche als late proteins bezeichnet werden. Bei Ihnen handelt es sich um die Kapsid-bildenden Strukturproteine L1 und L2.

Der dritte Abschnitt, die Upstream regulation region, umfasst rund 400 Basenpaare. Sie codiert nicht für ein Protein, sondern ist aufgebaut aus einer Reihe von Bindungsstellen für Transkriptions-Aktivatoren und Suppressoren. Diese Region ist für die Virusexpression von Bedeutung, da sie die Transkription viraler Gene reguliert und somit die Produktion viraler Proteine steuert [26].

HPV 16 Struktur

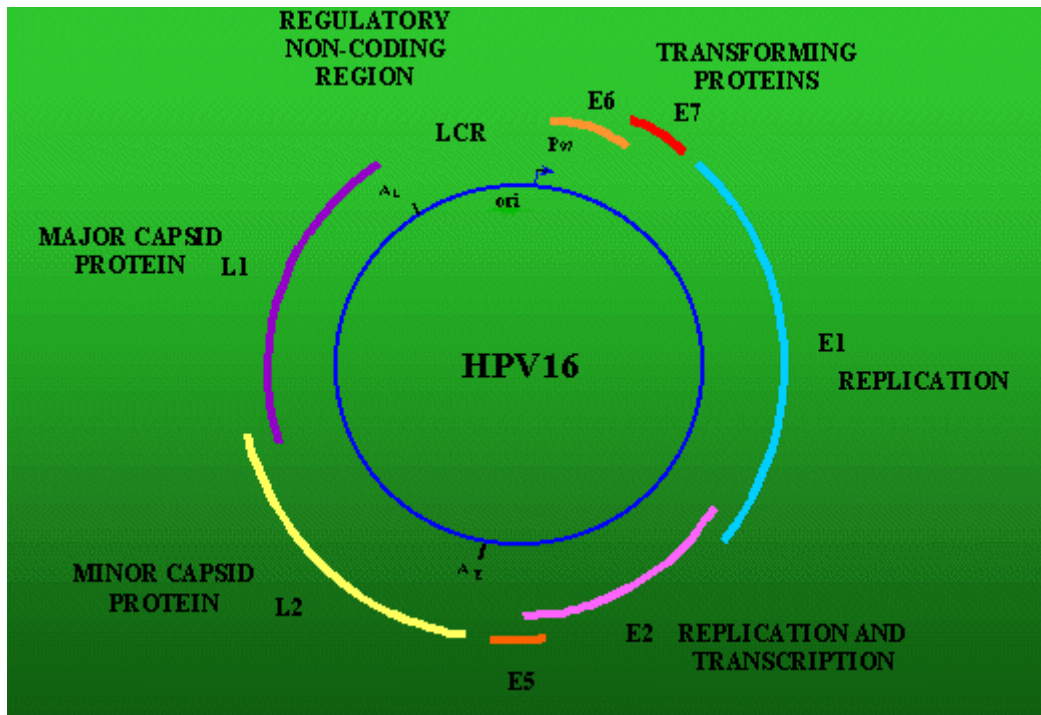


Abbildung 1

1.2.3 Verlauf der Infektion mit anogenitalen HPV und Kanzerogenese

Bei der Mehrzahl der infizierten Frauen (80%) bildet sich die Infektion nach 1-2 Jahren spontan zurück. Bei 20% der Infizierten besteht die HPV-Infektion fort. Persistierende Infektionen mit sog. High-risk-Papillomavirustypen sind mit einem erhöhten Progressionsrisiko verbunden [27] [17] [28] [29].

3-6% der HR-HPV-Infektionen progredieren im Verlauf von durchschnittlich 15 Jahren zum Karzinom. Die Progression von der leichten zur schweren Zervixdysplasie sowie zum invasiven Karzinom geht mit einer zunehmenden Expression viraler Onkogene einher, welche direkt in die Regulation des Zellzyklus und die Stabilität des Genoms eingreifen [25]. Neben dem HPV erscheinen noch andere Kofaktoren für die Kanzerogenese von Bedeutung. Vor allem genetische Faktoren dürften wichtig sein. Sie erlauben dem Immunsystem nicht, die HPV-Infektion zu eliminieren. Eine fehlende Assoziation zwischen HLA-programmierten MHC-Molekülen und den entsprechenden HPV-Subtyppeptiden führt dazu, dass bestimmte HLA-Typen dem Immunsystem bestimmte HPV-Varianten nicht präsentieren können, was zu einer Persistenz der Infektion und zur Transformation der infizierten Keratinozyten führt [30].

Das invasive Plattenepithelkarzinom der Cervix uteri ist bei Verwendung der hochsensitiven Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in fast 100% der Fälle mit dem Nachweis von HPV-DNA assoziiert. Weltweit gesehen finden sich nur geringfügige Unterschiede im HPV-Nachweis. HPV 16 (43-58%) und HPV 18 (10-31%) sind die häufigsten Virustypen beim Zervixkarzinom und der CIN 3-Läsion [31].

1.2.4 Methoden der HPV-Analytik

Ein für die Diagnostik brauchbares HPV-Nachweissystem sollte ausreichend empfindlich sein, hochspezifisch, möglichst viele genitale HPV-Typen erfassen und Aussagen über die Risikoklassifizierung der HPV-Typen erlauben. Zurzeit werden diese Erwartungen nur von molekularbiologischen Methoden erfüllt, die auf dem Nachweis von HPV-DNA basieren. Im Folgenden seien die wichtigsten HPV-Detektionsverfahren kurz dargestellt.

1.2.4.1 Immunhistochemie

Mittels HPV-Antikörper gegen Virusproteine können infizierte Zellen identifiziert werden. Im Vergleich zu molekularbiologischen Techniken ist die Immunhistochemie allerdings wenig sensitiv.

1.2.4.2 Southern-Blot- und Dot-Blot-Hybridisierungen

Die Virus-DNA wird beim Southern-Blot-Verfahren durch Restriktionsenzyme in kleine Fragmente zerschnitten, die im Agarosegel aufgetrennt und dann auf eine Membran geblottet werden. Bei der Dot-Blot-Methode wird die DNA direkt auf die Membran aufgebracht. Die Hybridisierung erfolgt mit HPV-spezifischen Sonden, d.h. radioaktiv oder nichtradioaktiv markierten DNA- oder RNA-Abschnitten. Die Bindung dieser Sonde an die Membran, auch nach intensivem Waschen, weist auf das Vorhandensein von HPV-DNA in der Patientenprobe hin, wobei das Bandmuster bei der Southern-Blot-Hybridisierung zusätzliche Informationen über den HPV-Typ liefert. Während die aufwändige Southern-Blot-Methode nur für Forschungszwecke Anwendung findet, wurde die Dot-Blot-Technik auch für kommerzielle Kits benutzt. Durch die große Menge zellulärer DNA in den Proben ist es hier aber oft nicht möglich, schwache Signale von falsch-positiven Ergebnissen zu unterscheiden.

1.2.4.3 In-situ-Hybridisierungen

Diese Methode umfasst das Auftragen der Sonde, die thermische Denaturierung von Sonde und zellulärer DNA, die Hybridisierung bei einer definierten Temperatur, Waschvorgänge und den immunhistochemischen Nachweis der gebundenen Sonde. Die Empfindlichkeit hängt von der Länge und Markierungsdichte der Sonde, vor allem aber von dem verwendeten Detektionssystem ab (Fluoreszenz-, Peroxidase- und alkalische Phosphatase-Systeme, Tyramid-Signalverstärkung), die Spezifität wird durch die Hybridisierungs- und Waschbedingungen (Temperatur, Pufferzusammensetzung) bestimmt. Beide sind für Läsionen mit niedriger Kopienzahl oft nicht ausreichend. Kommerzielle Kits arbeiten häufig mit Sondenmischungen für mehrere HPV-Typen, um nicht für jeden zu testenden HPV-Typ ein Präparat zu benötigen.

1.2.4.4 Polymerase-Kettenreaktion

Die Einführung der PCR in die Virus-Diagnostik bedeutete einen deutlichen Sprung in der Verbesserung der Sensitivität und Spezifität. Dadurch dass definierte DNA-Abschnitte, welche von zwei komplementären Oligonukleotiden (Primern) begrenzt werden, spezifisch bis zu 1 000 000-fach vervielfältigt werden können, kommt es zu einer extremen Sensitivität, d.h. im optimalen Fall kann eine einzige Virus-DNA-Kopie in der Probe nachgewiesen werden. Die amplifizierten Virus-DNA-Fragmente können nach Gelelektrophorese im Agarosegel leicht sichtbar gemacht werden.

Die extrem hohe Empfindlichkeit der PCR ist jedoch auch für die Schwächen der Methode verantwortlich: Zum einen ist die PCR hoch anfällig gegen Kontaminationen, die nur durch verschiedene Vorsichtsmaßnahmen und bei einiger Erfahrung vermieden werden können; zum anderen erfasst sie auch sehr geringfügige, transiente und latente HPV-Infektionen ohne klinische Bedeutung. Bei der consensus-primer-PCR ist die Empfindlichkeit gegenüber der Verwendung von typenspezifischen Primern jedoch verringert. Dieses Verfahren ist daher für die Praxis gut geeignet. Auf Grund der vielen Fehler- und Kontaminationsmöglichkeiten bedarf es zur Durchführung der PCR unbedingt eines molekularbiologischen Speziallabors mit entsprechend erfahrenem Personal.

1.2.4.5 Hybrid Capture Assay (Flüssig-Hybridisierung)

Dieses speziell für die Diagnostik am Zervixabstrich entwickelte und in der vorliegenden Untersuchung verwendete System ist eine Weiterentwicklung der klassischen Hybridisierungsverfahren. Es enthält RNA-Sondengemische für Low-risk- und High/intermediate-risk-HPV-Typen und erlaubt so eine sehr spezifische Unterscheidung zwischen diesen Risikogruppen, jedoch keine weitere Typenbestimmung. Diese RNA-Sonden hybridisieren in Lösung mit der denaturierten Proben-DNA; danach wird das Gemisch in „Capture“-Röhrchen überführt, die mit hochspezifischen Antikörpern gegen RNA-DNA-Doppelstränge beschichtet sind, so dass die entstandenen Hybride hier eingefangen werden. Nach Entfernen nicht-gebundener Bestandteile erfolgt die Detektion mit weiteren, Alkalische-Phosphatasegekoppelten Antikörpern und einem Substrat, welches bei seiner Umsetzung Lichtblitze freisetzt. Diese Chemilumineszenz wird dann im Luminometer gemessen. Die Empfindlichkeit des HPV-Nachweises liegt nur geringfügig unter der der PCR. Ein großer Vorteil dieser Methode ist die einfache Handhabung auch für molekularbiologisch wenig erfahrenes Personal [20]. Derzeit zeigt die Hybrid-Capture II-Technik (vertrieben von Digene Corporation, Gaithersburg/MD, USA) gute Reliabilität und Genauigkeit [32] [33].

1.3 Screening

Das Zervixkarzinom und seine Vorstufen zeigen kaum Symptome: Blutungen während des Geschlechtsverkehrs, unregelmäßige vaginale Blutungen zwischen den Perioden und dauerhafter außergewöhnlicher Ausfluss ohne Jucken oder Brennen sind unspezifisch und treten oft erst im fortgeschrittenen Stadium auf.

In Deutschland werden dieses Jahr ca. 7000 Frauen an Gebärmutterhalskrebs erkranken und für ca. 30% von ihnen wird die Krankheit letal enden [4] [34]. Die meisten dieser Todesfälle hätten durch adäquates Screening und das Entdecken von Krebsfrühstadien oder -vorstufen verhindert werden können.

1.3.1 Begriffsklärung Screening

Definition: Screening ist eine „auf eine bestimmte Krankheit gerichtete diagnostische Maßnahme (...) mit dem Ziel, - in der Gesamtbevölkerung oder einem besonders gefährdeten Teil derselben - symptomlose Krankheitsträger (möglichst in einem

Frühstadium) zu erkennen und sie einer effektiven Behandlung (...) zuzuleiten“ [35]. Durchführbar wird ein Screeningverfahren erst dann, wenn eine Reihe von Voraussetzungen erfüllt ist: Das Vorhandensein von einfachen, validen und akzeptierten Tests, von effektiven Behandlungsmethoden, sowie die Einrichtung einer Screeningtheorie und der breite Zugang der Zielpopulation zu gesundheitlicher Versorgung.

1.3.2 Zervixkarzinomscreening in Deutschland

In Deutschland sind seit 1971 exfoliativzytologische Krebsfrüherkennungsuntersuchungen in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung einbezogen und als Krebsfrüherkennungsprogramm bundesweit eingeführt worden (§ 25, Abs.2, SGB V, 2000 b). Seit 1982 hat jede Frau ab dem 20. Lebensjahr ein Anrecht auf einen jährlichen zytologischen Abstrich vom Muttermund (Pap-Test). Das Zervixkarzinomscreening mit Hilfe des Pap-Tests ist eine der erfolgreichsten Methoden des Screenings überhaupt. Durch das Screening konnte die Inzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland von 35/100 000 im Jahre 1971 auf 12/100 000 im Jahre 2001 gesenkt werden und bleibt seither annähernd konstant [4]. Heutzutage liegt die Inzidenz des Zervixkarzinoms in Deutschland im europäischen Vergleich dennoch im oberen Drittel [3].

1.3.3 Probleme des gängigen Screeningverfahrens

Der Hauptgrund für die verspätete Diagnose von Zervixkarzinom bzw. seinen Vorstufen ist die inadäquate Teilnahme am Screening. Die Krebsfrüherkennung in Deutschland erfolgt als sog. „opportunistisches Screening“, das heißt Frauen werden nicht aktiv zum Screening eingeladen, sondern eine Untersuchung erfolgt zumeist im Rahmen eines Routinebesuchs beim Gynäkologen. Frauen, die nicht oder nicht mehr zu niedergelassenen Gynäkologen gehen, werden nicht untersucht. Im Gegensatz dazu besteht die Gefahr, dass vor allem junge Frauen, die häufig einen Gynäkologen aufsuchen, „overscreent“ werden. Nicht verwunderlich ist deshalb, dass die Teilnehmerate 1997 in West-Deutschland nach Angabe der Kassenärztlichen Bundesvereinigung bei lediglich 51% lag [36], nach den Ergebnissen des Bundesgesundheits surveys des Robert-Koch-Instituts von 1997 sogar nur bei 36% [37]. Jedoch sollten mindestens 80% der Zielpopulation teilnehmen, damit ein Screeningverfahren effektiv ist [38].

Gerade die Frauen mit erhöhtem Risiko für Zervixkarzinom, nämlich ältere und Frauen aus sozial niedrigeren Schichten sind seltener in gynäkologischen Praxen anzutreffen und werden unglücklicherweise vom opportunistischen Screening in geringerem Umfang erfasst, man spricht vom sog. „Underscreening“. So hatte die Mehrzahl der Frauen (50-60%) mit invasivem Zervixkarzinom keinen Pap-Abstrich in den letzten 3 Jahren vor Diagnose [39] [40].

Dabei gibt es viel ungenutztes Potential für das Screening nach Zervixkarzinom: Viele Patientinnen mit invasivem Zervixkarzinom, die nicht von einem kürzlich entnommenen Pap-Abstrich profitieren konnten, sind vor der Diagnose in hausärztlicher Behandlung gewesen. Wenn man nur die Besuche bei Internisten und Hausärzten betrachtet, so waren 70% der Zervixkarzinompatientinnen wenigstens einmal und 42% drei- oder mehrmals in den letzten 3 Jahren vor der Diagnose in einer Sprechstunde. Dagegen konsultierten lediglich 7% ein- oder mehrmals eine Ambulanz für Gynäkologie und Geburtshilfe [39]. Gründe für die Scheu vor dem Besuch beim Gynäkologen und die dadurch nur mäßige Teilnahme am Screening mögen wohl Sorglosigkeit, Zeitmangel, Unannehmlichkeiten oder Schmerzen in Verbindung mit der Untersuchung sein.

In Deutschland wird das Screening entsprechend dem Protokoll von Papanicolau mit Hilfe der Exfoliativzytologie durchgeführt. In einer Metaanalyse wurde die Effektivität des zytologischen Screenings beleuchtet und die Gesamtsensitivität des Pap-Testes mit 0,51 (95%-KI:0,37-0,66) berechnet, die Gesamtspezifität mit 0,98 (95%-KI:0,98-0,99). Ein Pap-Abstrich erkennt also in hohem Maße nur kranke Personen als positiv. Auf der anderen Seite übersieht die zytologische Krebsfrüherkennungsuntersuchung ca. 50% der Frauen, die an einer zervikalen Dysplasie oder einem invasiven Karzinom leiden. Daten aus Jena und Hannover/Tübingen (HAT-Studie) ergaben für die konventionelle Zytologie eine Sensitivität von nur 18,4% und 43,5% [41] [42].

Die mangelnde Sensitivität des zytologischen Screenings ist wohl auf die mangelnde Repräsentativität des Abstriches für die Gesamtheit des zu untersuchenden vaginalen Epithels und die stark vom jeweiligen Arzt abhängige Präparatbefundung zurückzuführen. So scheint der Pap-Test eine nur mäßige Reproduzierbarkeit und eine nur mäßige sog. Interobservervariabilität zu besitzen (Kappa 0,46, 95%-KI, 0,44-0,48) [43]. Vor dem Hintergrund dieser Daten ist die Suche nach einem objektivierbaren und treffsicheren Screening-Test indiziert, welcher mehr Frauen erreicht und größeren Komfort bietet, so dass sowohl die Treffsicherheit des Tests

als auch Teilnahmerate und Compliance der Zielpopulation gesteigert werden können.

Ein viel versprechender Ansatz, der das kostengünstige opportunistische Screening für Frauen aller sozialen Schichten und Risikogruppen leichter zugänglich und komfortabler machen könnte, ist das Screening per Selbst-Test im nicht-gynäkologischen Bereich, ähnlich dem derzeit für die Früherkennung von Darmkrebs verwendeten Hämokult-Test. Wie dieser vom Hausarzt oder vom Internisten veranlasst werden kann, so könnte auch der HPV-Selbst-Test als Screeningverfahren in Ambulanzen für Innere Medizin Anwendung finden.

1.4 Fragestellung

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist es, die Anwendbarkeit und Effektivität eines opportunistischen Screenings für Zervixkarzinom basierend auf einem HPV-DNA-Test zu untersuchen. Die Studie wurde im nicht-gynäkologischen Bereich durchgeführt und zwar mit Frauen, die eine Ambulanz für Innere Medizin besuchten. Der Test erfolgte durch Selbstentnahme von HPV-DNA mittels eines Zytobrushes, die Auswertung anhand des Hybrid Capture II (Digene).

Die Studie strebt eine Beantwortung folgender Fragen an:

- Ist ein primäres Screening in Form eines Selbsttests in unserem Patientenkollektiv durchführbar?
- Wie ist die Akzeptanz des Selbsttests bei den Teilnehmerinnen?
- Ist der Selbsttest ebenso zuverlässig und treffsicher wie ein Arztabstrich?
- Wie hoch ist die HR-HPV-Prävalenz und -Persistenz in unserer Population, wie viele CIN können wir mit Hilfe des Selbsttests finden?
- Ist der HPV-Selbst-Test in einer Ambulanz für Innere Medizin als primäres Screeningverfahren - gemessen an den Screeningparametern Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV - effektiv?
- Welche Risikofaktoren für die HPV-Infektion können in unserer Studienpopulation gefunden werden und welche demographischen und reproduktionsanamnestischen Eigenheiten zeichnen unsere Studienpopulation aus?

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv und Materialgewinnung

Im Zeitraum zwischen Oktober 2000 und November 2001 wurden 560 Frauen von Krankenschwestern rekrutiert. Alle Teilnehmerinnen waren Besucher der Ambulanzen zweier internistischer Kliniken im Universitätskrankenhaus Großhadern der LMU München mit den Schwerpunkten Onkologie, Hämatologie und Gastroenterologie. Ausschlusskriterium war eine vorausgegangene Hysterektomie. Die Patientinnen wurden anhand eines Aufklärungsblattes (Abbildung 13) gebeten, einen sterilen Zytobrush (Digene, siehe Abbildung 2) ca. 5 cm in die Vagina einzuführen und diesen anschließend in einem Transportröhrchen zu verschließen. Die Patientinnen der Ambulanz wurden von Krankenschwestern angesprochen und zur Teilnahme an der Studie aufgefordert. Es wurden lediglich schriftliche Anweisungen zur Durchführung des Selbst-Tests gegeben. Eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme wurde eingeholt.

Digene Zytobrush



Abbildung 2

2.2. Verlauf der Studie

Die teilnehmenden Patienten wurden anhand einer schriftlichen Mitteilung über das Ergebnis informiert. Die klinische Bedeutung des HPV-Befundes wurde erläutert und bei HR-HPV-DNA-positivem Ergebnis eine gynäkologische Untersuchung empfohlen (Abbildungen 15 und 16).

Alle telefonisch erreichbaren HR-HPV-positiven Frauen wurden zu einer ausführlichen gynäkologischen Untersuchung in die Frauenpoliklinik des Universitätsklinikums München-Großhadern eingeladen. Um Berechnungen bezüglich der Validität des Testverfahrens (Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert) anstellen zu können, wurde eine Stichprobe der HR-HPV-negativen Frauen ebenfalls telefonisch zu einer gynäkologischen Untersuchung eingeladen. Die Auswahl der Stichprobe erfolgte konsekutiv nach alphabetischer Ordnung der Nachnamen der Teilnehmerinnen, bis eine angemessene Stichprobenstärke von einem Fünftel der HR-HPV-negativen Frauen erreicht war.

Die Untersuchung sowohl der HR-HPV-positiven wie der -negativen Frauen erfolgte in den nachstehenden 4 Schritten:

1. Eine erneute HPV-DNA-Probe wurde aus der Zervix von einem Arzt mit einem Zytobrush (Digene) abgenommen. Um die Übereinstimmung der HPV-Ergebnisse zwischen Eigenabstrich und Arztabstrich, die schon in einer früheren Studie in unserer Klinik [44] untersucht wurde, zu überprüfen, wurden konsekutiv 52 zur Nachuntersuchung erscheinende Teilnehmerinnen (gleichgültig ob HR-HPV-positiv oder negativ) dazu aufgefordert, vor der gynäkologischen Untersuchung einen zweiten HPV-Eigen-Abstrich zu entnehmen.
2. Ein Abstrich nach Papanicolaou wurde jeweils von der Ektozervix mit einem Wattestäbchen und endozervikal mit Hilfe eines Zytobrushes (Digene) entnommen und nach der Münchener Nomenklatur II von 1997 klassifiziert (Tabelle 3).
3. Eine Standardkolposkopie wurde von erfahrenen Ärzten mit 3%iger Essiglösung durchgeführt. Die Einteilung der Ergebnisse erfolgte nach der Europäischen Nomenklatur von 1989 (Tabelle 4).
4. Unter kolposkopischer Sicht wurden Knipsbiopsien entnommen, wenn der Verdacht auf eine leichte oder höhergradige zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN 1 oder höher) bestand. Der histologische Befund wurde als CIN klassifiziert.

2.3. HPV und Diagnostik

Die Proben wurden mit dem Digene Cervical Sampler (Zervixbrush und Transportmedium) von den Frauen selbst entnommen und anschließend in ein Transportröhrchen überführt, um den Abbau von Nukleinsäuren zu verhindern. Das Transportmedium gewährleistet die Stabilität der DNA, ist aber nicht geeignet,

Organismen oder Zellen lebensfähig zu halten. Dem Digene Transportmedium wurde ein Konservierungsmittel beigefügt, um bakterielles Wachstum zu verhindern.

Die Proben können bis zu zwei Wochen bei Raumtemperatur aufbewahrt und ohne Kühlung zum Labor verschickt werden. Die Lagerung wurde anschließend bei 2-8°C vorgenommen und der Test innerhalb der folgenden sieben Tage durchgeführt.

Der HPV Nachweis wurde anhand des Hybrid-Capture-System II durchgeführt. Es handelt sich um einen Signal-amplifizierenden Hybridisierungs-Mikrotiterplattenassay zum Nachweis der humanen Papillomavirus-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68 in Zervix-Abstrichproben mittels Chemilumineszenz. Dieser Test erlaubt die Differenzierung in Low-Risk-HPV-Typen 6/ 11/ 42/ 43/ 44 und High-Risk-HPV-Typen 16/ 18/ 31/ 33/ 35/ 39/ 45/ 51/ 52/ 56/ 58/ 59/ 68, jedoch keine Typisierung innerhalb dieser Gruppen. Patientenproben, welche die Zielsequenz enthalten, hybridisieren mit einer spezifischen HPV-RNA-Sondenmischung. Es entstehen RNA/DNA-Hybride, die von anti-RNA/DNA-Antikörpern auf der Oberfläche der Mikrotiterplatte gebunden werden. Die auf diese Weise immobilisierten Hybride reagieren mit Antikörpern, die mit Alkalischer Phosphatase gelabelt und spezifisch für die RNA-DNA-Hybride sind. Nach Zugabe eines Substrats kann der Nachweis des HPV-Genoms mittels Chemilumineszenz erbracht werden. Die Signalamplifikation wird dadurch erreicht, dass sich an jedes gebundene Hybrid viele markierte Antikörper anlagern und an jedem Antikörper mehrere Moleküle Alkalische Phosphatase gebunden sind. Bei Spaltung des Substrats durch die Alkalische Phosphatase wird Licht emittiert, dessen Messung als sog. „Relative Light Units“ (RLUs) in einem Luminometer erfolgt. Die Intensität des freigesetzten Lichtes gibt an, ob die Ziel-DNA in der Probe vorhanden war oder nicht. Ein RLU-Wert gleich oder größer als der Grenzwert zeigt das Vorhandensein von HPV-DNA in der Probe an. Ein RLU-Wert kleiner als der Grenzwert bedeutet, dass entweder keine HPV-DNA-Sequenzen in der Probe vorhanden sind oder dass deren Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze des Tests liegt. Dieser Test arbeitet mit einem Grenzwert von 1,0 pg/ml.

Obwohl mit dem HC II low-risk und high-risk HPV-Typen unterschieden werden können, wurde in der vorliegenden Studie nur das Vorhandensein von HR-HPV-Typen in den Abstrichen geprüft.

Im Folgenden wird das genaue Vorgehen und die Interpretation des Hybrid Capture entsprechend dem Protokoll der Firma Digene dargestellt:

2.3.1. Denaturierung

- Das Denaturierungsreagenz wird mit Farbstoff in einer Multipipette zu jeder Kontrolle oder Probe gegeben. Für jede Art von Kontrolle und Probe ist in der folgenden Tabelle 5 das genaue Volumen aufgeführt.

Kontrolle und Probe	Benötigtes Volumen Denaturierungsreagenz
Negative Kontrolle	1000 μ l
Positive Kontrolle	500 μ l
Zervixprobe, 1ml	500 μ l

Tabelle 5

- Jedes Röhrchen wird einzeln fünf Sekunden auf dem Vortex-Mischer bei höchster Geschwindigkeit gründlich gemischt. Es muss in jedem Röhrchen ein sichtbarer Flüssigkeitswirbel entstehen, der die Innenseite des Röhrchens auswäscht. Die Kontrollen und Proben sollten violett werden.
- Bei $65 \pm 2^\circ\text{C}$ werden die Kontrollen und Proben für 45 ± 5 Minuten inkubiert.

2.3.2. Hybridisierung

- Die benötigte Anzahl an Microtubes wird entsprechend der gewählten Methode in den dafür vorgesehenen Ständer gestellt.
- Mit einer Multipipette (Combitips 1,25 ml) werden 25 μ l der jeweiligen Sonde in jedes Microtube gegeben. Nach der Inkubation werden die Proben und Kontrollen aus dem Wasserbad genommen.
- Jede Probe wird einzeln vor der Entnahme von Aliquots für 5 Sekunden gevortext. Nach dem aufgestellten Pipettierschema werden 75 μ l jeder Probe oder Kontrolle auf den Boden des entsprechenden Hybridisierungsgefäßes pipettiert. Cave: Werden die Proben nicht sorgfältig überführt, können falsch-positive Ergebnisse auftreten!
- Die Microtubes werden mit Folie abgedeckt. Der Ständer mit den Microtubes wird auf einem Rotationsschüttler bei 1100 ± 100 Upm für 3 ± 2 Minuten

geschüttelt. Danach sollten die Proben und Kontrollen gelb sein. In einem Wasserbad erfolgt die Inkubation bei $65 \pm 2^\circ\text{C}$ für 60 ± 5 Minuten.

2.3.3. Hybrid Capture

- Vorsichtig wird der Microtube-Ständer mit den Proben und Kontrollen aus dem Wasserbad genommen.
- Der vollständige Inhalt der Kontrollen und Proben wird mit einer 8-Kanal-Pipette (eingestellt auf $100 \mu\text{l}$) in die entsprechende Capture-Microtiterplattenvertiefung überführt.
- Die Mikrotiterplatte wird mit einer neuen Klebefolie abgedeckt und auf einem Rotationsschüttler bei 1100 ± 100 Upm und 20 bis 25°C für 60 ± 5 Minuten geschüttelt.
- Wenn der Capture-Schritt abgeschlossen ist, wird die Capture-Microtiterplatte vom Schüttler genommen und vorsichtig die Abdeckfolie entfernt. Die Flüssigkeit wird dekantiert, indem die Platte über einem Spülbecken komplett umgedreht und mit einer Abwärtsbewegung ausgeschüttet wird. Die umgedrehte Platte wird 2-3 mal fest auf sauberen Papierhandtüchern ausgeklopft.

2.3.4. Detektion der Hybride

- Das benötigte Volumen Nachweisreagenz 1 wird in ein Reagenziengefäß überführt. Mit einer 8-Kanal Pipette werden vorsichtig $75 \mu\text{l}$ Nachweisreagenz 1 in jede Vertiefung der Capture-Platte pipettiert.
- Die Platte wird mit sauberem Parafilm oder Ähnlichem abgedeckt und bei 20 bis 25°C für 30 ± 3 Minuten inkubiert.

2.3.5. Waschen

- Das Nachweisreagenz 1 aus den Vertiefungen entfernen, indem saubere Kimtowels auf die Platte gelegt werden und die Platte anschließend vorsichtig umgedreht wird. Die Platte lässt man für 1-2 Minuten auslaufen, um sie anschließend auf sauberen Kimtowels auszuklopfen.
- Der Vorgang wird noch einmal wiederholt.

2.4.6. Signalamplifikation

- Wie oben beschrieben werden mit einer 8-Kanal-Pipette vorsichtig 75 μ l Nachweisreagenz 2 in jede Vertiefung der Capture-Platte pipettiert.
- Die Platte wird mit sauberem Parafilm oder Ähnlichem abgedeckt und bei 20 - 25°C für 15 Minuten inkubiert. Direktes Sonnenlicht sollte vermieden werden.
- Die Mikrotiterplatte wird im DML 2000 Luminometer sofort nach 15 Minuten Inkubation (nicht später als 30 Minuten) abgelesen.
- Wenn das DML-Luminometer zum Ablesen benutzt wird, kann die Test-spezifische Software verwendet werden, welche die Ergebnisse direkt in den Auswertungsbogen überträgt.

2.3.7. Qualitätskontrolle

- Die negative und positive Kontrolle müssen bei jedem Testlauf im Dreifachansatz getestet werden. Beide Kontrollen sollen einen Variationskoeffizienten (CV) von $\leq 25\%$ haben. Wenn der CV $> 25\%$ ist, wird der Wert der Kontrolle, die am meisten vom Durchschnittswert entfernt liegt, verworfen. Anschließend wird der CV mit den verbleibenden zwei Kontrollen neu berechnet. Wenn die Differenz zwischen den beiden Einzelwerten und dem Durchschnittswert $\leq 25\%$ beträgt, wird mit dem nächsten Schritt fortgefahren. Bei größerer Differenz ist der Test ungültig und muss wiederholt werden.
- Der Durchschnittswert der negativen Kontrollen sollte ≤ 250 RLU's betragen. Wenn der Wert über 250 RLU's liegt, ist der Test ungültig und muss wiederholt werden.
- Der Durchschnittswert der negativen Kontrollen (NCx) und der Durchschnittswert der positiven Kontrollen (PCx) werden benutzt, um den PCx/NCx Quotienten zu bestimmen. Er muss $\geq 2,0$ sein, um die Gültigkeit des Testes zu belegen, bevor die Ergebnisse der Proben interpretiert werden können.
- Zur Qualitätskontrolle für jeden Test wurde ein HPV-DNA-Test-Panel, bestehend aus 6 Proben (1 negative und 5 positive) benutzt, die HPV-Typen mit definierten Konzentrationen haben und mit dem HPV-DNA-Assay nachweisbar sind.

2.3.8. Interpretation der Ergebnisse

Proben mit einem RLU/PCBx-Quotienten gleich oder größer als 1,0 für die HPV-Sondenmischung B sind „positiv“ für einen oder mehrere der HPV-Typen 16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59 oder 68.

Proben mit einem RLU/PCx-Quotienten kleiner als 1,0 werden als „negativ“ oder „nicht nachweisbar“ für die jeweils getesteten Typengruppen interpretiert. Entweder sind keine HPV-DNA-Sequenzen vorhanden oder die HPV-DNA-Menge liegt unterhalb der Nachweisgrenze des Tests.

2.3.9. Einschränkungen des Testverfahrens

Es handelt sich um einen In-vitro-Test. Ein negatives Testergebnis schließt die Möglichkeit einer HPV-Infektion nicht aus, da sehr niedrige Konzentrationen an DNA oder Fehler bei der Probenverteilung negative Ergebnisse verursachen können. Wenn der RLU/PCx-Quotient einer Probe nahe an 1,0 ist, jedoch darunter liegt und eine HPV-Infektion vermutet wird, sollten alternative Testverfahren angewendet und/oder eine Wiederholungsprobe untersucht werden.

2.4. Kolposkopie und Diagnostik

Nach Betrachtung der Vulva und der Analregion mit einer Lupe in 6- bis 40-facher Vergrößerung erfolgte die Lupeneinstellung von Vagina, Portiooberfläche und Endozervikalkanal. Mit Hilfe der Kolposkopie kann die Farbe und Architektur des Epithels und die Gefäßstruktur insbesondere im Bereich der Transformationszone beurteilt werden. Atypische Gefäße können ein Hinweis auf maligne Prozesse sein. Die Farbe des Epithels lässt eine Beurteilung der Dicke der Epithelschicht, Epithelzellichte, Zelldifferenzierung, Keratinproduktion und der Vaskularisierung des Stromas zu.

Zunächst wird mit einem trockenen Tupfer die physiologische Sekretion entfernt, um eventuelle pathologische Absonderungen feststellen zu können. Mit einem in 3%iger Essiglösung getränkten Tupfer wird daraufhin die Portio benetzt. Nach einer Einwirkzeit von mindestens zwei Minuten werden Farbe und Oberflächenstruktur der Portio beurteilt und in Anlehnung an die Europäische Terminologie von 1989 der Kolposkopie-Nomenklatur (Tabelle 4) dokumentiert.

2.5. Zytologie und Diagnostik

Das Material für die zytologischen Abstriche wurde mit einem Watteträger von der Ektozervix und mit einem Zytobrush (Digene) aus der Endozervix gewonnen. Das Zellmaterial wurde jeweils getrennt auf einem Objektträger gleichmäßig dünn und ohne Quetschen ausgestrichen. Die Präparate wurden mit Merckofix - Spray (Merck, Darmstadt) fixiert. In der anschließenden Pap-Färbung und lichtmikroskopischen Auswertung wurde der Befund gemäß der Münchner Nomenklatur II (Tabelle 3) klassifiziert.

2.6. Knipsbiopsie und Diagnostik

Bei kolposkopischem Verdacht auf dysplastische Veränderungen wurden gezielte, häufig multiple Knipsbiopsien entnommen, vorwiegend an der Epithelgrenze zwischen Zylinder- und Plattenepithel und von auffälligen Arealen. Atypische Gefäße auf der Ektozervix wurden ebenfalls unter kolposkopischer Sicht biopsiert.

Die Gewebentnahme wurde mit einer speziellen Zange im Bereich des äußeren Muttermundes durchgeführt. Gegebenenfalls wurde eine endozervikale Kürettage mit einem scharfen Löffel oder einer gebogenen Kürette vorgenommen. Die Biopsate wurden in Formalinlösung fixiert und entsprechend der WHO-Nomenklatur (Tabelle 1) beurteilt.

2.7. Fragebögen

2.7.1. Fragebogenkonstrukt und theoretische Vorüberlegungen zur Itemselektion

Der Fragebogen (Abbildung 14) umfasst 35 Items und gliedert sich in 4 Teile: Im ersten Teil wurden soziodemographische Angaben ermittelt, die nach Erfahrungs- und Theoriewissen einen Einfluss auf die HPV-Infektion und -Prävalenz haben können. Im zweiten Teil wurden reproduktionsanamnestische und im dritten allgemeinanamnestische Daten in Form von Eigenanamnese erhoben. Die Frauen wurden im vierten Teil des Fragebogens zur Bewertung des HPV-Tests aufgefordert, um die Akzeptanz des HPV-Eigen-Abstriches zu erfassen.

Die Fragestellung erfolgte sowohl in offener als auch in geschlossener Form, wobei mit Ausnahme von 3 Fragen in Teil D alle quantifizierbar sind. Bei letzteren wurden

zusätzlich zu geschlossenen quantifizierbaren Fragen drei offene qualitative Fragen gestellt: „Welche Schwierigkeiten gab es?“, „Würden Sie den Selbsttest einer frauenärztlichen Untersuchung vorziehen? Ja, weil...; Nein, weil...; Ich würde beide Möglichkeiten wahrnehmen weil...“ und „Verbesserungsvorschläge/Kommentare“. Mit diesen Fragen sollten zum einen die Ergebnisse der quantifizierbaren Fragen validiert und zum anderen den teilnehmenden Frauen die Möglichkeit gegeben werden, uns über bisher nicht berücksichtigte Probleme bei der Abnahme des Selbst-Tests zu informieren und Kommentare nach dem Prinzip des freien Assoziierens anzubringen.

Items wurden nicht analysiert, wenn die Anzahl der Antworten die Hälfte der maximal möglichen gültigen Antworten unterschritten hatte.

2.7.2. Organisation der Erhebung

Die Fragebögen (Abbildung 14) wurden an alle teilnehmenden Frauen zusammen mit dem ersten Patientenanschreiben (Abbildungen 15 und 16) auf dem Postwege versandt. Um die Compliance bei der Beantwortung der teilweise sehr intimen Fragen zu verbessern, wurde auf die Angabe des Namens in dem Fragebogen verzichtet. Für die Überwachung des Rücklaufs sorgte eine Code-Nummer auf den Fragebogen. Wenn nach ein bis zwei Monaten keine Antwort eintraf, wurde ein Erinnerungsschreiben (Abbildung 17) zusammen mit einem weiteren Exemplar des Fragebogens an die Frauen verschickt. Alle Fragebögen wurden zusammen mit einem frankierten und adressierten Rückumschlag versandt.

2.8. Datenauswertung und Statistik

2.8.1 Fragebogen

Die Analyse des Fragebogens mit den Fragen zu demographischen Eigenheiten und Sexualverhalten wurde in Hinblick auf den HR-HPV-Status (positiv/negativ) durchgeführt. Bei der Analyse der Fragen bezüglich der Akzeptanz des Selbst-Tests wurde zwischen Frauen <35 Jahre und ≥35 Jahre unterschieden. Um einen eventuellen Selection bias⁵ zu prüfen, wurden die Gruppen der nachuntersuchten und nicht nachuntersuchten Frauen verglichen.

⁵ Bias Definition: “The concept of bias is the lack of internal validity or incorrect assessment of the association between an exposure and an effect in the target population in which the statistic estimated has an expectation that does not equal the true value...” [45].

2.8.2 Statistische Berechnungen

Zum Vergleich der Daten der HR-HPV-positiven Frauen mit den HR-HPV-negativen sowie zum Vergleich der nachuntersuchten mit der nicht nachuntersuchten Gruppe wurde der Chi-Quadrat-Test ggf. mit Fisher's-exact-Test verwendet. Für kontinuierliche Variablen wurde der T-Test oder Mann-Whitney-Test angewendet.

Die Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert der Hybrid-Capture II-Ergebnisse bei Selbst-Entnahme wurden auf der Basis von drei verschiedenen Ansätzen berechnet, bei denen jeweils ein positives Ergebnis angenommen wurde:

- (1) zytologischer Abstrich \geq IID oder CIN \geq 1,
- (2) CIN 1/2/3, und
- (3) CIN 2/3.

Da nur ein Teil der auf HPV-DNA getesteten Patienten eine Krankheits-Verifizierung in Form einer Nachuntersuchung erhielt, wurde nach den Formeln von Begg eine Korrektur um den „verification bias“ durchgeführt [46]. Die so ermittelten Werte spiegeln die Ergebnisse wider, die man erwarten würde, wenn man die gesamte Studienpopulation der Nachuntersuchung unterzogen hätte. Die Übereinstimmung zwischen dem HPV-Ergebnis des Arzt-Abstriches und dem HPV-Patienten-Selbst-Abstrich bei der Follow-up-Untersuchung beziehungsweise zwischen dem HPV-Befund bei Rekrutierung und Follow-up-Untersuchung wurden mit Hilfe der Kappa-Statistik berechnet, welche die Gesamtübereinstimmung um den Zufall bereinigt wiedergibt. Das relative Risiko (RR) wurde bestimmt für CIN bei Frauen mit persistierender HPV-Infektion versus nicht persistierender HPV-Infektion. Für Verhältnisse und relative Risiken wurde ein 95%iges Konfidenzintervall (95%-KI) berechnet.

Die statistischen Berechnungen in dieser Arbeit wurden mit Hilfe von SPSS 11.0 durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Analyse des Gesamtkollektivs

3.1.1 Verlauf der Studie

Von 560 in der internistischen Ambulanz angesprochenen Frauen nahmen 435 (78%) an der Studie teil und führten den HPV-Selbst-Test durch. Von 125 Frauen erhielten wir keinen Abstrich: 93 Frauen lehnten eine Teilnahme aus mangelndem Interesse ab, 3 Frauen wegen Schwangerschaft, 6 Frauen wegen Menstruation, 7 Frauen hatten erst kürzlich einen unauffälligen zytologischen Abstrich und waren deshalb an einer weiteren Krebsvorsorge nicht interessiert. 3 Frauen konnten aus sonstigen Gründen nicht teilnehmen. 2 Frauen sagten zwar eine Teilnahme zu, jedoch wurde ein Transportröhrchen ohne Probe abgegeben. 11 Frauen waren bereits hysterektomiert und mussten deshalb aus der Studie ausgeschlossen werden. Abbildung 4 zeigt den Verlauf der Studie, die Gründe für Ausschluss und Nicht-Teilnahme und die Untersuchungsergebnisse in einer Übersicht.

3.1.2 HPV-Prävalenz

134 Frauen (31%) wurden positiv für HR-HPV-Typen getestet, 301 (69%) hatten ein HR-HPV-negatives Ergebnis. Die HR-HPV-Prävalenz bei Frauen über 32 bzw. 35 Jahren in unserer Population beträgt je 27,3%.

HR-HPV-DNA-Status der Studienpopulation

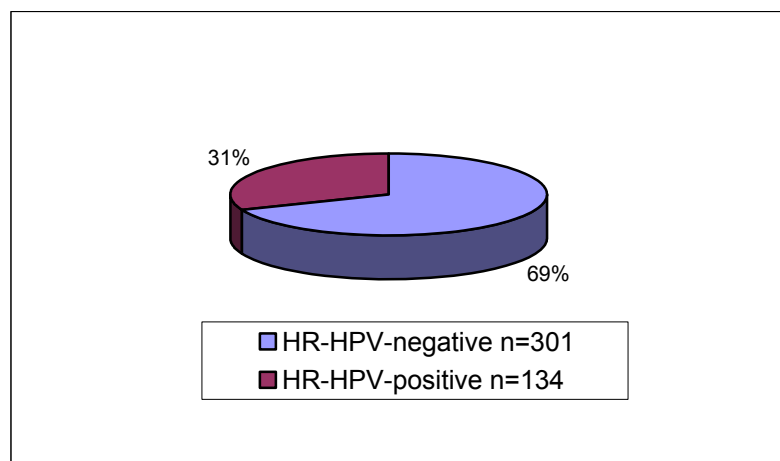


Abbildung 3

Übersicht über Rekrutierung, Screening, Nachuntersuchung und Fragebögen

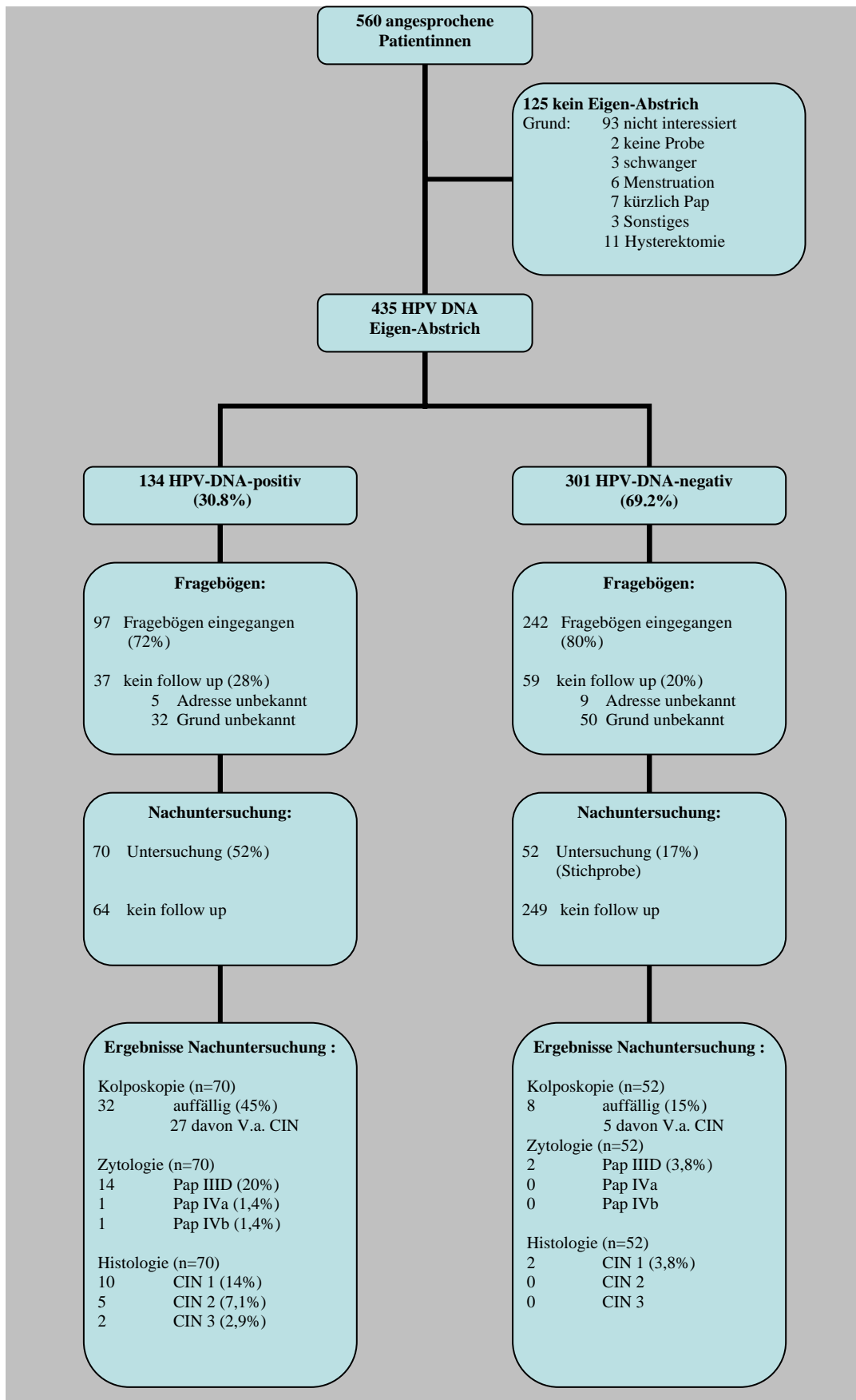


Abbildung 4

3.1.3 Altersstruktur

Das Durchschnittsalter aller teilnehmenden Frauen betrug 45 Jahre (SA \pm 12,2). Die Altersverteilung der Patientinnen, die an der Studie teilgenommen haben, ist in der folgenden Abbildung 5 dargestellt.

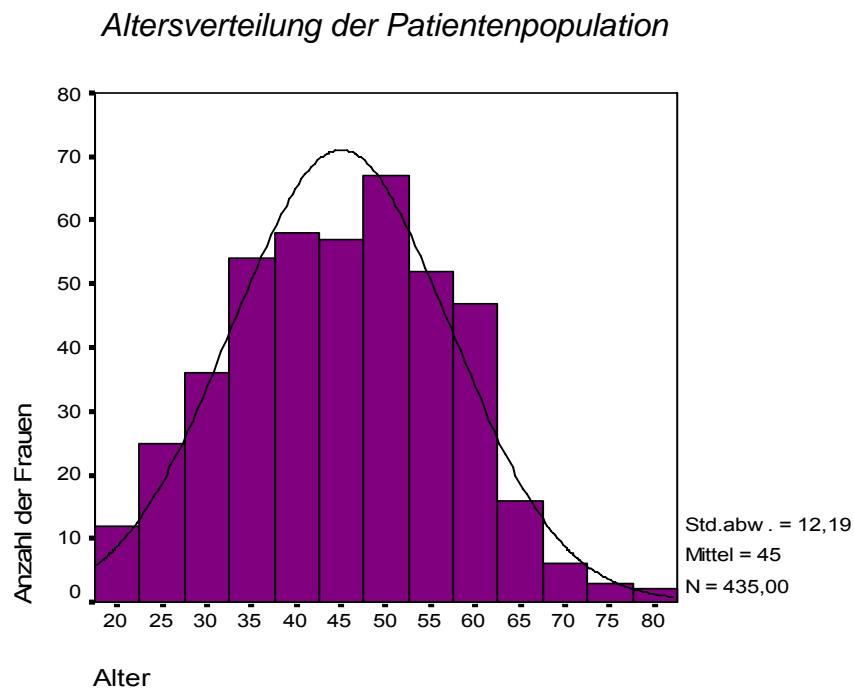


Abbildung 5

3.2 Analyse der Fragebögen

3.2.1 Soziodemographische, reproduktions- und eigenanamnestische Ergebnisse

339 (78%) der versandten 435 Fragebögen sind für die Analyse soziodemographischer, reproduktions- und eigenanamnestischer Parameter eingegangen. Die Rücklaufquote der Fragebögen bei HPV-positiven Frauen betrug 72,4% (n=97) und die der HPV-negativen Frauen 80,4% (n=242).

Um eine sinnvolle quantitative Analyse der drei offenen qualitativen Fragen durchführen zu können, wurden die Antworten des Item B 7 und die freien Fragenanteile der Items B 5, C 10 und C 14 entsprechend gruppiert (Tabelle 9).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen HPV-positiven und -negativen Frauen ergaben sich im Hinblick auf: Durchschnittsalter (p=0,001), Anzahl der Frauen die beim ersten Geschlechtsverkehr 16 Jahre oder jünger waren (p=0,029), Alter bei Menarche (p=0,047), positive Krebsanamnese (p=0,085) und Missbrauch von Drogen in der Vergangenheit (p=0,018). Kein Unterschied zwischen HPV-positiven

und -negativen Frauen bestand bei Tabak-Konsum oder der Anzahl der lifetime Geschlechtspartner. Die durchschnittliche Anzahl der Pap-Abstriche innerhalb der letzten 3 Jahre war 2,9 (KI \pm 1,5) für alle Frauen. Die vollständige Auswertung des Fragebogens ist der Tabelle 9 zu entnehmen.

3.2.2 Akzeptanz des Selbst-Tests

Keine der Frauen unter 35 Jahren und nur 1,9 % der Frauen über 35 hielten den Selbstabstrich für schwierig. 97% aller Patienten konnten sich vorstellen, den Selbsttest auch zu Hause durchzuführen. 57% der Frauen wären bereit, für den Selbsttest einen Betrag in Höhe von € 25-75 zu bezahlen.

Die quantifizierbaren Items wurden in der Tabelle 10 ausgewertet. Der freie Fragenteil des Items D 3, der als Begründung des geschlossenen Fragenteils gedacht war, konnte nicht ausgewertet werden, da weniger als 50% der Antworten gültig waren. Ausgewertet wurde jedoch der quantifizierbare zweite Teil des Items D 3 mit geschlossenen Fragen („Würden Sie diesen Selbsttest einer frauenärztlichen Untersuchung vorziehen?“ Antwort: „Ja, Nein, Ich würde beide Möglichkeiten wahrnehmen“). 24% der Frauen über 35 Jahre würden den Selbsttest einer gynäkologischen Untersuchung vorziehen, 61% präferieren eine Kombination von Selbsttest und gynäkologischer Untersuchung durch einen Arzt.

Die qualitativen Items D2 und D5 wurden in den Fragebogen eingebaut, um die Ergebnisse der quantifizierbaren Items zu validieren und um den teilnehmenden Frauen Raum zu geben für die Mitteilung von bisher nicht angesprochenen Problemen und Schwierigkeiten in Zusammenhang mit dieser Studie.

Im Folgenden werden die Antworten sinnvoll zusammengefasst wiedergegeben:

- „D2 Welche Schwierigkeiten gab es?“

11 Frauen waren unsicher, ob sie die Bürste weit genug in die Vagina eingeführt hatten. 5 Frauen verspürten ein Stechen beim Einführen der Bürste und 6 Frauen empfanden die Selbst-Untersuchung als schmerzhaft. Jeweils eine Frau berichtete über Schwierigkeiten bei der Selbstuntersuchung aufgrund der engen Raumverhältnisse auf der Toilette, das Abbrechen eines Bürstchens und das Auftreten einer leichten Blutung im Anschluss an die Selbstentnahme der vaginalen Probe. 3 Frauen hatten leichte Probleme beim Einführen des brushes in die Vagina.

82 (24%) Frauen gaben an, keine Schwierigkeiten bei der Durchführung des HPV-Selbsttests gehabt zu haben, 229 (68%) Frauen machten keine Angaben bezüglich Schwierigkeiten bei dem Selbstabstrich.

- „D5 Verbesserungsvorschläge/Kommentare:“

12 Frauen waren der Meinung, die Krankenkasse sollte die Kosten für den Selbst-Test übernehmen, eine Frau hätte den Verkaufspreis des Testes gerne unter € 25,- gesehen. 2 Frauen empfahlen die Bürsten weicher zu machen. Jeweils eine Frau wünschte sich eine Verbreiterung des Bürstenstiels um ein Umdrehen zu erleichtern. Mehr Aufklärung bei Aushändigung des Tests über den genauen Ablauf der Selbst-Untersuchung empfahlen 2 Frauen und mehr Information über das Papillomvirus in gynäkologischen Praxen forderten 3 Studienteilnehmerinnen. Ein größerer Briefumschlag für die Rücksendung des Fragebogens und kürzere Wartezeiten bei der Nachuntersuchung wurden von jeweils einer Frau gewünscht. 12 Frauen nutzten den Raum für positive Kommentare, Danksagungen und Erfolgswünsche. 30 (9%) Frauen gaben an, keine Verbesserungsvorschläge/Kommentare zu haben und 273 (81%) Studienteilnehmerinnen machten weder Angaben zu Verbesserungsvorschlägen noch gaben sie Kommentare ab.

3.3 Analyse der Nachuntersuchungen

3.3.1 Prävalenz der kolposkopischen, zytologischen und histologischen Befunde

Bei (52%) der 134 HPV positiven Frauen (siehe Abbildung 4) war ein follow-up möglich: es wurde eine gynäkologische Untersuchung, eine Kolposkopie, ein zytologischer Abstrich und bei Verdacht auf CIN eine Biopsie unter kolposkopischer Sicht durchgeführt. 52 (17%) der 301 HPV-negativen Frauen dienten als Negativkontrolle und wurden auf dieselbe Art und Weise untersucht wie die HPV-positiven Frauen. Die mittlere Zeitspanne zwischen Selbstuntersuchung bei Rekrutierung und Datum der Nachuntersuchung betrug 5,5 Monate (SA \pm 2,5).

Bei der kolposkopischen Untersuchung zeigten in der HPV-positiven Gruppe 32 (45%) Frauen ein auffälliges Ergebnis, das bei 27 von ihnen den Verdacht auf eine CIN begründete. Bei den HPV-negativen Frauen ergab die Spiegeleinstellung in 8 (15%) Fällen ein auffälliges Bild, bei 5 davon mit Verdacht auf CIN (Abbildung 6).

Zytologische Befunde \geq Pap IIID konnten bei 14 (20%) HPV-positiven Frauen festgestellt werden. In der HPV-negativen Gruppe (n= 50) fanden sich zwei (3,8%) Frauen mit dem zytologischen Befund Pap IIID (Abbildung 7). In der HPV-positiven Gruppe (n=70) wurden 17 Frauen (24%) mit CIN positiven Biopsiebefunden entdeckt. In 7 Fällen (10%) wurde HSIL und bei 10 Frauen (14 %) LSIL nachgewiesen. In der HPV negativen Gruppe (n=52) konnten lediglich zwei (3.8%) durch Biopsien nachgewiesene LSIL entdeckt werden (Abbildung 8). Beide hatten den zytologischen Befund Pap IIID. Es gab keine HSIL mit HPV negativem Befund.

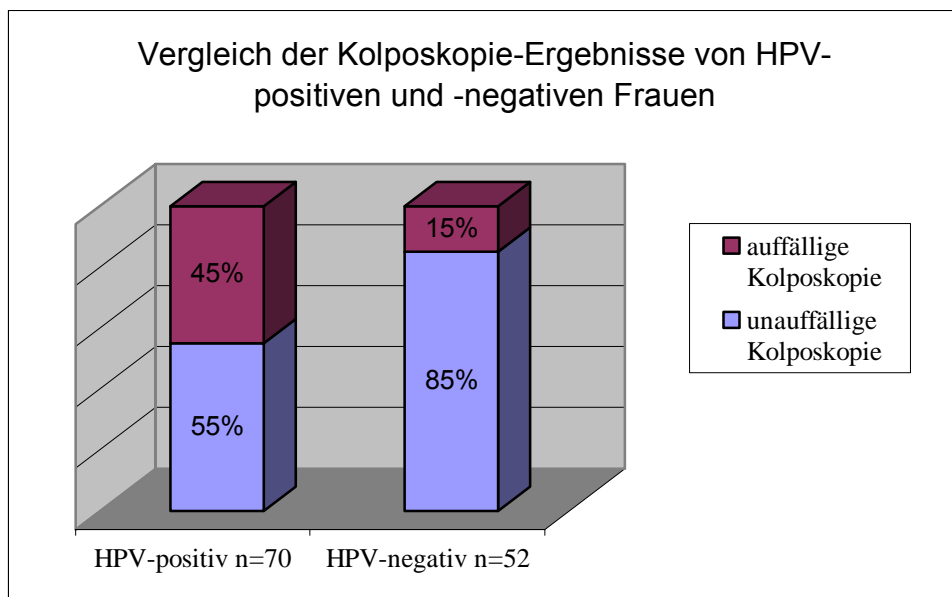


Abbildung 6

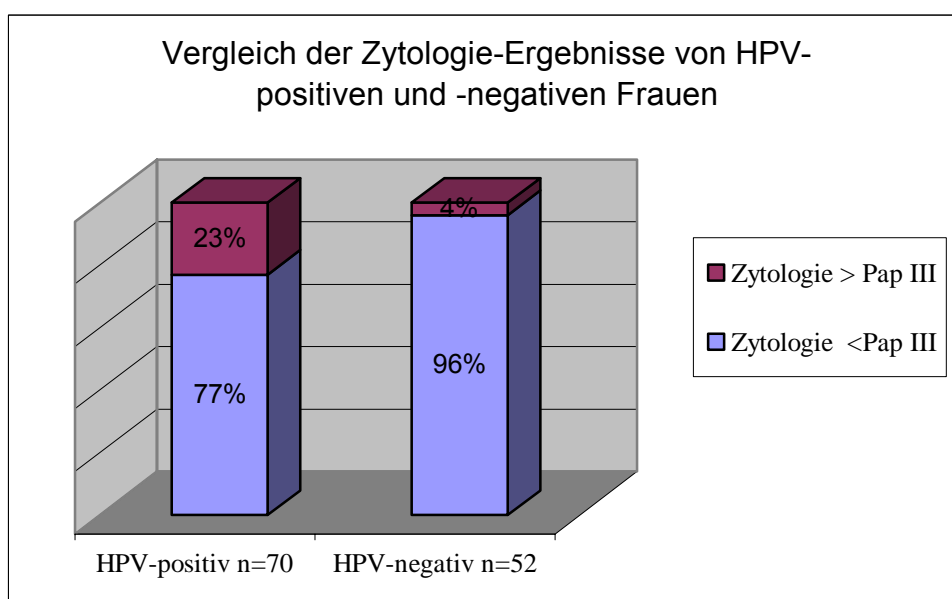


Abbildung 7

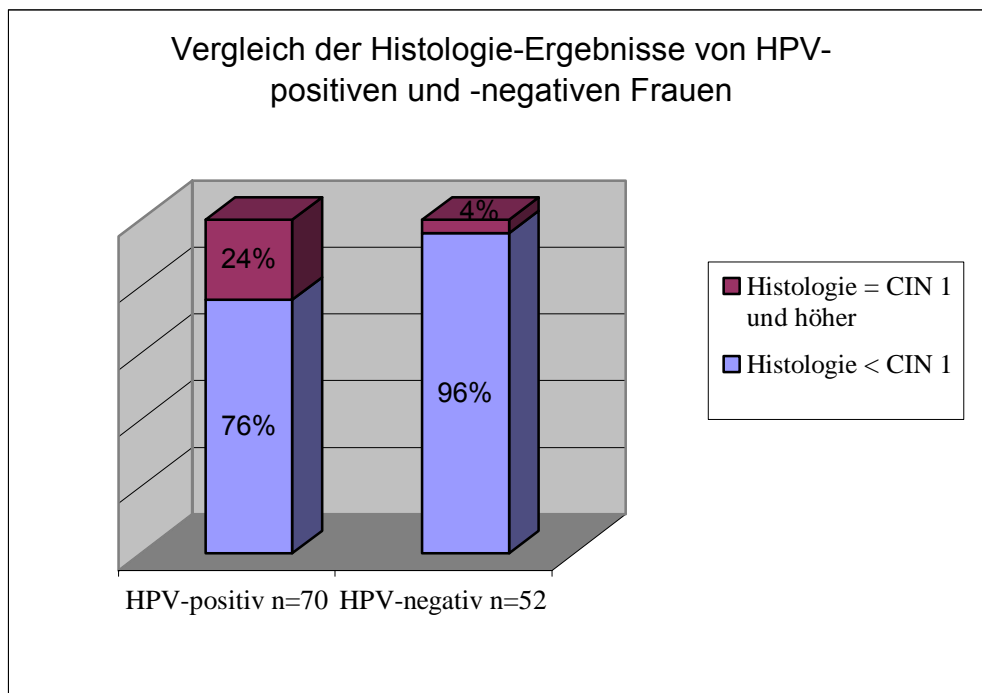


Abbildung 8

3.3.2 Validitätsparameter der HPV-Selbstuntersuchung als Screeningverfahren

Die Maßzahlen für die Validität des HPV-Selbst-Tests als Screeningverfahren wurden in drei verschiedenen Ansätzen berechnet. Im ersten Ansatz gingen wir bei einem zytologischen Ergebnis schlechter als Pap III und/oder dem histologischen Befund CIN 1/2/3 von einer zervikalen Dysplasie und somit von einem tatsächlich positiven Ergebnis aus. Der zweiten Berechnung legten wir die histologischen Ergebnisse CIN 1/2/3 als tatsächlich positiv zugrunde. In einem dritten Ansatz wurden Sensitivität, Spezifität, PPV und NPV berechnet und dabei CIN 2/3 als tatsächlich positive Ergebnisse angenommen.

Tabelle 6 zeigt die Validitätsparameter des Tests vor und nach Korrektur um den verification bias. Dieser wurde mit eingerechnet, um den Fehler auszugleichen, der dadurch entsteht, dass der Berechnung von SPEZ, SENS, PPV und NPV Zahlen zugrunde liegen, die unsere Population nicht repräsentativ wiedergeben. Von den HPV-positiven Frauen wurden mehr als die Hälfte (52%; 70 von 134) nachuntersucht, während in der HPV-negativen Gruppe lediglich von 17% (52 von 301) der Frauen die Ergebnisse der Nachuntersuchung vorliegen. Die rechnerisch um den verification bias bereinigten Werte stellen die Ergebnisse dar, die man erwarten würde, wenn die zytologische und/oder histologische Nachuntersuchung bei allen

HPV positiven und negativen Frauen durchgeführt worden wäre. Nach Korrektur um den verification bias betrug die Sensitivität der Detektion von CIN 2/3 100%, die Spezifität lag bei 71,4%, der PPV bei 10% und der NPV bei 100%.

Validitätsparameter des HPV Selbst-Tests als Screeningverfahren (n = 122)

Roh-Analyse (ohne Korrektur des “verification bias”)

	Sensitivität [95%-KI]	Spezifität [95%-KI]	PPV [95%-KI]	NPV [95%-KI]
* ≥ Pap IIID oder CIN 1/2/3	88,00 [67,66-96,85]	50,52 [40,24-60,75]	31,43 [21,15-43,76]	94,23 [83,08-98,50]
** CIN 1/2/3	89,47 [65,46-98,16]	48,54 [38,65-58,54]	24,29 [15,17-36,26]	96,15 [85,67-99,33]
*** CIN 2/3	100,00 [56,09-100,00]	45,22 [36,01-54,75]	10,00 [4,45-20,10]	100,00 [91,43-100,00]

Analyse korrigiert um den “verification bias”

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
* ≥ Pap IIID oder CIN 1/2/3	70,8	76,8	31,4	94,2
** CIN 1/2/3	73,8	74,0	24,3	96,2
*** CIN 2/3	100	71,4	10	100

Folgende Ergebnisse wurden als positiv gewertet:

(*) Pap Abstrich ≥ IIID oder CIN ≥ 1 bei histologischer Untersuchung

(**) Nur CIN ≥ 1 bei histologischer Untersuchung

(***) Nur CIN 2 und CIN 3 bei histologischer Untersuchung

Tabelle 6

3.3.3 Übereinstimmung zwischen Arzt- und Selbstabstrich

Gute Übereinstimmung ($\kappa=0,71$) zeigte sich zwischen dem HPV-Arztabstrich und dem HPV-Eigenabstrich, die im Rahmen der Nachuntersuchung jeweils direkt nacheinander entnommen wurden. Neun Frauen wurden bei dem Eigenabstrich HPV-DNA-positiv getestet und 6 waren positiv im Arztabstrich. Übereinstimmende

HPV-DNA-Ergebnisse zeigten 48 der 52 Frauen (92%). Davon sind sowohl im Arzt-Abstrich wie auch im Eigen-Abstrich 6 positiv und 42 negativ. 3 Frauen hatten eine positive HPV-Probe im Eigenabstrich und eine negative im Arztabstrich (Tabelle 7).

Kreuztabellenanalyse: Übereinstimmung des HPV-Status zwischen Arzt- und Patientenabstrich bei 52 in der Nachuntersuchung aufeinanderfolgenden Frauen

	HPV Patient		alle Frauen
	Positiv	negativ	
HPV Arzt, n (%)			
Positiv	6 (86%)	1 (14%)	7 (100%)
Negativ	3 (7%)	42 (93%)	45 (100%)
alle Frauen	9 (17%)	43 (83%)	52 (100%)

Tabelle 7

3.3.4. Analyse der Übereinstimmung zwischen dem HPV-Ergebnis bei Rekrutierung und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Die Analyse der Übereinstimmung zwischen dem Ergebnis der HPV Selbstuntersuchung bei Rekrutierung und dem Arztabstrich bei der Nachuntersuchung war möglich für 119 Teilnehmerinnen. Es gab eine mäßige Übereinstimmung ($Kappa=0,24$) zwischen dem HPV-Befund zu den zwei verschiedenen Zeitpunkten Rekrutierung und Nachuntersuchung. 67 (56%) Frauen waren HPV-positiv bei Rekrutierung und in nur 20 (17%) Patientinnen konnte der Virus zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung festgestellt werden. 48 (72%) der vorher 67 HPV-positiven Teilnehmerinnen waren HPV-negativ bei der Nachuntersuchung. Nur eine Frau war negativ bei Rekrutierung und später positiv. HPV-DNA-Test-Ergebnisse zeigten Übereinstimmung in 70 (59%) von 119 Fällen: 19 waren positiv und 51 negativ in beiden Tests (Tabelle 8/Abbildung 9).

Übereinstimmung zwischen dem HPV-Testergebnis zum Zeitpunkt der Rekrutierung (Selbst-Abstrich) und bei der Nachuntersuchung durch den Arzt; n=119

	HPV-Status bei der Nachuntersuchung		
	Positiv	negativ	alle Frauen
HPV-Status bei Rekrutierung, n (%)			
Positiv	19 (16%)	48 (40%)	67 (56%)
Negativ	1 (1%)	51 (43%)	52 (44%)
alle Frauen	20 (17%)	99 (83%)	119 (100%)

Tabelle 8

Überblick über den Verlauf des HPV-Status bei Rekrutierung und Nachuntersuchung

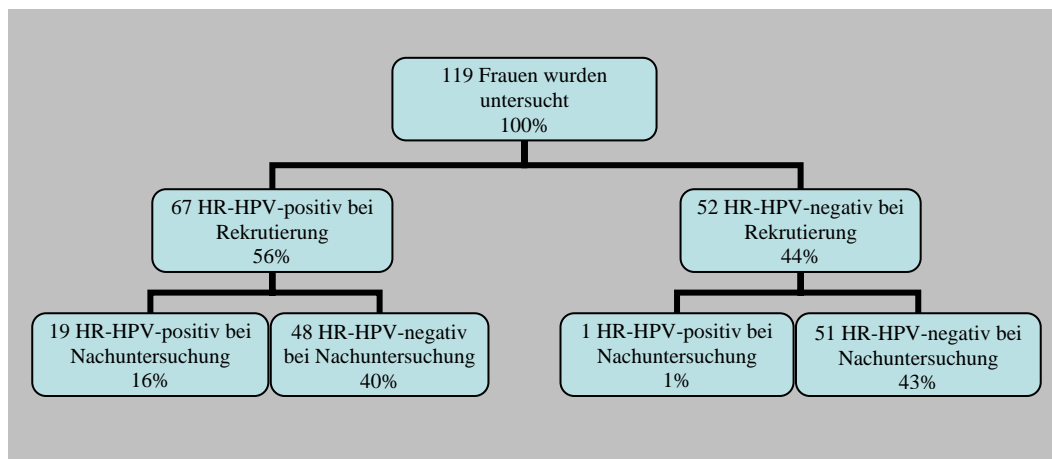


Abbildung 9

HPV-positiv waren bei der Nachuntersuchung 4 von 12 Teilnehmerinnen mit CIN 1, drei von fünf mit CIN 2 und beide Frauen mit CIN 3 (Abbildungen 10-12). Die Diagnose von CIN 2/3 in der Nachuntersuchung korrelierte signifikant mit der Persistenz von HPV. Es wurde von Persistenz ausgegangen, wenn der HPV-Test zu den beiden Zeitpunkten Rekrutierung und Nachuntersuchung (im Durchschnitt nach 5,5 Monaten; SA $\pm 2,5$) positiv ausfiel. Es zeigte sich ein 5,7-fach erhöhtes Risiko für CIN 2/3 bei Viruspersistenz (relatives Risiko: 5,7; 95%-KI: 2,9-11,3; p=0,001). Dies bedeutet, dass Frauen mit CIN 2/3 zu 83% eine Persistenz von HR-HPV vorweisen.

Verlauf des HPV-Status bei Rekrutierung und Nachuntersuchung bei Patientinnen mit CIN 1

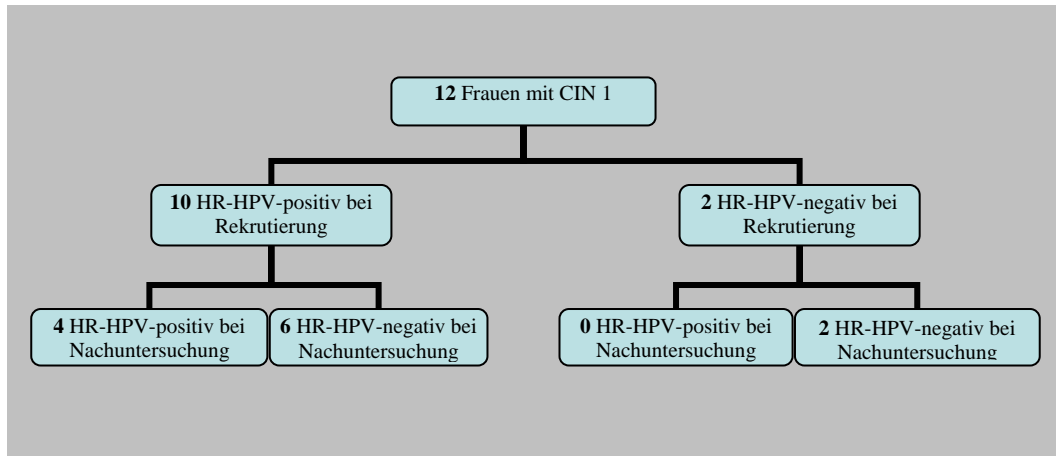


Abbildung 10

Verlauf des HPV-Status bei Rekrutierung und Nachuntersuchung bei Patientinnen mit CIN 2

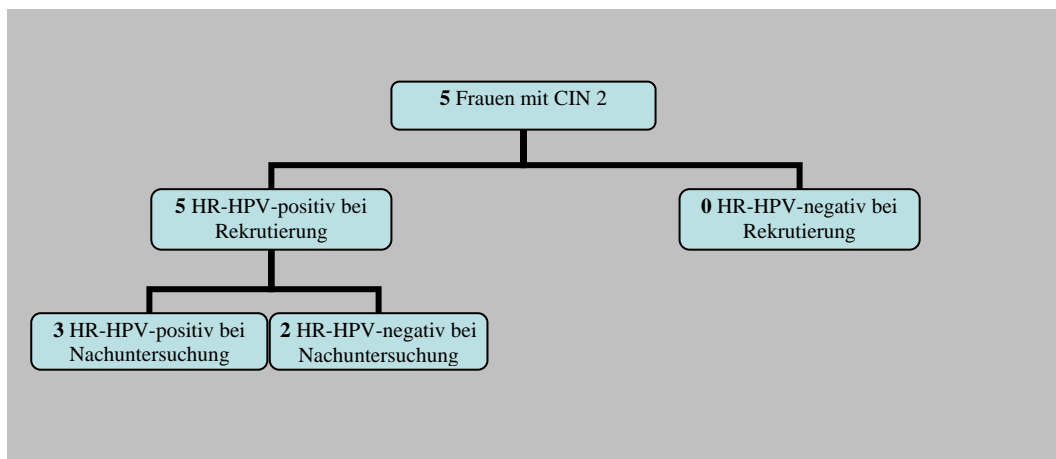


Abbildung 11

Verlauf des HPV-Status bei Rekrutierung und Nachuntersuchung bei Patientinnen mit CIN 3

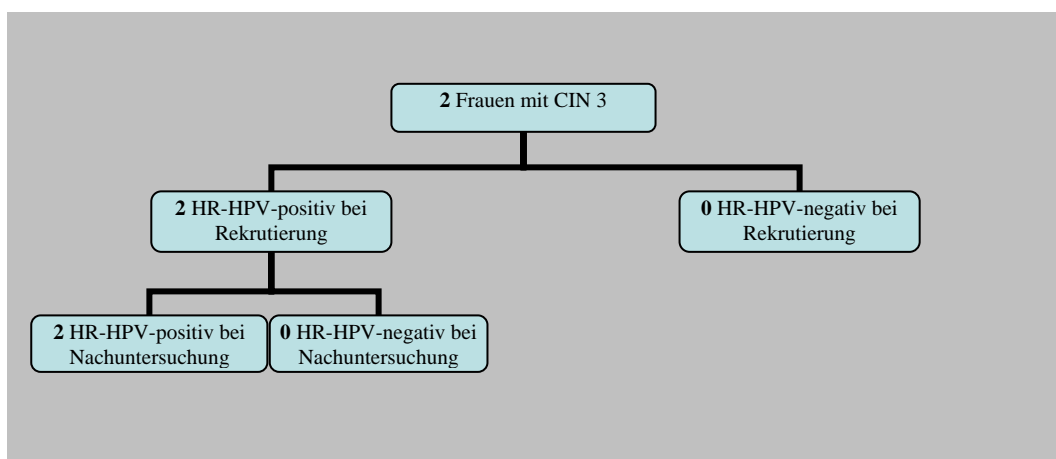


Abbildung 12

3.3.5. Selection bias

In der Nachuntersuchung wurden 52% HR-HPV-positive und 17% HR-HPV-negative Frauen untersucht. Um einen eventuellen Selection bias zu prüfen, wurde geprüft, ob sich die Frauen, die nicht zur Nachuntersuchung kamen, hinsichtlich bestimmter demographischer Eigenschaften von denen unterschieden, welche die Möglichkeit einer Nachuntersuchung wahrnahmen (Tabelle 11). Ein Selection bias konnte insofern ausgeschlossen werden, als sich in Bezug auf die untersuchten Items keine signifikanten Unterschiede ergaben. Auffällig war lediglich, dass mehr Frauen aus der Nachuntersuchten-Gruppe anamnestisch orale Kontrazeptiva einnahmen und an Kondylomen gelitten hatten (jeweils $p=0,071$).

4. Diskussion

4.1 Einleitung

Zervixkarzinom ist die zweithäufigste Krebserkrankung der Frau weltweit und in den Entwicklungsländern der häufigste Tumor, an dem Frauen sterben. Durch Screening konnte die Mortalität deutlich gesenkt werden, doch gibt es Wege das Screening zu verbessern? Die Krebsvorsorge basiert heutzutage auf der sog. Triple-Diagnostik, d.h. konventionelle Zytologie und Kolposkopie mit gezielter Knipsbiopsie. Mangelnde Sensitivität des klassischen Verfahrens geben Anlass über neue Screeningverfahren nachzudenken. Seit langem im Gespräch ist das primäre Screening mittels HPV-Test. In der vorliegenden Untersuchung wird geprüft, ob ein kostengünstiges Screening mittels HR-HPV-Selbsttest im nicht-gynäkologischen Bereich durchführbar ist und ob es sich als Screeningmethode zur Detektion von zervikalen Dysplasien und invasivem Zervixkarzinom eignet.

4.2 Methoden

4.2.1 Patientenkollektiv, Rekrutierung und Anleitung zur Probenentnahme

Mit einer Rate von 83,4% war die Teilnahmebereitschaft⁶ an dem Selbst-Test zur Gebärmutterhalskrebsvorsorge außerordentlich hoch. Von 560 Frauen zeigten lediglich 93 (14,6%) kein Interesse an der Studie. Von 437 ausgegebenen HPV-DNA-Selbst-Tests wurden 435 (99,5%) ordnungsgemäß abgegeben und konnten ausgewertet werden. Nur zwei Frauen gaben ein Transportröhrchen ohne Probe ab. Dies ist besonders bemerkenswert in Anbetracht der Tatsache, dass die Studienteilnehmerinnen lediglich anhand eines Aufklärungs- und Instruktionsblattes (Abbildung 13) über den Selbst-Test informiert und zu seiner Abnahme angeleitet wurden. Daraus lässt sich folgern, dass der Test einfach durchzuführen ist und dass das lediglich eine DIN-A4-Seite umfassende Patientenaufklärungsblatt inhaltlich und didaktisch seiner Aufgabe vollkommen gerecht wird.

⁶ Von der tatsächlichen Teilnehmerzahl (78%) ist die Teilnahmebereitschaft (86,4%) zu unterscheiden. Die Differenz erklärt sich dadurch, dass 32 Frauen zwar bereit waren an der Studie teilzunehmen, aber aus verschiedenen Gründen wie Schwangerschaft oder Menstruation es vorzogen nicht teilzunehmen; oder sie erfüllten die Einschlusskriterien nicht. Näheres hierzu Abbildung 4.

In Bezug auf die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen ist zu bemerken, dass sich das Ansprechen der Besucherinnen der medizinischen Ambulanz und die Ausgabe der Tests mit den Aufklärungsschreiben mühelos in den Arbeitsablauf des Pflegepersonals einfügen lässt und kaum zusätzlichen Zeitaufwand für das medizinische Personal bedeutet. Damit stellt die schriftliche Instruktion eine durchführbare und kostengünstige Möglichkeit der Anleitung zur Selbstentnahme von vaginalem HPV-DNA-Material mittels Zytobrush dar.

4.2.2 Untersuchungsmethoden

4.2.2.1 Wahl des Abstrichmediums

Von vordringlicher Wichtigkeit für einen HPV-Selbsttest ist ein Abstrichmedium, das sowohl treffsicher und reproduzierbar ist als auch mit dem von einem Arzt entnommenen Abstrich zuverlässig übereinstimmt. Deshalb benützten wir einen Zytobrush für die Selbstuntersuchung, der bereits in einer von Hillemanns [44] publizierten Studie als Abstrichsystem in Verbindung mit dem Hybrid-Capture II verwendet wurde und exzellente Ergebnisse hinsichtlich wichtiger Screeningparameter erzielte: Hillemanns rekrutierte 247 Frauen im Rahmen der Dysplasiesprechstunde und verglich das von den Patienten selbst mit Hilfe eines Zytobrushs entnommene vaginale Material mit dem Arztabstrich, der ebenfalls mittels eines Zytobrushes durchgeführt wurde. Diese Studie wurde ebenfalls in der Frauenklinik der LMU München-Großhadern unternommen und diente als wichtiger Wegbereiter für die vorliegende prospektive Studie. Die Autoren zeigten einen signifikanten Unterschied ($p < 0,05$) in Bezug auf die HR-HPV-DNA-Erkennung bei der Selbstabnahme (48%) im Vergleich zu den Arztabstrichen (38%): Der selbst entnommene Abstrich war mit 86% sensitiver als der Arztabstrich (80%). Die genauen Hintergründe sind unklar. Bei jedem vaginalen Abstrich erfolgt jedoch zwangsläufig eine Kontamination mit Zervixsekret und umgekehrt eine vaginale Kontamination bei einem Zervixabstrich [47].

Auch die vorliegende Studie kommt zu einem außergewöhnlichen Ergebnis: Im Eigenabstrich waren 3 von 52 Frauen HR-HPV-positiv, die im endozervikal entnommenen Arztabstrich unter kolposkopischer Sicht auf die Zervix einen negativen Befund erhalten hatten (HR-HPV-Prävalenz Eigenabstrich: 17,3%; Arztabstrich: 13,5%).

Man könnte das Ergebnis als Unzuverlässigkeit/mangelnde Reproduzierbarkeit des HC II deuten, was aber durch Sensitivitätsstudien eindeutig entkräftet wird [48] [49].

Im Literaturvergleich, wie aus der Tabelle 12 im Anhang zu entnehmen ist, liegen die Werte für die Konkordanz von Arztabstrich und Selbstabstrich in anderen Studien bei 75% bis 100% [50] [51] [52] [53] [22].

Andere Methoden wie zervikovaginale Lavage [54] [55] [56], Tampon [56] oder Dacron Swab [57] [52] hatten vergleichbare Kappa-Werte. Die Korrelation liegt im Bereich von $\kappa=0,47$ bis $\kappa=0,76$. Das Kappa in der vorliegenden Studie liegt mit 0,71 im oberen Bereich der Range. Ein spezieller konisch geformter brush zeigte nur mäßige Übereinstimmung zwischen Arzt- und Patienten-Selbst-Abstrich [22]. Bei Eigen-Abstrichen mit einem Wattestäbchen wurden sogar 50% mehr Krebsfälle übersehen als bei der Arztprobe, die mit Hilfe einer Ayre´s Spatula ektozervikal und mit einem Cytobrush (Fa. Medscand, Malmö, Schweden) endo-zervikal entnommen wurde. Die Selbstuntersuchungstechnik mit einem Wattestäbchen scheint also keine sichere Methode zur Gebärmutterhalskrebs-Früherkennung zu sein [58]. Wright und Sellors hatten in ihren Studien mit Dacron Swabs für den Eigenabstrich niedrigere Sensitivitäten für die Entdeckung von HPV-DNA als in der vorliegenden Studie [53] [59].

Wir halten den Zytobrush in Verbindung mit dem HC II für ein geeignetes Instrument zur Selbstentnahme von Proben zur HR-HPV-Diagnose im Rahmen des primären Zervixkarzinomscreenings.

4.2.2.2 Wahl des HPV-Detektionsverfahrens

HPV-DNA lässt sich nicht in Zellkulturen züchten und ist deshalb nicht durch klassische Nachweisverfahren wie Elektronenmikroskopie, Zellkultur oder immunologische Methoden detektierbar. Den Goldstandard stellt die PCR dar. Eine vergleichbare Sensitivität ist durch das kommerzielle nicht amplifizierende Hybridisierungsverfahren HC II zu erreichen, das semiquantitativ verschiedene HPV-Typen nachweist. Cuzick zeigte für den HC II eine Sensitivität von 95% in Bezug auf die Detektion von HPV-DNA und eine falsch-positiv-Rate von 4,9 [49]. Diese Zahlen wurden mit dem für den HC II empfohlenen cut-off von 1 pg/ml erreicht. Da alle HR-HPV-positiven Frauen mit CIN 2/3 in der genannten Studie einen Wert größer als 4 pg/ml besaßen, könnte man auch 2 pg /ml als cut-off verwenden und müsste damit

keine Abstriche in der Sensitivität hinnehmen, würde aber die falsch-positiv-Rate für die Erkennung von CIN 2/3 auf 2,3% reduzieren.

Der in der vorliegenden Arbeit verwendete Hybrid-Capture II gehört zusammen mit dem Consensus-Primer-PCR-Verfahren MY09/11 und GP5+/6+ zur Methode der Wahl zur Bestimmung von HPV-DNA mit einer hohen absoluten Sensitivität und der Möglichkeit zur Automatisierung [48].

Kritischer beurteilt Lanham den HC II. Er untersuchte 354 Frauen in einer Kolposkopieklinik in England mittels PCR auf die Anwesenheit von HPV. "Of the 35 different HPV types detected, 18 are not included in the HPV hybrid capture II commercial test kit. The use of such kits would have missed HPV infection in 4.3% of clinic patients with CIN 2/3 and 15.3% with CIN 0/1" [60].

Man könnte erwägen, den HC II-Test auf die von Lanham genannten mit CIN 2/3 assoziierten Virustypen zu erweitern, was jedoch zu einer verminderten Spezifität des HPV-Tests führen könnte. Ein Anheben des cut-off beim HC II von 1 pg/ml auf 2 pg/m würde Zugewinne bei der Spezifität bedeuten und könnte damit die Spezifitätsverluste durch Einbeziehung von weiteren HPV-Typen in den HC II ausgleichen.

4.3 Analyse und Diskussion der Fragebögen

4.3.1 Rücklauf der Fragebögen

Der Rücklauf der Fragebögen ist mit 78% als sehr gut zu bewerten, zumal der Fragebogen teilweise sehr intime Fragen zum Thema Sexualleben enthält. Vergleichbare Zahlen zu den Rücklaufquoten findet man in der Literatur, z. B. ergab eine Studie von Cruickshank 2002 zur Untersuchung des HPV Status von Patientinnen über 50 Jahren einen Rücklauf von 76,9% (Frauen mit abnormer Zytologie) bzw. 81,1% (gesunde Kontrollgruppe) bei vergleichbaren Fallzahlstärken und Fragebogeninhalten [61].

Wir führen die hohe Rücklaufquote zum einen auf hohes Interesse an der Krebsvorsorge in unserer Population zurück (es handelt sich größtenteils um Patientinnen mit einer Krebsanamnese und um eine in Bezug auf das Zervixkarzinom gut gescreente Population) und zum anderen auf das offensichtlich gute Design der Erhebung mit Anonymisierung der Fragebögen, nochmaligem Anschreiben von Frauen, die nicht beim ersten Mal reagiert haben, und das Verwenden von frankierten und adressierten Rückumschlägen.

4.3.2 Risikofaktoren der HR-HPV-Infektion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen: HR-HPV-positive Frauen waren im Vergleich zu HR-HPV-negativen Frauen jünger, waren mit höherer Wahrscheinlichkeit beim ersten Geschlechtsverkehr 16 Jahre alt oder jünger, hatten früher ihre Menarche, hatten öfter Krebs und konsumierten häufiger Drogen (Tabelle 9). Dies sind bekannte Risikofaktoren für eine HPV-Infektion und für Gebärmutterhalskrebs.

Alle anderen in unserer Erhebung abgefragten Risikofaktoren ergaben keine signifikanten Auffälligkeiten in Bezug auf den HPV-Status der Frauen.

Selbstaussagen zu Daten bezüglich Menstruation und Sexualverhalten, wie sie in unserem Fragebogen gestellt wurden, können einem Bias unterliegen. Eine Reihe von Studien hat jedoch gezeigt, dass eigene Angaben von Frauen zu Menstruation und Sexualverhalten angemessene Validität und Reliabilität besitzen [62] [63] [64] [65] [66]. Da der in der Studie verwendete Fragebogen zusätzlich mit Nummern codiert war, die Frauen also nicht direkt Ihre Identität preisgeben mussten, und eine vertrauliche Behandlung der Daten garantiert wurde, gehen wir davon aus, dass die durch den Fragebogen erhobenen Daten keinem wesentlichen Bias unterliegen.

Im Folgenden werden einige der bekannten Risikofaktoren ausführlich besprochen und die Ergebnisse der vorliegenden Studie mit entsprechender Literatur verglichen. Der Vergleich unterliegt bestimmten Beschränkungen aufgrund von Unterschieden im Hinblick auf die Studienpopulation, das Alter der Studienteilnehmerinnen, das HPV-DNA-Entnahmemedium, das Detektionsverfahren für HPV-DNA und statistische Verfahrensweisen.

4.3.2.1 Alter in Beziehung zur HR-HPV-Prävalenz

Die vorliegende Untersuchung ergibt für die Studienpopulation mit einem Durchschnittsalter von 45 Jahren eine HR-HPV-DNA-Prävalenz von 31%. Diese Zahl ist unerwartet hoch und zeigt, dass die Besucherinnen einer internistischen Ambulanz als ein Risikokollektiv in Bezug auf HR-HPV-Prävalenz anzusehen sind.

Man weiß heute, dass die HPV-Infektion im Zervixabstrich junger Patientinnen im Alter von 20-25 Jahren bei ca. 20-40% liegt und mit zunehmendem Alter dann deutlich abnimmt [20]. Wie deutlich diese Abnahme der HPV-Prävalenz ist, zeigte Burk: "The prevalence of HPV infection ranged from 36% in women younger than 25

years of age to 2.8% in women 45 years or older” [67]. Ho stellte bei der Untersuchung von 608 College Studentinnen mit einem Durchschnittsalter von 20 Jahren ($SA \pm 3$) fest, dass die älteren Frauen ein geringeres Risiko für den Erwerb der HPV-Infektion hatten als jüngere Frauen [27]. Sellors zeigte, dass die altersspezifische Prävalenz von HPV bei Frauen ab 29 Jahren und älter stark zurückgeht [53]. Peyton bestätigte diese Theorie mit den Ergebnissen seiner Studie an 3863 Frauen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren. Auch er stellte fest, dass die HPV-Prävalenz mit dem Alter abnimmt [68].

Dies lässt sich mit dem historischen Modell der HPV-Infektion erklären, welches besagt, dass sie zeitlich eng mit dem Beginn sexueller Aktivität auftritt, relativ transient ist (die meisten Infektionen verschwinden nach einem Jahr) und lebenslangen Schutz vor Reinfektion bietet. Jede detektierbare HR- oder LR-HPV-Infektion ist eine Folge der ersten Exposition mit einem bestimmten Genotyp. Die Dauer der Infektion bleibt konstant, unabhängig davon in welchem Alter die Infektion auftritt. Die Inzidenz einer HR- oder LR-HPV-Infektion scheint mit zunehmendem Alter abzunehmen, was einerseits eine Folge geringerer sexueller Exposition sein kann und andererseits auf die bereits erworbene Immunität zurückzuführen ist [68].

Auch Ho führte die Tatsache, dass ältere Frauen ein geringeres Risiko für den Erwerb der HPV-Infektion hatten als jüngere Frauen, auf bereits erworbene Immunität aus früheren Infektionen zurück [27].

In der vorliegenden Studie liegt die HR-HPV-DNA-Prävalenz bei den Frauen über 32 bzw. 35 Jahren überraschenderweise immer noch bei je 27,3%. Damit zeigen unsere Daten eine HPV-Prävalenz, die das 4-5 fache der Prävalenz beträgt, die in der Allgemeinbevölkerung bei Frauen dieser Altersgruppen zu beobachten ist (5% bzw. 7%) [69] [41]. Teilweise könnte die erhöhte Prävalenz der HPV-Infektion in unserer Studienpopulation durch demographische Eigenheiten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erklärt werden: So hatten in unserer Grundgesamtheit 15% der Frauen eine Krebsanamnese, 4,5% unterzogen sich einer Organtransplantation und 4,2% berichteten über Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte. Bei den Frauen in unserer Population könnte durch eine gestörte Immunreaktion sowohl die Einnistung des HPV erleichtert, wie auch das Clearing der HPV-Infektion erschwert sein. Dies könnte dem bei Frauen über 35 Jahren üblicherweise zu beobachtenden Prävalenzabfall entgegenwirken. Wir gehen deshalb im Folgenden ausführlicher auf die Immunsuppression ein:

4.3.2 2 Immunsuppression

Eine erhöhte HPV-Prävalenz aufgrund immunsuppressiver Effekte wurde durch Studien an HIV-positiven Patientinnen belegt: Ahdieh berichtet von einer 1,8-fach erhöhten HPV-Prävalenz bei HIV-positiven im Vergleich zu HIV-negativen Frauen. Hohe Viruslast war mit einer erhöhten Persistenz der HPV-Infektion bei Individuen mit HIV-Infektion assoziiert (OR 2,5; 95%-KI: 2,1-2,9 bei HIV-positiven Frauen im Vergleich zu OR 1,6; 95%-KI: 1,0-2,6 bei HIV-negativen Frauen). Die Persistenz der HPV-Infektion war fast doppelt so hoch (OR1,9; 95%-KI:1,5-2,3) bei den HIV-positiven Frauen, wenn der CD4-count <200 Zellen/Microliter (versus >500 Zellen/Microliter) betrug [70]. Hankins stellte eine HR- und intermediate-HPV-Prävalenz von 49,1% bei 375 HIV-positiven Frauen in Kanada fest. Ein CD4-count von weniger als $0,20 \times 10^9/L$ war ein unabhängiger Risikofaktor für eine HPV-Infektion (OR 1,99; 95%-KI:1,17-3,37; $p=0,011$) [71]. Es besteht also ein direkter Zusammenhang zwischen Immunschwäche und HPV-Infektion. Zwar haben wir in unserem Fragebogen keine Fragen nach HIV-Infektion bzw. zur Einnahme immunsuppressiver Medikamente gestellt, doch ist es offensichtlich, dass in unserer Risikopopulation mit onkologischem und hämatologischem Krankengut viele der Patientinnen unter zytostatischer Therapie stehen oder gestanden haben und/oder durch ihre Krankheit an sich oder medikamentös immunsupprimiert sind. 15% der Frauen gaben eine Krebsanamnese an. Unter den HR-HPV-positiven Frauen sind 50% der Krebsarten Lymphome, bei den negativen lediglich 26%. 4,5% der Frauen wurden bereits transplantiert (Tabelle 9). Die hohe HR-HPV-Prävalenz von 31% in unserer Population könnte also durch immunsupprimierende Effekte erklärt werden.

4.3.2.3 Anzahl verschiedener Geschlechtspartner

Während in vielen Studien die Zahl der verschiedenen Geschlechtspartner mit der HPV-Infektionsrate korreliert [72] [73] [74], konnte in der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang ermittelt werden (Tabelle 9). Möglicherweise spielt die Anzahl der lifetime Geschlechtspartner in Anwesenheit von immunsupprimierenden Faktoren keine vorherrschende Rolle mehr. So war auch in Hankins Studie an HIV-positiven Frauen „The lifetime number of sexual partners (...) not associated with HPV infection...“ [71].

Aber auch Arbeiten mit nicht explizit immunsupprimierten Frauen zeigten ähnliche Ergebnisse, wie z.B. Sellors zeigte, der bei der Untersuchung von 307 Frauen im Alter von 15-49 Jahren und einem Durchschnittsalter von 32,7 Jahren (SA \pm 9,4) ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der lifetime Geschlechtspartner und der Inzidenz der HPV-Infektion, sondern lediglich einen signifikanten Bezug zwischen der Inzidenz der HPV-Infektion und der Anzahl der Geschlechtspartner im letzten Jahr feststellen konnte [75]. Offensichtlich wird der Risikofaktor lifetime Geschlechtspartner auch vom Alter der Population in der Weise dominiert, dass die Anzahl der Geschlechtspartner ab einem bestimmten Lebensalter keine wesentliche Rolle mehr spielt. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse von Krüger gestützt, wonach die HPV-Prävalenz bei älteren Frauen trotz gleich bleibend hoher sexueller Aktivität zurückgeht [76].

4.3.2.4 Geschlechtskrankheiten, Infektion mit Warzen-Viren oder HSV

Ein vermehrtes Auftreten von Geschlechtskrankheiten, Infektionen mit Warzen oder HSV bei einer HPV-Infektion konnten wir in unserer Studie nicht feststellen.

4.3.2.5 Rauchen

Bereits 1987 konnten Nikotin und dessen Hauptmetabolit Cotinin in der Zervixschleimhaut nachgewiesen werden [77]. 1997 wurden erstmals potentielle Tabak-spezifische karzinogene N-Nitrosamine in der Zervikalschleimhaut nachgewiesen [78]. Rauchen stellt einen Risikofaktor für das Entstehen von LSIL dar [79] und Frauen mit HSIL waren mit ca. 4-mal erhöhter Wahrscheinlichkeit Raucherinnen oder haben in der Vergangenheit geraucht [80]. Daling bestätigte Rauchen als Risikofaktor für die Entstehung von Zervixkarzinom [81]. Vermutlich beruht der Mechanismus, der zu zervikalen Dysplasien/Neoplasien führt, auf lokalen immunologischen Effekten von Zigarettenrauch und dessen Metaboliten [82]. Im Gegensatz dazu wirkt Zigarettenrauchen protektiv vor persistierender HPV-Infektion in Ho's Studie [27]. Ob der beobachtete Sachverhalt ein biologischer oder confounding Effekt ist, bleibt zu klären.

In unserer Studie zeigte sich, dass Frauen mit HR-HPV-positivem Testergebnis öfter Raucherinnen sind als HR-HPV-negative Frauen, ohne dass jedoch ein signifikanter Unterschied bestehen würde. Dasselbe Ergebnis erhielt Cruickshank in seiner Untersuchung einer Population älterer Frauen [61].

4.3.3 Akzeptanz des Selbstabstriches

4.3.3.1 Eigene Ergebnisse

Die Analyse des Fragebogens im Hinblick auf die Bewertung des HPV-Selbst-Tests mit Hilfe eines Zytobrushs durch die teilnehmenden Frauen zeigte die Einfachheit der Anwendung: Nur 1,5% von 333 Frauen hielten den Eigen-Test für schwer. 97% könnten sich vorstellen den Selbsttest zuhause durchzuführen und 57% der Teilnehmerinnen wären sogar bereit, im Falle einer fehlenden Kostenübernahme von Seiten der Krankenversicherung selbst dafür zu zahlen.

Dass 24% „keine“ Schwierigkeiten und 9% „keine“ Verbesserungsvorschläge angaben und 68% im Feld „Schwierigkeiten“ und 81% im Feld „Verbesserungsvorschläge“ nichts vermerkten, werte ich als offensichtliche Zufriedenheit mit dem Selbst-Test, dem Fragebogen und dem Studiendesign. Dieses Bild wird durch die sehr positiven Ergebnisse bei der Bewertung des Selbst-Tests durch quantifizierbare Items im Fragebogen validiert.

11 (3,2%) Frauen fühlten sich unsicher, wie weit sie die Bürste in die Vagina einführen sollten. Alle abgegebenen Proben konnten jedoch ausgewertet werden. Dies zeigt, dass trotz korrekter Durchführung eine Unsicherheit bestehen blieb, die eventuell durch eine 5 cm-Markierung am brush beseitigt werden könnte. Wir führen die Unsicherheit zum Teil auch auf die ausschließlich schriftliche Instruktion zur Probenentnahme ohne persönliche Rückmeldung an einen Instruktor zurück. 13 Frauen von 333 empfanden die Untersuchung im weitesten Sinne als unangenehm oder gar schmerzhaft. 12 Frauen gaben positive und ermunternde Kommentare ab oder bedankten sich für die Teilnahmemöglichkeit.

Die Analyse der Fragebögen ergab insgesamt ein sehr positives Stimmungsbild dem Selbsttest gegenüber. Die hohe Akzeptanz des Selbsttests könnte die Zahl der Frauen, die wir im Rahmen des opportunistischen Screenings erreichen, drastisch steigern und die Zervixkarzinom-Sterblichkeit weiter senken. Dies gilt besonders vor dem Hintergrund, dass die Mehrzahl der Gebärmutterhalskrebs-Fälle (60%) mit ungenügendem oder fehlendem Screening assoziiert ist [40].

4.3.3.2 Akzeptanz der Selbst-Testung im Literaturvergleich

Die von uns erhobenen Angaben sind konsistent mit anderen Studien: In Hillemanns Studie mit demselben Test würden 94% der untersuchten Frauen den Selbsttest gegenüber einer von einem Arzt durchgeführten Untersuchung bevorzugen [44]. In

der Arbeit von Nobbenhuis, in der die Frauen eine zervikovaginale Lavage - ein deutlich komplizierteres Verfahren als die Probenentnahme mittels Zytobrush - zu Hause durchführten, empfanden 88% der Frauen den Test als einfach [55]. 93% der von Dzuba rekrutierten Frauen empfanden genügend Vertrautheit mit dem Selbst-Test mittels Dacron Swab und 68% der Frauen, die eine Präferenz für ein Screeningverfahren angaben, favorisierten den Selbst-Abstrich [83]. In Sellors Studie fanden 93% der teilnehmenden Frauen einen Selbstabstrich von der Vulva akzeptabel, 89% einen vaginalen Selbstabstrich und nur 79% eine vom Arzt durchgeführte Probenentnahme [53]. Harper berichtet, dass 97% der untersuchten Frauen einen Tampon für das jährliche Screeningverfahren verwenden würden und 94% einen Swab als angenehm empfanden, den sie auch für ein jährliches Screeningverfahren geeignet hielten [51].

Selbst-Testung mit verschiedenen Probe-Entnahme-Medien scheint somit eine von Frauen akzeptierte und praktisch durchführbare Methode zur Gewinnung von zervikovaginalem Untersuchungsmaterial zu sein.

4.4. Analyse der Nachuntersuchung

4.4.1 Persistenz der HPV-Infektion und CIN-Prävalenz

Etwa ein Viertel der HPV-positiven Frauen die kolposkopisch nachuntersucht wurden, hatten eine histologisch gesicherte CIN. Die hohe Prävalenz von HR-HPV-DNA und CIN in unserer Population zeigt, dass Frauen, die Ambulanzen der Inneren Medizin in einem Universitätskrankenhaus besuchen, eine Hochrisikopopulation nicht nur für HR-HPV-Infektion darstellen, sondern auch ein hohes Risiko in Bezug auf zervikale Dysplasien bergen.

Persistenz von HPV-Infektion ist assoziiert mit HR-HPV-Typen und tritt häufiger bei Frauen im Alter von 30 Jahren und mehr als bei Frauen im Alter von 24 Jahren und jünger auf. Dies zeigt, dass ältere Frauen eine Subpopulation darstellen, die Schwierigkeiten hat die Infektion zu clearen [84]. HPV-Persistenz war mit einem 5,7-fachen Risiko für die Detektion von CIN 2/3 assoziiert, d.h. dass bei 4 von 5 Frauen mit CIN 2/3 das histologische Ergebnis der Persistenz von HPV zuzuschreiben ist. Diese Resultate sind vereinbar mit anderen Studien, die zeigen, dass Persistenz von HR-HPV-Infektion einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung und das Fortbestehen von CIN 3 darstellt [17].

In unserer Studie konnte für 119 Frauen der HPV-Status bei Rekrutierung und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ermittelt werden. Davon waren 67 (56%) Frauen HPV-positiv bei Rekrutierung. Bei nur 19 (16%) Patientinnen konnte der Virus in der Nachuntersuchung festgestellt werden (Tabelle 8/Abbildung 9). In diesen Fällen wurde von Persistenz der HPV Infektion ausgegangen. Somit wurde eine Subpopulation mit erhöhtem Risiko für zervikale Dysplasien identifiziert. Da die Frauen in der Ambulanz der medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Onkologie, Gastroenterologie und Hämatologie angesprochen wurden, ist es wahrscheinlich, dass zumindest ein Teil der Frauen zum Zeitpunkt der Abstrichabnahme unter immunsuppressiver Medikation standen und/oder an einer immunsupprimierenden Krankheit litten. In einem Zeitraum von durchschnittlich 5,5 Monaten zwischen den beiden HPV-Abstrichen könnte in vielen Fällen eine Therapie bereits abgeschlossen und/oder eine immunsupprimierende Krankheit zur Remission gebracht worden sein. Eine dadurch gestärkte Immunkompetenz könnte die hohe Clearingrate der HPV-Infektion vom Zeitpunkt der Rekrutierung bis zur Nachuntersuchung in dieser Subpopulation erklären.

4.4.2 Screening

Frauen in unserer Studie hatten im Durchschnitt einen Pap-Abstrich pro Jahr. Wir analysierten eine gut gescreente Population in einem gut etablierten und organisierten Gesundheitssystem. Und trotzdem hatten 7 der 17 Patientinnen mit CIN 1/2 einen unauffälligen Pap-Abstrich (II oder IIw). Das stimmt mit Berichten überein, dass 57% der Frauen mit invasivem Karzinom bis zu 5 Jahre vor der Diagnose eine unauffällige Zytologie befundet wird. Nur 47% der Frauen, die jünger als 70 Jahre sind und den Befund eines invasiven Karzinoms mit dem FIGO-Stadium IB1 und mehr hatten, wurden in der Vergangenheit auf geeignete Weise zytologisch gescreent [85] [86].

4.4.2.1 Screening mit Selbsttests im Literaturvergleich

Aus der Tabelle 13 kann man entnehmen, dass in vergleichbaren Studien, die sämtlich mit Selbsttest, jedoch verschiedenen Abstrichmedien und HPV-Detektionsverfahren arbeiten, die Sensitivität für die Entdeckung von CIN 2/3 oder Karzinom bei 62% bis 100% liegt. In der vorliegenden Studie wurde durch den Selbsttest keine CIN 2/3 falsch-negativ bewertet, wodurch sich eine Sensitivität von

100% ergibt. Mit 92% erhielt auch Hillemanns, der denselben brush für den Selbstabstrich benützte, eine sehr gute Sensitivität für die Erfassung von CIN 2/3 oder Karzinom [44]. Die niedrige Spezifität ist ein bekanntes Problem der HPV-Testung, ihr roher Wert liegt in der vorliegenden Studie bei 45%, um den verification bias bereinigt bei 71%. Im Literaturvergleich finden sich Angaben im Bereich von 44% bis 86%. Der PPV unserer Studie liegt mit 10% im Literaturvergleich am unteren Rand der Range, als Höchstwert lässt sich 72% finden. Die vorliegende Arbeit erreichte im Literaturvergleich den Spitzenwert von 100% NPV. Auch im Vergleich mit anderen Studien beobachtet man gute Ergebnisse bezüglich des NPV, der niedrigste Wert liegt bei 79% (Tabelle 13).

4.4.2.2 HPV-Prävalenz und Screeningparameter

Die Screeningparameter, die den diagnostischen Wert eines Tests beschreiben, hängen maßgeblich von der HR-HPV-Prävalenz ab. So nimmt der NPV bei sinkender Prävalenz zu, wohingegen der PPV abfällt. Nur unwesentlich erhöht ist die HSIL-Prävalenz in unserer Studie mit 1,6% (7 HSIL von 435 Frauen) gegenüber 1% in der Allgemeinbevölkerung [53]. Die HPV-Prävalenz jedoch war in unserer Studie mit fast 31% um ein Vielfaches höher als in der Allgemeinbevölkerung, wo HPV nur bei 5-7% der Frauen über 35 Jahren auftritt [41] [69]. Vor diesem Hintergrund ist ein effektives HPV-Screening zunächst nur in Risikokollektiven zu empfehlen, da hier eine hohe Prävalenz mit höherem PPV zu erwarten ist.

Bei Frauen unter 30 Jahren liegt die Spontanregression der HPV-Infektion bei annähernd 90%. Um das oben erwähnte Overscreening dieser Altersgruppe zu vermeiden und nur die Frauen mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer zervikalen Dysplasie zu erreichen, scheint ein Screening lediglich von Frauen über 30 Jahren sinnvoll. Dies erniedrigt zwar den PPV, lässt aber gleichzeitig den NPV ansteigen.

Allerdings zeigt eine erst kürzlich publizierte Studie aus Griechenland, dass der HPV-DNA-Test auf PCR basierend auch in einer Niedrig-Risiko-Population entweder als zusätzlicher Test zum zytologischen Screening oder als alleiniger Einmaltest nützlich sein kann: Im Vergleich mit der Exfoliativzytologie ergab sich eine Sensitivität des HPV-DNA-Tests für die Detektion von CIN bei Frauen mit einem Alter von 30 Jahren und älter von 100% (unter 30 Jahre 70%) im Vergleich zu 50% beim Zytologieabstrich (unter 30 Jahre 50%). Bei der Spezifität, NPV und PPV waren trotz

signifikant höherer HPV Prävalenz in der jüngeren Gruppe (12,8% bei Frauen ≤ 30 Jahre und 4,2% bei Frauen > 30 Jahre) keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen festzustellen [87]. Hier sind weitere Studien nötig, um die sinnvollste Zielpopulation für den HPV-Test auszumachen.

4.5 Verlängerung der Screeningintervalle

In einer prospektiven Feld-Studie aus Jena wurden 4761 Patientinnen rekrutiert und in Praxen thüringischer Frauenärzte mittels Zytologie, Kolposkopie und HPV-Test mit einem auf consensus-primer-PCR beruhenden Verfahren auf das Vorliegen von CIN 2/3 und invasivem Zervixkarzinom untersucht. Alle testpositiven Patientinnen wurden in der Universitätsfrauenklinik Jena kolposkopiert und histologisch verifiziert. Durch das statistische Modell kam man zu der Schätzung, dass 89% der erkrankten Frauen mit Hilfe des HR-HPV-Tests entdeckt werden, während man mittels zytologischen Abstrichs nur 20% der erkrankten Frauen fand. Andererseits ist der Anteil der falsch-positiven zytologischen Abstriche wesentlich geringer. Unter 10 000 gesunden Frauen hatten nur 27 einen falsch-positiven zytologischen Abstrich, aber 516 Frauen waren HR-HPV-positiv, ohne dass Anzeichen einer Krebsvorstufe nachweisbar waren. Damit ist der konventionelle zytologische Abstrich als einmaliger Screening-Test deutlich spezifischer, aber unzureichend sensitiv im Vergleich zum HR-HPV-Test. Der negative Vorhersagewert bei fehlendem Nachweis von HR-HPV lag bei 99,6% und war damit höher als für die Zytologie (97,4%) oder die Routinekolposkopie (97,1%) [41]. Der negative Vorhersagewert lag in unserer Studie für die Detektion von CIN 2/3 bei 100%. Bleibt nach einem negativen HPV-Test das Erkrankungsrisiko über mehrere Jahre gering, könnte die Kosteneffizienz der Vorsorge gesteigert werden, indem man die Untersuchungsintervalle für die betreffenden Frauen vergrößert. Für ältere Frauen, die mehrfach HR-HPV-negativ waren, wäre ein Screening auf CIN nicht mehr notwendig [88] [89].

4.6 Kosteneffektivität des HR-HPV-Tests

4.6.1 HPV-Selbsttest

In Zeiten wachsender Ausgaben für das Gesundheitswesen spielt die Kosteneffizienz von Screening eine immer wichtigere Rolle. Die möglichen Kosteneinsparungen durch Anwendung eines HPV-Selbsttests als Screeningverfahren umfassen folgende Bereiche:

1. Bei Anwendung eines Selbsttests werden Kosten für die Arbeitszeit des Arztes eingespart, die für die Screening-Untersuchung anfallen würden.
2. Oft wenig Beachtung in Kostenanalysen finden die Kosten der Frauen für den Zeitaufwand der Screening-Untersuchung. Hier handelt es sich um wichtige und wesentliche Gelegenheitskosten, die in Kostenstudien berücksichtigt und quantifiziert werden sollten [90]: Eine Frau verbringt durchschnittlich ca. 1,75 Stunden für einen einzelnen Krebsabstrich, dies beinhaltet die Zeit für Anreise zur Klinik/Ambulanz, Warten und Untersuchung in der Klinik/Ambulanz. Shireman schätzt die Kosten, die den Frauen aus dem Zeitverlust entstehen, auf US\$14-\$20 pro Klinik-/Arzt-Besuch [91]. Durch einen Selbst-Test würde dieser Posten der Gelegenheitskosten im primären Screening völlig wegfallen, da die Selbst-Untersuchung wie sie im Methodenteil beschrieben ist, nur wenige Minuten in Anspruch nimmt und keine Anfahrts- und Wartezeit benötigt. Die Ausgabe des Brushes mit dem Informationsblatt zur Selbstuntersuchung erfolgt im Rahmen eines aus anderen Gründen ohnehin stattfindenden Arzt- oder Klinik-Besuches und erfordert keinen zusätzlichen Zeitaufwand für die Patientinnen.
3. Die Kosten für Material und Auswertung pro HR-HPV-Selbsttest mit der HC II Technik könnten laut Mandelblatt in Zukunft bei ca. US\$ 5,- liegen [92] und würden damit nur etwa ein Viertel der oben beschriebenen Gelegenheitskosten betragen.

4.6.2 HPV-Test als sekundäre Screeningmethode

Untersuchungen zur Kosteneffektivität favorisieren die Anwendung des HPV-Tests als sekundäres Screening, d.h. Frauen werden mit dem klassischen Pap-Test gescreent und bei auffälligem Befund werden sekundär die durch den HPV-Test identifizierten Frauen mit hohem Risiko in engeren Intervallen gescreent und beobachtet [93] [94] [95] [96]. Dies scheint sowohl die Krebsmortalität senken zu können als auch eine kosteneffektive Screeningvariante zu sein.

HIV-positive Frauen mit gleichzeitig HPV-positivem Befund wurden in einer Studie aus den USA alle 6 Monate mit einem Pap-Test untersucht, alle HPV-negativen Frauen in Ein-Jahres-Intervallen. Im Vergleich zu einem generellen Screening unabhängig vom HPV-Befund war das Screening in Kombination mit dem HPV-Test effektiver und hatte eine günstigere Kosten-Nutzen-Relation [97].

4.6.3 HPV-Test als primäre Screeningmethode

Mandelblatt kommt zu folgendem Schluss: "At a threshold of \$5 per test, using HPV alone as a primary biennial screening approach becomes cost-effective and dominates biennial Pap screening. Since HPV testing requires minimal resources for materials and laboratory technicians, this \$5 cost is within the realm of possibility" [92]. Auf Grund zusätzlicher Vorteile des HPV-Tests (wie hohe Sensitivität und die Fähigkeit, Frauen mit erhöhtem Risiko für eine zukünftige Erkrankung zu identifizieren) könnte für Mandelblatt das primäre Screening mittels HPV-Test eine exzellente Screeningalternative zur Zytologie in Populationen mit hoher Krankheitsinzidenz oder in Entwicklungsländern sein [92].

Van Ballegooijen untersuchte die Kosteneffektivität von Screeningmethoden in den Niederlanden bei Frauen im Alter von 30-60 Jahren und nahm dabei zwei Modelle als Berechnungsgrundlage. Modell A unterstellte eine Sensitivität des HPV Tests von 100% für die Diagnose von CIN und Invasivem Karzinom, Modell B ging von einer für den HPV-Test ungünstigen Ausgangslage aus, nämlich einer SENS von lediglich 80% bzw. 87,5% für die Entdeckung von CIN bzw. Invasivem Karzinom. Die Ergebnisse des Modells A favorisierten eindeutig den HPV-Test als primäres Screeningverfahren vor dem zytologischen Screening: Ein innerhalb von 10 Jahren einmalig durchgeführter HPV-Test konnte die Mortalität mehr senken als ein alle 3 Jahre durchgeführter zytologischer Test. Die Reduktion der Mortalität war nur etwas geringer beim alleinigen HPV-Test als in Kombination mit dem zytologischen Abstrich (89% im Vergleich zu 91%). Die Kosten für den HPV-Test allein waren sehr gering und betragen nur 31% der Kosten des drei-jährlichen Screenings mit einem Pap-Test. Pro gewonnenes Lebensjahr war der finanzielle Aufwand beim HPV-Test um 69% geringer. Im Modell B ergab sich ein völlig anderes Bild: Sogar der jährlich durchgeführte HPV-Test konnte die Mortalität nicht in dem Maße wie der Pap-Abstrich reduzieren [98]. Ausgehend von unserer Studie - mit hohen

Sensitivitätsraten für den HPV-Test - wäre das Modell A als realistischer zu bewerten und folglich das Screening mittels HPV-Test zu favorisieren.

Goldie untersuchte Screeningstrategien in wirtschaftlich schwachen Gebieten. Sie verglich die direkte visuelle Inspektion des Muttermundes, Zytologie und HPV-DNA-Test bei zuvor ungescreenten südafrikanischen Frauen ab einem Alter von 35 Jahren innerhalb von Ein-, Zwei- oder Dreijahresintervallen und kam zu folgendem Ergebnis: Der HPV-Test war bei jedem Screeningintervall effektiver, aber kostspieliger als die direkte visuelle Inspektion, und er war immer effektiver und weniger kostenaufwändig als die Zytologie [99]

4.7 Neuere Entwicklungen

4.7.1 Vakzine gegen HPV

Zur wirkungsvollsten kausalen Prophylaxe gegen einen Tumor mit viraler Genese zählt die Impfung. Durch die Impfung gegen Hepatitis B lässt sich heute bereits das Hepatitis-B-assoziierte Leberzellkarzinom verhindern. In Kürze steht nun auch eine Vakzine gegen das Zervixkarzinom zur Verfügung. Die vor kurzem vorgestellten Ergebnisse der Phase-II-Studien mit HPV-16/18-Vakzinen in den USA und Brasilien sind äußerst erfolgversprechend. In der according-to-protocol Analyse war die Effektivität der Vakzine 91,6% (95%-KI: 64,5-98,0) gegen incident infection und 100% gegen persistent infection (47,0-100) mit HPV 16/18. Bei der intention-to-treat-Analyse lag die Effektivität der Impfung gegen persistierende zervikale HPV 16/18-Infektion bei 95,1% (63,5-99,3) und bei 92,9% (70,0-98,3) gegen zytologisch auffällige Befunde, die mit einer HPV 16/18-Infektion assoziiert waren. Die Grundimmunisierung erfolgte mit 3 Impfdosen [100]. Eine Veröffentlichung aus Taiwan zeigt, dass mit einer einzigen intramuskulären Injektion derselbe Impfeffekt wie mit drei Impfungen erzielt werden kann [101]. Dadurch wird die Impfung einfacher und die Compliance und Teilnahmebereitschaft erhöht. Außer Schmerzen an der Einstichstelle wurden in mehreren Studien keine Nebenwirkungen der Impfung festgestellt [100] [101] [102] [103].

Inzwischen laufen weltweite Phase-III-Studien. Nach deren Auswertung dürfen wir bereits in den nächsten 6–12 Monaten mit der Zulassung der ersten Impfstoffe rechnen. Bei der Implementierung eines Impfprogrammes empfiehlt es sich, Frauen vor Aufnahme der sexuellen Aktivität zu impfen, da insbesondere das jugendliche

Zervixepithel für die Aufnahme von HPV in hohem Maße empfänglich ist. Als primäre Zielgruppe bietet sich ein Alter von 10-12 Jahren an. Des Weiteren sollten sog. „catch-up“-Impfungen bei Mädchen über 12 Jahren durchgeführt werden.

Aufgrund aktueller epidemiologischer Untersuchungen würde sich die Inzidenz des Zervixkarzinoms in der Alterskohorte der 12-jährigen Mädchen mit Einführung des generellen HPV 16/18-Impfprogramms um ca. 62% reduzieren lassen. Die Kosteneffektivität wird mit US\$ 14 583 pro QALY beziffert. Eine zusätzliche Impfung von gleichaltrigen Jungen bringt eine Minderung der Inzidenz um lediglich 2,2% und erwies sich mit US\$ 442 039 pro QALY als nicht kosteneffektiv [104].

Durch die Möglichkeit einer Impfung gegen bestimmte HPV-Genotypen ergeben sich neue Anwendungsgebiete für ein HPV-Screening mittels Selbsttest, z.B. bei Individuen, die noch nicht geimpft sind, den Virus bereits tragen und nicht geimpft werden können, oder als Impfkontrolle für eine durchgeführte Impfung. Ein 100%iger Impfschutz ist aufgrund der Vielzahl onkogener Stämme kaum möglich, deshalb sollte ein eventuelles Bestehen von Infektionen mit HR-HPV-Genotypen, gegen die nicht geimpft wird bzw. noch nicht geimpft werden kann, geprüft werden. Screening wird also nach wie vor nötig sein, wobei aufgrund der Risikoabsenkung durch die Impfung das Screening-Intervall reevaluiert werden muss.

4.7.2 Spezifischer Dysplasiemarker p16INK4a

Das körpereigene Protein p16INK4a wird in Krebs- und Krebsvorläuferzellen HPV-induzierter Tumorerkrankungen in drastisch erhöhten Konzentrationen gebildet.

Der Cyclin-abhängige Kinase-Inhibitor p16INK4a ist ein spezifischer Dysplasiemarker für HPV-assoziierte Läsionen. Die immunhistochemische p16INK4a-Färbung von histologischen Präparaten ist der HE-Färbung bei der Darstellung von dysplastischen Läsionen überlegen. Auch bei der Beurteilung von zytologischen Präparaten konnte die p16INK4a Färbung erfolgreich eingesetzt werden.

4.8. *Einschränkungen der Studie*

Nicht alle Frauen wurden durch Histologie oder Zytologie verifiziert. Jedoch erhielten wir eine ausreichende Anzahl an Untersuchungsergebnissen sowohl von HPV-positiven wie auch von HPV-negativen Frauen. Um diese Ergebnisse zu validieren wurden folgende statistische Maßnahmen ergriffen: Die formale Korrektur um den

verification bias wurde durchgeführt. Die Gruppe der Untersuchten wurde mit der Nicht-Untersuchten-Gruppe verglichen: In der HPV-positiven Gruppe war der einzige Unterschied zwischen Frauen mit und ohne Follow-up die größere Zahl von Abstrichen innerhalb der letzten drei Jahre in der Gruppe der nicht-untersuchten Frauen. Dies deutet darauf hin, dass sich die beiden Gruppen in für die vorliegende Studie wichtigen Eigenschaften nicht wesentlich voneinander unterscheiden.

Die Ergebnisse der Studie können nicht generalisiert und auf die Normalbevölkerung übertragen werden, da das Screening in unserer Studie in einem tertiären Zentrum durchgeführt wurde.

4.9 Schlussfolgerungen

- Der HR-HPV-DNA-Selbsttest ist eine durchführbare und gut akzeptierte Screeningmethode für Zervixkarzinom und dessen Vorstufen.

- Unsere Daten zeigen, dass der HPV-DNA-Selbsttest nicht nur im gynäkologischen Bereich Anwendung finden kann, sondern auch im nicht-gynäkologischen Umfeld, z.B. in einer Ambulanz für Innere Medizin. Wenn man bedenkt, dass nur die Hälfte der Frauen in Deutschland am Screening teilnehmen, so eröffnen sich durch den Selbsttest neue Wege, viele Frauen zu screenen, die noch nie oder nur unregelmäßig an der Krebsvorsorge teilgenommen haben. Dadurch könnte die Zervixkarzinomsterblichkeit weiter gesenkt werden. Um zu prüfen, ob der HPV-Selbsttests auch bei der Allgemeinbevölkerung durchführbar und effektiv ist, sind weitere Studien nötig.

- Der hohe negative Vorhersagewert in Verbindung mit der hohen Sensitivität unterstützt den Vorschlag, dass für HR-HPV-negative Frauen das Screeningintervall von derzeit einem Jahr verlängert werden kann [41]. Dies könnte die Kosten ausgleichen, die durch den HPV-Test und den sich daraus ergebenden Follow-up-Untersuchungen entstehen würden [92] [97] [99] [105].

- Aus unseren Daten und den Ergebnissen anderer Autoren [106] folgernd schlagen wir folgenden Algorithmus für das Zervixkarzinomscreening vor: Für Frauen im Alter von 20-30 Jahren sollte dem Zytologie-Screening der Vorzug gegeben werden, da der HPV-Test in dieser Altersgruppe zu viele transiente Infektionen entdecken würde, die nicht mit zervikalen Dysplasien bzw CIN2/3 einhergehen. Für Frauen im Alter von über 30 Jahren empfehlen wir den HPV-Test alle 3 Jahre, der von einem

Gynäkologen durchgeführt oder mittels Selbsttest abgenommen werden kann. Im Falle eines positiven Befundes für HR-HPV-DNA sollte der Test in 6 Monaten wiederholt werden, wodurch die Rate nur transienter Infektionen und von LSIL, die eine hohe spontane Regressionsrate aufweisen, reduziert werden kann. Wenn der zweite HR-HPV-DNA-Test wiederum positiv ausfällt, ist eine kolposkopische Untersuchung mit zytologischem Anstrich und gegebenenfalls einer gezielten Knipsbiopsie indiziert.

- Durch die in den nächsten Jahren verfügbare Impfung gegen HPV 16/18 wird sich das Anwendungsgebiet des HPV-Selbsttests erweitern, da mit seiner Hilfe sowohl Screening als auch Impfkontrolle möglich sind. Es bedarf weiterer Studien zu Screeningintervall und Kosteneffektivität auch im Hinblick auf die nach einer breiten Impfung der weiblichen Bevölkerung veränderte Risikosituation in Bezug auf zervikale Dysplasien und Zervixkarzinom.

1. ZUSAMMENFASSUNG

Gebärmutterhalskrebs stellt heutzutage weltweit die zweithäufigste Ursache für den Krebstod der Frau dar, in den Entwicklungsländern ist es die häufigste Todesursache durch Krebs [1] [2]. Zervixkarzinom ist in 99,7 % der Fälle mit einer Infektion durch HR-HPV-Typen assoziiert [8], die als wichtigster Faktor für die Entstehung des Zervixkarzinoms gilt [107]. Exfoliativzytologisches Screening hat die Zervixkarzinom-Mortalität signifikant reduziert. Trotzdem geht immer noch die Mehrzahl der Zervixkarzinomfälle (60%) mit ungenügendem oder fehlendem Screening einher [40]. Gerade die Frauen mit erhöhtem Risiko für Zervixkarzinom, nämlich ältere und Frauen aus sozial niedrigeren Schichten sind seltener in gynäkologischen Praxen anzutreffen und werden unglücklicherweise vom opportunistischen Screening in geringerem Umfang erfasst. So hatte die Mehrzahl der Frauen (50-60%) mit invasivem Zervixkarzinom keinen Pap-Abstrich in den letzten 3 Jahren vor Diagnose [39] [40]. Dabei gibt es viel ungenutztes Potential für das Screening nach Zervixkarzinom. Wenn man nur die Besuche bei Internisten und Hausärzten betrachtet, so waren 70% der Zervixkarzinompatienten wenigstens einmal und 42% drei- oder mehrmals in den letzten 3 Jahren vor der Diagnose in einer Sprechstunde. Lediglich 7% dagegen konsultierten ein- oder mehrmals eine Ambulanz für Gynäkologie und Geburtshilfe [39]. Fehler beim Abstrich oder der Interpretation von zytologischem Material sind häufig und führen zu einer verminderten Sensitivität in Bezug auf Zervixkarzinom und seine Vorstufen [41]. Selbst-Entnahme von zervikovaginalem Material zur HPV-DNA-Analyse hat eine bessere oder zumindest eine dem Pap-Abstrich ebenbürtige Sensitivität [22, 44].

Gegenstand der vorliegenden prospektiven Arbeit ist es, die Anwendbarkeit und Effektivität eines opportunistischen Screenings für Zervixkarzinom basierend auf einem HPV-DNA-Test zu untersuchen. Der Test erfolgte durch Selbstentnahme von HPV-DNA mittels eines Zytobrushes, die Auswertung anhand des Hybrid Capture II. Wir evaluierten die Durchführbarkeit und Effektivität des HPV-Selbst-Abstrichs in einer Ambulanz für Innere Medizin als primäres Screening-Verfahren.

560 Frauen wurden von Krankenschwestern rekrutiert. Alle Teilnehmerinnen waren Besucher der Ambulanzen zweier internistischer Kliniken im Universitätskrankenhaus der LMU München-Großhadern mit den Schwerpunkten Onkologie, Hämatologie und Gastroenterologie. Ausschlusskriterium war eine vorausgegangene Hysterektomie. Die Patientinnen wurden gebeten, einen sterilen Zytobrush ca. 5 cm in die Vagina

einzuführen und diesen anschließend in einem Transportröhrchen zu verschließen. Alle telefonisch erreichbaren HR-HPV-positiven Frauen und eine Stichprobe der HR-HPV-negativen Frauen wurden zu einer ausführlichen gynäkologischen Untersuchung in die Frauenpoliklinik des Universitätsklinikums München-Großhadern eingeladen. Der HR-HPV-Nachweis wurde anhand des Hybrid-Capture-System II durchgeführt. An alle teilnehmenden Frauen wurden Fragebögen versandt, um wichtige Angaben zu demographischen und reproduktionsanamnestischen Daten zu erhalten und um die Akzeptanz dieser Untersuchung zu evaluieren.

Von 560 in der internistischen Ambulanz angesprochenen Frauen nahmen 435 (78%) an der Studie teil und führten den HPV-Selbst-Test durch. 134 Frauen (31%) wurden positiv für HR-HPV-Typen getestet, 301 (69%) hatten ein HR-HPV-negatives Ergebnis. Die HR-HPV-Prävalenz bei Frauen über 32 bzw. 35 Jahren in unserer Population betrug je 27,3%.

Ein Follow-up mit gynäkologischer Untersuchung, Kolposkopie, zytologischem Abstrich und einer bei Verdacht auf CIN unter kolposkopischer Sicht durchgeführten Biopsie war möglich bei 70 (52%) der 134 HPV-positiven Frauen. 52 (17%) der 301 HPV-negativen Frauen dienten als Negativkontrolle und wurden auf dieselbe Art und Weise untersucht wie die HPV-positiven Frauen. Die mittlere Zeitspanne zwischen Selbstuntersuchung bei Rekrutierung und Datum der Nachuntersuchung betrug 5,5 Monate (SA \pm 2,5). Zytologische Befunde \geq Pap IIID konnten bei 14 (20%) HPV-positiven Frauen gefunden werden. In der HPV-negativen Gruppe (n=50) waren zwei (3,8%) Frauen mit dem zytologischen Befund Pap IIID. In der HPV-positiven Gruppe (n=70) wurden 17 Frauen (24%) mit CIN-positiven Biopsiebefunden entdeckt. In 7 Fällen (10%) wurde HSIL und bei 10 Frauen (14%) LSIL nachgewiesen. In der HPV-negativen Gruppe (n= 50) konnten lediglich zwei (3,8%) durch Biopsien nachgewiesene LSIL entdeckt werden. Beide hatten den zytologischen Befund Pap IIID. Es gab keine HSIL mit HPV-negativem Befund. Die Sensitivität für die Erkennung von CIN 2/3 lag nach Korrektur um den verification bias bei 100%, die Spezifität bei 71,4%, der PPV bei 10% und der NPV bei 100%.

Gute Übereinstimmung ($\kappa=0,71$) zeigte sich zwischen dem HPV-Arztabstrich und dem HPV-Eigenabstrich, die im Rahmen der Nachuntersuchung jeweils direkt nacheinander entnommen wurden. Es gab eine mäßige Übereinstimmung ($\kappa=0,24$) zwischen dem HPV-Befund zu den Zeitpunkten Rekrutierung und Nachuntersuchung. Die Diagnose von CIN 2/3 in der Nachuntersuchung korrelierte

signifikant mit der Persistenz von HPV. Es wurde von Persistenz ausgegangen, wenn der HPV-Test zu den beiden Zeitpunkten Rekrutierung und Nachuntersuchung (im Durchschnitt nach 5,5 Monaten; SA \pm 2,5) positiv ausfiel (relatives Risiko: 5,7; 95%-KI: 2,9-11,3; p=0,001). Dies bedeutet, dass Frauen mit CIN 2/3 zu 83% eine Persistenz von HR-HPV vorwiesen. Die Rücklaufquote der Fragebögen bei HPV-positiven Frauen betrug 72,4% (n=97), die der HPV-negativen Frauen 80,4% (n=242).

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen HPV-positiven und -negativen Frauen wurden gefunden im Hinblick auf Durchschnittsalter (p=0,001), Anzahl der Frauen, die beim ersten Geschlechtsverkehr 16 Jahre oder jünger waren (p=0,029), Alter bei Menarche (p=0,047), positive Krebsanamnese (p=0,085) und Missbrauch von Drogen in der Vergangenheit (p=0,018). Die durchschnittliche Anzahl der Pap-Abstriche innerhalb der letzten 3 Jahre betrug 2.9 (KI \pm 1,5) für alle Frauen.

Keine der Frauen unter 35 Jahren und nur 1,9% der Frauen über 35 hielten den Selbstabstrich für schwierig. 97% aller Patienten konnten sich vorstellen, den Selbsttest auch zu Hause durchzuführen. 57% der Frauen wären bereit, für den Selbsttest einen Betrag in Höhe von € 25-75 zu bezahlen.

Selbstentnahme von HPV-DNA ist eine einfache, durchführbare und gut akzeptierte Methode für die Erfassung von HR-HPV-Infektion und Zervixkarzinomvorstufen in der internistischen Ambulanz eines tertiären Zentrums.

2. ANHANG

Patientenaufklärungsblatt

Neues Untersuchungsverfahren zur Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses

Patienten-Aufkleber oder
Name, Geb. Datum, Adresse

Liebe Patientin !

Wir bieten Ihnen eine neue Untersuchung zur Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses an, die Sie bei sich selber durchführen können: den Selbstabstrich von der Scheide. Durch ein hochempfindliches Testverfahren läßt sich an diesem Abstrichmaterial erkennen, ob Sie ein erhöhtes Risiko haben, an einem Gebärmutterhalskrebs zu erkranken. Dieser Test erfolgt im Rahmen einer Studie zur Früherkennung des Gebärmutterhalskrebses.

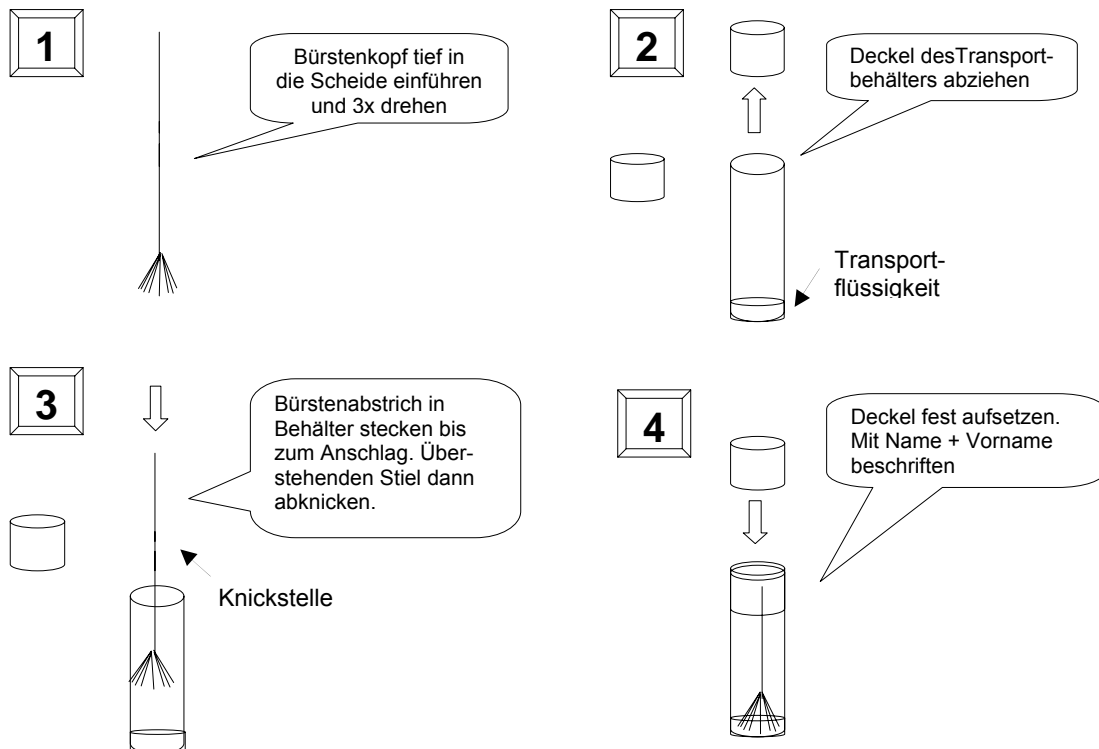
Wenn Sie sich dazu bereit erklären, erhalten Sie ein vaginales Abstrich-Set, das aus einem Stäbchen mit extra feinem Bürstenkopf und einem Transportbehälter besteht (Anwendung s. unten). Falls die Untersuchung einen *auffälligen* Befund ergibt, werden Sie in ca. 4 Wochen benachrichtigt.

Ja, ich möchte diese Krebsvorsorge-Untersuchung durchführen:

Unterschrift: _____

Nein, ich möchte dies nicht durchführen:

Aus folgendem Grund: _____



Dysplasie-Sprechstunde, Frauenklinik, Klinikum Großhadern, 81377 München

Abbildung 13

Fragebogen

HPV – Fragebogen

Datum.....

Bei Ihnen wurde ein Test auf Humane Papillomviren (HPV) durchgeführt. Füllen Sie diesen Fragebogen bitte sorgfältig und vollständig aus. Ihre Angaben werden selbstverständlich vertraulich behandelt.

A Soziodemographische Fragen

1. Wie alt sind Sie? _____
2. Welcher Nationalität gehören Sie an? _____
3. In welcher Lebensgemeinschaft leben Sie?

(Bitte ankreuzen)

- | | |
|--------------------|--------------------------|
| ledig | <input type="checkbox"/> |
| verheiratet | <input type="checkbox"/> |
| Lebensgemeinschaft | <input type="checkbox"/> |
| getrennt | <input type="checkbox"/> |
| geschieden | <input type="checkbox"/> |
| verwitwet | <input type="checkbox"/> |
| wieder verheiratet | <input type="checkbox"/> |
-
4. Welchen Schulabschluß haben Sie?
- | | |
|----------------|--------------------------|
| keinen | <input type="checkbox"/> |
| Grundschule | <input type="checkbox"/> |
| Hauptschule | <input type="checkbox"/> |
| Realschule | <input type="checkbox"/> |
| Gymnasium | <input type="checkbox"/> |
| Fachhochschule | <input type="checkbox"/> |
| Universität | <input type="checkbox"/> |

5. Was ist Ihr Beruf bzw. welchen Beruf haben Sie zuletzt ausgeübt?

B Reproduktionsanamnese

1. In welchem Alter hatten Sie die erste Monatsblutung?

Im Alter von ca. _____ Jahren

2. Sind Sie zur Zeit schwanger ?

nein

ja

3. Mit wieviel Jahren waren Sie das erste Mal schwanger?

Im Alter von ca. _____ Jahren

4. Wieviele Schwangerschaften hatten Sie?

5. Wieviele Geburten hatten Sie?

(Davon waren per Kaiserschnitt : _____)

6. Wieviele Fehlgeburten /Abtreibungen hatten Sie?

7. Hatten Sie jemals Geschlechtsverkehr?

nein

ja

8. In welchem Alter hatten Sie den ersten Geschlechtsverkehr?

Im Alter von ca. _____ Jahren

9. Mit wieviel Partnern hatten Sie bisher sexuellen Kontakt?

1 bis 2

3 bis 5

6 bis 9

mehr als 9

10. Haben Sie jemals die Pille benutzt?

nein

ja

11. Welche Empfängnisverhütung benutzen Sie zur Zeit?

keine

Spirale

Kondom

Pille

andere

C Eigenanamnese

1. Rauchen Sie

nein

ja

Wieviel pro Tag? _____

Seit wieviel Jahren? _____

2. Haben Sie jemals geraucht?

nein

ja

Vor wieviel Jahren haben Sie aufgehört? _____

3. Haben Sie jemals Drogen (außer Nikotin / Alkohol) eingenommen?

nein

ja

4. Besteht / Bestand bei Ihnen eine Krebserkrankung?

nein

ja

Welche ? _____

5. Gehen Sie regelmäßig zum Frauenarzt?

nein

ja

6. Wieviele Krebsvorsorgeabstriche hatten Sie in den letzten drei Jahren?

ca. _____

7. Hatten Sie schon mal einen auffälligen Krebsabstrich?

nein

ja

8. Wurde bei Ihnen schon eine Konisation =
operative Entfernung eines Teiles des Muttermundes durchgeführt?

nein

ja

9. Wurde bei Ihnen schon eine Laserbehandlung am Muttermund vorgenommen?

nein

ja

10. Wurden Sie ansonsten gynäkologisch operiert?

nein

ja

Art der Operation : _____

11. Wurde bei Ihnen zuvor schon mal ein HPV- Test gemacht?
(= Untersuchung auf Papillomviren)

nein

ja

12. Waren Sie wegen Kondylomen (= Warzen im Genitalbereich)
schon mal in ärztlicher Behandlung?

nein

ja

13. Waren Sie jemals wegen einer Geschlechtskrankung in ärztlicher Behandlung?

nein

ja

Wegen genitalem Herpes

Wegen Gonorrhö (= Tripper)

Andere

14. Haben Sie jemals eine Organtransplantation erhalten?

nein

ja

Welche? _____

D Ihre Bewertung des HPV – Tests

1. War die Selbstuntersuchung schwierig durchzuführen?

einfach

mäßig

schwierig

2. Welche Schwierigkeiten gab es?

3. Können Sie sich vorstellen, diese Untersuchung einmal pro Jahr zu Hause durchzuführen?

nein

ja

Würden Sie diesen Selbsttest einer frauenärztlichen Untersuchung vorziehen?

Ja, weil _____

Nein, weil _____

Ich würde beide Möglichkeiten wahrnehmen, weil _____

4. Würden Sie diesen Krebstest selbst zahlen, wenn er in Form eines Apothekentests erhältlich wäre?

nein

ja

wenn ja, für wieviel

DM 50,00

DM 100,00

DM 150,00

5. Verbesserungsvorschläge / Kommentare:

Patientenanschreiben bei HR-HPV-negativem Selbstuntersuchungsbefund

Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe –
Großhadern
Direktor: Prof. Dr. med. Hermann Hepp
Verantwortliche Prüfarzte: Dr. med. Peter Hillemanns
Dr. med. Christian Dannecker

Klinikum der Universität München • Klinik und
Poliklinik für Frauenheilkunde u. Geburtshilfe
Marchioninistraße 15 • D-81377 München

Tel: (089) 7095 0

Frau
«Vorname» «Name»
«Adresse»
«Postleitzahl» «Ort»

München, dd.mm.jjjj

Liebe Frau «Name»,

vielen Dank für Ihr Interesse an dem neuen Untersuchungsverfahren zur Früherkennung des Gebärmutterhalskrebs, welches wir Ihnen im Rahmen einer Vorstellung in der medizinischen Poliklinik im Klinikum Großhadern anbieten konnten.

Das Verfahren basiert letztlich auf dem Nachweis des Erbmaterials (DNA) von Humanen Papillom Viren (HPV). Man kennt bereits über 100 verschiedene HPV-Typen. Bestimmte Virentypen – die sogenannten Low-risk HPV-Typen - können Warzen im Genitalbereich (Kondylome) verursachen. Andere können selten an der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs und deren Vorstufen (Dysplasie) beteiligt sein. Man nennt sie deshalb auch High-risk HPV-Typen. Im weiblichen Genitalbereich lassen sich Humane Papillomviren (HPV) sehr häufig nachweisen (bei etwa 20% aller jungen Frauen).

Bei Ihnen fiel der Abstrich, den Sie bei sich selbst abgenommen haben, für die High-risk HPV-Typen **negativ** aus. Es liegt somit ein unauffälliges Ergebnis vor.

Um die Bedeutung des neuen Verfahrens wissenschaftlich besser verstehen zu können, benötigen wir Ihre Mitarbeit. Bitte nehmen Sie sich 15 Minuten Zeit, um den beiliegenden Fragebogen möglichst vollständig auszufüllen. Möglicherweise bestehen Unterschiede bei der Beantwortung der Fragen zwischen Frauen mit HPV- und solchen ohne HPV-Nachweis. Humane Papillomviren werden häufig durch Geschlechtsverkehr übertragen. Deshalb ist die Beantwortung der Fragen, welche im weiteren Sinn mit Sexualität zu tun haben, besonders wichtig. So können wir Risikofaktoren besser erkennen und den Infektionsvorgang besser verstehen. Selbstverständlich werden Ihre Angaben anonym und äußerst vertraulich behandelt. Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich zur Verfügung (Terminvereinbarung für die Dysplasiesprechstunde: (089) 7095—6800).

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Peter Hillemanns
Oberarzt der Klinik

Dr. Christian Dannecker
Assistenzarzt der Klinik

Abbildung 15



Patientenanschreiben bei HR-HPV-positivem Selbstuntersuchungsbefund

Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe –
Großhadern
Direktor: Prof. Dr. med. Hermann Hepp
Verantwortliche Prüfarzte: Dr. med. Peter Hillemanns
Dr. med. Christian Dannecker

Klinikum der Universität München • Klinik und
Poliklinik für Frauenheilkunde u. Geburtshilfe
Marchioninistraße 15 • D-81377 München

Tel: (089) 7095 0

Frau
«Vorname» «Name»
«Adresse»
«Postleitzahl» «Ort»

München, dd.mm.jjjj

Liebe Frau «Name»,

vielen Dank für Ihr Interesse an dem neuen Untersuchungsverfahren zur Früherkennung des Gebärmutterhalskrebs, welches wir Ihnen im Rahmen einer Vorstellung in der medizinischen Poliklinik im Klinikum Großhadern anbieten konnten.

Das Verfahren basiert letztlich auf dem Nachweis des Erbmaterials (DNA) von Humanen Papillom Viren (HPV). Man kennt bereits über 100 verschiedene HPV-Typen. Bestimmte Virentypen – die sogenannten Low-risk HPV-Typen - können Warzen im Genitalbereich (Kondylome) verursachen. Andere können selten an der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs und deren Vorstufen (Dysplasie) beteiligt sein. Man nennt sie deshalb auch High-risk HPV-Typen. Im weiblichen Genitalbereich lassen sich Humane Papillomviren (HPV) sehr häufig nachweisen (bei etwa 20% aller jungen Frauen).

Bei Ihnen fiel der Abstrich, den Sie bei sich selbst abgenommen haben, für die High-risk HPV-Typen **positiv** aus. Wir empfehlen Ihnen eine ausführliche gynäkologische Untersuchung bei Ihrem Frauenarzt oder im Rahmen unserer Dysplasiesprechstunde.

Um die Bedeutung des neuen Verfahrens wissenschaftlich besser verstehen zu können, benötigen wir Ihre Mitarbeit. Bitte nehmen Sie sich 15 Minuten Zeit, um den beiliegenden Fragebogen möglichst vollständig auszufüllen. Möglicherweise bestehen Unterschiede bei der Beantwortung der Fragen zwischen Frauen mit HPV- und solchen ohne HPV-Nachweis. Humane Papillomviren werden häufig durch Geschlechtsverkehr übertragen. Deshalb ist die Beantwortung der Fragen, welche im weiteren Sinn mit Sexualität zu tun haben, besonders wichtig. So können wir Risikofaktoren besser erkennen und den Infektionsvorgang besser verstehen. Selbstverständlich werden Ihre Angaben anonym und äußerst vertraulich behandelt. Für Rückfragen stehen wir selbstverständlich zur Verfügung (Terminvereinbarung für die Dysplasiesprechstunde: (089) 7095—6800).

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Peter Hillemanns
Oberarzt der Klinik

Dr. Christian Dannecker
Assistenzarzt der Klinik

Abbildung 16



Erinnerungsschreiben für HR-HPV-positive und -negative Frauen

Klinikum der Universität München
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe –
Großhadern
Direktor: Prof. Dr. med. Hermann Hepp
Verantwortliche Prüfarzte: Dr. med. Peter Hillemanns
Dr. med. Christian Dannecker

Klinikum der Universität München • Klinik und
Poliklinik für Frauenheilkunde u. Geburtshilfe
Marchioninistraße 15 • D-81377 München

Tel: (089) 7095 0

Frau
«Vorname» «Name»
«Adresse 1»
«Postleitzahl» «Ort»

München, dd.mm.jjjj

Liebe Frau «Name»,

vielen Dank für Ihr Interesse an dem neuen Untersuchungsverfahren zur Früherkennung des Gebärmutterhalskrebs, welches wir Ihnen im Rahmen einer Vorstellung in der medizinischen Poliklinik im Klinikum Großhadern anbieten konnten.

Das Verfahren basiert letztlich auf dem Nachweis des Erbmaterials (DNA) von Humanen Papillom Viren (HPV). Man kennt bereits über 100 verschiedene HPV-Typen. Bestimmte Virentypen – die sogenannten *Low-risk HPV-Typen* - können Warzen im Genitalbereich (Kondylome) verursachen. Andere können *selten* an der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs und deren Vorstufen (Dysplasie) beteiligt sein. Man nennt sie deshalb auch *High-risk HPV-Typen*. Im weiblichen Genitalbereich lassen sich Humane Papillomviren (HPV) sehr häufig nachweisen (bei etwa 20% aller jungen Frauen).

Um die Bedeutung des neuen Verfahrens wissenschaftlich besser verstehen zu können, benötigen wir Ihre Mitarbeit.

Vor ca. acht Wochen hatten wir bereits einen HPV-Fragebogen an Sie gesandt, haben aber noch keine Antwort von Ihnen erhalten.

Bitte nehmen Sie sich **15 Minuten** Zeit, um den beiliegenden **Fragebogen** möglichst vollständig auszufüllen und mit dem **Rückantwortcouvert** an uns zurückzusenden. Möglicherweise bestehen Unterschiede bei der Beantwortung der Fragen zwischen Frauen mit HPV- und solchen ohne HPV-Nachweis. Humane Papillomviren werden häufig durch Geschlechtsverkehr übertragen. Deshalb ist die Beantwortung der Fragen, welche im weiteren Sinn mit Sexualität zu tun haben, besonders wichtig. So können wir Risikofaktoren besser erkennen und den Infektionsvorgang besser verstehen. Selbstverständlich werden Ihre Angaben anonym und äußerst vertraulich behandelt.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen selbstverständlich zur Verfügung (Terminvereinbarung für die Dysplasiesprechstunde: (089) 7095—6800).

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Peter Hillemanns
Oberarzt der Klinik

Dr. Christian Dannecker
Assistenzarzt der Klinik

Abbildung 17



*Soziodemographische, reproduktions- und allgemeinanamnestische Eigenschaften
(Ergebnisse der Auswertung der Fragebögen)*

Fragebogen Ziffer	Eigenschaften	HR-HPV positiv (n = 134)	HR-HPV negativ (n = 301)	Alle Frauen (n = 435)
A1	Alter (J, Mittel; J, \pm SA; GA)** <i>p</i> < 0.001	42,1 \pm 12.4 134	46.3 \pm 11.9 301	45 \pm 12.2 435
A2	Nationalität (n; %; GA)			
	deutsch	87 89% 98	213 89% 239	300 89% 337
	nicht deutsch	11 11% 98	26 11% 239	37 11% 337
A3	Familienstand (n; %; GA)			
	alleinlebend (ledig, getrennt, geschieden, verwitwet)	40 42% 96	74 31% 238	114 34% 334
	nicht alleinlebend (verheiratet, wieder verheiratet, Lebensgemeinschaft)	56 58% 96	164 69% 238	220 66% 334
A4	Schulbildung (n ; %; GA)			
	Niedrig (keinen Abschluss, Grund- und Hauptschule)	26 27% 96	80 34% 237	116 32% 333
	Mittel (Realschule)	41 43% 96	82 35% 237	123 37% 333
	Hoch (Gymnasium, Fachhochschule, Universität)	29 30% 96	75 32% 237	104 31% 333
A5	Beruf (n; %; GA)			
	Handwerklich	3 3% 91	6 3% 224	9 3% 315
	Technisch	12 13% 91	32 14% 224	44 14% 315
	Kaufmännisch	35 39% 91	62 30% 224	97 31% 315
	Sozial	35 39% 91	67 30% 224	102 32% 315
	Sonstige	6 7% 91	57 25% 224	63 20% 315
B1	Alter bei Menarche (J, Mittel; J, \pm SA; GA) <i>p</i> = 0.047	13.1 \pm 1.5 94	13.5 \pm 1.5 233	13.4 \pm 1.5 327
B2	Derzeit schwanger (n; %; GA)	1 1,0% 96	2 0,9% 235	3 0,9% 331

B3	Alter bei erster Schwangerschaft (J, Mittel; J, \pm SA; GA)	23.1 \pm 4.4 64	25.0 \pm 5.3 166	24.5 \pm 5.1 230
B4	Schwangerschaften insgesamt (n, Mittel; \pm SA; GA)	2.1 \pm 1.1 64	2.3 \pm 1.4 168	2.3 \pm 1.3 232
B5	Geburten (n, Mittel; \pm SA; GA)	1.6 \pm 0.9 64	1.5 \pm 0.9 169	1.6 \pm 0.9 233
B6	Anzahl Fehlgeburten/Abtreibungen (n, Mittel; \pm SA; GA)	0,58 \pm 0,65 64	0,79 \pm 1,15 165	0,73 \pm 1,05 229
B8	Alter bei Cohabitarche (J, Mittel; J, \pm SA; GA)	18.1 \pm 4.2 96	18.4 \pm 2.9 231	18.3 \pm 3.3 327
	Intervall Menarche– Cohabitarche (J, Mittel; J, \pm SA; GA)	5,0 \pm 4,5 94	4,9 \pm 3,0 227	4,9 \pm 3,5 321
	Alter bei Cohabitarche \leq 16 (n; %; GA) <i>p</i> = 0.029	34 35% 96	54 23% 231	88 27% 327
B9	Anzahl der Geschlechtspartner (n; %; GA)			
	1-2	30 32% 95	90 39% 230	120 37% 325
	3-5	34 36% 95	73 32% 230	107 33% 325
	6-9	18 19% 95	40 17% 230	58 18% 325
	>9	13 14% 95	27 12% 230	40 12% 325
B10	Zur Zeit orale Kontrazeption (n; %; GA)	18 19% 94	29 12% 233	47 14% 327
B11	Jemals orale Kontrazeption (n; %; GA)	84 88% 96	196 83% 235	280 85% 331
C1	Zigarettenkonsum			
	Zur Zeit Raucher (n; %; GA)	22 23% 96	44 19% 236	66 20% 332
	Packungsjahre (J, Mittel; J, \pm SA; GA)	9,6 \pm 9,87 18	14,8 \pm 9,71 40	13,2 \pm 9,98 58
C2	Zigarettenkonsum in der Vergangenheit			
	Nichtraucher jemals geraucht (n; %; GA)	31 42% 74	77 40% 191	108 41% 265
	Vor wieviel Jahren zu rauchen aufgehört (J, Mittel; J, \pm SA; GA)	11,9 \pm 8,57 29	14,6 \pm 9,24 74	13,1 \pm 9,0 103
	Niemals geraucht (n; %; GA)	43 58% 74	114 60% 191	157 59% 265
C3	Jemals Drogenmissbrauch (n; %; GA) <i>p</i> = 0.018	8 8.3% 96	6 2.6% 235	14 4.2% 331

C4	Jemals Krebs (n; %; GA) <i>p = 0.085</i> Welcher Krebs (n; %; GA)	19	20%	95	29	12%	235	48	15%	330
	Hodgkin Lymphom	4	22%	18	4	13%	30	8	17%	48
	Non-Hodgkin Lymphom	5	28%	18	4	13%	30	9	19%	48
	Mammakarzinom	2	11%	18	10	33%	30	12	19%	48
	CLL	2	11%	18	3	10%	30	5	10%	48
	CML	1	5,6%	18	3	10%	30	4	8,4%	48
	Andere	4	22%	18	6	20%	30	10	21%	48
C5	Regelmäßige Krebsvorsorge (n; %; GA)	87	91%	96	199	84%	238	286	86%	334
C6	Anzahl der Pap-Abstriche während der letzten 3 Jahre (n, Mittel; ±SA; GA)	3.1	±1.7	90	2.8	±1.4	233	2.9	±1.5	323
C7	Jemals auffälliger Pap- Befund (n; %; GA)	10	11%	93	16	6.8%	237	26	7.9%	330
C8	Jemals Konisation (n; %; GA)	1	1,1%	93	10	4,3%	234	11	3,4%	327
C9	Jemals Laser-Behandlung der portio (n; %; GA)	5	5.6%	90	5	2.2%	232	10	3.1%	322
C10	Jemals sonstige gynäkologische OP (n; %; GA)	27	29%	92	67	29%	231	94	29%	323
C11	Jemals HPV-Test zuvor (n; %; GA)	14	15%	91	11	5%	228	25	8%	319
C12	Jemals Kondylom (n; %; GA)	3	3.2%	93	7	3.0%	236	10	3.0%	319
C13	Jemals Geschlechtserkrankung (n; %; GA)	7	7.6%	92	30	13%	236	37	11%	328
	Genitaler herpes virus (n)	1			10			11		
	Gonorrhö (n)	1			3			4		
	Andere (n)	5			14			19		
C14	Jemals Transplantation (n; %; GA)	5	5.3%	94	10	4.2%	237	15	4.5%	331

* GA: Anzahl der Gültigen Antworten für jedes Item

** Item wurde mit Hilfe der Aufnahme-Etiketten berechnet und bezieht sich auf alle 435 teilnehmenden Frauen

Rücklauftrate der Fragebögen insgesamt: 78% (n = 339)

Rücklauftrate der HPV (+) Frauen: 72.4% (n = 97)

Rücklauftrate der HPV (-) Frauen: 80.4% (n = 242)

p-Werte sind angegeben für Eigenschaften, bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen HPV-positiven und -negativen Frauen besteht.

Akzeptanz des Selbst-Abstriches – Auswertung der quantifizierbaren Fragen

Fragebogen Ziffer		Alter < 35 J. (n = 72)			Alter ≥ 35 J. (n = 261)			Alle Frauen (n = 333)		
D1	Durchführung (n, %; GA)									
	leicht	65	90%	72	122	85%	261	287	86%	333
	mittel	7	9.7%	72	34	13%	261	41	12%	333
	schwer	0	0%	72	5	1.9%	261	5	1.5%	333
D3	Bereitschaft den Eigen-Test zu Hause durchzuführen (n; %; GA)	72	100%	72	250	96%	261	322	97%	333
	Vorzug des Selbsttests gegenüber einer gynäkologischen Untersuchung (n; %; GA)									
	ja	14	20%	69	60	24%	249	74	23%	318
	nein	8	12%	69	36	15%	249	44	14%	318
	beides	47	68%	69	153	61%	249	200	63%	318
D4	Bereitschaft, für den HPV-Eigen-Test selbst zu zahlen (25 - 75 Euro) (n; %; GA)	39	55%	71	141	57%	246	180	57%	317

Tabelle 10

Vergleich der Subpopulationen der nachuntersuchten mit den nicht nachuntersuchten Frauen

Fragebogen Ziffer	Eigenschaften	Nachuntersucht (n=122)			Nicht Nachuntersucht (n=313)			Alle Frauen (n = 435)		
A1	Alter (J, Mittel; J, \pm SA; GA*)	44,5	\pm 11,7	122	45,2	\pm 12,4	233	45	\pm 12,2	355
**	Alter über 35 Jahre (n; %; GA)	122	77,9	95	233	77,7	181	355	77,7	276
A2	Nationalität (n; %; GA)									
	deutsch	97	93%	104	203	87%	233	300	89%	337
	nicht deutsch	7	7%	104	30	13%	233	37	11%	337
A3	Familienstand (n; %; GA)									
	alleinlebend (ledig, getrennt, geschieden, verwitwet)	39	39%	101	75	32%	233	114	34%	334
	nicht alleinlebend (verheiratet, wieder verheiratet, Lebensgemeinschaft)	62	61%	101	158	68%	233	220	66%	334
A4	Schulbildung (n ; %; GA)									
	Niedrig (keinen Abschluss, Grund- und Hauptschule)	35	35%	101	71	34%	232	106	32%	333
	Mittel (Realschule)	36	36%	101	87	38%	232	123	37%	333
	Hoch (Gymnasium, Fachhochschule, Universität)	30	30%	101	74	32%	232	104	31%	333
A5	Beruf (n; %; GA)									
	Handwerklich	4	4%	94	5	2%	221	9	3%	315
	Technisch	13	14%	94	31	14%	221	44	14%	315
	Kaufmännisch	38	40%	94	59	27%	221	97	31%	315
	Sozial	25	27%	94	77	35%	221	102	32%	315
	Sonstige	14	15%	94	49	22%	221	63	20%	315
B1	Alter bei Menarche (J, Mittel; J, \pm SA; GA)	13.2	\pm 1.4	97	13.4	\pm 1.6	230	13.4	\pm 1.5	327
B2	Derzeit schwanger (n; %; GA)	1	1%	101	2	1%	230	3	1%	331

B3	Alter bei erster Schwangerschaft (J, Mittel; J, \pm SA; GA)	24 \pm 4,8 65	24,6 \pm 5,2 166	24,5 \pm 5,1 230
B4	Schwangerschaften insgesamt (n, Mittel; \pm SA; GA)	2,1 \pm 1,1 64	2,3 \pm 1,4 168	2,3 \pm 1,3 232
B5	Geburten (n, Mittel; \pm SA; GA)	1,6 \pm 0,8 67	1,5 \pm 0,9 166	1,6 \pm 0,9 233
B6	Anzahl Fehlgeburten/Abtreibungen (n, Mittel; \pm SA; GA)	0,7 \pm 0,93 67	0,7 \pm 1,10 162	0,7 \pm 1,05 229
B8	Alter bei Cohabitarche (J, Mittel; J, \pm SA; GA)	17,9 \pm 2,61 99	18,5 \pm 3,7 228	18,3 \pm 3,3 327
	Intervall Menarche– Cohabitarche (J, Mittel; J, \pm SA; GA)	4,7 \pm 2,7 95	5,0 \pm 3,8 226	4,9 \pm 3,5 321
	Alter bei Cohabitarche \leq 16 (n; %; GA)	33 33,3% 99	55 24,1% 228	88 26,9% 327
B9	Anzahl der Geschlechtspartner (n; %; GA)			
	1-2	31 32% 97	89 39% 228	120 37% 325
	3-5	37 38% 97	70 31% 228	107 33% 325
	6-9	15 16% 97	43 19% 228	58 18% 325
	>9	14 14% 97	26 11% 228	40 12% 325
B10	Zur Zeit orale Kontrazeption (n; %; GA)	14 14% 99	33 15% 238	47 14% 327
B11	Jemals orale Kontrazeption (n; %; GA) <i>p=0,071</i>	91 90% 101	189 82% 230	280 85% 331
C1	Derzeitiger Zigarettenkonsum			
	Zur Zeit Raucher (n; %; GA)	19 19% 101	47 20% 231	66 20% 332
	Packungsjahre (J, Mittel; J, \pm SA; GA)	13,7 \pm 9,16 16	13,0 \pm 10,37 42	13,2 \pm 9,98 58
C2	Zigarettenkonsum in der Vergangenheit			
	Nichtraucher jemals geraucht (n; %; GA)	38 47% 81	71 39% 184	109 41% 265
	Vor wieviel Jahren zu rauchen aufgehört (J, Mittel; J, \pm SA; GA)	15,6 \pm 15,6 37	11,75 \pm 8,71 66	13,1 \pm 9,04 103
	Niemals geraucht (n; %; GA)	43 53% 81	113 61% 184	156 59% 265

C3	Jemals Drogenmissbrauch (n; %; GA)	4	4%	101	10	4%	235	14	4%	331
C4	Jemals Krebs (n; %; GA)	18	18%	101	31	14%	230	49	15%	331
C5	Regelmäßige Krebsvorsorge (n; %; GA)	90	89%	101	196	84%	233	286	86%	334
C6	Anzahl der Pap-Abstriche während der letzten 3 Jahre (n, Mittel; ±SA; GA)	2,9	±1,4	97	2,9	±1,5	226	2,9	±1,5	323
C7	Jemals auffälliger Pap-Befund (n; %; GA)	8	8%	99	18	8%	231	26	8%	330
C8	Jemals Konisation (n; %; GA)	3	3%	99	8	4%	228	11	3%	327
C9	Jemals Laser-Behandlung der portio (n; %; GA)	5	5%	99	5	2%	223	10	3%	322
C10	Jemals sonstige gynäkologische OP (n; %; GA)	33	34%	98	69	30%	229	102	31%	327
C11	Jemals HPV-Test zuvor (n; %; GA)	11	11%	95	14	6%	224	25	8%	319
C12	Jemals Kondylom (n; %; GA) <i>p=0,071</i>	6	6%	98	4	2%	231	10	3,0%	329
C13	Jemals Geschlechtskrankung (n; %; GA)	11	11%	99	27	12%	230	38	12%	329
	Genitaler herpes virus (n)	4			7			11		
	Gonorrhö (n)	2			2			4		
	Andere (n)	4			15			19		
C14	Jemals Transplantation (n; %; GA)	5	5%	100	14	6%	233	19	6%	333

*GA: Anzahl der Gültigen Antworten für jedes Item

** Item wurde mit Hilfe der Aufnahme-Etiketten berechnet und bezieht sich auf alle 435 teilnehmenden Frauen

Untersucht wurden 122 (28%) von 435 rekrutierten Frauen

Nicht untersucht wurden 313 (72%) von 435 rekrutierten Frauen

p Werte sind angegeben für Eigenschaften, bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen HPV-positiven und -negativen Frauen besteht.

Tabelle 11

Übersicht über Literatur bzgl. Übereinstimmung des HPV-Befundes zwischen Arzt- und Patientenabstrich – Teil 1

Erstautor und Land	Literaturangabe	Fallzahl	Population	Durchschnitts-Alter in Jahren	HPV- Test-Methode	HPV DNA Entnahme-Medium Patient	Abnahmeort des Selbsttests	HPV DNA Entnahme-Medium Arzt	HPV Prävalenz Eigenabstrich	HPV Prävalenz Arztabstrich	Übereinstimmung des HPV-Befundes zwischen Arzt-/Patientenabstr.
Coutlee Kanada	Journal of Medical Virology 1997;51:42-7	223 (193 HIV-1 pos. und 30 HIV-1 neg.)	Studienteilnehmerinnen der Canadian Women's HIV Study (Multicenterstudie in Kanada), 223 Proben von Frauen die zur Routineuntersuchung kamen und 50 von Frauen die 6 Monate nach Aufnahme in die o.g. Studie zum wiederholten Male geladen wurden	keine Angabe	L1 consensus primer PCR: Typen 6/11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58	Tampon (Meds regular, Johnson & Johnson)	gynäkologische Klinik	Zervicovaginale Lavage	alle HPV-Typen: 58,7% (159 von 271 Proben! incl. 50 Frauen, die zum wiederholten Male eine Probe abgegeben haben)	alle HPV-Typen: 52,9% (144 von 272 Proben! incl. 50 Frauen, die zum wiederholten Male eine Probe abgegeben haben)	für alle HPV-Typen: Korrelation 87,8%, Kappa = 0,76
Dannecker Deutschland	Annals of Oncology, 2004;15:863-9	435	Frauen, die eine Ambulanz der Inneren Medizin besuchten	45	Hybrid Capture II (Digene Corp., Silver Spring, MD, USA): HR-HPV-Typen	Zytobrush (Digene Corp.)	Ambulanz und Poliklinik für innere Medizin	Zytobrush (Digene Corp.)	HR-Typen: 30,8% (134 von 435)	nicht in ausreichendem Maße durchgeführt	Kappa = 0,71
Fairley Australien	The Journal of Infectious Diseases 1992;165:1103-6	48	aufeinanderfolgende Besucherinnen (29 davon wurden bereits wegen zervikaler Dysplasie behandelt) einer Dysplasieklinik in Melbourne	keine Angabe	L1 consensus primer PCR und Dot blot DNA Hybridisierung: für HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33	Tampon (Meds regular, Johnson & Johnson, St. Leonards, Australia)	Dysplasie Klinik	Ayre's Spatula ektozervikal	HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33: consensus PCR: 33 (69%) von 48; Dot blot DNA Hybridisierung: 9 (19%) von 48	HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33: consensus PCR: 35 (73%) von 48; Dot blot DNA Hybridisierung: 8 (17%) von 48	für HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33: bei PCR: Korrelation 88%; Kappa = 0,70; bei Dot blot: Korrelation 90%; Kappa = 0,64
Flores Mexico	Salud Pública de México 2002; 44(4):335-44	7732	Frauen ohne bekannte CIN die zur Krebsvorsorge kommen; Gebiet mit 3. Höchster CC-Mortalität	41	Hybrid Capture II (Digene Corp., Silver Spring, MD): HR-HPV-Typen	Dacron Swab	Zervixkarzinom Screening Klinik	Zytobrush (Digene)	HR-HPV-Typen: 11,6%	HR-HPV-Typen: 9,38%	wird noch publiziert
Gravitt USA	Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2001;10:95-100	268	145 Frauen mit Squamous-cell-Karzinom und 145 mit Adenokarzinom	38	L1 consensus primer PCR: HR und LR-HPV-Typen	Dacron Swab	zu Hause oder Klinik	2 Dacron Swabs: endo- und ektozervikal	alle HPV-Typen: 92 von 268	alle HPV-Typen: 88 von 268	overall Übereinstimmung: 88,1%, Kappa = 0,73 (95% CI); für positive: 69,8%, Kappa = 0,73 (95% CI); Selbst mit Arzt-ektozervikal: Kappa = 0,75 (95% CI); Selbst mit Arzt-endozervikal: Kappa = 0,67 (95% CI)
Harper USA	The Journal of Family Practice 1999;48:531-5	93	Einschlusskriterien: 18 Jahre und älter, nicht-schwanger, keine vorausgegangene Behandlung wegen einer Zervixkrankheit	25,6 (SD 6,5)	Hybrid Capture II (Digene Corp., Silver Spring, MD): HR- und LR-HPV-Typen	Tampon	gynäkologische Klinik	2 Dacron Swabs: endo- und ektozervikal	HR- und LR-HPV-Typen: 29%	HR- und LR-HPV-Typen: 25,8% bei ekto-endozervikaler Kombination	Konkordanz = 79,6% und Kappa = 0,489
Harper USA	American Journal of Obstetrics and Gynecology 2002;186:365-73	103	Einschlusskriterien: 18 Jahre und älter, nicht schwanger, abnormale Zytologie? die eine kolposkopische Abklärung der Cervix erfordert	37,7	L1 consensus primer PCR: HR und LR-HPV-Typen	2 aufeinanderfolgende Dacron Swabs und 1 Tampon	gynäkologische Klinik	2 Dacron Swabs: endo- und ektozervikal	1 Swab erkannte 32 von 103; Tampon erkannte 26 von 103	36 von 103 mit ekto-endozervikaler Kombination; ektozervikal alleine 32 und endozervikal 29 von 103	Overall agreement zw. Arzt Abstrich und 2 aufeinanderfolgenden Swabs = 88,3% Für positive Ergebnisse = 88%, Kappa = 0,74 Overall agreement zw. Arzt Abstrich und Tampon = 85% Für positive Ergebnisse = 89%, Kappa = 0,63

Übersicht über Literatur bzgl. Übereinstimmung des HPV-Befundes zwischen Arzt- und Patientenabstrich – Teil 2

Erstautor und Land	Literaturangabe	Fallzahl	Population	Durchschnittsalter in Jahren	HPV- Test-Methode	HPV DNA Entnahme-Medium Patient	Abnahmeort des Selbsttests	HPV DNA Entnahme-Medium Arzt	HPV Prävalenz Eigenabstrich	HPV Prävalenz Arztabstrich	Übereinstimmung des HPV-Befundes zwischen Arzt-/Patientenabstr.
Hillemanns Deutschland	The Lancet 1999;354:1970	247	Frauen, die eine gynäkologische Ambulanz besuchten	keine Angabe	Hybrid Capture II (Digene Corp., Silver Spring , MD, USA): HR-HPV-Typen	Zytobrush (Digene Corp.)	gynäkologische Klinik	Zytobrush (Digene Corp.)	47%	38%	Konkordanz = 83%; Kappa = 0,34 (selbst errechnet)
Lorenzato Brasilien, Großbritannien	American Journal of Obstetrics and Gynecology 2002;186:962-8	253	Frauen die zur Screening-Untersuchung kamen	38,1 (SD 13,7)	L1 consensus primer PCR: HR- und LR-HPV-Typen	Watteträger verschiedener Größe	Frauenklinik mit Schwerpunkt Geburtshilfe und Onkologische Klinik	Ayre´s Spatula ektozervikal; Cytobrush (Medscand) endozervikal	17%	26%	Kappa = 0,60 für HR-HPV-positive
Morrison USA	American Journal of Obstetrics and Gynecology 1992; 167:104-7	25	Frauen mit kürzlich diagnostiziertem auffälligem Pap-Abstrich	keine Angabe	Polymerase Chain Reaction mit Manos L1 Consensus Primern und Southern Blot	MY-PAP kit für zervikovaginale Lavage	zu Hause	MY-PAP kit (Medtec, Bohemia, N.Y., USA) für zervikovaginale Lavage	PCR: 88% (14 von 17 Proben); Southern Blot: 44% (7 von 16)	PCR: 88% (14 von 17 Proben); Southern Blot: 52% (13 von 25)	Konkordanz PCR: 100%; Southern Blot: 75% (12 von 16)
Moscicki USA	The Journal of Infectious Diseases 1993;167:723-5	114	Frauen die an einer Studie (Der natürliche Verlauf der HPV-Infektion) teilnahmen und hier bereits ein positives Testergebnis hatten.	keine Angabe	RNA-DNA Dot-Blot Technik (HPV Profile; Digene Diagnostics);HR und LR-HPV-Typen	Dacron Swab	Klinik	2 Dacron Swabs: endo- und ektozervikal	alle HPV-Typen: 31 von 114; HR-Typen 26 von 114 (selbst errechnet)	alle HPV-Typen: 34 von 114; HR-HPV-Typen: 32 von 114	Konkordanz = 91%
Nobbenhuis Niederlande	Journal of clinical Pathology 2002;55:435-9	71	Besucherinnen einer Kolposkopie-Klinik in Rotterdam und Amsterdam	35	PCR enzym Immunoassay: HR-Typen	Zervicovaginales-Selbst-Lavage-Gerät	zu Hause	Zervixbrush (Cervex brush, International Medical Products, Zutphen, the Netherlands); zervikovaginale Lavage	30 von 71	50 von 71	Konkordanz 75%; Kappa = 0,47
Sellors Kanada	Canadian Medical Association Journal 2000;163(5):513-8	200	Frauen die wenigstens 18 Jahre alt waren und zur Nachuntersuchung auf Grund von abnormalem Zervixkarzinom-Screening-Befund geladen wurden	31,5 (SD 9,4)	Hybrid Capture II (Digene Corp., Silver Spring , MD): HR-HPV-Typen	2 Dacron Polyester Swabs (Medical Packaging Corp., Camarillo, Calif.) für Vulva und Vagina	Kolposkopie Klinik	modifizierter konisch geformter Zytobrush (Cervical Sampler, Digene Corp.) für HCII; Dacron Polyester Swab (Harwood Products Co., Guilford, Minn) für PCR	vaginal Abstr. 116 von 200; vulvär 89 von 200	62,50%	Vaginal-Abstr. Kappa = 0,76; Vulva-Abstr. Kappa = 0,55
Wright USA, Südafrika	Journal of the American Medical Association 2000;283:81-6	1415	ungescreente farbige Frauen zwischen 35 und 65 Jahren	39	Hybrid Capture II (Digene Corp., Silver Spring , MD): HR-HPV-Typen	Dacron Swab	gynäkologische Klinik	spezieller konisch geformter brush	298 von 1415	302 von 1415	Konkordanz 82%; Kappa = 0,45

Tabelle 12

Übersicht über Literatur bzgl. Screeningparameter bei Studien mit HPV-DNA-Selbstentnahme

Erstautor und Land	Literaturangabe	Fallzahlen und Population	Durchschnitts alter in Jahren	HPV- Test-Methode	HPV DNA Entnahme-Medium Patient	Abnahmeort des Selbsttests	HPV DNA Entnahme-Medium Arzt	HPV Prävalenz Eigenabstrich	HPV Prävalenz Arztabstrich	Übereinstimmung des HPV-Befundes zwischen Arzt- und Patientabstr.	HPV Eigen SENS für HSIL oder Karzinom	HPV Eigen SPEZ für HSIL oder Karzinom	HPV Eigen PPV für HSIL oder Karzinom	HPV Eigen NPV für LSIL oder Karzinom
Belinson USA, China	International Journal of Gynecological Cancer 1999;9:411-7	136 nichtschwangere Frauen aus chinesischen Dörfern im Alter zwischen 35 -45 Jahren, die noch nie einen Pap-Test, nie Beckenbestrahlung oder Hysterektomie hatten	keine Angabe	Hybrid Capture II (Digene Corp., Silver Spring, MD): HR-HPV-Typen	Dacron Swab	Land-Klinik in China	ThinPrep-Flüssigkeit (Probenentnahme mit Plastikspatula und endozervikalem Brush)	HR-Typen: 21% (29 von 136)	HR-Typen: 21% (28 von 136)	keine Angabe	67%	84%	keine Angabe	keine Angabe
Belinson USA, China	Gynecologic Oncology 2001;83:439-44	1997 nichtschwangere Frauen aus chinesischen Dörfern im Alter zwischen 35 -45 Jahren, die noch nie einen Pap-Test, nie Beckenbestrahlung oder Hysterektomie hatten	39,1 (+-3,16)	Hybrid Capture II (Digene Corp., Silver Spring, MD): HR-HPV-Typen	Dacron Swab	Land-Klinik in China	ThinPrep-Flüssigkeit (Probenentnahme mit Plastikspatula und endozervikalem Brush)	HR-Typen: 17% (340 von 1997)	HR-Typen: 18% (364 von 1997)	keine Angabe	83%	86%	21%	99,10%
Dannecker Deutschland	Annals of Oncology, 2004;15:863-9	435 Frauen, die eine Ambulanz der Inneren Medizin besuchten	45	Hybrid Capture II (Digene Corp., Silver Spring, MD, USA): HR-HPV-Typen	Zytobrush (Digene Corp.)	Ambulanz und Poliklinik für innere Medizin	Zytobrush (Digene Corp.)	HR-Typen: 30,8% (134 von 435)	nicht in ausreichendem Maße durchgeführt	Kappa = 0,71	100%	45,22% bzw 71% nach Korrektur des verification bias	10%	100%
Hillemanns Deutschland	The Lancet 1999;354:1970	247 Frauen, die eine gynäkologische Ambulanz besuchten	keine Angabe	Hybrid Capture II (Digene Corp., Silver Spring, MD, USA): HR-HPV-Typen	Zytobrush (Digene Corp.)	gynäkologische Klinik	Zytobrush (Digene Corp.)	HR-Typen: 47%	HR-Typen: 38%	Konkordanz = 83%; Kappa = 0,34 (selbst errechnet)	93%			97,40%
Lorenzato Brasilien, Großbritannien	American Journal of Obstetrics and Gynecology 2002;186:962-8	253 Frauen die zur Screening-Untersuchung kamen	38,1 (SD 13,7)	L1 consensus primer PCR: HR- und LR-HPV-Typen	Watteträger verschiedener Größe	Frauenklinik mit Schwerpunkt Geburtshilfe und Onkologische Klinik	Ayre's Spatula ektozervikal; Cytobrush (Medscand) endozervikal	HR-Typen: 17%	HR-Typen: 26%	Kappa = 0,60 für HR-HPV-positive	62% (selbst errechnet)	44% (selbst errechnet)	72% (selbst errechnet)	80% (selbst errechnet)
Nobbenhuis Niederlande	Journal of clinical Pathology 2002;55:435-9	71 Besucherinnen einer Kolposkopie-Klinik in Rotterdam und Amsterdam	35	PCR enzym Immunoassay: HR-Typen	Zervicovaginales Selbst-Lavage-Gerät	zu Hause	Zervixbrush (Cervex brush, International Medical Products, Zutphen, the Netherlands); zervikovaginale Lavage	HR-Typen: 42% selbst errechnet (30 von 71)	HR-Typen: 70% selbst errechnet (50 von 71)	Konkordanz 75%; Kappa = 0,47	81%	68%	70%	79%
Sellers Kanada	Canadian Medical Association Journal 2000;163(5):513-8	200 Frauen die wenigstens 18 Jahre alt waren und zur Nachuntersuchung auf Grund von abnormalem Zervixkarzinom-Screening-Befund geladen wurden	31,5 (SD 9,4)	Hybrid Capture II (Digene Corp., Silver Spring, MD): HR- und LR-HPV-Typen	2 Dacron Polyester Swabs (Medical Packaging Corp., Camarillo, Calif.) für Vulva und Vagina	Kolposkopie Klinik	modifizierter konisch geformter Zytobrush (Cervical Sampler, Digene Corp.) für HCII; Dacron Polyester Swab (Harwood Products Co., Guilford, Minn.) für PCR	HR- und LR-Typen: Vaginal-Abstr.: 58%, selbst errechnet (116 von 200); Vulva-Abstr.: 45%, selbst errechnet (89 von 200)	HR- und LR-Typen: 62,5%	HR- und LR-Typen: Vaginal-Abstr. Kappa = 0,76; Vulva-Abstr. Kappa = 0,55	HR- und LR-Typen: Vaginal-Abstr. 86,2%; Vulva-Abstr. 62,1% (jeweils 95% KI)	HR- und LR-Typen: Vaginal-Abstr. 53,5%; Vulva-Abstr. 62,7% (jeweils 95% KI)	HR- und LR-Typen: Vaginal-Abstr. 43,1%; Vulva-Abstr. 40,4% (jeweils 95% KI)	HR- und LR-Typen: Vaginal-Abstr. 90,5%; Vulva-Abstr. 80,2% (jeweils 95% KI)
Wright USA, Südafrika	Journal of the American Medical Association 2000;283:81-6	1415 ungescreente schwarze Frauen zwischen 35 und 65 Jahren	39	Hybrid Capture II (Digene Corp., Silver Spring, MD): HR-HPV-Typen	Dacron Swab	gynäkologische Klinik	spezieller konisch geformter brush	HR-Typen 20,4%, selbst errechnet (298 von 1415)	HR-Typen: 21,3%, selbst errechnet (302 von 141)	Konkordanz 82%; Kappa = 0,45	66,1% (95% KI)	82,9% (selbst errechnet)	13,2%	98,2% (selbst errechnet)

Tabelle 13

3. LITERATURVERZEICHNIS

1. Fischer, U., et al., [*Epidemiology and pathogenesis of cervical cancer*]. Zentralbl Gynakol, 2001. **123**(4): p. 198-205.
2. Schoell, W.M., M.F. Janicek, and R. Mirhashemi, *Epidemiology and biology of cervical cancer*. Semin Surg Oncol, 1999. **16**(3): p. 203-11.
3. Deutschland, A.B.K.i., *Krebs in Deutschland*. 2002: Saarbrücken.
4. AWMF, *Kurzgefasste Interdisziplinäre Leitlinien*. 2000, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. p. 269ff.
5. zur Hausen, H., *Condyloma acuminata and human genital cancer*. Cancer Res, 1976. **36**(2 pt 2): p. 794.
6. Durst, M., et al., *A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1983. **80**(12): p. 3812-5.
7. Monograph, I., *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Human Papillomaviruses*. 1995, IARC: Lyon, France.
8. Walboomers, J.M., et al., *Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide*. J Pathol, 1999. **189**(1): p. 12-9.
9. Boyle, P., P. Maisonneuve, and P. Autier, *Update on cancer control in women*. Int J Gynaecol Obstet, 2000. **70**(2): p. 263-303.
10. Richart, R.M., *Influence of diagnostic and therapeutic procedures on the distribution of cervical intraepithelial neoplasia*. Cancer, 1966. **19**(11): p. 1635-8.
11. Hillemanns, P., C. Thaler, and R. Kimmig, [*Epidemiology and diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia--is the present concept of screening and diagnosis still current?*]. Gynakol Geburtshilfliche Rundsch, 1997. **37**(4): p. 179-90.
12. Syrjanen, K., et al., *Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda system*. Obstet Gynecol, 1992. **79**: p. 675-80.
13. Champion, M.J., et al., *Progressive potential of mild cervical atypia: Prospective cytological, colposcopic, and virologic study*. Lancet, 1986. **ii**: p. 237-40.
14. Greenberg, M., et al., *A prospective natural history study of minor grade cervical lesions: A preliminary report*. 1992, Firth Human Papillomavirus Meeting: Chicago.
15. Kataja, V., et al., *Prospective follow-up of genital HPV infections: Survival analysis of the HP typing data*. Eur J Epidemiol., 1990. **6**: p. 9-14.
16. Soost, H.-J. and S. Baur, *Materialgewinnung, Fixierung und Versand*. Gynäkologische Zytodiagnostik, ed. H.-J. Soost. 1990, Stuttgart: Thieme. 267-90.

17. Nobbenhuis, M.A., et al., *Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study*. Lancet, 1999. **354**(9172): p. 20-5.
18. Koch, J., W. Kirschner, and A. Schäfer, *Bestimmung der Prävalenz genitaler HPV- und Chlamydia-trachomatis-Infektionen in einem repräsentativen Querschnitt der weiblichen Normalbevölkerung in Berlin.*, Robert Koch Institut.
19. Hillemanns, P., C. Thaler, and R. Kimmig, *Früherkennung*. 1998, Tumorzentrum München: München.
20. Milde-Langosch Karin, R.S., Tjong-Won Park, *Natürlicher Verlauf der HPV-Infektion*. Pathologe, 1999. **20**: p. 15-24.
21. Woodman, C.B., et al., *Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study*. Lancet, 2001. **357**(9271): p. 1831-6.
22. Wright, T.C., Jr., et al., *HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer*. Jama, 2000. **283**(1): p. 81-6.
23. Bosch, F.X., et al., *Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain*. Int J Cancer, 1992. **52**(5): p. 750-8.
24. Stubenbacher, F. and T. Iftner, *Krebserkrankungen durch Papillomaviren.*: Tübingen.
25. zur Hausen, H., *Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types*. Curr Top Microbiol Immunol, 1994. **186**: p. 131-56.
26. Blanton, R.A., et al., *Epithelial cells immortalized by human papillomaviruses have premalignant characteristics in organotypic culture*. Am J Pathol, 1991. **138**(3): p. 673-85.
27. Ho, G.Y., et al., *Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women*. N Engl J Med, 1998. **338**(7): p. 423-8.
28. Ho, G.Y., R.D. Burk, and S. Klein, *Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia*. J Natl Cancer Inst, 1995. **87**: p. 1365-71.
29. Wallin, K., F. Wiklund, and T. Angstrom, *Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer*. N Engl J Med, 1999. **341**: p. 1633-8.
30. Schneider, A., et al., *Früherkennung des Zervixkarzinoms: Zytologie oder HPV-Test?* Der Gynäkologe, 2002. **35**: p. 181-192.
31. Bosch, F.X., et al., *Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group*. J Natl Cancer Inst, 1995. **87**(11): p. 796-802.
32. Peyton, C.L., et al., *Comparison of PCR- and Hybrid Capture-Based Human Papillomavirus Detection System Using Multiple Cervical Specimen Collection Strategies*. J Clin Microbiol, 1998. **38**(11): p. 3248-54.
33. Poljak, M., et al., *Comparative Evaluation of First- and Second-Generation Digene Hybrid Capture Assay for Detection of Human*

- Papillomavirus Associated with High or Intermediate Risk for Cervical Cancer.* J Clin Microbiol, 1999. **37**(3): p. 796-97.
34. Schneider, A., M. Durst, and A.M. Kaufmann, [HPV infection and cervical carcinoma--epidemiology, detection and immunology]. Zentralbl Gynakol, 2001. **123**(4): p. 179-85.
 35. Roche, *Lexikon*. 2002.
 36. Bundesvereinigung., K., *Beteiligung an den Früherkennungsuntersuchungen in der GKV seit 1972. Grunddaten zur vertragsärztlichen Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Fachbereich Bedarfsplanung und Bundesarztregister*. 1999.
 37. Kahl, H., H. Holling, and P. Kamtsiuris, *Inanspruchnahme von Früherkennungsuntersuchungen und Maßnahmen zur Gesundheitsförderung*. Gesundheitswesen, 1999. **61**: p. 163-8.
 38. Coleman, D., et al., *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme*. Eur J Cancer, 1993. **29A Suppl 4**: p. S1-38.
 39. Kinney, W., et al., *Missed opportunities for cervical cancer screening of HMO members developing invasive cervical cancer (ICC)*. Gynecol Oncol, 1998. **71**(3): p. 428-30.
 40. Sawaya, G.F. and D.A. Grimes, *New technologies in cervical cytology screening: a word of caution*. Obstet Gynecol, 1999. **94**(2): p. 307-10.
 41. Schneider, A., et al., *Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy*. Int J Cancer, 2000. **89**(6): p. 529-34.
 42. Iftner, T., S. Menton, and K.U. Petry. *HPV DNA testing significantly increases the detection rate for high-grade cervical neoplasia in a low risk screening population in Germany*. in *18th Int. Papillomavirus Conference 2000*. 2000.
 43. Stoler, M.H., *HPV for cervical cancer screening: is the era of the molecular pap smear upon us?* J Histochem Cytochem, 2001. **49**(9): p. 1197-8.
 44. Hillemanns, P., et al., *Screening for cervical neoplasia by self-assessment for human papillomavirus DNA*. Lancet, 1999. **354**(9194): p. 1970.
 45. Delgado-Rodriguez, M. and J. Llorca, *Bias*. J Epidemiol Community Health, 2004. **58**(8): p. 635-41.
 46. Begg, C.B. and R.A. Greenes, *Assessment of diagnostic tests when disease verification is subject to selection bias*. Biometrics, 1983. **39**(1): p. 207-15.
 47. Moscicki, A.B., *Comparison between methods for human papillomavirus DNA-Testing: A model for self-testing in young women*. J Infect Dis, 1993. **167**: p. 723-5.
 48. Cuzick, J., et al., *A systematic review of the role of human papilloma virus (HPV) testing within a cervical screening programme: summary and conclusions*. Br J Cancer, 2000. **83**(5): p. 561-5.

49. Cuzick, J., et al., *HPV testing in primary screening of older women*. Br J Cancer, 1999. **81**(3): p. 554-8.
50. Harper, D.M., et al., *Collection devices for human papillomavirus*. J Fam Pract, 1999. **48**(7): p. 531-5.
51. Harper, D.M., et al., *Randomized clinical trial of PCR-determined human papillomavirus detection methods: Self-sampling versus clinician-directed-Biologic concordance and women's preferences*. Am J Obstet Gynecol, 2002. **186**(3): p. 365-73.
52. Gravitt, P.E., et al., *Evaluation of self-collected cervicovaginal cell samples for human papillomavirus testing by polymerase chain reaction*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. **10**(2): p. 95-100.
53. Sellors, J.W., et al., *Comparison of self-collected vaginal, vulvar and urine samples with physician-collected cervical samples for human papillomavirus testing to detect high-grade squamous intraepithelial lesions*. Cmaj, 2000. **163**(5): p. 513-8.
54. Morrison, E.A., et al., *Self administered home cervicovaginal lavage: A model tool for the clinical-epidemiologic investigation of genital human papillomavirus infections*. Am J Obstet Gynecol, 1992. **167**(1): p. 104-7.
55. Nobbenhuis, M.A., 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**: p. 435-9.
56. Coutlee, F., C. Hankins, and N. Lapointe, *Comparison Between Vaginal Tampon and Cervicovaginal Lavage Specimen Collection for Detection of Human Papillomavirus DNA by the Polymerase Chain Reaction*. J Med Virol, 1997. **51**: p. 42-7.
57. Flores, Y., et al., *Design and methods of the evaluation of an HPV-based cervical cancer screening strategy in Mexico: The Morelos HPV Study*. Salud Publica Mex, 2002. **44**(4): p. 335-44.
58. Lorenzato, F.R., et al., *Human papillomavirus detection for cervical cancer prevention with polymerase chain reaction in self-collected samples*. Am J Obstet Gynecol, 2002. **186**(5): p. 962-8.
59. Wright, T.C., et al., *Screening for cervical cancer*. Science, 2000. **290**(5497): p. 1651.
60. Lanham, S., A. Herbert, and P. Watt, *HPV detection and measurement of HPV-16, telomerase, and survivin transcripts in colposcopy clinic patients*. J Clin Pathol, 2001. **54**(4): p. 304-8.
61. Cruickshank, M.E., et al., *Age-restricted cervical screening: HPV testing at age 50 identifies a high risk group for cervical disease*. Int J Gynecol Cancer, 2002. **12**: p. 735-40.
62. Durant, L.E. and M.P. Carey, *Self-administered questionnaires versus face-to-face interviews in assessing sexual behavior in young women*. Arch Sex Behav, 2000. **29**: p. 309-22.
63. Bosetti, C., et al., *Reliability of data on medical conditions, menstrual and reproductive history provided by hospital controls*. J Clin Epidemiol. J Clin Epidemiol, 2001. **54**: p. 902-6.

64. Brener, N.D., et al., *Reliability of the youth risk behavior survey questionnaire*. Am J Epidemiol, 1995. **141**: p. 575-80.
65. Kahn, J.A., et al., *Validity of adolescent and young adult self-report of Papanicolaou smear results*. Obstet Gynecol, 2000. **96**: p. 625-31.
66. Hornberger, L.L., et al., *Sexual histories of adolescent girls: comparison between interview and chart*. J Adolesc Health, 1995. **16**: p. 235-9.
67. Burk, R., et al., *Declining Prevalence of Cervicovaginal Human Papillomavirus Infection With Age Is Independent of Other Risk Factors*. Sex Transm Dis, 1996. **23**(4): p. 333-41.
68. Peyton, C.L., et al., *Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population*. J Infect Dis, 2001. **183**(11): p. 1554-64.
69. Forslund, O., et al., *Population-based type-specific prevalence of high-risk human papillomavirus infection in middle-aged Swedish women*. J Med Virol, 2002. **66**(4): p. 535-41.
70. Ahdieh, L., et al., *Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV- negative women*. J Infect Dis, 2001. **184**(6): p. 682-90.
71. Hankins, C., et al., *Prevalence of risk factors associated with human papillomavirus infection in women living with HIV. Canadian Women's HIV Study Group*. Cmaj, 1999. **160**(2): p. 185-91.
72. Peyton, B.M., M.R. Mormile, and J.N. Petersen, *Nitrate reduction with Halomonas campisalis. Kinetics of denitrification at pH 9 and 12.5% NaCl*. Water Res, 2001. **35**(17): p. 4237-42.
73. Figueroa, J.M., et al., *Prevalence of Human Papillomavirus Among STD Clinic Attenders in Jamaica: Association of Junger Age and Increased Sexual Activity*. Sex Transm Dis, 1995. **22**(2): p. 114-8.
74. Munoz, N., et al., *Risk Factors for HPV DNA Detection in Middle-Aged Women*. Sex Transm Dis, 1996. **23**(6): p. 504-10.
75. Sellors, J.W., et al., *Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women*. Cmaj, 2003. **168**(4): p. 421-5.
76. Krüger Kjaer, S., et al., *Human Papillomavirus Infection in Danish Female Sex Workers*. Sex Transm Dis, 2000. **27**(8): p. 438-45.
77. Schiffman, M., et al., *Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: measuring cigarette smoke constituents in the cervix*. Cancer Res, 1987. **47**(14): p. 3886-8.
78. Prokopczyk, J.E., et al., *Identification of tobacco-specific arcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers*. J Natl Cancer Inst, 1997. **89**: p. 868-73.
79. Moscicki, A.B., et al., *Riska for incident human papilloma infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females*. Jama, 2001. **285**(23): p. 2995-3002.
80. Kanetsky, P.A., et al., *Cigarette smoking and cervical dysplasia among non-Hispanic black women*. Cancer Detect Prev, 1998. **22**(2): p. 109-19.

81. Daling, J.R., et al., *The relationship of human papillomavirus-related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1996. **5**(7): p. 541-8.
82. Barton, S.E., et al., *Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change?* *Lancet*, 1988. **2**(8612): p. 652-4.
83. Dzuba, I.G., et al., *The Acceptability of Self-Collected Samples for HPV Testing vs. the Pap Test as Alternatives in Cervical Cancer Screening*. *J Womens Health Gend Based Med*, 2002. **11**(3): p. 265-74.
84. Hildesheim, A., et al., *Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women*. *J Infect Dis*, 1994. **169**(2): p. 235-40.
85. Hildesheim, A., et al., *Risk factors for rapid-onset cervical cancer*. *Am J Obstet Gynecol*, 1999. **180**(3 Pt 1): p. 571-7.
86. Sasieni, P.D., J. Cuzick, and E. Lynch-Farmery, *Estimating the efficacy of screening by auditing smear histories of women with and without cervical cancer. The National Co-ordinating Network for Cervical Screening Working Group*. *Br J Cancer*, 1996. **73**(8): p. 1001-5.
87. Agorastos, T., et al., *Human papillomavirus testing for primary screening in women at low risk of developing cervical cancer. The Greek experience*. *Gynecol Oncol*, 2005. **96**(3): p. 714-20.
88. Jenkins, D., C. Sherlaw-Johnson, and S. Gallivan, *Can papilloma virus testing be used to improve cervical cancer screening?* *Int J Cancer*, 1996. **65**(6): p. 768-73.
89. Wright, T.C., Jr., et al., *Reflex human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing in women with abnormal Papanicolaou smears*. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. **178**(5): p. 962-6.
90. Garber, A.M., *Making the most of Pap testing*. *JAMA*, 1998. **279**(3): p. 235-7.
91. Shireman, T.I., J. Tsevat, and S.J. Goldie, *Time Costs Associated With Cervical Cancer Screening*. *Intl J of Technology assessment in Health Care*, 2001. **17**(1): p. 146-52.
92. Mandelblatt, J.S., et al., *Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer*. *Jama*, 2002. **287**(18): p. 2372-81.
93. Bulkmand, N.W., et al., *POBASCAM, a population-based randomized controlled trial for implementation of high-risk HPV testing in cervical screening: design, methods and baseline data of 44,102 women*. *Int J Cancer*, 2004. **110**(1): p. 1-2.
94. Holmes, J., L. Hemmet, and S. Garfield, *The cost-effectiveness of human papillomavirus screening for cervical cancer A review of recent modelling studies*. *Eur J Health Econ.*, 2005. **29**.
95. Wiley, D.J., B.J. Monk, and K. Morgan, *Cervical Cancer Screening*. *Curr Oncol Rep*, 2004. **6**(6): p. 497-506.

96. Goldie, S.J., J.J. Kim, and T.C. Wright, *Cost-effectiveness of human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in women aged 30 years or more*. *Obstet Gynecol*, 2004. **103**(4): p. 617-8.
97. Goldie, S.J., et al., *Cost effectiveness of human papillomavirus testing to augment cervical cancer screening in women infected with the human immunodeficiency virus*. *Am J Med*, 2001. **111**(2): p. 140-9.
98. van Ballegooijen, M., et al., *Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-)effectiveness*. *Br J Cancer*, 1997. **76**(5): p. 651-7.
99. Goldie, S.J., et al., *Policy analysis of cervical cancer screening strategies in low-resource settings: clinical benefits and cost-effectiveness*. *Jama*, 2001. **285**(24): p. 3107-15.
100. Harper, D.M., E.L. Franco, and W. C., *Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial*. *The Lancet*, 2004. **364**(9447): p. 1757-65.
101. Liu, D.W., et al., *Co-vaccination with adeno-associated virus vectors encoding human papillomavirus 16 L1 proteins and adenovirus encoding murine GM-CSF can elicit strong and prolonged neutralizing antibody*. *Int J Cancer*, 2005. **113**(1): p. 93-100.
102. Koutsky, L.A., et al., *A Controlled Trial of a Human Papillomavirus Type 16 Vaccine*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(21): p. 1645-51.
103. Corona Gutierrez, C.M., et al., *Therapeutic vaccination with MVA E2 can eliminate precancerous lesions (CIN 1, CIN 2, CIN 3) associated with infection by oncogenic human papillomavirus*. *Hum Gene Ther*, 2004. **15**(5): p. 421-31.
104. Taira, A.V., *Evaluating human papillovairus vaccination programs*. *Emerg Infect Dis*, 2004. **10**(11): p. 1915-23.
105. Myers, E.R., et al., *Mathematical model for the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis*. *Am J Epidemiol*, 2000. **151**(12): p. 1158-71.
106. Cuzick, J., A. Szarewski, and H. Cubie, *Management of women who test positive for high-risk human papillomavirus: the HART study*. *Lancet*, 2003. **362**: p. 1871-6.
107. zur Hausen, H., *Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application*. *Nat Rev Cancer*, 2002. **2**(5): p. 342-50.

4. DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit wurde an der Frauenklinik Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. H. Hepp angefertigt.

Bei der Abfassung dieser Arbeit habe ich vielfache Hilfe erfahren:

Zu großem Dank verpflichtet bin ich meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Peter Hillemanns, auf dessen Vorarbeiten diese Studie aufbaut und der bei ihrer Durchführung wesentliche gedankliche und organisatorische Impulse gab.

Ein ganz besonderes Dankeschön richte ich an meinen Betreuer Herrn Dr. med. Christian Dannecker, dessen stete Präsenz und Ansprechbarkeit mir ebenso wichtig waren, wie seine kompetente und motivierende Betreuung.

Frau Marianne Fileki danke ich für die sorgfältige Arbeit im Labor.

Zu Dank verpflichtet bin ich Frau Irmgard Brake, Frau Monika Schönberger und Frau Zlata Ciliberti für die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen in den Ambulanzen der Inneren Medizin und Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Hiddemann und Herrn Prof. Dr. med. Burkhard Göke, die ihre freundliche Genehmigung hierfür erteilten.

Allen Patientinnen, die so bereitwillig an der Studie teilgenommen haben, ein großes Dankeschön.

Ich danke meinem Vater, der mich während meines Studiums und insbesondere bei der Anfertigung dieser Arbeit als guter Kamerad begleitet und in jeder Hinsicht unterstützt und gefördert hat.

5. LEBENSLAUF

Geburtsdatum / Geburtsort	21.04.1976 in Füssen
Studium	der Humanmedizin
10/98 - 09/00	Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
09/00	Ärztliche Vorprüfung
10/00 - 04/01	Università degli Studi di Bologna / Italien
seit 04/01	Ludwig-Maximilians-Universität München
04/02	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/04	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
06/05	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Berufsausbildung	
09/96 - 06/98	Bayerische Handelsbank AG, München
06/98	Abschluss als Bankkaufmann
Wehrdienst & Schule	
07/95 - 04/96	Skizug, Gebirgsstabsfernmeldelehrbattallion Murnau
07/95	Abitur am Gymnasium Icking