

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

- Direktor : Univ.-Prof. Dr. L. Kiesel -

**Prävalenz von HPV-Infektionen und deren Korrelation mit zervikalen Läsionen
bei Prostituierten sowie einem Kontrollkollektiv**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Ljubomira Papez-Rodosek

geb. Rodosek

aus

Maribor/Slowenien

2011

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. R. J. Lellé

2. Berichterstatter: Frau Privat-Dozentin Dr. med. M. Vennemann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.04.2011

Für meine Familie

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Geburtshilfe und Frauenheilkunde

Direktor : Herr Univ.-Prof. Dr. L. Kiesel

Referent: Herr Univ.-Prof. Dr. R. J. Lellé

Koreferent: Frau Privat-Dozentin Dr. med. M. Vennemann

Zusammenfassung

Prävalenz von HPV-Infektionen und deren Korrelation mit zervikalen Läsionen bei
Prostituierten sowie einem Kontrollkollektiv
Papez-Rodosek, Ljubomira

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Häufigkeit genitaler low- und high-risk-HPV-Infektionen bei 241 Prostituierten mit Hilfe des Hybrid-Capture-II-Testes bestimmt. Gleichzeitig wurden zytologische Abstriche entnommen und die Prävalenz unklarer und dysplasieverdächtiger Befunde dokumentiert. Die Ergebnisse bei Prostituierten wurden mit denen eines Normalkollektivs von 542 Frauen verglichen.

33,6 % der Prostituierten waren high-risk-HPV positiv gegenüber 17,9 % der Frauen im Kontrollkollektiv ($p < 0,01$). Außerdem wurden bei den Prostituierten signifikant häufiger unklare oder dysplasieverdächtige Abstriche festgestellt. Der Anteil der PAP-Gruppen IIID und IVA war bei Prostituierten signifikant höher: 11,2 % versus 3,1 % im Kontrollkollektiv. Die beiden Kollektive wurden in zwei Altersgruppen aufgeteilt: Frauen unter 30 Jahren sowie 30 Jahre und älter. Während bei jüngeren Prostituierten mehr als doppelt so häufig high-risk-HPV-Infektionen zu beobachten waren (45,3 % versus 20,7 %), fand sich bei älteren Frauen kein signifikanter Unterschied mehr (18,3 % versus 16,1 %).

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Prostitution einen erheblichen Risikofaktor sowohl für high-risk-HPV-Infektionen als auch für die daraus resultierenden zytologischen Auffälligkeiten darstellt, so dass ein höheres Risiko für die Entstehung zervikaler Präkanzerosen und letztlich des Zervixkarzinoms zu vermuten ist. Unklar bleibt, ob ein Teil der HPV-Infektionen bei Prostituierten welche jünger als 30 Jahre sind, nur transienter Natur ist. Auf jeden Fall sollten Prostituierte als Risikokollektiv betrachtet und noch mehr und besser aufgeklärt und informiert werden, damit sie an strukturierten Vorsorgeprogrammen teilnehmen, um die Prävention des Zervixkarzinoms zu verbessern.

Tag der mündlichen Prüfung: 11.04.2011

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	11
1.1	Humane Papillomaviren	12
1.1.1	Historische Aspekte	12
1.1.2	Gruppeneinteilung	13
1.1.3	Übertragung und Alter	14
1.1.4	Risikofaktoren	15
1.1.5	HPV-Infektion	16
1.1.6	Molekulare Pathogenese der HPV-Infektion	17
1.1.7	Typen und Subtypen	20
1.1.8	Männer und HPV	21
1.1.9	Prostitution	22
1.1.10	Diagnostik	24
1.2	Zervixkarzinom und seine Vorstufen	25
1.2.1	Kanzerogenese	25
1.2.2	Transformationszone	26
1.2.3	Schweregrad der Dysplasien	27
1.2.4	Stadien des Zervixkarzinoms	29
1.2.4.1	Frühstadien des Zervixkarzinoms	29
1.2.4.2	Fortgeschrittene Stadien des invasiven Zervixkarzinoms	30
1.2.5	Natürlicher Verlauf der HPV-Infektion	31
1.3	Fragestellung	34
1.3.1	Hypothesen	34
1.3.2	Zielsetzung	34
2	Patientenkollektiv, Material und Methoden	35
2.1	Patientenkollektiv	35

2.2	Methoden	36
2.2.1	Konventionelle Zervixzytologie mit Papanicolaou-Färbung.....	36
2.2.2	HPV-DNA-Nachweis	37
2.2.2.1	Prinzip des Hybrid-Capture-II-Tests	37
2.2.2.2	Ablauf des Hybrid-Capture-II-Testverfahrens	37
2.3	Statistische Auswertung	38
2.3.1	Datenanalyse und statistische Methoden.....	38
2.3.2	Sensivität, Spezifität, Prävalenz	39
3	Ergebnisse	39
3.1	Altersprofil beider Kollektive	39
3.2	Häufigkeiten der Zytologie-Gruppen.....	41
3.3	Unklare zytologische Abstriche (PAP IIK, PAP III).....	44
3.4	Verteilung von auffälligen Abstrichen (PAP IIID, PAP IVA)	45
3.5	HPV-Status	46
3.5.1	Low-risk-HPV (LR-HPV) positive Befunde.....	46
3.5.2	High-risk-HPV (HR-HPV) positive Befunde.....	50
3.5.3	Simultane high-risk (HR-HPV) - und low-risk (LR-HPV)-Infektion	55
3.5.4	Low-risk (LR-HPV) - und/oder high-risk (HR-HPV) - Infektion.....	56
3.6	Altersverteilung	58
4	Diskussion	62
4.1	Prävalenz von Humanen Papillomaviren (HPV)	64
4.2	Altersverteilung und Altersabhängigkeit der HPV-Infektion.....	65
4.2.1	Altersverteilung	65
4.2.2	Altersabhängigkeit.....	66
4.2.3	Altersabhängigkeit der high-risk-HPV-Infektionen bei Frauen mit unauf- fälligen zytologischen Abstrichen	67
4.3	Bedeutung der low-risk-HPV-Infektionen.....	68

4.4	Prävalenz zytologisch unklarer Befunde	69
4.5	HPV-Infektionen und zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN).....	71
4.6	Potential des HPV-Tests bei Prostituierten.....	71
4.7	Schlussfolgerung	77
5	Literaturverzeichnis.....	79
6	Anhang	89
6.1	Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms	89
6.2	Münchener Nomenklatur.....	90
6.3	Testablauf der Hybrid-Capture Methode	91
6.4	Danksagung.....	93
6.5	Lebenslauf	93

Abkürzungsverzeichnis

ATP	Adenosintriphosphat
Bp	Basenpaare
CIN	zervikale intraepitheliale Neoplasie
D	Dysplasie
DNA	Desoxiribonukleinsäure
DNAse	Desoxiribonuklease
E	early (früh)
EGF	Epidermal growth factor
FIGO	internationale Vereinigung für Gynäkologie und Geburtshilfe
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HC II	Hybrid-Capture II Test
HIV	humanes immundefizienz Virus
HPV	humanes Papillomavirus
HR	high risk
HSV	Herpes simplex Virus
K	Kontrolle
L	late (spät)
LCR	long control region, auch: NCR, URR
LR	low risk
mRNA	messenger RNA
n	Probenanzahl
NCR	noncoding region (nicht-kodierende Region), auch : LCR, URR
nm	Nanometer
ORF	open reading frame (offenes Leseraster)

PAIN	perianale intraepitheliale Neoplasie
PAP-Test	Papanicolaou-Test
PCR	polymerase chain reaction (Polymerase Kettenreaktion)
PDGF	platelet derived growth factor
PIN	intraepitheliale Neoplasie des Penis
PKV	private Krankenversicherung
RNA	Ribonukleinsäure
RNAse	Ribonuklease
RLU	relativ light units
u	units
URR	upstream regulator region, auch: LCR,NCR
μl	Mikroliter
μg	Mikrogramm
VAIN	vaginale intraepitheliale Neoplasie
VIN	intraepitheliale Neoplasie der Vulva
WHO	World health organisation

1 Einleitung

Die HPV-Infektion zählt weltweit zu den häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen. Im Laufe ihres Lebens haben sich um 70 % aller Menschen mit dem HPV infiziert. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr [Ho, 1998]. Humane Papillomaviren verursachen bei infizierten Zellen unkontrolliertes, tumorartiges Wachstum und können zu einer Vielzahl von verschiedenen Krankheitsbildern führen, wie z. B.:

- benigne Haut- und Schleimhautwarzen
- benigne Tumoren des Kopf- und Halsbereichs (z. B. orale Papillome)
- androgenitale Läsionen (Condylomata acuminata, CIN, VAIN, VIN, PAIN, PIN)
- maligne Tumoren wie z. B. das Zervixkarzinom als das häufigste HPV assoziierte genitale Malignom. Vermutlich ist auch ein Teil der Scheiden-, Penis- und Analkarzinome mit einer HPV-Infektion assoziiert.

Menschliche Papillomaviren sind unbehüllte, ekoaedrische Viruspartikel (Virionen), die ein 7.904 Bp-langes, doppelsträngiges, zirkuläres DNA-Molekül enthalten, sie gehören zu den Papovaviren.

Nach erfolgter Infektion von Epithelzellen der Haut oder verschiedener Schleimhäute kann die virale DNA in der gesamten Epithelschicht nachgewiesen werden. Intakte HPV-Virionen finden sich aber nur in der obersten Epithelschicht.

In Zervixkarzinomen liegt die virale DNA im Gegensatz zu prämaligen Läsionen häufig im Wirtsgenom integriert vor. Die sogenannten high-risk- bzw. low-risk-Papillomavirus-Typen verursachen mehr als 99 % der Zervixkarzinome und mehr als 90 % der Fälle von Condylomata acuminata. In Deutschland werden um 7.000 Fälle von

Gebärmutterhalskrebs pro Jahr dokumentiert, die Inzidenz der häufig therapieresistenten *Condylomata acuminata* wird auf jährlich 40.000 bis 50.000 Fälle geschätzt [Gross, 2006].

1.1 Humane Papillomaviren

1.1.1 Historische Aspekte

Die infektiöse Genese von Hautwarzen wurde schon Ende des 19. Jahrhunderts entdeckt.

Dies bestätigte der Italiener G. Ciuffo 1907 durch einen Selbstversuch, indem er durch Übertragung von extrahiertem Hautwarzenmaterial an sich selbst ein Warzenwachstum beobachten konnte.

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde ein aus einem Papillom eines Wildkaninchens gewonnenes Agens durch Injektion in die Haut eines Hauskaninchens übertragen und führte dort ebenfalls zur Entstehung von Papillomen [Shope, 1933].

1935 wurde festgestellt, dass Papillome, durch das HPV hervorgerufen, das Potential besitzen, in maligne Prozesse überzugehen [Rous und Beard, 1935]. Die Versuche zur Virusvermehrung in der Kultur blieben jedoch erfolglos.

1949 konnten erstmals Papillomaviruspartikel aus Hautwarzen unter dem Elektronenmikroskop beobachtet werden. Die genetische Struktur der Papillomaviren wurde 1963 von Crawford und Crawford entschlüsselt.

Fast eine Dekade später, im Jahr 1972, wird erstmals ein möglicher Zusammenhang zwischen Papillomavireninfektion und Tumorgenese thematisiert [Jablonska, 1972].

Die ersten Berichte über eine mögliche Bedeutung von humanen Papillomaviren bei der Entstehung des Zervixkarzinoms erschienen in den Jahren 1974 und 1976 [zur Hausen, 1974; zur Hausen, 1976; zur Hausen, 1977].

In den 1980-er Jahren gelang die Isolation von neuen HPV-Typen von Genitalwarzen (HPV 6 und 11) und Zervixkarzinomen (HPV 16 und 18) [Boshart et al., 1984; Dürst et al., 1983; Gissmann und zur Hausen, 1980; Gissmann et al., 1982].

Für seine Grundlagenforschung erhielt Harald zur Hausen 2008 den Medizin-Nobelpreis.

Das onkogene Potential von HPV bei der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs ist heute eingehend erforscht. Die WHO hat die Genotypen HPV- 16, -18 sowie -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59 und -66 offiziell als krebserregend klassifiziert [Cogliano et al., 2005]. Ferner wurden die cutanen Betatypen HPV -5 und -8 als potentiell krebserregend eingestuft.

Auf der Grundlage dieser Forschungsergebnisse werden heute Impfstoffe gegen die dritthäufigste Krebserkrankung bei Frauen entwickelt.

Mitte 2006 erfolgte dann die erste Zulassung einer HPV Vakzine (Gardasil®) in Mexico, in den USA und in Australien. Die Zulassung in Europa erfolgte Ende 2006. Der präventive Impfstoff gegen ein Zervixkarzinom besteht aus DNA-freien und damit nicht infektiösen Viruspartikeln (Virus-like-particles, VLPs). Gardasil® besteht einerseits aus VLPs von HPV 16 und 18, enthält zusätzlich aber noch VLPs von HPV 6 und 11, die für die Entstehung von mehr als 90 % aller Condylomata verantwortlich sind. Das Präparat Cervarix® wurde etwas später zugelassen und enthält HPV-16- und HPV-18-VLPs.

Zur Therapie bereits bestehender Läsionen ist bislang noch kein Impfstoff verfügbar. Therapeutische Impfstoffe, die das Immunsystem zur Abstoßung HPV-positiver Zellen anregen sollen, befinden sich zurzeit in einer frühen Phase der klinischen Erprobung.

1.1.2 Gruppeneinteilung

Bis heute sind mehr als 100 verschiedene HPV-Typen bekannt. Etwa 40 davon infizieren fast ausschließlich Haut und Schleimhaut des Uro-Anogenitaltraktes.

Die Einteilung der genitalen HPV-Typen erfolgt aufgrund des Risikotyps, einige wenige Erreger treten extrem gehäuft im Zusammenhang mit Karzinomen auf.

Die Typen sind [Meyer, 2003; Munoz, 2003]:

1. Low-risk-Viren. Zu dieser Gruppe werden HPV 6 und 11 gezählt, weil sie als Hauptverursacher von Warzen im Genitalbereich (Condylomata acuminata) keine lebensgefährlichen Erreger sind. Weitere low-risk-Typen sind 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 und CP 6108.

2. High-risk-Viren. Zur zweiten Gruppe gehören vor allem HPV 16, 18, 31 und 33, aber auch 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 und 82. Die Hochrisikotypen sind bei über 99,7 % aller Fälle von Zervixkarzinomen identifiziert worden. Die Mehrheit der Zervixkarzinome (ca. 70 %) wiederum wird durch die Hochrisikotypen 16 und 18 hervorgerufen, gefolgt von den Genotypen 31 und 33.
 Auch einige Krebserkrankungen im Bereich des Afters sowie des Mundes gelten als HPV assoziiert. Die Niedrigrisikotypen sind fast nie direkt an der Entwicklung eines Zervixkarzinoms beteiligt. Bei Infektion mit mehr als einem HPV-Genotyp können sie aber auch in Zervixkarzinomen nachgewiesen werden, dann jedoch zusammen mit einem klinisch relevanten Hochrisikotyp.

3. Möglicherweise high-risk-Viren. Hierzu werden HPV 5, 8, 26 und 53 gezählt.

4. Viren ohne eindeutige Risikoordnung (HPV Genotypes of undetermined risk).

Die WHO hat 2005 die Genotypen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 66 offiziell als krebserregend eingestuft [Cogliano et al., 2005].

1.1.3 Übertragung und Alter

Die Übertragung genitaler HPV-Typen erfolgt primär durch ungeschützten Geschlechtsverkehr, es ist aber auch eine perinatale, orale oder digitale Übertragung und Autoinokulation möglich. Kondome schützen, wenn sie Kontakt mit erregershaltigen Körperflüssigkeiten oder krankheitsbedingten Haut- und Schleimhautveränderungen

unterbinden. Jedoch ist auch Geschlechtsverkehr mit Kondomen nicht zwingend sicher. Seltener kann die Übertragung auch über gemeinsam benutzte Zahnbürsten, Trinkbecher oder Handtücher erfolgen.

Oft bleibt die Ansteckung unbemerkt. Die meisten HPV-Infektionen, auch solche durch sogenannte Hochrisiko-HPV-Typen, führen nicht zwingend zu einem Karzinom. Dazu scheinen persistierende Infektionen mit HPV-Hochrisikotypen notwendig zu sein. Weltweit sind mindestens 70 % der Zervixkarzinome auf Infektionen mit HPV 16 und HPV 18 zurückzuführen [Smith, 2007].

Bei den Spontanverläufen der zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN) zeigen die HPV 16 bzw. HPV 18 assoziierten Läsionen besonders bei wiederholtem Virus-DNA-Nachweis dieses Typus eine hohe Persistenzrate verglichen mit HPV 16 bzw. HPV 18 negativem CIN.

Nach lokaler Therapie mit Laser oder Konisation einer HPV 16/18 assoziierten CIN muss in 30 % aller Fälle mit einer Viruspersistenz gerechnet werden. Die CIN-Rezidive treten signifikant häufiger auf [Göppinger, 1990].

Der häufigste genitale HPV-Infektionsort ist die Zervix uteri aufgrund einer erhöhten Empfindlichkeit der Zellen der Transformationszone. Der Gipfel der zervikalen HPV-Praevalenz liegt zwischen dem 20. und 24. Lebensjahr. Die Anzahl der Infektionen sinkt mit dem Alter (abnehmende Exposition, Erwerb von Immunität, hormonelle Veränderungen) [Melkert, 1993].

7.000 Frauen erkranken jährlich an Gebärmutterhalskrebs in Deutschland.

Bei 99,7 % aller invasiven Zervixkarzinome kann die HR (high risk)- HPV-DNA nachgewiesen werden [Walboomers, 1999]. Diese Tatsache unterstreicht die Bedeutung der HPV-Infektion bei diesem Karzinom, welches weltweit die zweihäufigste Krebstodesursache bei Frauen ist.

1.1.4 Risikofaktoren

HPV sind eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung für die Karzinogenese. Zu den wichtigsten Cofaktoren gehören beeinträchtigte zelluläre Immunität

(Immunsuppression, HIV-Infektionen), sexuelle Aktivität und genetische Faktoren [Shin, 2003; Tideman, 2003].

Als Risikofaktoren gelten früher erster Sexualverkehr, langjährige hormonelle Anti-konzeption, Nikotin [Plummer, 2003], hohe Anzahl der Schwangerschaften, vaginale Infektionen und Ernährungsfaktoren (Mangel an Antioxidantien und Folsäure). Eine verminderte Immunkompetenz ist Voraussetzung für eine prolongierte HPV-Infektion und erlaubt dem HPV sein onkogenes Potential zu entfalten. Die in prämaligen Vorstufen meist episomal vorliegende HPV-DNA kann bei prolongierter Infektion in das Wirtzellgenom integriert werden, dabei werden zelluläre Tumorsuppressorgene inhibiert und es folgt ein unkontrolliertes Zellwachstum [Labeit, 1995]. Dies ist vor allem der Fall, wenn beide Allele eines Supressorgens betroffen sind.

Die Inaktivierung viraler Kontrollelemente im Wirtsgenom kann eine Überexpression viraler Gene E6 und E7 zur Folge haben, die eine Rolle bei der Tumorumitiation und bei der Aufrechterhaltung des tumorigen Phänotyps spielen. Da die Inaktivierung beider Wachstumskontrollallele voneinander unabhängige Ereignisse sind, kommt es in Abhängigkeit von der Gesamtzahl der HPV infizierten Zellen nach einer langen Latenzzeit nur bei einem kleinen Teil der Infizierten zur Entstehung einer HPV induzierten Neoplasie, wenn diese entarteten Zellen nicht vorher durch ein intaktes Immunsystem lysiert werden. Weniger als 5 % der Infizierten entwickeln ein HPV-assoziiertes Karzinom [zur Hausen, 1991].

Bei Frauen unter 30 Jahren liegt die Infektionsrate bei bis zu 25 %. Bei über 30 Jährigen beträgt sie immer noch 8 %.

Nach einer Infektion können Papillomaviren oft jahrelang inaktiv bleiben. Häufig heilt die HPV-Infektion innerhalb von Monaten bis hin zu 1 ½ Jahren ab (sogenannte Clearance oder natürlicher Verlauf der HPV-Infektion).

1.1.5 HPV-Infektion

Papillomaviren infizieren zunächst die Basalzellen des Epithels. Viruspartikel dringen durch Verletzungen der Oberhaut in tiefere Zellschichten und werden über die Bindung

an Zelloberflächenrezeptoren in die Basalzellen eingeschleust. Es folgt die Freisetzung viraler Nukleinsäuren im Zellkern. Die virale DNA verbleibt in geringer Kopienzahl in den basalen Epithelzellen (lat. Stratum basale) bis zur weiteren Differenzierung [Skiadopulos und McBride, 1998; Lowy, 2006].

Das virale Genom wird nach der Replikation bei der Teilung einer Basalzelle an die entstehenden Tochterzellen gleichmäßig verteilt. Eine Tochterzelle beginnt dann in den höher gelegenen Epithelschichten zu differenzieren, während die andere Tochterzelle in undifferenziertem Zustand in der Basalzellschicht verbleibt.

In der Stachelzellschicht (lat. Stratum spinosum) und Körnerschicht (lat. Stratum granulosum) erhöht sich die Transkription der viruseigenen Proteine, das Virusgenom wird repliziert.

In den äußeren Hornzellen (lat. Stratum corneum) der Haut oder Schleimhaut werden schließlich vollständige Viruspartikel aus Genom und Capsidprotein zusammengefügt und an der Oberfläche freigegeben [Bryan and Brown, 2001; Doorbar, 2005].

1.1.6 Molekulare Pathogenese der HPV-Infektion

Humane Papillomaviren gehören zu der Familie der Papovaviren (Papovaviridae).

Papovaviren sind wirtsspezifisch und werden unterteilt in Human-, Rinder-, Kaninchen- usw. Papillomaviren.

Diese Viren infizieren ausschließlich Epithelzellen, deren Infektion speziesspezifisch erfolgt:

- Dermale/ cutane Typen: HPV-Typen 1, 2 und 4 infizieren vor allem das verhornende Plattenepithel. Klinisch werden dabei Dornwarzen (Myrmecia), gewöhnliche Warzen (Verrucae vulgares), Plantarzysten sowie plane Warzen unterschieden.

- Mucosale Typen: HPV-Typ 6, 16 und 18 infizieren insbesondere die nicht verhornenden Epithelien der Schleimhäute, bevorzugt im Genitaltrakt. Man unterscheidet Papillome der Mundschleimhaut, Morbus Heck, Larynxpapillome, Condylomata acuminata sowie bowenoide Papulose und zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) [Schneider und Gissmann, 2002].

Die Partikel der HPV sind kleine Capside ohne umgebende Membranhülle. Mit 45 bis 55 nm Durchmesser gehören sie zu den kleinen DNA-Viren. Die Capside bestehen aus nur zwei Proteinen L1 und L2, in einem molaren Verhältnis von etwa 100:3.

Das virale Genom ist im Inneren der Capside untergebracht, besteht aus einer zirkulären, doppelsträngigen DNA und umfasst 7.904 Basenpaare. Das zirkuläre Genom wird in „frühe“ („early“/E) und „späte“ („late“/L) Gene bzw. sog. Leseraster („open reading frames“/ORF-s) unterteilt. Die Bezeichnungen resultieren aus dem Replikationszeitpunkt im Zellzyklus. Die meist 7-8 „frühen“ Gene kodieren vor allem die für die Virustranskription, Replikation und Transformation notwendigen Proteine, während auf den Genen der späten Region (Strukturproteine L1 und L2) die Informationen für die sog. Capsidproteine liegen.

Die frühen Gene kodieren Proteine, die für die Regulation der Vermehrung der viralen DNA und der Produktion von Viruspartikeln verantwortlich sind.

Das Papillomavirus-E1-Protein weist ATPase- und Helicase Aktivität auf und unterstützt damit die Virusreplikation.

Das Papillomavirus E2-Protein erhöht die Bindung von E1 zum viralen Replikationsursprung deutlich. Die Anwesenheit von E1 und E2 ist notwendig, um die virale DNA-Replikation zu ermöglichen. E2 spielt neben der Replikation auch eine Rolle in der Transkription der viralen Gene. Das E4-Protein dürfte annahmeweise eine Rolle bei der Verpackung der viralen DNA zu spielen.

Das E5-Protein bildet Komplexe mit PDGF und EGF, um diese dann zu aktivieren. Mit Wahrscheinlichkeit ist davon auszugehen, dass es eine Beziehung des E5-Proteins zum E7-Protein gibt, welche gemeinsam maligne Zelltransformationen unterstützen.

Die Regulationselemente der viralen Proteine befinden sich auf einer nicht-kodierenden Region (engl. non coding Region, abgekürzt NCR), auch long-control-Region (engl. LCR) genannt [Tyring, 2000; Howley et al., 1990].

Das Hauptcapsidprotein L1 wird wesentlich stärker produziert als das L2-Protein [Howley et al., 1990]. Die nicht kodierende Region (engl. auch up-stream-regulator-region, Abkürzung URR) kodiert nicht für Proteine, sondern enthält Elemente, die in die DNA-Replikation und Transkription eingebunden sind [Tyring, 2000; Rübber, 1997].

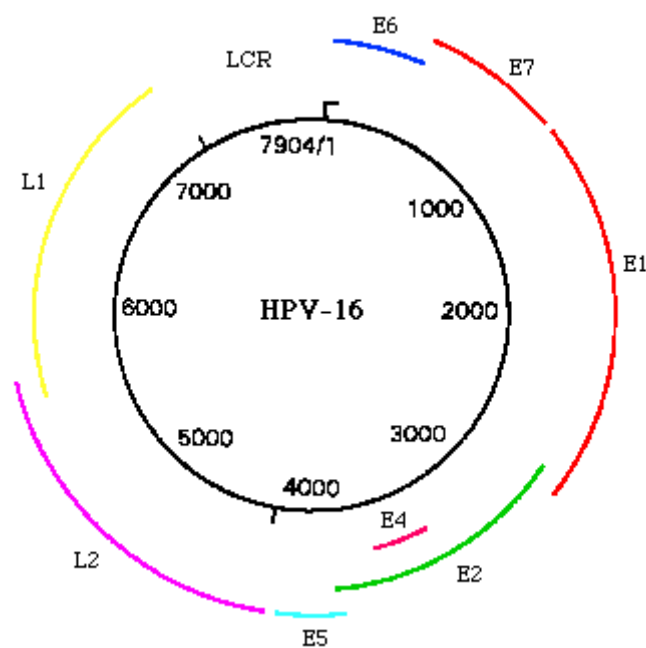


Abb.1: Genom von HPV 16 in ringförmiger Darstellung [Hillemanns, 2007]

In den 1980er Jahren wurde ermittelt, dass sich high-risk- und low-risk-Typen funktionell in ihrer Fähigkeit zur Imortalisierung von Zellen unterscheiden.

High-risk-HPV wie HPV-16 und HPV-18 sind in der Lage humane Zellen in vitro zu immortalisieren [Durst et al., 1987; Kaur und McDougall, 1988; McDougall, 1994], für die low-risk-Typen konnte dieses bislang nicht gezeigt werden.

Das onkogene Potential der HPV-high-risk-Typen ist eng assoziiert mit den E6- und E7- Proteinen. Differenzierte Keratinozyten sind nicht mehr teilungsfähig und können daher keine DNA replizieren. E6 und E7 ermöglichen den Papillomaviren, zelluläre

Proteine für die Replikation der viralen DNA zu verwenden, indem sie spezifische zelluläre Proteine binden und funktionell verändern [Werness, 1990].

Durch die Aktivität des Virusproteins E6 der alpha-Papillomaviren wird der Tumorsuppressor P53 dem ubiquitinabhängigen, proteasomalen Abbau zugeführt [Huibregtse et al., 1991; Scheffner et al., 1990]. P 53 bewirkt den programmierten Zelltod (Apoptose) sowie einen Zellzyklusarrest in der späten G1-Phase. Die Bindung von E6 führt zur Proteolyse von P53. Dieser Vorgang führt bei der infizierten Zelle zu einer erhöhten Apoptoseresistenz, die Akkumulation genetischer Mutation wird begünstigt.

Das nukleär lokalisierte E7-Protein bindet den Tumorsuppressor Rb (Retinoblastoma-Protein) und dessen verwandte Proteine p107 und p130 [zur Hausen, 1994]. Dadurch wird die Inhibition des Transkriptionsfaktors E2F aufgehoben, es kommt zur unkontrollierten Transkription von zellzyklusabhängigen Genen, die Zellproliferation wird stimuliert [Dyson et al., 1989; Massimi und Banks, 2000].

1.1.7 Typen und Subtypen

Die Gruppierungen der taxonomischen Kategorie „Gattung“ werden mit griechischen Buchstaben versehen, α -, δ - und γ -Papillomaviren, die jeweils bei Primaten, Huftieren bzw. Raubtieren vorkommen [de Villiers et al., 2004]. Die meisten HPV finden sich in zwei großen, jedoch miteinander nicht verwandten Gruppen, nämlich α - und β -Papillomaviren. Daneben gibt es noch kleinere Gruppierungen, die aber noch unzureichend erforscht sind.

Zurzeit sind über 80 verschiedene Genotypen von HPV kloniert und sequenziert sowie zahlreiche HPV-DNA-Fragmente, die wahrscheinlich als neue HPV-Typen eingeteilt werden [Iftner und Holz, 2002].

E6, E7 und L1 weisen geringe Sequenzunterschiede zwischen den verschiedenen HPV-Typen auf und werden als „konserviert“ bezeichnet. Die Sequenzfolge dieser Gene wird zur Beschreibung neuer Virustypen herangezogen. Die Definition der HPV-Typen wurde 1991 auf dem Papillomavirus-Workshop in Seattle entsprechend dem erweiterten

molekularbiologischen Wissen verändert. So wurde beschlossen, in Folge nur noch definierte Abschnitte des Papillomavirusgenoms zu vergleichen.

Seit 1991 gilt dann als standardisiertes methodischen Vorgehen, von einem neuen Typ erst dann zu sprechen, wenn der untersuchte Virus verglichen mit den bekannten Typen über weniger als 90 % Sequenzhomologien in den offenen Leserastern (engl. open-reading-frame, Abkürzung ORF) E6, E7 und L1 verfügt. Ist der Unterschied kleiner als 10 %, so handelt es sich definitionsgemäß bei dem Virus um einen Subtypen.

Bei HPV-Varianten unterscheidet sich die DNA-Basensequenz um weniger als 2 % [Chan et al., 1995; Grußendorf-Conen und Schwarz, 1995; Tyring, 2000; Wieland und Pfister, 1996].

1.1.8 Männer und HPV

Etwa 64 bis 70 % der männlichen Beziehungspartner von Frauen, die unter einer zervikalen HPV-Erkrankung leiden, weisen ihrerseits HPV assoziierte Läsionen am Penis auf. Auch bei Männern kann HPV in der Haut des Penis oft lange unerkannt bleiben. In seltenen Fällen können bösartige Veränderungen, auch Karzinome am Penis auftreten.

Als Risikofaktoren für das Auftreten des Peniskarzinoms gelten neben der Infektion mit dem HPV und Zytomegalievirus bei nicht beschnittenen Männern retiniertes Smegma und chronische Ballanitiden. Die Zirkumzision des Mannes wurde als protektiver Faktor identifiziert. Castellsague fand in einer großen multinationalen Studie eine HPV-Prävalenz von 20 % bei nicht beschnittenen Männern, im Vergleich dazu waren die Männer mit Zirkumzision nur in 5,5 % der Fälle infiziert [Castellsague, 2002].

Es gibt bezüglich der HPV-Infektionsrate bei Männern keine groß angelegten Studien. Hippelainen et al. fanden bei den finnischen Soldaten ohne makroskopische Auffälligkeiten im Penisbereich eine HPV-Prävalenz von 7,1 %, Kataoka et al. konnten in ihrer Studie HPV-DNA in 12 % der Fälle nachweisen [Hippelainen, 1993; Kataoka, 1991]. Für die Verbreitung des Virus kommt erschwerend hinzu, dass Männer sich der Infektion mit dem Virus oft nicht bewusst sind, respektive diese nicht bemerken; dennoch sind sie Überträger. In der therapeutischen Behandlung der Erkrankung sollte

der Partner einer Patientin mit HPV-Infektion in jedem Falle mit einbezogen werden, d.h. klinisch untersucht und bei HPV assoziierten Läsionen entsprechend behandelt werden. Die konsequente Verwendung von Kondomen vermindert das Übertragungsrisiko einer zervikalen und vulvovaginalen Infektion zwischen Mann und Frau, verhindert aber nicht sicher die Infektionsübertragung [Winer, 2006; Baltazar Reyes, 2005].

1.1.9 Prostitution

Die Prostitution wird auch „das älteste Gewerbe der Welt“ genannt. Aus dem Zweistromland, Vorderer Orient, sind seit ca. 2300 v. Chr. Zeugnisse der Tempelprostitution bekannt. Mit der Durchsetzung des christlichen Ideals der Keuschheit in der Gesellschaft wurde die Prostitution als Sünde angesehen, bestand aber weiterhin. Im Mittelalter führten die Moralvorstellungen des Klerus zur Ächtung und Ausgrenzung der Prostituierten.

Im Jahre 1927 wurde in Deutschland das „Gesetz zu Bekämpfung von Geschlechtskrankheiten“ verabschiedet. Unter anderem wurden die Zwangsbehandlung von Geschlechtskranken, das Behandlungsmonopol durch Ärzte und der Verkauf von Kondomen als Schutzmaßnahme eingeführt. In der Fassung vom 23.07.1953 bestand dieses Gesetz bis Ende des Jahres 2000. Der Gesetzgeber bezog sich nur auf die vier klassischen Geschlechtskrankheiten Syphilis, Gonorrhoe, Ulcus molle und Lymphogranulomatosis inguinalis, Geschlechtskranke wurden stark reglementiert und kontrolliert. Der zusätzliche freiwillige anonyme Test auf HIV Antikörper aus dem Serum ist seit 1985 möglich. Als Nachweis für die Untersuchung wurde der sog. „Bockschein“ ausgestellt, dieser wurde Bordellbesitzern auf Verlangen vorgezeigt. In den letzten Jahren kam es zur Anerkennung der Prostitution als Beruf. Zuletzt führte die Einführung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) im Jahr 2001 zu dem Entfallen der Routineuntersuchungen [Sauerteig, 2002]. Die Prostituierten müssen seit dem nicht mehr zwangsmäßig in der zentralen Beratungsstelle des Gesundheitsamtes oder bei einem niedergelassenen Arzt vorsprechen, um einen Abstrich machen zu lassen. Mit Inkrafttreten des IfSG haben die Prostituierten einen Anspruch auf anonyme Beratung und Untersuchung.

Prostituierte entstammen meist einem niedrigen sozialen Milieu, es bestehen häufig soziale Probleme wie Drogen- und/oder Alkoholabhängigkeit, fehlende Krankenversicherung, schlechte Schulbildung und Sprachbarriere. Für diese Randgruppe ist eine frühe Sexarche und hohe Kohabitationsfrequenz typisch.

Durch die regelmäßigen Tests wie sie in Hamburg bis Anfang 1987 durchgeführt wurden, könnten vorwiegend nur „professionelle Prostituierte“ erfasst werden. Diese berufsmäßigen Prostituierten sind aber mit Blick auf die Problematik wahrscheinlich weit weniger als Risikogruppe zu betrachten, da sie ohnehin ein starkes Eigeninteresse haben, sich die Gesundheit zu erhalten und damit auch in Folge die Gesundheit ihrer Kunden. Professionelle Prostituierte nutzen nach wie vor regelmäßig die freiwilligen Beratungs-, Diagnostik- und Therapieangebote der Beratungszentren, Gesundheitsämter wie auch der niedergelassenen Ärzte verschiedener Fachrichtungen, was eine kontinuierliche Kontrolle obiger Infektionsgefahr bedeutet.

Eine hohe Durchseuchung mit sexuell übertragbaren Krankheiten weisen hingegen eher die Beschaffungsprostituierten auf. Zu dieser Gruppe gehören die Rauschgiftsüchtigen, die sich zur Finanzierung des Drogenabusus prostituieren, aber häufig einen Arztbesuch meiden.

Auch die minderjährigen Prostituierten auf dem sogenannten „Babystrich“ werden über die Beratungsstellen der Gesundheitsämter kaum erreicht.

Die Öffnung der Grenzen nach Osten in den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts bewirkte große Veränderungen im Arbeitsbereich Prostitution in Deutschland. Haben bis dahin vornehmlich deutsche Prostituierte in Bordellen, Bars oder auf dem Straßenstrich gearbeitet, verlagerte sich die Prostitution seither zunehmend in den privaten Appartementbereich. In diesem Arbeitsfeld arbeiten insbesondere Prostituierte mit Migrationshintergrund, die häufig räumlich und kommunikativ stark isoliert sind und oft über keine langfristige Aufenthaltsgenehmigung und gültige Krankenversicherung verfügen. Um dem bereits erwähnten Konfliktfeld mangelnder Arztbesuche dieses Personenkreises und damit den Folgen fehlender gesundheitlicher Vorsorge entgegenzuwirken, wird von den Gesundheitsämtern zunehmend aufsuchende Sozialarbeit betrieben. Im Zentrum der aufsuchenden Sozialarbeit in diesem Bereich stehen Besuche in den Appartements mit Beratungen im Hinblick auf die sexuell

übertragbaren Krankheiten, Schwangerschaftsverhütung und soziale Fragen. Die Kontaktwege werden über Adressenfindung aus Internet oder Tagespresse ermittelt. Ziel der Arbeit ist die Anbindung der Prostituierten an die Beratungsstelle, die Möglichkeiten zur ausführlichen Diagnostik bezüglich sexuell übertragbarer Krankheiten wahrzunehmen.

1.1.10 Diagnostik

HPV-Nachweis ist indiziert bei:

1. Frauen ab dem 30. Lebensjahr im Rahmen des Krebsfrüherkennungsreenings zusätzlich zur Zytologie.
2. Patientinnen mit unklaren zytologischen Befunden zur Triage (bei 5-20 % aller Frauen mit zytologischer Diagnose PAP Gruppe II K und III kann histologisch eine CIN II oder CIN III nachgewiesen werden, der Wert des HPV-Nachweises für die Triage von Frauen mit PAP Klasse II K, III auf CIN II/III scheint in allen bisherigen Studien einer Wiederholung der zytologischen Untersuchung überlegen) [Wright, 2002; Solomon, 2001].
3. Patientinnen mit leicht- und mittelgradigen Präkanzerosen zur Vorhersage von Regression, Persistenz oder Progression (PAP Gruppe III D).
4. Patientinnen nach Behandlung von CIN (Dysplasien) und Zervixkarzinomen.

In Zellkulturen lässt sich HPV nicht anzüchten. Die etablierte Methode für den Virusnachweis in der Routine ist die Hybridisierung der viralen Nukleinsäuren mittels:

1. Hybrid Capture HPV DNA- Test II (HC II).
2. Polymerasekettenreaktion (PCR).

Mit dem Hybrid Capture II-Test werden 1 pg HPV-DNA pro ml nachgewiesen. Vorteile des Hybrid Capture II-Tests sind die relativ einfache Handhabung und die gute Reproduzierbarkeit von Ergebnissen, die diesen Test zu dem am besten standardisierten HPV-Nachweisverfahren machen. Eine Identifikation des exakten HPV-Typs ist hier nicht möglich, sondern es werden „low-risk“ (6, 11, 42, 43, 44) und „high-risk“ (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) HPV-Genotypgruppen nachgewiesen.

Bei der PCR erfolgt zunächst eine Amplifikation der Virus-DNA. In entsprechend spezialisierten Laboratorien lässt sich dadurch eine Sensitivität erreichen, die den Hybrid Capture II-Test übertrifft. Für zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen ist der HPV-DNA-Nachweis mittels PCR in einer darauf spezialisierten Einrichtung Methode der Wahl, die Befundabweichungen zwischen verschiedenen Laboratorien sind jedoch teils erheblich.

Beide Methoden sind valide, andere Methoden nur von eingeschränkter Wertigkeit. Die Übereinstimmungsrate zwischen Hybrid Capture II und PCR-Verfahren liegt zwischen 80 bis 90 % [Yamazaki, 2001].

Als Indikationen zur HPV-Testung erkennen die gesetzliche Krankenversicherung und die private Krankversicherung folgende Indikationen an:

1. PAP II K, PAP III und PAP IIID,
2. Zustand nach CIN,
3. kolposkopische Auffälligkeit, nicht einstellbare Portio oder nicht sondierbarer Zervikalkanal.

Die gesetzlichen Krankenkassen übernehmen bisher nicht die Kosten für die Screeninguntersuchung auf HPV, jedoch wird der HPV-Test als individuelle Gesundheitsleistung angeboten.

1.2 Zervixkarzinom und seine Vorstufen

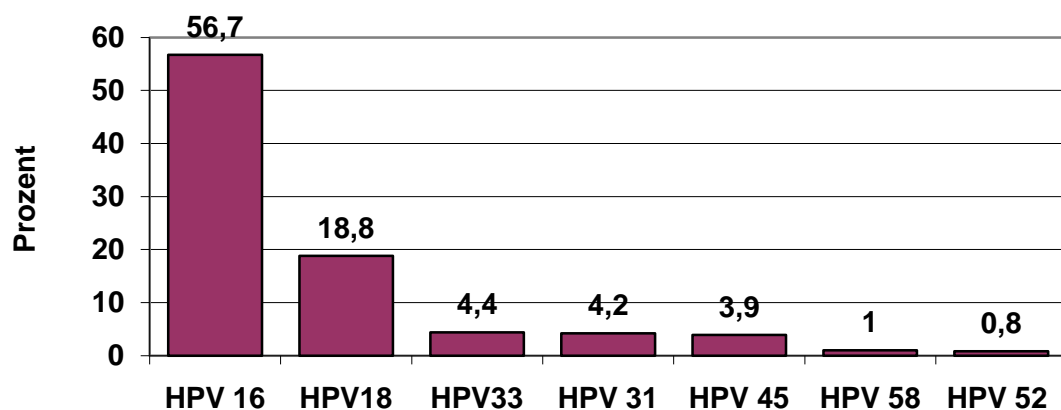
1.2.1 Kanzerogenese

In Deutschland erkranken derzeit jährlich ca. 6.500 Frauen an Gebärmutterhalskrebs. Die Erkrankungshäufigkeit variiert stark mit dem Alter. Ein erster Gipfel ist zwischen dem 35. und 55. Lebensjahr zu beobachten, ein zweiter Gipfel etwa ab dem 60. Lebensjahr.

Als begünstigende Faktoren gelten frühe Sexarche, die Zahl der Geschlechtspartner [Schiffman, 1995], ungenügende Genitalhygiene, hohe Geburtenzahl, eine erste

Schwangerschaft in sehr jungem Alter, Immunsuppression, Vitaminmangel, Einnahme von oralen Kontrazeptiva und Nikotinabusus. Eine HIV-Infektion ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms assoziiert [Sun, 1997], das gleiche gilt für die HPV-Infektion [zur Hausen, 1991; Franceschi, 2003].

Neben diesen exogenen Faktoren spielt die Infektion mit dem HPV eine entscheidende Rolle [Schiffman, 1993]. In Zervixkarzinomen wurden HPV 16 (56,7 %), HPV 18 (18,8 %) und HPV 31, 33, 45, 58 und 52 nachgewiesen [Clifford et al., 2003].



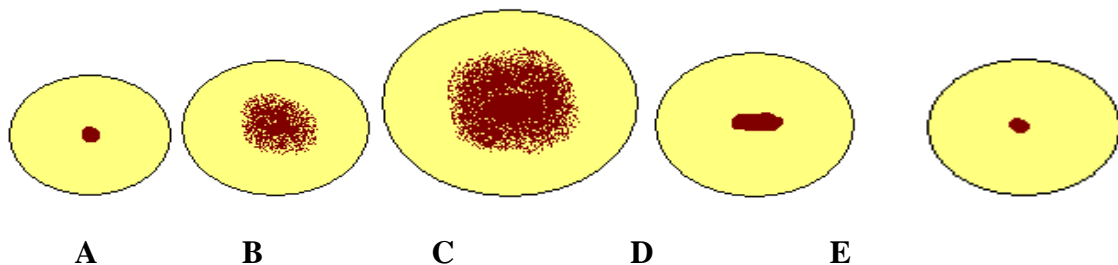
**Die Häufigkeit von high-risk-HPV Typen in Gebärmutterhalskrebs in Europa;
[nach Clifford et al., 2003]**

1.2.2 Transformationszone

Die Präneoplasien der Zervix entstehen typischerweise im Bereich der Transformationszone. Die Ektozervix ist von einem nicht verhornenden Plattenepithel bedeckt, die Endozervix von einem einschichtigen Zylinderepithel. Die Grenze zwischen beiden Epithelien wird als Umwandlungs- bzw. Transformationszone bezeichnet. Dort finden sich als Zeichen der erhöhten zellulären Aktivität vermehrt Mitosen und verschiedene Zellreifungs- und Zelldifferenzierungsprozesse. Bei jungen Frauen ist die Grenze zwischen dem Platten- und Zylinderepithel physiologischerweise

an der Portiooberfläche zu finden, bei älteren und alten Frauen ist die Transformationszone aber überwiegend endozervikal lokalisiert.

Die Transformationszone ist gegenüber kanzerogenen Einflüssen weniger widerstandsfähig. Es wird beobachtet, dass der überwiegende Teil der Vor- und Frühstadien des Zervixkarzinoms in diesem Bereich lokalisiert ist.



**Lokalisation der Zylinder-Plattenepithelgrenze in Abhängigkeit vom Lebensalter:
(A) Kindheit, (B) Pubertät, (C) Geschlechtsreife, (D) Postmenopause, (E) Senium
[modifiziert nach Jacues, 1993]**

1.2.3 Schweregrad der Dysplasien

Das Zervixkarzinom entsteht aus einer Präkanzerose - der zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN).

Die CIN zeigt in der Regel keine Symptome, die Entdeckung erfolgt meistens zufällig während einer gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung. Bei 10-15 % der Patientinnen sind Kontaktblutungen möglich, beim Übergang der CIN in das fortgeschrittene Karzinom gilt die abnorme Blutung als wichtigstes Symptom.

Es wird zwischen der leichten (CIN I), der mäßigen (CIN II) und der schweren Dysplasie bzw. dem Karzinoma in situ (CIN III) unterschieden.

Klassifikation der Vorstadien des Zervixkarzinoms	
Neue Klassifikation	Alte Klassifikation
CIN I	Leichte Dysplasie.
CIN II	Mittelschwere Dysplasie. Atypische Zellen reichen bis in höhere Schichten. Es treten vermehrt Zell- und Kernatypien sowie atypische Mukosaschichten auf.
CIN III	Schwere Dysplasie / Karzinoma in situ. Atypische Veränderungen des gesamten Epithels. Schichtung aufgehoben; es ist ein Karzinom, das die Basalmembran noch nicht durchbrochen hat.

Histologisch werden CIN I, II und III durch zunehmende atypische Epithelproliferationen von gehäuften oder atypischen Mitosen, Dyskeratosen, Kernatypien und Störungen der Kern-Plasma-Relation begleitet. Bei der schweren Dysplasie (CIN III) liegt ein vollständiger Schichtungsverlust vor. Mitosen finden sich nicht nur im Bereich der verbreiterten Basalzellschicht, sondern auch in allen Epithellagen. Die Basalmembran ist jedoch ohne Hinweis auf eine Invasion intakt [Al Nafussi, 1993].

Aus jeder dieser zervikalen, intraepithelialen Neoplasien kann der Übergang zum invasiven Wachstum erfolgen. Langfristige Beobachtungen zeigten, dass etwa 15-20 % der unbehandelten CIN I und II im Zeitraum von 10-20 Jahren in die CIN III und etwa 5-10 % in ein invasives Zervixkarzinom übergehen [Hillemanns, 1997]. Eine spontane Remission ist bei 30-50 % der Patientinnen nachweisbar.

Zwischen der Entstehung einer intraepithelialen Neoplasie und dem Übergang in ein Karzinom ist eine Latenzzeit anzunehmen, die meistens 10 Jahre und länger betragen kann.

Aus jeder der aufgezählten zervikalen, intraepithelialen Neoplasien kann der Übergang zum invasiven Wachstum erfolgen. Dieser Übergang ist bei höher differenzierter Dysplasie seltener, eine häufigere Spontanremission ist charakteristisch.

Als weniger reversibel werden die zervikalen, intraepithelialen Neoplasien Grad III (schwere Dysplasie und Karzinoma in situ) angesehen, hier ist die Wahrscheinlichkeit eines Überganges in ein Karzinom größer.

Bei klinischen Untersuchungen wurde eine Prävalenz von HPV bei CIN II, CIN III von 93 % [Hillemanns, 1999] und bei invasiven Zervixkarzinomen von 99,7 % festgestellt [Walboomers, 1999].

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

Tabelle: Spontaner Verlauf der Zervixdysplasie ohne Therapie [Ostor, 1993; IARC, 2005]

1.2.4 Stadien des Zervixkarzinoms

1.2.4.1 Frühstadien des Zervixkarzinoms

Zu den Frühstadien des Zervixkarzinoms gehören die frühe Stromainvasion und das frühe Mikrokarzinom. In beiden Fällen hat der maligne Prozess die Epithelleiste überschritten und ist in unterschiedlichem Ausmaß in das subepitheliale Bindegewebe eingebrochen.

Im FIGO-Stadium Ia1 (frühe Stromainvasion kleiner als 3mm) besteht kein parametraner Tumorbefall und nur in einem verschwindend geringen Prozentsatz lassen sich pelvine Lymphknotenmetastasen nachweisen.

Im FIGO-Stadium Ia2 mit einer Invasionstiefe von 3-5mm und einer Oberflächenausdehnung des Tumors von weniger als 7mm (Mikrokarzinom) finden sich ebenfalls nur selten oder gar keine parametranen Tumorabsiedlungen, jedoch in 7-8 % Lymphknotenmetastasen.

Beim frühen Zervixkarzinom tritt offenbar selten eine parametran Infiltration, aber schon früh Lymphknotenmetastasierung auf. Dies bedeutet, dass ab einer bestimmten Tumorgöße (mehr als 5mm Invasionstiefe und mehr als 7mm Größenausdehnung) nicht mehr der Primärtumor für die Prognose der Erkrankung, sondern die Tumorabsiedlungen außerhalb der Zervix uteri, das heißt, der Befall des Parametriums, der parametranen Lymphbahnen sowie von parametranen und pelvinen Lymphknoten von Bedeutung ist.

1.2.4.2 Fortgeschrittene Stadien des invasiven Zervixkarzinoms

Zervixtumoren, die eine Eindringtiefe von mehr als 5mm oder eine Horizontalausdehnung von mehr als 7mm aufweisen, werden dem FIGO-Stadium Ib bis IVa zugeordnet. Hierbei handelt es sich um ein fortgeschrittenes Zervixkarzinom.

Klinisch werden Zervixkarzinome heute entsprechend der FIGO-Klassifikation von 1995 eingeteilt [Shepherd, 1996; Grant, 1996]. Die postoperative Stadieneinteilung erfolgt nach der TMN-Klassifikation.

Die Therapieentscheidung ist individuell und gemeinsam mit der Patientin zu treffen. Berücksichtigt werden müssen Allgemeinzustand und Lebenssituation der Patientin sowie das Stadium der Erkrankung und die Risikofaktoren.

In den Frühstadien und insbesondere bei prämenopausalen Patientinnen wird die Operation empfohlen. Operation und simultane Radiochemotherapie führen in den Stadien Ib und II zu prinzipiell gleichwertigen Langzeitergebnissen bei unterschiedlichem Rezidivmuster und Nebenwirkungsprofil der Therapien. Im Stadium III besteht die Indikation zur simultanen Radiochemotherapie. Die Therapiewahl im Stadium IV sollte individuell erfolgen.

1.2.5 Natürlicher Verlauf der HPV-Infektion

90 % der Virusinfektionen an der Zervix werden immunologisch innerhalb von 2 Jahren eliminiert [van den Brule, 1991]. Somit kommt es nur bei ca. 10 % der Infizierten zu einer längeren Viruspersistenz, die bei einem Teil der Betroffenen zur Entstehung zervikaler Präkanzerosen führt [Hinchliffe, 1995; Sotlar, 1998]. Trotz der hohen Prävalenz der HPV-Infektionen entsteht bei nur einem sehr geringen Anteil infizierter Frauen die Vorstufe eines Zervixkarzinoms.

Der natürliche Verlauf von HPV-Infektionen kann in drei Phasen unterteilt werden [Schiffman und Castle, 2003; Löning et al., 2006]:

Transmission und Akquisition

Mit Beginn der ersten sexuellen Kontakte wird ein großer Anstieg der HPV-Infektion beobachtet. Die Prävalenz steigt mit der Anzahl der Sexualpartner. Im Laufe ihres Lebens infizieren sich ca. 70 % der sexuell aktiven Frauen mit HPV [Ho, 1998; Bosch, 2003; Winer, 2003; Brown, 2005].

Persistenz versus Eliminierung

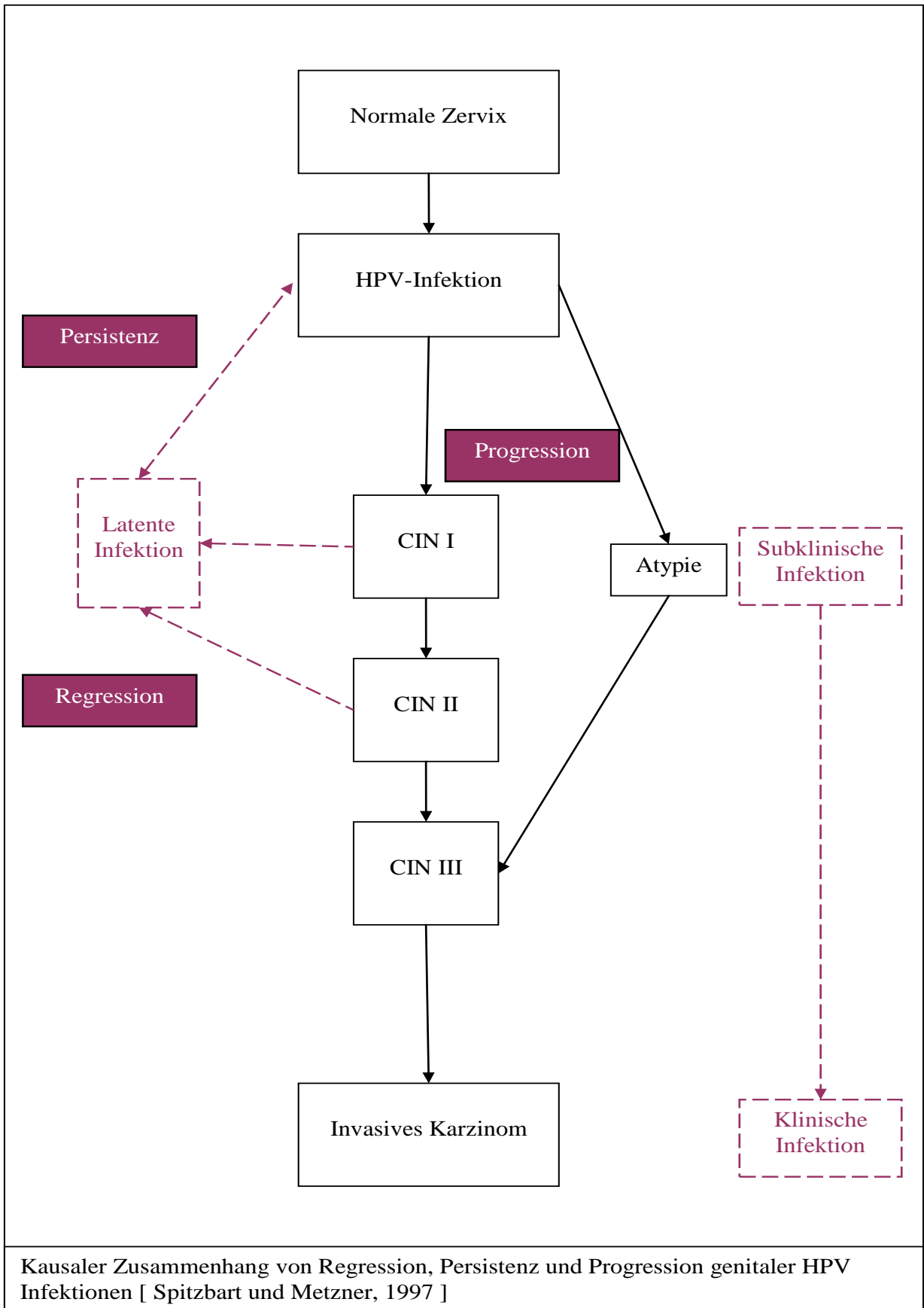
Bei der Mehrheit der infizierten jungen Frauen (70 bis 90 %) ist nach 1-2 Jahren und ohne dass es zu einer Erkrankung gekommen wäre, keine HPV-DNA mehr nachweisbar [Ho, 1998; Evander, 1995]. Gelingt keine Eliminierung, kann HPV Monate oder Jahre in den Wirtszellen persistieren. Eine HPV-Infektion kann latent, subklinisch oder klinisch verlaufen. Latente Infektionen, bei denen es nicht zu klinisch nachweisbaren Zellveränderungen kommt, können nur durch molekularbiologische Methoden nachgewiesen werden. Bei subklinischen Infektionen können pathologische Veränderungen nur kolposkopisch oder mikroskopisch erkannt werden. Eine makroskopische Diagnose ist nicht möglich. Klinische Infektionen sind makroskopisch sichtbar und evtl. symptomatisch [Tyring, 2000].

Nur bis zu 10 % aller genitalen HPV-Infektionen verlaufen klinisch manifest, ca. 20 % sind subklinischer Natur und ca. 70 % sind latent und werden im Allgemeinen nicht diagnostiziert.

Progression zu hochgradigen Präneoplasien

Erst die persistierende high-risk-HPV-Infektion muss als Risikofaktor für die Entwicklung zervikaler Dysplasien und Neoplasien angesehen werden.

80 % der Infektionen bilden sich spontan zurück [Ho, 1998]. 20 % der Infektionen persistieren und weniger als 5 % der infizierten Frauen entwickeln ein Zervixkarzinom [zur Hausen, 1991]. Bei Frauen mit unauffälliger Zervixzytologie wurde bei Infektion mit HPV 16, 18, 31 und 33 eine schlechtere Eliminierungstendenz beschrieben [Bulkmans, 2007].



1.3 Fragestellung

1.3.1 Hypothesen

Die high-risk-HPV-Infektion, welche eindeutig durch Geschlechtsverkehr übertragen wird, gilt als Risikofaktor für die Entstehung der Zervixkarzinomvorstufen und des Zervixkarzinoms selbst. Diese Kausalität wird durch zahlreiche epidemiologische und molekularbiologische Untersuchungen belegt [Walboomers, 1999].

Das Risiko einer HPV-Infektion steigt unter anderem auch mit der Anzahl der Geschlechtspartner. In dieser Arbeit sollten folgende Hypothesen überprüft werden:

- Bei hoher Anzahl der Geschlechtspartner bei Prostituierten ist die Prävalenz von high-risk-HPV-Infektionen signifikant höher als in der Screeningpopulation.

- Die Prävalenz von auffälligen PAP-Abstrichen (PAP IIID, PAP IVA) ist bei Prostituierten signifikant höher.

- Prostituierte haben ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Zervixkarzinoms.

1.3.2 Zielsetzung

Die in den Hypothesen zugrunde gelegten forschungsleitenden Fragestellungen haben die Zielsetzung Informationen über die Verbreitung von HPV-Infektionen in einem Risiko- und Vergleichskollektiv zu erfassen und Bezüge zu anderen Faktoren wie dem Patientinnenalter herzustellen. Mittels Aufteilung beider Kollektive in zwei Altersgruppen (Frauen unter 30 Jahre sowie 30 Jahre und älter) wird dabei untersucht

werden, ob sich die Häufigkeiten für die high-risk-HPV-Infektionen zwischen jüngeren und älteren Frauen signifikant unterscheiden.

Der Zusammenhang zwischen einem zytologischen Abstrichbefund und einem HPV-Nachweis steht dabei im Fokus der Untersuchung um entsprechende Risikogruppen definieren zu können.

Letztendliches Ziel der Studie war es, zu prüfen ob sich auf der Grundlage der Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung Konsequenzen für die Früherkennungsuntersuchung bzw. Prävention ergeben.

2 Patientenkollektiv, Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurde die Prävalenz genitaler HPV-Infektionen in einem Normalkollektiv im Vergleich mit einem Risikokollektiv bestimmt.

Im Rahmen der venerologischen Sprechstunde im Gesundheitsamt Recklinghausen wurde über einen Zeitraum von Anfang 2000 bis zum Ende 2001 bei insgesamt 241 Prostituierten, die sich gesetzlich vorgeschriebenen Untersuchungen unterzogen haben, ein vaginal-zytologischer Abstrich und ein Abstrich auf HPV entnommen.

Zu diesem Zeitpunkt wurde vom Gesetzgeber nur die Duldung venerologischer Überprüfungen vorgeschrieben. Die Arbeit mit den Prostituierten ist zeitintensiv, anspruchsvoll und häufig durch Sprachprobleme gekennzeichnet. Um das Vertrauen dieser Gruppe nicht zu gefährden, wurde auf die Erfassung von sonst relevanten Parametern (Risikofaktoren) wie Parität, Nikotinkonsum, Kohabitationsfrequenz, Verhütung usw. verzichtet.

Zeitgleich wurde ein Vergleichskollektiv von 542 Frauen in einer gynäkologischen Praxis in Werne gebildet. Die Kontrollgruppe setzte sich aus beschwerdefreien Frauen,

die die Praxis zu Vorsorgeuntersuchungen aufsuchten und aus Frauen, die wegen gynäkologischer Beschwerden vorstellig wurden, zusammen.

Diese Kontrollgruppe entspricht einer Routineklientel niedergelassener Gynäkologen. Auch bei diesen Patientinnen wurde neben der Vaginalzytologie der HPV-Status bestimmt. Um eine langfristige und vertrauensvolle Bindung der Patientin an die Praxis nicht zu gefährden, wurde in Absprache mit den Praxisinhabern auf die Erfassung von Risikofaktoren verzichtet.

Die Auswertung der Prostituiertenabstriche und alle Untersuchungen auf HPV-Infektion erfolgten im Labor für Gynäkologische Zytologie der Universitätsfrauenklinik Münster. Die Abstriche aus der Praxis in Werne wurden in einem externen gynäkologisch-zytologischen Labor beurteilt.

2.2 Methoden

2.2.1 Konventionelle Zervixzytologie mit Papanicolaou-Färbung

Der Zervixabstrich ist die Methode der Wahl für die Krebsfrüherkennung.

Die Abstriche für die zytologische Untersuchung wurden mit Watteträgern abgenommen, wobei Zellmaterial von der Portiooberfläche und aus dem Zervixkanal gewonnen wurde. Die zytologische Einteilung der Abstriche nach Papanicolaou erfolgte nach der Münchener Nomenklatur II.

Der PAP-Test gehört seit 1971 zum Früherkennungsprogramm der gesetzlichen Krebsvorsorge. Die Vorsorgeuntersuchung soll drei Jahre nach Aufnahme vaginalen Geschlechtsverkehrs beginnen, spätestens jedoch mit dem 20. Lebensjahr.

Diese Untersuchung besitzt eine hohe Spezifität und gilt als die Standard-Screening-Methode für die Diagnostik von zervikalen Veränderungen. Die oft kritisierte niedrige Sensitivität kann durch regelmäßige Testwiederholungen deutlich reduziert werden.

Die konventionelle Zervixzytologie mit Papanicolaou-Färbung reduzierte die Zervixkarzinominzidenz und Mortalität deutlich [Brentjens, 2002].

2.2.2 HPV-DNA-Nachweis

2.2.2.1 Prinzip des Hybrid-Capture II-Tests

Zur HPV-Status-Bestimmung wurde die hochsensitive Hybrid-Capture II-Methode angewandt.

Alle Zervixabstriche für die virologische Untersuchung erfolgten mit dem Digene-Zervikal-Sampler (Digene Zervix Brush und Transportmedium).

Das Transportmedium gewährleistet die Stabilität der DNA, ist aber nicht geeignet, Organismen oder Zellen lebensfähig zu halten. Beigefügtes Konservierungsmittel verhindert bakterielles Wachstum.

Die Proben konnten so bis zu 2 Wochen bei Raumtemperatur aufbewahrt und ohne Kühlung zum Labor verschickt werden.

Anschließend wurde die Lagerung bei 2-8° Celsius vorgenommen und der Test innerhalb der folgenden 7 Tage durchgeführt.

2.2.2.2 Ablauf des Hybrid-Capture II-Testverfahrens

Der Digene-HPV-Test arbeitet mit Chemilumineszenz. Patientinnenproben, die die Zielsequenz enthalten, hybridisieren mit einer spezifischen HPV-RNA-Sondenmischung. Die resultierenden RNA/DNA-Hybride werden von Anti-RNA/DNA-Antikörpern gebunden, die sich auf der Oberfläche der Mikrotiterplatte befinden. Die immobilisierten Hybride reagieren dann mit Antikörpern, die mit alkalischer Phosphatase gelabelt und ebenfalls spezifisch für RNA/DNA-Hybride sind. Der Nachweis erfolgt über ein Substrat (Dioxetan) mittels Chemilumineszenz. An jeden Antikörper sind mehrere Moleküle alkalischer Phosphatase gebunden. Da viele markierte Antikörper an jedes gebundene Hybrid anlagern, wird eine ca. 3.000-fache Signalamplifikation erreicht. Wenn das Substrat durch die alkalische Phosphatase gespalten wird, wird Licht emittiert, das als „Relativ Light Units“ (Abk. RLU) in einem Luminometer gemessen wird. Die Intensität des emittierten 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 spricht dafür, dass entweder keine HPV-DNA-Sequenzen in den Proben vorhanden sind, oder dass deren Konzentration unterhalb der Nachweisgrenze des Tests liegt.

Der Hybrid-Capture II-Test unterscheidet bis heute 13 high-risk- von 5 low-risk-Typen [Castle et al., 2002]. Im Gegensatz zu anderen Methoden der HPV-DNA-Diagnostik wie in-situ-Hybridisierung, Southern-Blot oder Filter in-situ-Hybridisierung hat der Hybrid-Capture II-Test eine erhöhte Sensitivität und ist technisch relativ leicht durchführbar. Wegen der sehr hohen Sensitivität wird zusätzlich eine große Anzahl asymptomatischer Infektionen erfasst.

2.3 Statistische Auswertung

2.3.1 Datenanalyse und statistische Methoden

Die Datenanalyse erfolgte zunächst deskriptiv. Die Häufigkeiten wurden entweder absolut oder als Prozentwerte dargestellt.

Die statistische Signifikanz der Untersuchungsergebnisse wurde anhand von zweidimensionalen Kreuztabellen überprüft. Eine Aussage wurde dabei als signifikant bewertet, wenn das Signifikanzniveau α kleiner als 0,05 ($p < 0,05$) war.

Häufigkeiten und diskrete Parameter mit mehreren Merkmalsausprägungen wurden mit Hilfe des Fisher-Exact-Tests (bei $n < 5$) für Vierfeldertafeln oder des Chi-Square-Tests (bei $n > 5$) ohne Adjustierung für multiples Testen durchgeführt.

Die statistische Auswertung des Datenmaterials erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms EPI INFO 3.4.3. und SAS 9.01. (Statistical Analysis Software).

2.3.2 Sensitivität, Spezifität, Prävalenz

Es gelten folgende Definitionen:

Sensitivität:

In der Statistik bezeichnet die Sensitivität eines statistischen Tests oder einer anderen Klassifizierung die Wahrscheinlichkeit, einen tatsächlich positiven Sachverhalt auch durch ein positives Testergebnis zu erkennen. Die Sensitivität gibt also den Anteil der richtig als positiv (richtig positiv) erkannte Sachverhalte an der Gesamtheit der in Wirklichkeit positiven Sachverhalte an.

Spezifität:

In der Statistik bezeichnet die Spezifität eines statistischen Tests oder einer anderen Klassifizierung die Wahrscheinlichkeit, einen tatsächlich negativen Sachverhalt auch durch ein negatives Testergebnis zu erkennen. Spezifität gibt also den Anteil der richtig als negativ (richtig negativ) erkannte Sachverhalte an der Gesamtheit der in Wirklichkeit negativen Sachverhalte an.

Prävalenz:

Die Prävalenz oder Krankheitshäufigkeit ist eine Kennzahl der Epidemiologie und sagt aus, wie viele Menschen einer bestimmten Gruppe (Population) definierter Größe an einer bestimmten Krankheit erkrankt sind.

3 Ergebnisse

3.1 Altersprofil beider Kollektive

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 783 Patientinnen im Alter von 18 bis 66 Jahren untersucht. Die erste Gruppe wurde aus 241 Prostituierten im Alter von 18 bis 63 Jahren gebildet. Die Kontrollgruppe bestand aus 542 Frauen im Alter von 18 bis 66 Jahren.

Das Durchschnittsalter aller Patientinnen betrug insgesamt 31,0 Jahre
(Durchschnittsalter bei den Prostituierten 29,2 Jahre, in dem Vergleichskollektiv 32,9
Jahre).

Alter	Prostituierte	in %	Kontrollgruppe	in %
<25	72	29,9	104	19,2
25-29	65	27,0	108	20,0
30-34	39	16,2	123	22,7
35-39	44	18,3	93	17,2
40-44	12	5,0	49	9,1
45-49	6	2,5	43	7,9
50-54	2	0,8	11	2,0
55-59	0	0,0	4	0,7
60+	1	0,4	7	1,3
	241		542	

Tabelle 3.1-1: Altersverteilung von Prostituierten- und Kontrollkollektiv

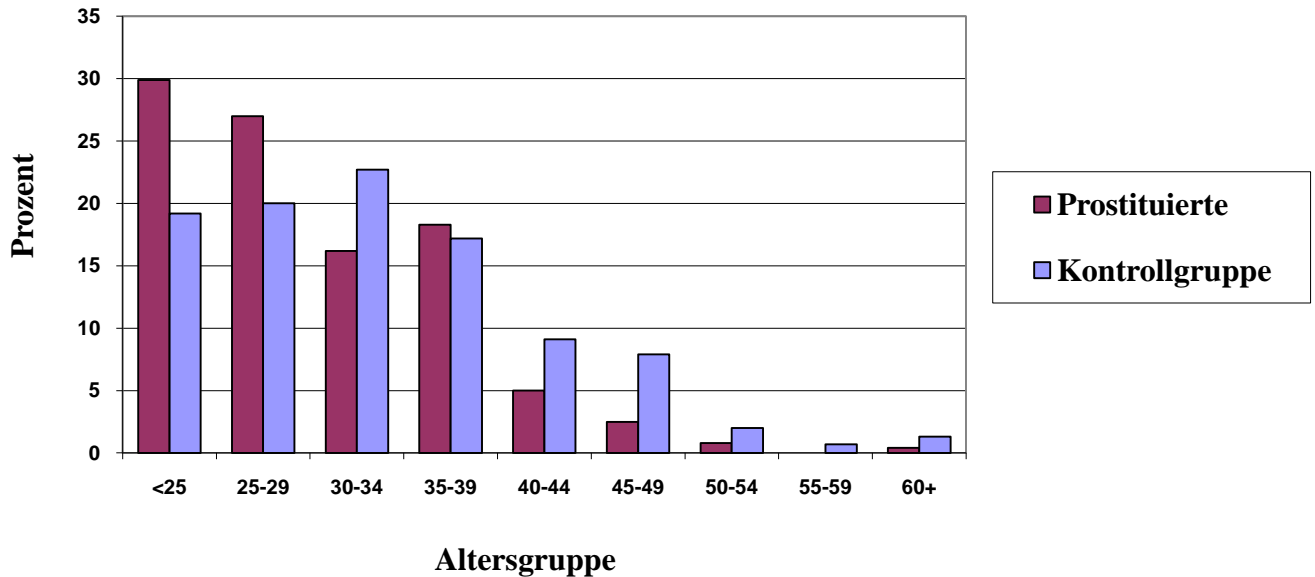


Abb. 3.1-1: Altersverteilung von Prostituierten- und Kontrollkollektiv

Patientinnen der Altersgruppe 30 bis 34 Jahre waren mit 22,7 % in der Kontrollgruppe am häufigsten vertreten.

Bei den Prostituierten war die Gruppe der unter 25-jährigen Frauen mit 29,9 % am stärksten vertreten.

3.2 Häufigkeiten der Zytologie-Gruppen

Sowohl für die Prostituiertengruppe als auch für das Kontrollkollektiv wurden die Häufigkeitsverteilungen der Abstriche nach Papanicolaou ermittelt. PAP Gruppen IVB und V waren nicht vertreten.

PAP-Gruppe	Anzahl	Relative Häufigkeit (%)
I	2	0,8
II	185	76,8
IIK	23	9,5
III	4	1,7
IIID	25	10,4
IVA	2	0,8
	241	100

Tabelle 3.2-1: Absolute und relative Häufigkeiten der PAP-Gruppen bei Prostituierten

PAP-Gruppe	Anzahl	Relative Häufigkeit (%)
I	11	2,0
II	498	91,9
IIK	16	3,0
III	0	0
IIID	14	2,6
IVA	3	0,5
	542	100

Tabelle 3.2-2: Absolute und relative Häufigkeiten der PAP-Gruppen im Kontrollkollektiv

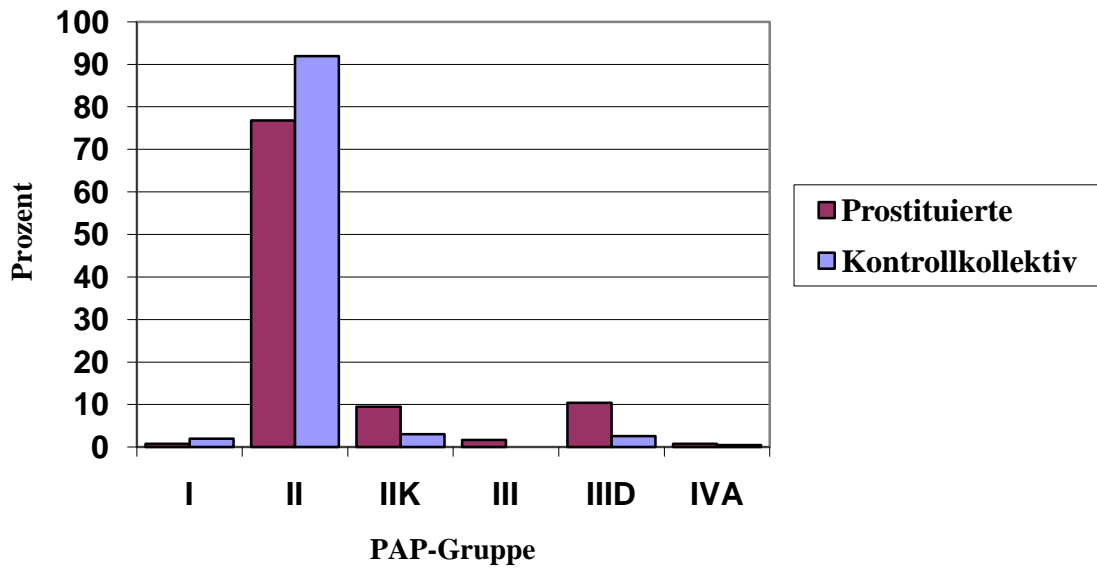


Abb. 3.2-1: Darstellung der relativen Häufigkeiten der PAP-Abstriche

Bei der Betrachtung der Ergebnisse fällt auf, dass beide Kollektive den größten Anteil unter PAP II aufweisen, bei den Prostituierten kommen öfter PAP IIK und IIID vor.

3.3 Unklare zytologische Abstriche (PAP IIK, PAP III)

Die PAP-Gruppe IIK ist in der offiziellen Münchener Nomenklatur nicht aufgeführt. Der zytologische Befund PAP IIK beschreibt einen Abstrich unklarer Dignität. Eine eindeutige Bewertung und Einordnung des Zellbildes ist aufgrund entzündlicher oder degenerativer Veränderungen nicht möglich. Kontrollabstrich ist notwendig.

	Prostituierte (%)	Kontrollen (%)	gesamt
unklar	27 (11,2)	16 (2,9)	43
klar	214 (88,8)	526 (97,1)	740
gesamt	241 (100)	542 (100)	783

Tabelle 3.3-1: Häufigkeiten PAP IIK und PAP II

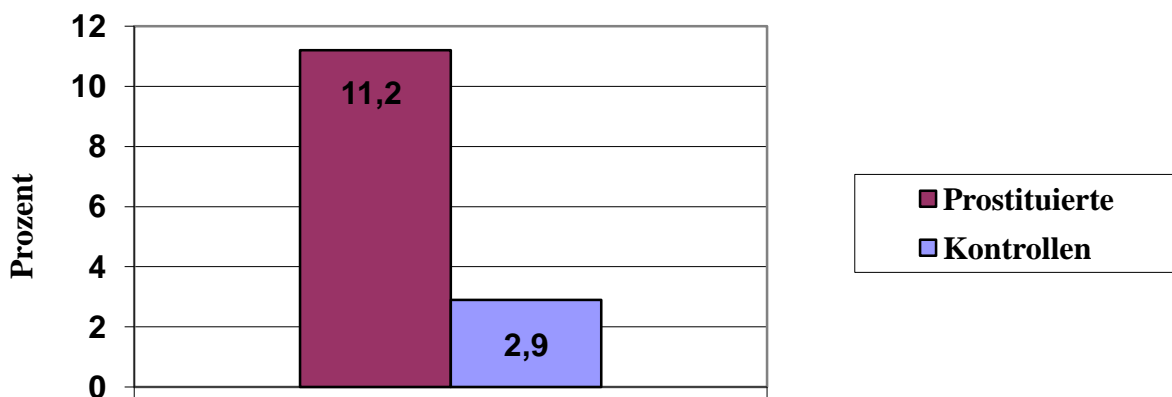


Abb. 3.3-1: Relative Häufigkeiten PAP IIK und PAP III

Bei 11,2 % der Prostituierten und nur bei 2,9 % der Frauen aus der Kontrollgruppe konnten unklare zytologische Abstriche nachgewiesen werden. PAP III wurde bei den Prostituierten 4-mal beschrieben (1,7 %), PAP IIK konnte bei 23 Prostituierten (9,5 %)

nachgewiesen werden. In dem Kontrollkollektiv kam die PAP III-Gruppe nicht vor, PAP IIK wurde 16 mal (2,9 %) beschrieben.

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen positivem Testergebnis für unklare zytologische Abstriche und dem Prostituiertenkollektiv ($p < 0,001$).

3.4 Verteilung von auffälligen Abstrichen (PAP IIID, PAP IVA)

Bei den Prostituierten wurde 25-mal PAP IIID und in zwei Fällen PAP IVA diagnostiziert. In der Kontrollgruppe konnte PAP IIID 14-mal und PAP IVA 3-mal nachgewiesen werden.

	Prostituierte n (%)	Kontrollen n (%)	gesamt
PAP IIID, IVA	27 (11,2)	17 (3,1)	44
andere	214 (88,8)	525 (96,9)	739
gesamt	241 (100)	542 (100)	783

Tabelle 3.4-1: Häufigkeiten von auffälligen Abstrichen.

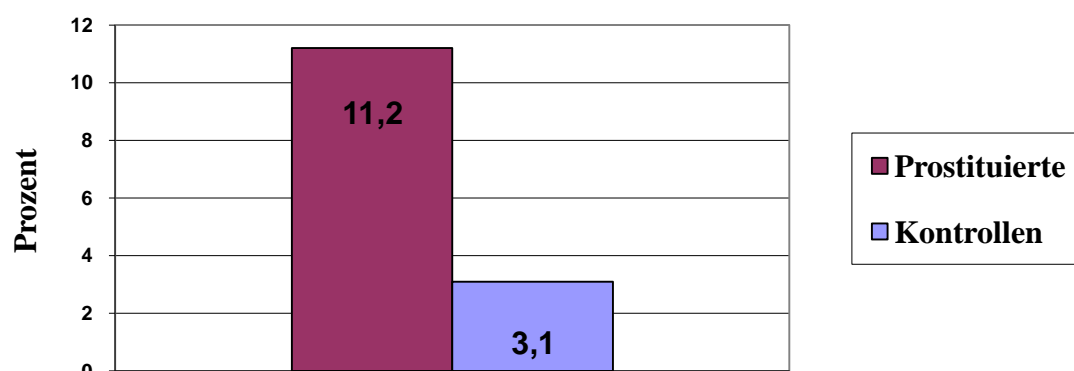


Abb. 3.4-1: Relative Häufigkeiten von auffälligen Abstrichen

Abstriche mit Zellen einer zervikalen intraepithelialen Dysplasie zeigen bei den Prostituierten einen Anteil von 11,2 % auf, im Vergleich dazu aber nur 3,1 % im Kontrollkollektiv. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen positivem Testergebnis für auffällige zytologische Abstriche und dem Prostituiertenkollektiv ($p < 0,001$).

3.5 HPV-Status

3.5.1 Low-risk-HPV (LR-HPV) positive Befunde

Bei 34 Prostituierten (14,1 %) und 48 Patientinnen aus dem Kontrollkollektiv (8,9 %) konnte eine low-risk-HPV-Infektion nachgewiesen werden.

	Prostituierte (%)	Kontrollen (%)	gesamt
HPV +	34 (14,1)	48 (8,9)	82
HPV -	207 (85,9)	494 (91,1)	701
gesamt	241 (100)	542 (100)	783

Tabelle 3.5.1.1-1: Häufigkeiten von LR-HPV-Positivität

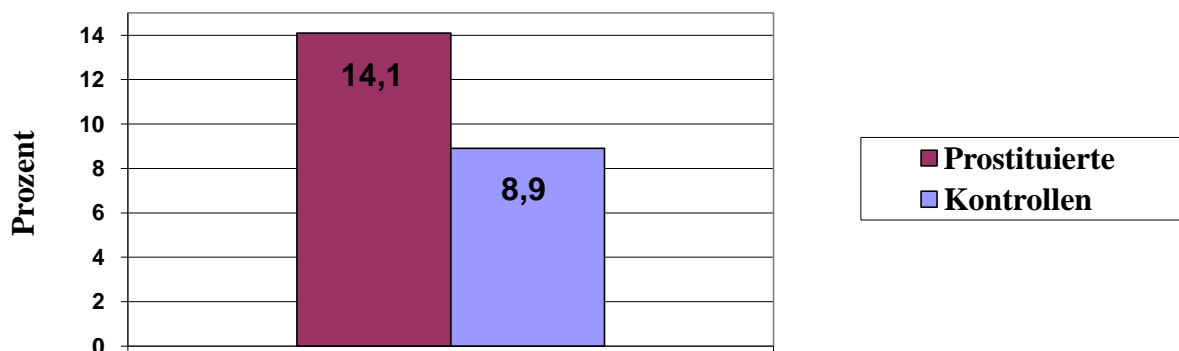


Abb.3.5.1.1-1: Relative Häufigkeiten von LR-HPV-Positivität

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen positivem Testergebnis für low-risk-HPV und dem Prostituiertenkollektiv ($p < 0,05$).

Die Altersverteilung der Häufigkeiten von low-risk-HPV positiven Prostituierten und Frauen aus dem Kontrollkollektiv ist unterschiedlich. Während bei den Prostituierten die Infektionsrate bei den unter 25-jährigen Patientinnen am größten ist und später (zwischen dem 35.-39. und 45.-49. Lebensjahr) wieder ansteigt, erreicht die low-risk-HPV-Infektionsrate im Kontrollkollektiv bei den 30-34 jährigen Probandinnen ihren Höhepunkt. Ein geringerer Infektionsanstieg ist auch zwischen dem 50.-54. Lebensjahr zu beobachten.

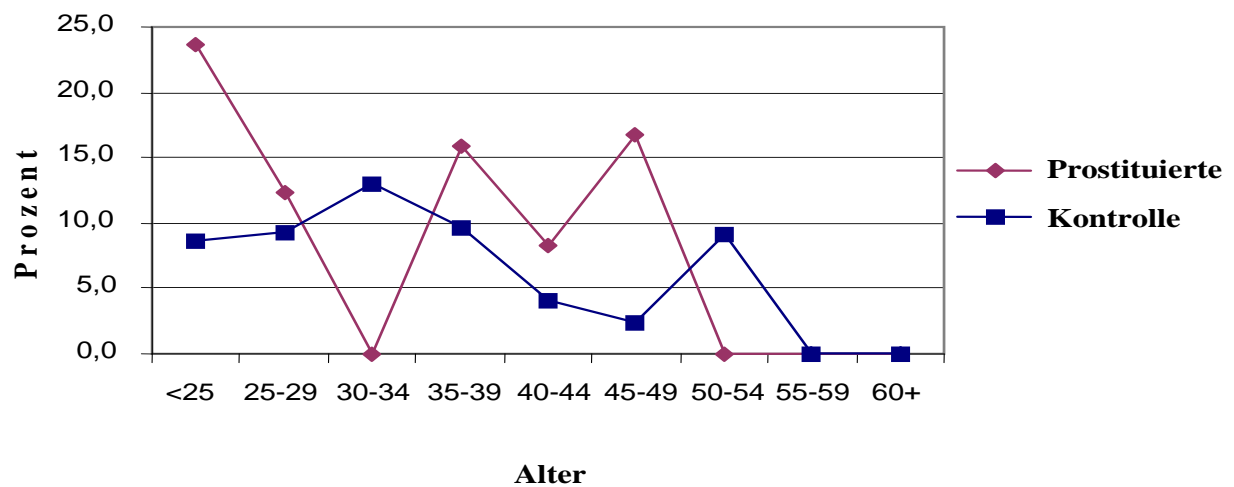


Abb. 3.5.1.1-2: LR-HPV Verteilung von Prostituierten- und Kontrollgruppe pro Altersgruppe in Prozent

Folgende Tabellen und Abbildungen beschreiben die absoluten und relativen Häufigkeiten für die low-risk-HPV Infektion im Vergleich zur zytologischen Befundverteilung.

PAP-Gruppe	Anzahl	Relat. Hfkt. (%) PAP	LR-HPV positiv	Relat. Hfkt. (%) LR-HPV
I	2	0,8	0	0
II	185	76,8	20	10,8
IIIK	23	9,5	3	13
III	4	1,7	2	50
IIID	25	10,4	7	28
IVA	2	0,8	2	100
	241	100	34	

Tabelle 3.5.1.1-2: Absolute und relative Häufigkeiten für die LR-HPV-Positivität und die Beziehung zur Zytologie bei Prostituierten

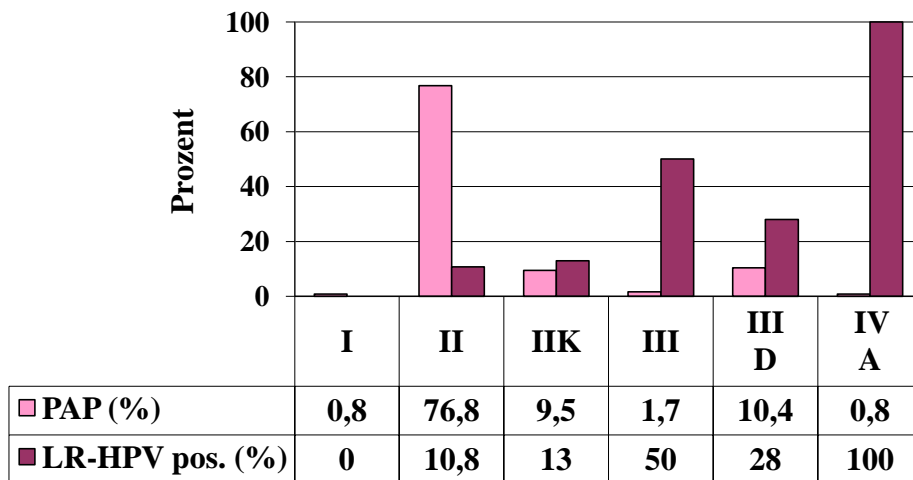


Abb. 3.5.1.1-3: Verteilung der relativen Häufigkeiten für PAP-Gruppen und LR-HPV-Infektion bei Prostituierten

PAP-Gruppe	Anzahl	Relat .Hfkt (%) PAP	LR-HPV positiv	Relat. Hfkt (%) LR-HPV
I	11	2,0	1	9,1
II	498	91,9	43	8,6
IIK	16	3,0	3	18,8
III	0	0	0	0
IIID	14	2,6	0	0
IVA	3	0,5	1	33,3
	542	100	48	

Tabelle 3.5.1.1-3 : Absolute und relative Häufigkeiten für die LR-HPV-Positivität und die Beziehung zur Zytologie im Kontrollkollektiv

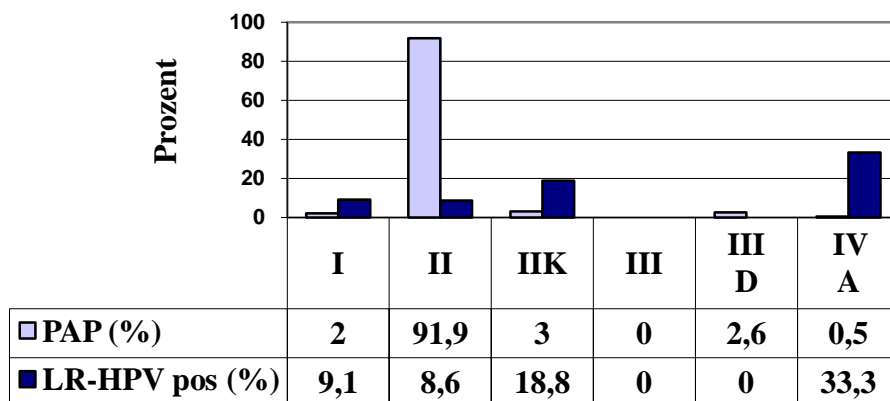


Abb. 3.5.1.1-4: Verteilung der relativen Häufigkeiten für PAP-Gruppen und LR-HPV-Infektion im Kontrollkollektiv

Bei 77,6 % der Prostituierten konnten unauffällige Abstriche (PAP I und PAP II) nachgewiesen werden, davon waren 10,8 % low-risk-HPV-positiv. In der Kontrollgruppe hingegen wurden bei 93,9 % der Frauen unauffällige Abstriche gefunden. 8,6 % der Frauen waren low-risk-HPV-positiv. 11,2 % der Prostituierten wiesen einen unklaren Abstrich (PAP IIK, PAP III) auf, davon waren 18,5 % low-risk-

HPV infiziert. In der Kontrollgruppe konnten unklare Abstriche bei 3 % der Frauen gefunden werden, 18,8 % davon waren low-risk-HPV-positiv.

Auffällige Abstriche (PAP IIID, PAP IVA) wurden bei 11,2 % der Prostituierten nachgewiesen, 33,3 % davon waren low-risk-HPV-positiv. In der Kontrollgruppe konnten bei 3,1 % der Frauen auffällige Abstriche gefunden werden, 5,8 % der Frauen wiesen eine low-risk-HPV-Infektion auf.

Im Ergebnis heißt das: Von 241 Prostituierten sind 34 (14,1 %) und von 542 Patientinnen aus dem Kontrollkollektiv sind 48 (8,9 %) low-risk-HPV-positiv. Der Zusammenhang zwischen dem positiven Testergebnis für die low-risk-HPV-Infektion und dem Prostituiertenkollektiv ist signifikant ($p < 0,05$).

3.5.2 High-risk-HPV (HR-HPV) positive Befunde

High-risk-HPV Infektion wurde bei 81 Prostituierten festgestellt. Das entspricht einem Anteil von 33,6 %. Im Kontrollkollektiv waren 97 Frauen high-risk-HPV positiv (17,9 %).

	Prostituierte n (%)	Kontrollen n (%)	gesamt
HPV+	81 (33,6)	97 (17,9)	178
HPV-	160 (66,4)	445 (82,1)	605
gesamt	241 (100)	542 (100)	783

Tabelle 3.5.2.1-1: Absolute und relative Häufigkeiten von HR-HPV positiv

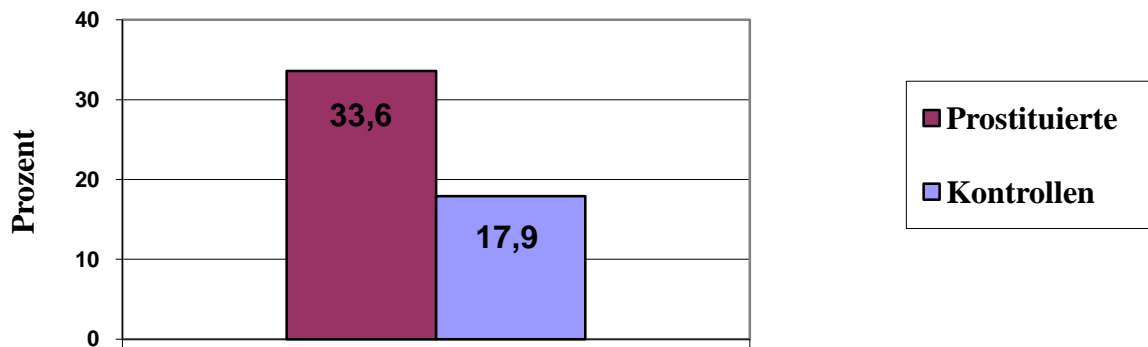


Abb. 3.5.2.1-1: Darstellung der relativen Häufigkeiten von HR-HPV positiv

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen positivem Testergebnis für high-risk-HPV und dem Prostituiertenkollektiv ($p < 0,01$).

Die Altersverteilung von high-risk-HPV positiven Prostituierten und high-risk-HPV infizierten Frauen aus dem Kontrollkollektiv weist deutliche Unterschiede auf. In der Kontrollgruppe ist die high-risk-HPV Infektion zwischen dem 25. und 29. Lebensjahr am häufigsten. Bei den Prostituierten werden zwei Gipfel erreicht – bei den jungen Frauen unter 25 Jahren und Frauen zwischen dem 45. und 49. Lebensjahr.

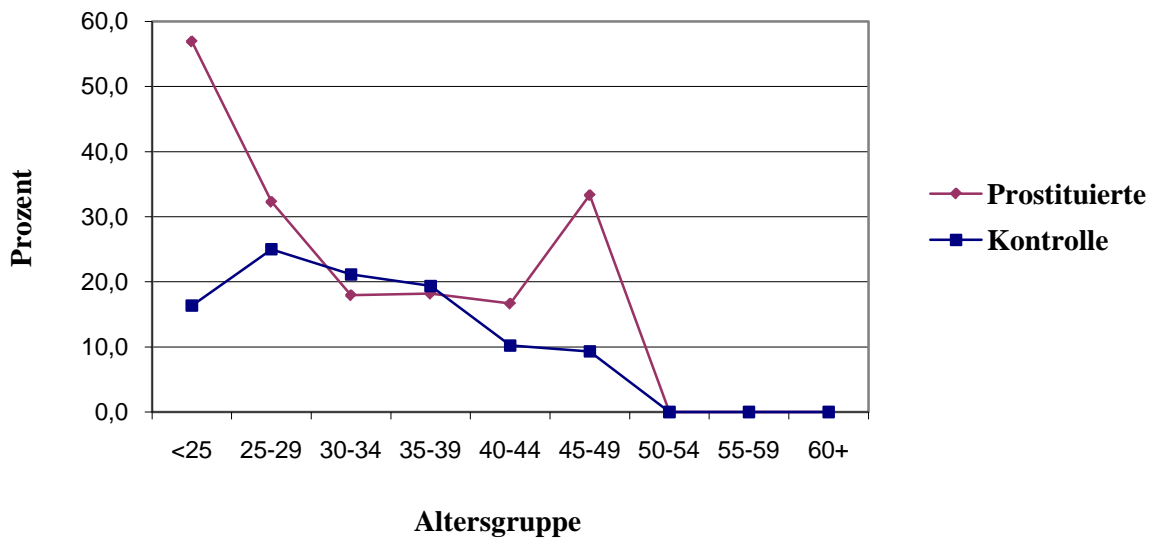


Abb. 3.5.2.1-2: HR-HPV Verteilung von Prostituierten- und Kontrollgruppe pro Altersgruppe in Prozent

Die folgenden Tabellen und Abbildungen beschreiben die absoluten und relativen Häufigkeiten für die high-risk-HPV Infektionen im Vergleich zur zytologischen Befundverteilung.

PAP-Gruppe	Anzahl	Relat. Hfkt. (%) PAP	HR-HPV positiv	Relat. Hfkt. (%) HR-HPV
I	2	0,8	1	50
II	185	76,8	38	20,5
IIK	23	9,5	13	56,5
III	4	1,7	4	100
IIID	25	10,4	23	92
IVA	2	0,8	2	100
	241	100	81	

Tabelle 3.5.2.1-2: Absolute und relative Häufigkeiten für die HR-HPV-Positivität und die Beziehung zur Zytologie bei Prostituierten

Nur zwei Prostituierte hatten einen PAP I, davon war eine Person high-risk-HPV-positiv.

Betrachtet man die Gesamtheit unauffälliger zytologischer Ergebnisse (PAP Gruppen I und II zusammen), liegt die Häufigkeit für die high-risk-HPV-Positivität bei 20,9 %.

Probandinnen mit unklaren Abstrichen oder PAP IIID und PAP IVA weisen auch eine höhere Häufigkeit für die high-risk-HPV-Positivität auf.

62,9 % der Prostituierten mit unklaren Abstrichen (PAP IIK, PAP III) und 92,6 % der Prostituierten mit auffälligen Abstrichen (PAP IIID, PAP IV) sind high-risk-HPV infiziert.

Alle Prostituierte mit PAP III und PAP IVA sind high-risk-HPV positiv.

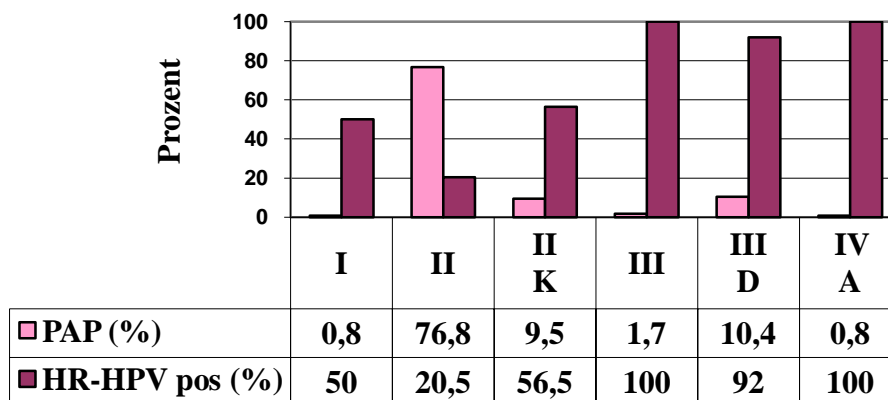


Abb. 3.5.2.1-3: Verteilung der relativen Häufigkeiten für PAP-Gruppen und HR-HPV-Infektion bei Prostituierten

PAP-Gruppe	Anzahl	Relat. Hfkt. (%) PAP	HR-HPV positiv	Relat. Hfkt. (%) HR-HPV
I	11	2,0	1	9,1
II	498	91,9	70	14,1
IIK	16	3,0	9	56,2
III	0	0	0	0
IIID	14	2,6	14	100
IVA	3	0,5	3	100
	542	100	97	

Tabelle 3.5.2.1-3: Absolute und relative Häufigkeiten für die HR-HPV-Positivität und die Beziehung zur Zytologie im Kontrollkollektiv

13,9 % der Frauen aus dem Kontrollkollektiv mit unauffälligem zytologischen Abstrich (PAP I und PAP II) sind high-risk-HPV positiv.

Über die Hälfte der Frauen mit einem unklaren Abstrich sind high-risk-HPV positiv und sogar 100 % der Frauen mit PAP IIID bzw. PAP IVA sind high-risk-HPV infiziert.

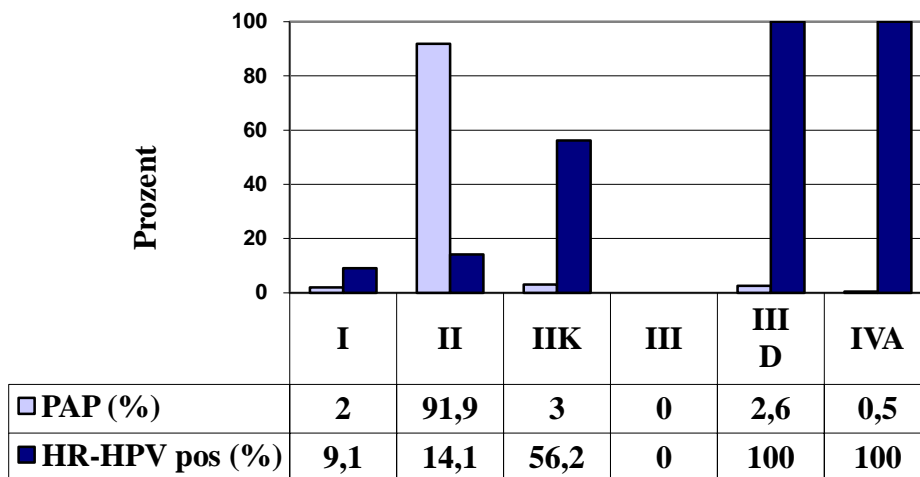


Abb. 3.5.2.1-4: Verteilung der relativen Häufigkeiten für PAP-Gruppen und HR-HPV-Infektion im Kontrollkollektiv

3.5.3 Simultane high-risk (HR-HPV) - und low-risk (LR-HPV)-Infektion

Bei 22 von 241 untersuchten Prostituierten sowie gleichermaßen bei 22 von 542 untersuchten Frauen aus dem Kontrollkollektiv konnte eine gleichzeitige Infektion mit high- und low-risk-HPV nachgewiesen werden. Die Zytologie wird in folgenden Tabellen und Abbildung veranschaulicht.

PAP-Gruppe	Anzahl	Relative Häufigkeit (%)
I	0	0,0
II	9	40,9
IIK	3	13,6
III	2	9,1
IIID	6	27,3
IVA	2	9,1
	22	100

Tabelle 3.5.3.1-1: Absolute und relative Häufigkeiten der PAP-Gruppen für LR- und HR- HPV positive Prostituierte

PAP-Gruppe	Anzahl	Relative Häufigkeit (%)
I	1	4,6
II	19	86,4
IIK	1	4,6
III	0	0
IIID	0	0
IVA	1	4,6
	22	100

Tabelle 3.5.3.1-2: Absolute und relative Häufigkeiten der PAP-Gruppen für LR- und HR-HPV positive Patientinnen des Kontrollkollektivs

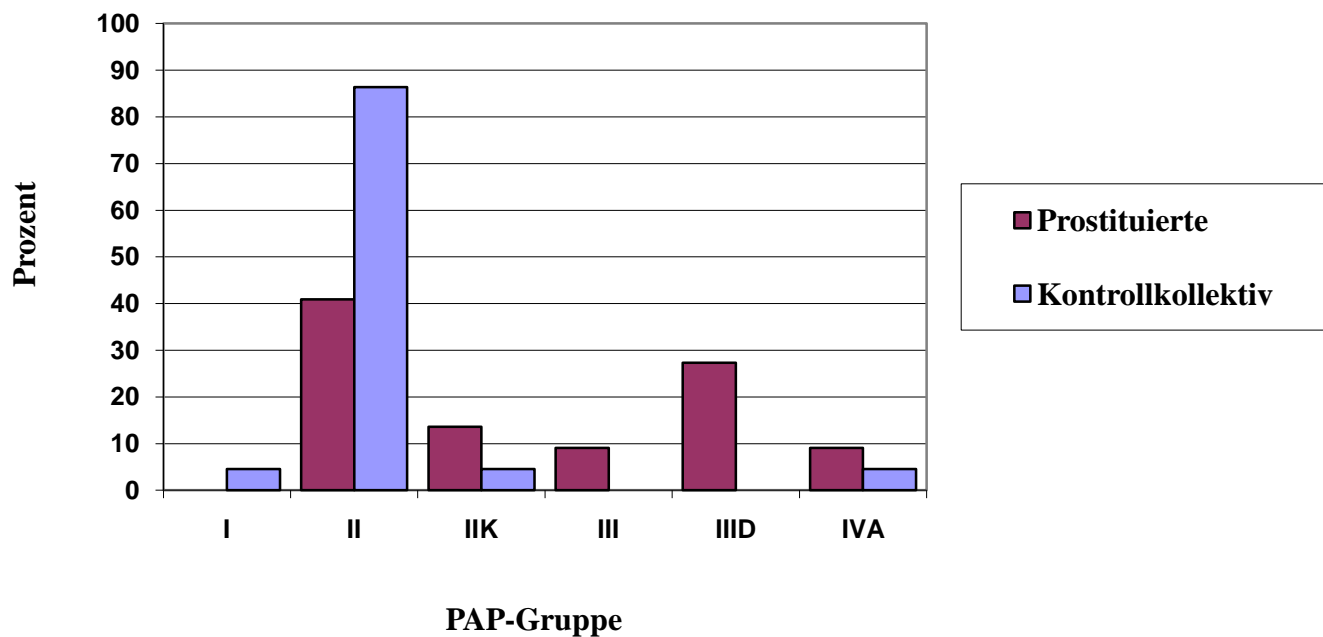


Abb. 3.5.3.1-1: Darstellung der relativen Häufigkeiten (nur LR- und HR-HPV positive Patientinnen)

Bei den Prostituierten wurde in zwei Fällen ein PAP IVA nachgewiesen. Beide Patientinnen waren sowohl low-risk- als auch high-risk-HPV positiv.

In dem Kontrollkollektiv wurde PAP IVA in 3 Fällen diagnostiziert. Eine Patientin war low- und high-risk-HPV positiv (und wird hier in der Abbildung berücksichtigt), zwei Patientinnen waren low-risk-HPV negativ und high-risk-HPV positiv.

3.5.4 Low-risk (LR-) und/oder high-risk (HR-) HPV-Infektion

In den folgenden Tabellen und Abbildungen wurde zusammengefasst, wie groß die Anzahl der Patientinnen in beiden Gruppen gewesen ist, die entweder low-risk- bzw. high-risk-HPV positiv waren oder beide Infektionen gleichzeitig aufwiesen.

Die Gruppe mit gleichzeitiger low-risk- und high-risk-HPV- Infektion wurde gesondert unter 5.3.1 bearbeitet.

Alter	Prostituierte			Kontrollkollektiv		
	n	positiv	%	n	positiv	%
<25	72	43	59,7	104	21	20,2
25-29	65	25	38,5	108	35	32,4
30-34	39	7	17,9	123	34	27,6
35-39	44	12	27,3	93	21	22,6
40-44	12	3	25,0	49	6	12,2
45-49	6	3	50,0	43	5	11,6
50-54	2	0	0,0	11	1	9,1
55-59	0	0	0,0	4	0	0,0
60+	1	0	0,0	7	0	0,0
	241	93		542	123	

Tabelle 3.5.4.1-1: Absolute und relative Häufigkeiten von LR- und/oder HR-HPV positiven Prostituierten und Kontrollgruppe pro Altersgruppe

	Prostituierte n (%)	Kontrollen n (%)	gesamt
HPV+	93 (38,6)	123 (22,7)	216
HPV-	148 (61,4)	419 (77,3)	567
gesamt	241 (100)	542 (100)	783

Tabelle 3.5.4.1-2: LR- und/oder HR-HPV positiv

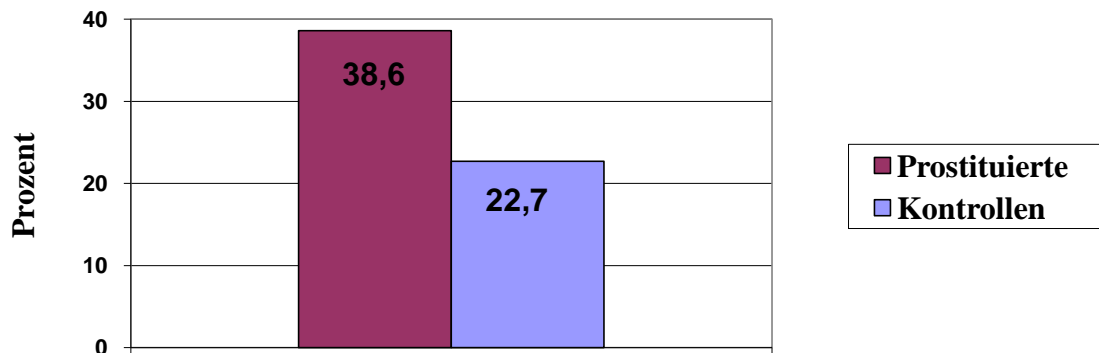


Abb. 3.5.4.1-1: LR- und/oder HR-HPV positiv

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson zeigt einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen positivem Testergebnis für low-risk- und/oder high-risk-HPV positiv und dem Prostituiertenkollektiv ($p < 0,001$).

Insbesondere junge Prostituierte unter 25 Jahren sind sehr häufig low-risk- und/oder high-risk-HPV-positiv (59,7 %).

3.6 Altersverteilung

Folgende Tabellen und Abbildungen zeigen die Aufteilung der Prostituierten und der Kontrollgruppe in zwei Altersgruppen (<30 Jahre bzw. ≥ 30 Jahre) sowie die absoluten und relativen Häufigkeiten der zugehörigen high-risk-HPV Befunde.

Prostituierte: 81 Prostituierte (33,6 %) sind high-risk-HPV positiv.

56,8 % der Prostituierten aus dem Gesamtkollektiv $n = 241$ sind jünger als 30 Jahre, unter ihnen findet sich in 45,3 % eine high-risk-HPV- Infektion. 43,2 % der Prostituierten aus dem Gesamtkollektiv sind 30 Jahre oder älter, unter ihnen findet sich zu 18,3 % eine high-risk-HPV- Infektion.

Kontrollkollektiv: 97 Frauen aus dem Kontrollkollektiv (17,9 %) sind high-risk-HPV positiv.

39,1 % der Frauen aus dem Kontrollkollektiv n=542 sind jünger als 30 Jahre, unter ihnen findet sich in 20,7 % eine high-risk-HPV-Infektion. 60,9 % der Frauen aus dem Kontrollkollektiv sind 30 Jahre oder älter, unter ihnen findet sich zu 16,1 % eine high-risk-HPV-Infektion.

Altersverteilung	<30 Jahre (%)	>= 30 Jahre (%)	Summe
Prostituierte	137 (56,8)	104 (43,2)	241
HR-HPV positiv	62 (45,3)	19 (18,3)	81

Tabelle 3.6-1: Relative Häufigkeiten für Alter und HR-HPV-Positivität bei den Prostituierten

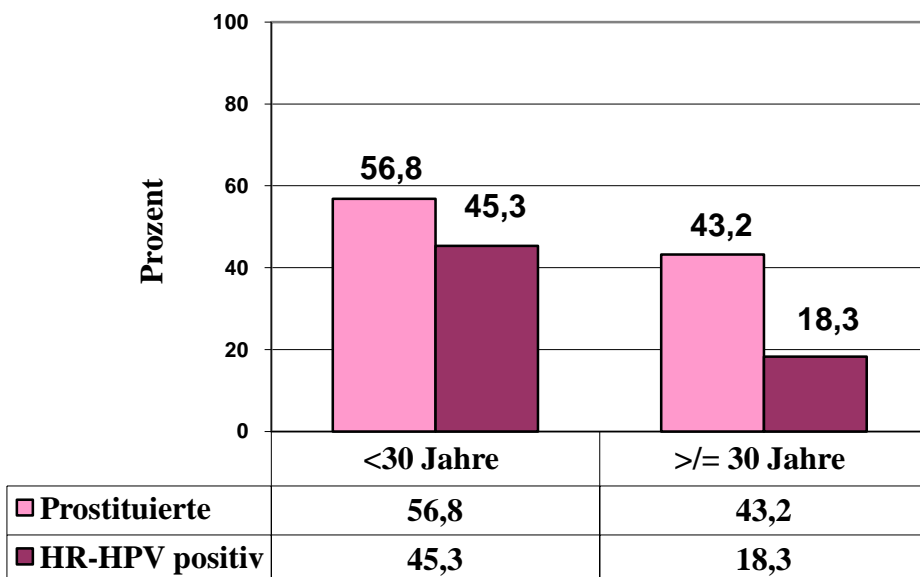


Abb. 3.6-1: Relative Häufigkeiten für Alter und HR-HPV-Positivität im Prostituiertenkollektiv

Altersverteilung	<30 Jahre (%)	>= 30 Jahre (%)	Summe
Kontrollkollektiv	212 (39,1)	330 (60,9)	542
HR-HPV positiv	44 (20,7)	53 (16,1)	97

Tabelle 3.6-2: Relative Häufigkeiten für Alter und HR-HPV-Positivität im Kontrollkollektiv

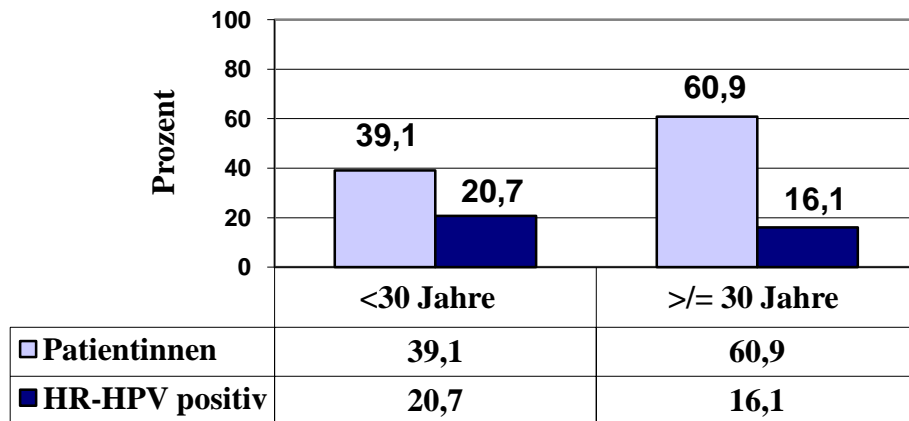


Abb.3.6-2: Relative Häufigkeiten für Alter und HR-HPV-Positivität im Kontrollkollektiv

Zur statistischen Analyse der Beziehung von Alter der Patientin und Positivität für high-risk-HPV wurden Kontingenztafeln angelegt.

Prostituiertenkollektiv	< 30 Jahre (%)	>= 30 Jahre (%)	Summe (%)
HR-HPV positiv	62 (45,3)	19 (18,3)	81 (33,6)
HR-HPV negativ	75 (54,7)	85 (81,7)	160 (66,4)
Summe	137 (100)	104 (100)	241 (100)

Tabelle 3.6-3: Altersverteilung und HR-HPV-Positivität im Prostituiertenkollektiv

Kontrollkollektiv	< 30 Jahre (%)	>= 30 Jahre (%)	Summe (%)
HR-HPV positiv	44 (20,7)	53 (16,1)	97 (17,9)
HR-HPV negativ	168 (79,2)	277 (83,9)	445 (82,1)
Summe	212 (100)	330 (100)	542 (100)

Tabelle 3.6-4: Altersverteilung und HR-HPV-Positivität im Kontrollkollektiv

Werden Prostituierte und die Kontrollgruppe in zwei Altersgruppen (<30 Jahre und >= 30 Jahre) aufgeteilt, sind 45,3 % der Prostituierten unter 30 Jahre und 18,3 % der Prostituierten über/gleich 30 Jahre high-risk-HPV positiv.

In der Kontrollgruppe sind 20,8 % der Frauen unter 30 Jahre und 16,1 % der Frauen über/gleich 30 Jahre high-risk-HPV positiv.

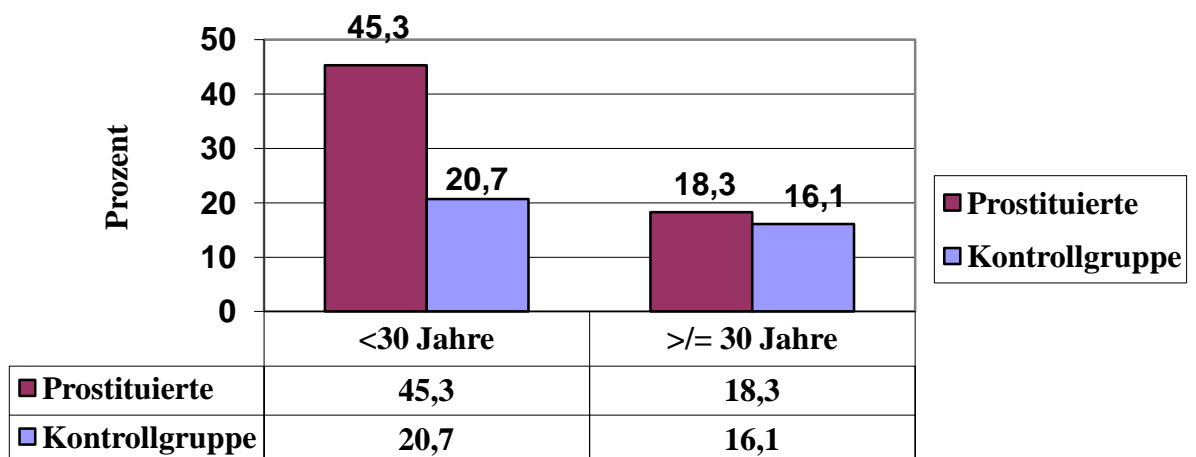


Abb. 3.6 – 3: Altersverteilung und HR-HPV-Positivität im Prostituierten- und Kontrollkollektiv

Die unter 30-jährigen Prostituierten sind signifikant häufiger high-risk-HPV positiv im Vergleich zu den Frauen aus der Kontrollgruppe (45,3 % vs. 20,7 %). Bei den über/gleich 30-jährigen Frauen gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen HPV-positiven Prostituierten und Frauen aus dem Kontrollkollektiv (18,3 % vs. 16,1 %).

4 Diskussion

Die World Health Organization (WHO) schätzt, dass sich jährlich ca. 300 Millionen Menschen weltweit mit HPV infizieren [de Villiers, 1992]. Heute sind über 100 HPV-Typen bekannt: 40 davon wurden im Bereich ano-genitaler Läsionen entdeckt. Bei über 90 % der infizierten Personen wird der Virus aus dem Körper durch immunologische Antwort des Wirtes jedoch eliminiert [Ho, 1998]. Persistierende high-risk-HPV-Infektionen können zu zervikalen Dysplasien führen, die routinemäßig bei zytologischen Untersuchungen mit dem Papanicolaou-Test erkannt werden sollen.

Bleiben diese Infektionen unerkannt, kann sich in wenigen Monaten bis vielen Jahren, abhängig von der Schwere der Dysplasie, ein invasives Zervixkarzinom entwickeln.

In den letzten Jahren ist das Interesse an HPV-Infektionen durch offensive Berichterstattung in den Medien gestiegen. Viele Frauen lassen diese Untersuchung zusätzlich zur Krebsvorsorge als individuelle Gesundheitsleistung durchführen, bei bestimmten Indikationen übernimmt die Krankenkasse die Kosten. Bei der Interpretation der positiven Befunde ergeben sich zwischen den Frauen und Ärzten jedoch nicht selten Unstimmigkeiten bezüglich des weiteren Vorgehens. Die Patientinnen sind häufig verunsichert und drängen auf eine unmittelbare Behandlung der Infektion. Der Arzt würde aber nur dann einen operativen Eingriff anraten, wenn der zytologische Abstrich dies erforderlich macht. In diesem Spannungsfeld bewegen sich auch die Diskussionen zum optimalen Vorgehen zwischen frühzeitiger Informiertheit und realem Eingriff. Die ärztliche Aufgabe sieht sich nach Ansicht der Verfasserin mehr darin, in einem Gespräch ausführliche Informationen über den HPV-Infektionsmodus und weitere Kontrolluntersuchungen zu vermitteln. Die Patientin sollte laut ärztlicher Empfehlung dabei nicht unnötig beunruhigt werden, gleichzeitig sollte sie auch nicht aus dem Wunsch nach Sicherheit übertherapiert werden.

Im Kontext des derzeitigen Forschungsstands existieren nur wenige Studien zu diesem Thema, die über eine Untersuchung der HPV-Prävalenz in den Risikogruppen oder bei Frauen mit auffälligen zytologischen Abstrichen hinausgehen. In vorliegender Arbeit konnte hingegen eine Risikogruppe von Prostituierten direkt mit der Kontrollgruppe aus einer Praxis verglichen werden. Der in dieser Arbeit verfolgte Ansatz versucht für den weiterführenden Forschungsbedarf Anstoß zu geben. Gleichwohl muss gesagt werden, dass die methodischen Aufwendungen erheblich waren.

Eine beachtliche Anzahl der Abstriche von insgesamt 783 Frauen wurde im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet. Bei jeder Frau erfolgte eine Untersuchung auf HPV-Infektion und ein zytologischer Abstrich, operatives Vorgehen wie Curettagen und Biopsien wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht dokumentiert. Das Alter der Frauen wurde ebenfalls erfasst. Wie in anderen Studien [Labeit, 1995] musste allerdings auch hier, wie bereits einleitend erwähnt, auf die Erfassung von relevanten Parametern wie die Anzahl der Geschlechtspartner, Gebrauch von Kondomen, Drogenkonsum usw. beim Prostituiertenklientel verzichtet werden. Auch Patientinnen in der Praxis sollten durch

diese Fragen nicht verunsichert werden. Es bleibt daher unklar, wie viele Frauen mit häufig wechselnden Geschlechtspartnern oder wie viele Prostituierte sich eventuell in der Kontrollgruppe befinden.

Eine Genotypisierung erfolgte in vorliegender Arbeit nicht, da ein Hybrid-Capture-II-Test nicht zwischen den einzelnen HPV-high-risk-Typen differenziert. Vor dem Hintergrund eines negativen PAP-Tests bekommt aber die typspezifische, persistierende Infektion mit den HPV-Typen 16 und 18 eine besonders hohe, prädiktive Bedeutung [Arora, 2005; Thomas, 2001].

4.1 Prävalenz von Humanen Papillomaviren (HPV)

In der vorliegenden Arbeit wurden 241 Prostituierte und 542 Patientinnen aus einer Praxis untersucht. Mit low-risk-HPV waren 14 % der Prostituierten und 9 % der Kontrollpatientinnen infiziert. Bei 93 Prostituierten (38,6 %) und bei 123 Kontrollpatientinnen (22,7 %) konnten low-risk- und/oder high-risk-HPV-Infektionen nachgewiesen werden; davon hatten 81 Prostituierte (34 %) und 97 Kontrollpatientinnen (18 %) eine high-risk-HPV-Infektion. Sowohl im Prostituiertenkollektiv als auch in der Kontrollgruppe fanden sich jeweils 22 Patientinnen, die gleichzeitig high-risk- und low-risk-HPV-Infektionen aufwiesen. Demnach sind 9 % der Prostituierten und 4 % der Kontrollprobandinnen gleichzeitig von beiden Infektionen betroffen gewesen.

Die HPV-Prävalenz beträgt bei gesunden Frauen 10-20 % [Hillemanns, 1997; de Sanjose, 2007]. De Sanjose wertete 78 Studien aus und fand bei Frauen mit unauffälliger Zervixzytologie eine durchschnittliche, weltweite HPV-Prävalenz von 10,4 % (in Afrika waren 22,1 %, in Europa 8,1 %, in Asien 8,0 %, in Zentralamerika und Mexico 20,4 % und in Nordamerika 11,3 % der Frauen betroffen). In allen Weltregionen war die HPV-Prävalenz höher bei Frauen die jünger als 35 Jahre sind. In der Literatur finden sich Angaben über HPV-Prävalenz von 2-44 %, neben regionalen Unterschieden auch abhängig von den untersuchten Altersgruppen und von den Nachweismethoden, die angewendet wurden [Trottier, 2006]. Bezüglich der Population und Methoden lässt sich diese Studie mit der von Ishi gut vergleichen. Ishi et al. fanden

bei Prostituierten in Japan eine high-risk-HPV-Infektion in 48,4 % der Fälle, in der Kontrollgruppe waren nur 6 % der Frauen betroffen (bei uns 34 %, bzw. 18 %). Auch mit den low-risk-HPV waren Prostituierte signifikant häufiger infiziert als die Kontrollprobandinnen. Die ermittelten Zahlen für die low-risk-HPV-Infektionen lagen bei 7,8 bzw. 2,1 % (bei uns 14 %, bzw. 9 %) [Ishi, 2000]. Beim Vergleich der Ergebnisse kann festgestellt werden, dass die high-risk-HPV-Prävalenz bei Prostituierten in Japan noch höher liegt als in Deutschland. Diese Daten bestätigen die bereits mehrfach publizierten Ergebnisse, wonach die hohe Prävalenz der HPV-Infektion mit einer erhöhten Anzahl von Sexualpartnern zusammenhängt [Labeit, 1995; Hippelainen, 1993]. Interessant ist die Beobachtung, dass die Kontrollgruppen in unserer Studie, die eigentlich die Normalbevölkerung widerspiegeln sollten, im Vergleich mit japanischen Kontrollprobandinnen viel häufiger high-risk-HPV (18 % gegenüber 6 % in Japan) bzw. auch häufiger low-risk-HPV (9 % gegenüber 1 % in Japan) positiv sind.

Um diese Zahlen besser analysieren zu können, müssten die Frauen z.B. bezüglich sexueller Gewohnheiten, der durchschnittlichen Anzahl der Geschlechtspartner und anderer Risikofaktoren näher befragt werden. Es könnte möglich sein, dass eventuell ethnisch unterschiedliche Sexualpraktiken einen Einfluss auf Infektionsrisiken haben. Auch ist ungeklärt, wie hoch der promiskuitive Teil der Normalbevölkerung in Japan bzw. in Deutschland ausfällt. Die Untersuchungsdaten lassen die Schlussfolgerung zu, dass die Durchseuchung mit high-risk-HPV in der Kontrollgruppe und damit evtl. in der normalen Bevölkerung in Deutschland dreimal höher ist als in Japan.

4.2 Altersverteilung und Altersabhängigkeit der HPV-Infektion

4.2.1 Altersverteilung

Auffällig waren zwei Gipfel bei der Altersverteilung der Prostituierten, die high-risk- und/oder low-risk-HPV positiv waren. Am häufigsten sind Prostituierte unter 25 Jahren infiziert. Ein etwas kleinerer Anstieg der Infektionen findet sich allerdings auch bei 45-49-jährigen Prostituierten, es konnten jedoch von insgesamt 241 Prostituierten nur 6

Probandinnen dieser Altersgruppe zugeordnet werden. Ähnliche HPV-Prävalenz beschreibt Castle in einer Studie bei 2.337 Frauen aus Costa-Rica. Auch de Sanjose beschreibt für die Regionen Afrika, Amerika und Europa einen klaren zweiten Anstieg der HPV-Prävalenz bei über 45-jährigen Frauen [Castle, 2005; de Sanjose, 2003]. Für den zweiten Anstieg der HPV-Infektionen werden mehrere Mutmaßungen aufgeführt:

- Alte Infektionen könnten aktiviert werden, aufgrund einer vermuteten schlechteren Abwehrlage bei Prostituierten.
- Es handelt sich um eine neue Infektion bei Frauen, die einen Lebensabschnitt (das Großziehen der Kinder, nach der Scheidung) beendet haben und jetzt als Prostituierte regelmäßiger arbeiten. Dabei wird ein evtl. Altersnachteil durch das Verzichten auf Kondome kompensiert.

Für die Kontrollpatientinnen in unserer Untersuchung finden sich allerdings die meisten Infektionen in der Gruppe der 25-29-Jährigen. Die Infektionsrate sinkt danach stetig. Ein Zuwachs an Infektionen ab dem 45. Lebensjahr kann nicht beobachtet werden.

4.2.2 Altersabhängigkeit

Die Prävalenz der HPV-Infektion ist stark altersabhängig und nimmt mit zunehmendem Alter drastisch ab.

Werden Prostituierte und die Kontrollgruppe in zwei Altersgruppen (<30 Jahre und \geq 30 Jahre) aufgeteilt, sind 45,3 % der Prostituierten unter 30 Jahre und 18,3 % der Prostituierten über/gleich 30 Jahre high-risk-HPV positiv. In der Kontrollgruppe sind 20,7 % der Frauen unter 30 Jahre und 16,1 % der Frauen über/gleich 30 Jahre high-risk-HPV positiv.

Durch Untersuchung am Prostituierten-Risikokollektiv werden die Ergebnisse anderer Studien bestätigt, die im jugendlichen Alter und in der gehäuften Anzahl von Sexualkontakten die entscheidenden Risikofaktoren für die high-risk-HPV Positivität sehen.

Die allermeisten Infektionen heilen spontan aus und nur ein geringer Teil wird persistent. Die Persistenz der high-risk-HPV-Infektion ist eine Voraussetzung für die Entwicklung von Krebsvorstufen, die weiterhin zum invasiven Karzinom progredieren können. Bei den Frauen, die mit über 30 Jahren noch HPV-high-risk-positiv sind, werden eher eine persistierende HPV-Infektion und damit ein erhöhtes Dysplasierisiko angenommen.

Aus den Daten geht hervor, dass die unter 30-jährigen Prostituierten signifikant häufiger high-risk-HPV-positiv sind im Vergleich zu den Frauen aus der Kontrollgruppe (45,3 % vs. 20,7 %, $p < 0,01$). Bei den über 30-jährigen Frauen gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen HPV-positiven Prostituierten und Frauen aus dem Kontrollkollektiv (18,3 % vs. 16,1 %).

4.2.3 Altersabhängigkeit der high-risk-HPV-Infektionen bei Frauen mit unauffälligen zytologischen Abstrichen

In der 2004 publizierte Studie berichtete Ishi bei 51 von 420 Frauen mit unauffälligem Zervixabstrich (PAP I und PAP II) eine high-risk-HPV-Infektion nachgewiesen zu haben (12,1 %).

Bei 20,8 % der unter 30-jährigen Frauen mit PAP I- oder PAP II-Abstrichen wurde eine high-risk-HPV-Infektion nachgewiesen (27 von 130 Frauen).

30-jährige und ältere Frauen mit unauffälligem Zervixabstrich wären nur in 5,5 % der Fälle (16 von 290) high-risk-HPV positiv [Ishi, 2004].

Vrtacnik Bokal untersuchte die HPV-Prävalenz bei slowenischen Frauen mit wiederholter CIN I in Abhängigkeit vom Alter. 37,8 % der unter 30-jährigen und 20,4 % der über 30-jährigen Sloweninnen waren high-risk-HPV positiv. Am häufigsten wurde HPV 16 nachgewiesen (21,1 %), gefolgt von HPV 53 und HPV 51 [Vrtacnik Bokal, 2005].

In der Kontrollgruppe konnte bei 34 von 199 Frauen mit dem unauffälligen Zervixabstrich und dem Alter unter 30 Jahre eine high-risk-HPV-Infektion nachgewiesen werden (17,1 %), von den 94 Prostituierten mit den gleichen Voraussetzungen waren 41 high-risk-HPV positiv (43,6 %).

30-jährige und ältere Frauen aus der Kontrollgruppe mit PAP I und PAP II waren in noch 38 von 310 Fällen high-risk-HPV infiziert (12,3 %).

12 von 93 30-jährigen und älteren Prostituierten mit unauffälligen Zervixabstrichen waren ebenfalls high-risk-HPV positiv (12,9 %).

Ab dem 30. Lebensjahr nähert sich die HPV-Prävalenz mit jeweils unauffälliger Zervixzytologie zwischen Prostituierten und der Kontrollgruppe an. Später einsetzende Sexarche und somit auch eine spätere natürliche Clearance im Kontrollkollektiv könnten eine Erklärung dafür bieten. In dieser Altersgruppe wäre bei den Prostituierten möglicherweise auch das Erwerben von Immunität bezüglich der HPV-Infektion durch frühe Sexarche zu diskutieren. Ebenso ist anzunehmen, dass persistierende HPV-Infektionen bei Prostituierten zum Teil schon zur Entwicklung zytologisch auffälliger Abstrichbefunde geführt haben.

4.3 Bedeutung der low-risk-HPV-Infektionen

Im Kontrollkollektiv wurde bei low-risk-HPV positiven Frauen in 2,1 % der Fälle PAP IVA und in keinem der Fälle PAP IIID diagnostiziert. Dabei handelte es sich um eine Patientin, die gleichzeitig low- und high-risk-HPV positiv war. Bei den Prostituierten mit einer low-risk-HPV-Infektion lag in 20,6 % der Fälle ein PAP IIID und bei 5,9 % der Prostituierten ein PAP IVA vor. Von 7 Prostituierten mit PAP IIID waren 6 auch high-risk-HPV positiv, beide Prostituierte mit PAP IVA waren auch high-risk-HPV positiv. Alleinige low-risk-HPV-Infektionen besitzt demnach wahrscheinlich kein Potential eine maligne Erkrankung entstehen zu lassen.

Remming, Walboomers et al. beobachteten in einer Studie über 36 Monate die Progression in höhergradige CIN in Abhängigkeit vom HPV-Typ bzw. Infektion. Sie berichteten, bei den nicht infizierten Frauen und bei den Frauen mit low-risk-HPV-Infektionen keine Progression zu höhergradigen CIN beobachtet zu haben. Ein hohes

Risiko für die Progressionen konnten sie allerdings in der Gruppe der Frauen mit der persistierenden high-risk-HPV-Infektion nachweisen [Remmink, 1995].

Die low-risk-HPV besitzen zwar kein Malignitätspotential, die HPV-Typen 6 und 11 sind jedoch für 90 % der Genitalwarzen verantwortlich. Insgesamt 55.000 Fälle mit Condylomata acuminata treten jährlich bei Frauen in Deutschland auf. Die Behandlung der Condylomata acuminata verursacht große Kosten. Die derzeitigen therapeutischen Möglichkeiten bieten einerseits die operative Therapie oder Lasertherapie mittels Exzision der Warzen und andererseits die lokale medikamentöse Therapie. Eine Impfung mit dem tetravalenten Impfstoff Gardasil® gegen HPV 6, 11, 16 und 18 könnte zu einer erheblichen Verringerung der genitalen Warzen und auch der Dysplasien führen [Villa, 2005].

In einer multizentrischen Studie aus Frankreich wurden 256 Frauen und 260 Männer im Alter von 18-72 Jahren (Durchschnitt 30 Jahre) mit externen Condylomata acuminata auf verschiedene HPV-Genotypen untersucht. HPV-DNA ließ sich bei 99 % der Patienten in den Proben nachweisen.

Die Genotypenverteilung zeigte wie erwartet eine Dominanz der Niedrigrisikotypen mit 89 %. Nachgewiesen wurden die folgenden HPV-Typen: HPV 5 (69 %), HPV 11 (16 %), HPV 51 (8 %), HPV 52 (7 %), HPV 66 (6 %), HPV 53 (5 %), HPV 31 (3 %) und HPV 18 (3 %). Eine Infektion mit mehreren HPV-Genotypen gleichzeitig war ebenfalls zu beobachten. Arbyn schlussfolgerte, dass sich durch die Anwendung einer tetravalenten HPV-Vakzine 62-87 % aller Fälle von externen Condylomata acuminata in Frankreich verhindern ließen [Arbyn, 2008].

4.4 Prävalenz zytologisch unklarer Befunde

Bei 11,2 % der Prostituierten wurden unklare zytologische Befunde erhoben (PAP IIK bei 9,5 % und PAP III bei 1,7 % des Kollektivs). Nur bei 2,9 % der Kontrollpatientinnen konnte PAP IIK und in keinem der Fälle PAP III nachgewiesen werden.

Amerikanische zytologische Labore berichten sogar über 33,9 % derartiger, zytologisch unklarer Befunde. In einer amerikanischen Studie [Manos et al., 1999] wurden 46.009 zytologische Abstriche ausgewertet, 995 dieser Abstriche waren nicht sicher zu beurteilen. Die extrem hohe Zahl könnte damit erklärt werden, dass sich amerikanische Zytologen eher rechtlich absichern wollen. Nach erfolgtem HPV-Test bei diesen Frauen konnte in 40 % der Fälle eine Papillomavirusinfektion dokumentiert werden. Bei anschließender Kolposkopie wurden ein Zervixkarzinom und 65 Karzinomvorstufen festgestellt. Nach Meinung der Autoren ist mit dem HPV-Test bei Frauen mit einem unklaren zytologischen Befund eine Befundklärung in 40 % der Fälle möglich und damit mindestens so sicher, wie bei einem Kontrollabstrich nach einem ½ Jahr.

Demnach sollte zur Abklärung von Befunden wie PAP IIK oder eines PAP III ohne Verdacht auf höhergradige, glanduläre Atypien der HPV-Test eingesetzt werden.

Arbyn et al. veröffentlichten 2004 eine Metaanalyse zur Effektivität der Triage von Zytologie-Befunden mit entweder HPV-Test oder Wiederholung der Zytologie für die Erkennung von CIN II oder schlechter. Der HPV-Test war der Wiederholung der Zytologie hierbei überlegen und zeigte bei Verwendung des Hybrid-Capture II-Tests eine Sensitivität von etwa 95 % [Arbyn, 2004].

Dieses Vorgehen wird in den USA schon seit 2001 empfohlen. Ungefähr die Hälfte aller Frauen mit einem solchen Abstrich hat einen high-risk-negativen HPV-Test und kann nach Aufklärung über ihr sehr niedriges Risiko für eine zervikale Präkanzerose in das Routinescreening entlassen werden. Die HPV-high-risk-positiven Patientinnen sollten der Kolposkopie zugeführt werden, bei PAP IIK kann auch eine kurzfristige zytologische und virologische Kontrolle erfolgen.

Prostituierte haben signifikant häufiger unklare zytologische Abstriche, da die Beurteilung durch störende entzündliche Zellelemente nicht selten erschwert wird. Falsch negative Befunde der konventionellen Zytologie beruhen zu etwa 2/3 auf Fehlern bei der Abstrichentnahme und Präparation. Hier ermöglichen die Verfahren der qualitätskontrollierten Dünnschichtzytologie eine entscheidende Verbesserung, indem sie nach sofortiger Fixierung einen randomisierten, reproduzierbaren Zelltransfer gewährleisten. Bisher gibt es zwei standardisierte Verfahren, beide Systeme lysieren partiell Blut, Schleim und Detritus, ohne dass dabei Begleitflora und tumorassoziierter „Hintergrund“ verloren gehen.

Terlinden verglich in einer Studie den konventionellen Abstrich mit dem Thin-Prep®-Test der Firma Cytoc bei 852 Prostituierten. Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied in der Präparatequalität [Terlinden, 2007].

Ein wesentlicher Vorteil der Dünnschichtzytologie ist die Möglichkeit der parallelen Testung auf HPV und andere Agentien/Parameter wie p16, HPV-L1, HSV, Chlamydien und Gonokokken. Die Dünnschichtzytologie ermöglicht eine stufenweise Abklärung von zytologischen Auffälligkeiten ohne erneute Untersuchung der Patientin.

4.5 HPV-Infektionen und zervikale intraepitheliale Neoplasien (CIN)

Auffällige zytologische Abstriche (PAP IIID, PAP IVA) wurden in 11,2 % der Fälle bei den Prostituierten und in 3,1 % der Fälle bei den Kontrollen beschrieben. Davon waren 92,6 % der Prostituierten und 100 % der Kontrollen high-risk-HPV positiv.

Aufgrund zyto-morphologischer Kriterien ist eine HPV-Infektion nur in begrenztem Umfang erkennbar, zytologisch wird nur ein Teil der Frauen mit aktueller HPV-Infektion durch den Zellabstrich erfasst. Somit sind zytologische Methoden allein nicht ausreichend zur Eingrenzung sogenannter Risikogruppen. Bulkman et al. stellten 2007 fest, dass die methodische Kombination bestehend aus HPV-Test und Zytologie, zu einer früheren Entdeckung der CIN III- Läsionen führt [Bulkman, 2007].

Die HPV-Status-Erhebung ist hilfreich zur genaueren Differenzierung und Klärung unklarer zytologischer Befunde. Hinter mehr als der Hälfte dieser unklaren Befunde verbergen sich HPV-assoziierte Veränderungen, die sich als Risikofälle definieren lassen.

4.6 Potential des HPV-Tests bei Prostituierten

Auf Grund der hohen Prävalenz der HPV-Infektion und der noch nicht genügend gesicherten Erkenntnisse über die klinische Relevanz eines latenten, asymptomatischen Verlaufs der Infektion erscheint ein generelles Screening auf HPV ohne klinische

Symptomatik zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht sinnvoll. Erst beim Auftreten einer klinischen Symptomatik bzw. beim Vorhandensein bestimmter prädispositioneller Risikofaktoren sollte ein HPV-Screening in die diagnostischen Maßnahmen integriert werden [Spitzbart und Metzner, 1997; Mayrand, 2007; Naucler, 2007].

Der Einsatz des HPV-Tests ist sinnvoll bei Überwachung der histologisch gesicherten, leicht- bis mittelgradigen Dysplasien. Leichtgradige und in etwas geringerem Maße auch die mittelgradigen Dysplasien zeigen eine hohe Tendenz zur spontanen Regression (CIN I mehr als 50 %).

Petry et al. zeigten 2002, dass ein konservatives Management der CIN I und CIN II bei wiederholten negativen HPV-Tests möglich ist. Wenn demnach bei histologisch gesicherter niedrig- bis mittelgradiger CIN der HPV-Test negativ wird, ist eine Regression der CIN zu erwarten und eine Progression eher unwahrscheinlich [Petry, 2002].

Der HPV-Test hat auch in der Nachsorge bei Patientinnen, die wegen CIN behandelt wurden, einen festen Stellenwert. Das Risiko für ein Rezidiv nach der Therapie einer CIN liegt bei bis zu 15 %. Zielinski et al. konnten in einer großen Metaanalyse zeigen, dass Patientinnen mit negativem HPV-Status nach Therapie einer CIN III in 98 % der Fälle weder ein Rezidiv noch eine Rezidiverkrankung hatten [Zielinski, 2004].

Bei unauffälliger Zytologie ist ein HPV-Test als Ergänzung des zytologischen Primärscreenings ab dem 30. Lebensjahr sinnvoll [Cuzick, 2006].

In zwei aktuellen Studien wurde untersucht, ob der HPV-Test den PAP-Abstrich ergänzen oder in Teilen ersetzen kann.

Mayrand berichtet über eine Studie bei 10.154 Frauen zwischen September 2002 und Februar 2005. 30 bis 69-jährige Frauen wurden mit einem HPV-Test oder einem Papanicolaou-Abstrich untersucht. Alle Patientinnen, die einen auffälligen PAP-Abstrich oder einen positiven HPV-Test aufwiesen (mindestens 1 pg high-risk HPV DNA/ml), wurden kolposkopisch untersucht und erhielten eine endozervikale Curettage und ektozervikale Biopsie. Eine Stichprobe von Patientinnen mit unauffälligen Screeningbefunden wurde in gleicher Weise untersucht. Es wurde die Sensitivität und Spezifität beider Screeningverfahren ermittelt.

Die Sensitivität des HPV-Tests für die Erkennung einer CIN II oder III war mit 94,6 % der Sensitivität des Papanicolaou-Abstrichs mit 55,4 % deutlich überlegen ($p < 0,01$). Allerdings war die Spezifität des HPV-Tests mit 94,1 % dem PAP-Abstrich mit 96,8 % signifikant unterlegen ($p < 0,001$). Die Sensitivität beider Testverfahren lag gemeinsam bei 100 %, die Spezifität bei 92,5 %.

Die Autoren schlussfolgern, dass ein HPV-Test eine Verlängerung der Screeningintervalle erlaubt, die Länge des Screeningintervalls bei negativem HPV-Test kann jedoch nicht angegeben werden [Mayrand, 2007].

In einer schwedischen Studie untersuchten Naucler et al. ebenfalls ob die Durchführung eines HPV-Tests die Sensitivität des PAP-Tests für die Erkennung einer CIN II- oder CIN III-Läsion erhöht.

Bei 12.527 Frauen wurde randomisiert ein PAP-Test allein oder die Kombination von PAP-Abstrich und HPV-Test durchgeführt. Durch die zusätzliche Durchführung eines HPV-Tests konnte die Inzidenz höhergradiger Dysplasien um 42-47 % reduziert werden.

Die Studie von Naucler et al. bestätigt die bereits mehrfach publizierten Ergebnisse, dass CIN II-Läsionen eine hohe spontane Regressionsrate aufweisen, was im Übrigen für CIN III-Läsionen nicht gilt [Naucler, 2007].

Diese Studien zeigen eine verbesserte Sensitivität des HPV-Tests im Vergleich zur Zytologie. Bis diese Ergebnisse in ein neues Zervixkarzinom-Screening einfließen werden, wird noch einige Zeit vergehen, da der gemeinsame Bundesausschuss die Aufnahme der HPV-Testung in das Krebsfrüherkennungsprogramm zunächst abgelehnt hat.

Die Mindestanforderungen an die Krebsvorsorgeuntersuchung für das Zervixkarzinom sind gesetzlich geregelt. Die Beurteilung des möglichst unter kolposkopischer Sicht gewonnenen Abstrichs erfolgt in einem zytologischen Labor. Es wird empfohlen, die Vorsorgeuntersuchung drei Jahre nach Aufnahme des Geschlechtsverkehrs zu beginnen, spätestens nach dem 20. Lebensjahr.

Bei Frauen mit Immunsuppression sollte eine Vorsorgeuntersuchung der Zervix zweimal jährlich erfolgen (alle zwei Jahre zusätzlich mit einem HPV-Test), eine großzügige Abklärung von Auffälligkeiten durch Differentialkolposkopie ist indiziert [Petry, 2003; Wright, 2002].

Screeninguntersuchungen nach Hysterektomie sind in der Regel nicht mehr sinnvoll [Kjaer, 2006; Pearce, 1996].

Ausnahmen gelten bei:

- Zustand nach suprazervikaler Hysterektomie
- Hysterektomie bei CIN oder Karzinom (in diesem Fall sollte die Abstrichuntersuchung nach drei unauffälligen Abstrichen eingestellt werden)
- Frauen, welche in der Vergangenheit eine Behandlung wegen einer CIN hatten, bei denen eine zytologische Auffälligkeit bestand, die einen positiven HPV-high-risk-Test hatten oder deren Anamnese bezüglich der genannten Aspekte unklar ist. Auch hier sollte erst nach drei unauffälligen Abstrichen auf eine Screeninguntersuchung verzichtet werden.

In der S2-Leitlinie zur HPV-Infektion ist in Abweichung von der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchung bereits festgehalten, dass die Kombination aus HPV-Test plus zytologischem Abstrich bei HPV-negativen Frauen ab dem 30. Lebensjahr bei einem verlängerten Screeningintervall von 2-5 Jahren vorgesehen ist [Kjaer, 2006; Pearce, 1996].

Ein Einsatz des HPV-Tests im primären Screening verlangt in erster Linie die umfassende Aufklärung der Frauen. HPV-Infektionen sind bei sexuell aktiven jüngeren Frauen sehr häufig, werden aber fast immer von der Immunabwehr schnell wieder eliminiert. HPV-Tests würden bei unter 30-jährigen Frauen zu einer häufigen Überbewertung von Läsionen führen, die von alleine in Remission gehen.

Aber auch bei über 30-jährigen Frauen liegt die „HPV-Clearance“ recht hoch (nach einem Jahr ist bei der Hälfte bis 2/3 der infizierten Frauen der HPV nicht mehr nachweisbar). Auch hier kann ein HPV-Test zu nicht unerheblichen Überdiagnosen, zu großer Verunsicherung und zu Übertherapien führen.

Die Folgekosten, die sich bei zu intensiver Vorsorge aus unnötigen Therapien wie

Konisationen und möglichen Folgekomplikationen wie Frühgeburtlichkeit ergeben, sind immens hoch [Kyrgiou, 2006].

Der HPV-Nachweis mittels Hybrid-Capture-II-Test oder PCR detektiert hochgradige Präkanzerosen und invasive Karzinome mit signifikant höherer Sensitivität, aber schlechterer Spezifität als der zytologische Abstrich. Die Spezifität des HPV-Tests nimmt mit dem Alter zu. Vor dem 30. Lebensjahr ist durch die hohe Anzahl transienter HPV-Infektionen die Spezifität so gering, dass hier ein Einsatz der HPV-Testung im Primärscreening nicht zu empfehlen ist.

In der größten, deutschen Studie von Petry et al. wurden bei über 8.466 Frauen ab dem 30. Lebensjahr die Leistungszahlen des PAP- und HPV-Tests im Routinescreening untersucht. Dabei wurden bei 7.592 Frauen mit komplettem Outcome eine Sensitivität von 97,6 % und eine Spezifität von 95,3 % für die Erkennung einer CIN II+ mittels Hybrid-Capture-II-Test nachgewiesen, gegenüber 43,5 % Sensitivität und 98,0 % Spezifität für die Zytologie. Der negative Vorhersagewert lag bei bis zu 100 %, d.h., dass bei negativem HPV-Abstrich das Vorliegen einer höhergradigen Krebsvorstufe nahezu ausgeschlossen ist [Petry, 2003].

Zusammenfassend ergeben sich auf Basis vieler Studien mögliche Abweichungen von der bisherigen gesetzlichen Früherkennungsuntersuchung:

- HPV-Test plus konventionelle Zytologie mit einem verlängerten Intervall für Frauen ab dem 30. Lebensjahr (Intervall zwei bis fünf Jahre);
- HPV-Test plus Flüssigzytologie mit einem verlängerten Intervall für Frauen ab dem 30. Lebensjahr (Intervall zwei bis fünf Jahre);
- Flüssigzytologie statt konventioneller Zytologie ab dem 20. Lebensjahr mit zweijährigem Intervall;
- Computerassistenz in der Zytologie.

Auch bei Verlängerung des Intervalls des Vorsorgeabstrichs an der Zervix bleibt das Intervall der sonstigen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchung unverändert und die jährliche Teilnahme daran dringend empfohlen.

Zukünftige Vorsorgekonzepte sollten unter Einbeziehung des HPV Befundes eine alters- und risikoabhängige Strukturierung der Untersuchungsintervalle beinhalten. Vorstellbar ist eine Basisuntersuchung mittels HPV-Test, PAP-Abstrich und Kolposkopie, woraufhin bei negativem HPV-Test und unauffälliger Zytologie größere Kontrollintervalle möglich sind. Bei positivem HPV-Test sollten engmaschige Untersuchungen bzw. weiterführende kolposkopische und histologische Abklärungen veranlasst werden.

Die Prostitution scheint ein Risikofaktor für die Entstehung von Zervixkarzinomen zu sein. Das Krebsfrüherkennungsprogramm und die Empfehlungen der S2 Leitlinie zur HPV-Infektion sind möglicherweise für die Risikogruppen wie die Prostituierten unter 30 Jahre nicht günstig. Vorstellbar bei Risikogruppen ist ein konsequentes Screening alle 6-12 Monate mittels PAP-Abstrich und bei unklaren Fällen ein HPV-Test. Bei positivem HPV-Test sollten engmaschige Untersuchungen bzw. weiterführende kolposkopische und histologische Abklärungen veranlasst werden.

Auf diese Weise strukturierte Vorsorgeprogramme könnten bei entsprechender Aufklärung die Sicherheit der Patientin verbessern und die nicht erforderlichen Untersuchungen vermeiden.

Eine solche Vorgehensweise könnte nicht zuletzt einen günstigen Einfluss auf die Kosten der Prävention und Therapie des Zervixkarzinoms für das Gesundheitswesen haben.

Hier sind prospektive Studien gefordert, die die verschiedenen Screeningalgorithmen randomisiert kontrolliert überprüfen; sinnvoll erscheint die Beobachtung einer Prostituiertenkohorte über ein längeres Zeitintervall.

4.7 Schlussfolgerung

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war die Bestimmung der Prävalenz genitaler HPV-Infektionen und die Auswertung zytologischer Abstriche in einem Risikokollektiv, bestehend aus 241 Prostituierten, verglichen mit einem Normalkollektiv von 542

Frauen. Bei insgesamt 783 Frauen wurde ein HPV-Status erhoben und ein zytologischer Abstrich entnommen. Die erste Hypothese der Arbeit, die davon ausgeht, dass bei hoher Anzahl der Geschlechtspartner bei den Prostituierten die Prävalenz von high-risk-HPV Infektionen signifikant höher liegt als in dem Vergleichskollektiv, wurde durch die Untersuchung bestätigt (33,6 % versus 17,9 %, $p < 0,01$).

Bei den Prostituierten wurden signifikant häufiger unklare Abstriche festgestellt. Die Prävalenz von auffälligen PAP-Abstrichen (PAP III D, PAP IVA) lag bei den Prostituierten ebenfalls signifikant höher (11,2 % versus 3,1 %, $p < 0,001$). Auch die zweite Hypothese, die annimmt, dass die Prävalenz auffälliger PAP-Abstriche bei Prostituierten signifikant höher liegt als bei den Kontrollprobandinnen, konnte bestätigt werden.

Die Ergebnisse lassen die Vermutung zu, dass wie in Hypothese 3 angenommen, die Prostituierten ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Zervixkarzinoms aufweisen. Im Rahmen der Arbeit wurde jedoch kein invasives Zervixkarzinom im Kollektiv der Prostituierten festgestellt. Eine Studie, die eine Prostituiertenkohorte über einen längeren Zeitraum beobachten würde, wäre sinnvoll.

Die Altersverteilung von Prostituierten und Frauen aus dem Kontrollkollektiv, die high-risk-HPV positiv sind, weist deutliche Unterschiede auf. Bei unter dreißigjährigen Prostituierten konnte mehr als doppelt so häufig high-risk-HPV-Infektion beobachtet werden (45,3 % versus 20,7 %). Wie in anderen Studien beschrieben, nähert sich ab dem 30. Lebensjahr die HPV-Prävalenz bei jeweils unauffälliger Zervixzytologie zwischen Prostituierten und der Kontrollgruppe an. Dass sich jedoch bei über 30-jährigen Frauen kein signifikanter Unterschied mehr nachweisen lässt, wurde so nicht erwartet (18,3 % versus 16,1 %). Später einsetzende Sexarche und somit auch eine spätere natürliche Clearance im Kontrollkollektiv könnten eine Erklärung dafür bieten. In dieser Altersgruppe wäre bei den Prostituierten möglicherweise auch das Erwerben von Immunität bezüglich der HPV-Infektion durch frühe Sexarche zu diskutieren. Ebenso ist anzunehmen, dass persistierende HPV-Infektionen bei Prostituierten zum Teil schon zur Entwicklung zytologisch auffälliger Abstrichbefunde geführt haben.

Im Fazit konnte gezeigt werden, dass die Prostituierten ein eindeutig erhöhtes Risiko für HPV-Infektionen aufweisen. Die Regelung der gesetzlichen Früherkennungsuntersuchung und die Empfehlungen der S2 Leitlinie zur HPV-Infektion sind möglicherweise für die Risikogruppen wie die Prostituierten unter 30 Jahre nicht günstig. Zukünftige Vorsorgekonzepte sollten unter Einbeziehung des HPV-Befundes eine alters- und risikoabhängige Strukturierung der Untersuchungsintervalle beinhalten. Vorstellbar bei Risikogruppen ist ein konsequentes Screening alle 6-12 Monate mittels PAP-Abstrich und bei unklaren Fällen der HPV-Test. Bei positivem HPV-Test sollten engmaschige Untersuchungen bzw. weiterführende kolposkopische und histologische Abklärungen veranlasst werden.

Für die Integration des HPV-Tests in die bisherige zytologische Krebsvorsorge sind jedoch weitere prospektive Screeningstudien gefordert, damit die alters- und risikoabhängige Strukturierung der Untersuchungsintervalle festgelegt werden kann.

5 Literaturverzeichnis

Al-Nafussi, A.I., Cowie, V., Kelly, C., Kerr, G., Klys, H.S., Rebello, G. (1993): The assessment of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunostaining in the uterine cervix and cervical squamous neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 3(3): 154-158.

Arbyn, M., Buntinx, F., Dillner, J., Martin-Hirsch, P., Paraskevaidis, E., van Ranst, M. (2004): Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detected high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 96(4): 280-293.

Arora, R., Batra, S., Das, B.C., Kailash, U., Kumar, A., Prusty, B.K. (2005): Prevalence of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) types 16 and 18 in healthy women with cytologically negative Pap smear. *Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol* 121(1): 104-109.

Baltazar Reyes, M.C., Rivera Rivera, L., Cruz Valdez, A., Hernandez Giron, C.A. (2005): Prevalence of sexually transmitted infections and associated risk factors among female commercial sex workers in Cuautla, Morelos. *Gynecol Obstet Mex* 73(1): 36-47.

Bosch, F. X., Harper, D. (2006): Prevention strategies of cervical cancer in the HPV vaccine era. *Gynecol Onco* 103 (1): 21-24.

Bosch, F.X., de Sanjose, S. (2003): Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst. Monogr.* (31): 3-12.

Boshart, M., Gissmann, L., Ikenberg, H., Kleinheinz, A., Scheurlen, W., zur Hausen, H. (1984): A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. *EMBO J* 3(5): 1151-1157.

Brentjens, M.H., Yeung-Yue, K.A., Lee, P.C., Tyring, S.K. (2002): Human papillomavirus: a review. *Dermatol Clin* 20(2): 315-331.

Brown, D.R., Shew, M.L., Qadadri, B., Neptune, N., Vargas, M., Tu, W., Juliar, B.E., Breen, T.E., Fortenberry, J.D. (2005): A longitudinal study of genital human papillomavirus infection in a cohort of closely followed adolescent woman. *J Infect Dis* 191(2): 182-192.

Bryan, J.T., Brown, D.R. (2001): Transmission of human papillomavirus type 11 infection by desquamated cornified cells. *Virology* 281(1): 35-42.

Bulkmans, N.W., Berkhof, J., Bulk, S., Bleeker, M.C., van Kemenade, F.J., Rozendaal, L., Snijders, P.J., Meijer, C.J. (2007): High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer* 96(9): 1419-1424.

Bulkmans, N.W., Berkhof, J., Rozendaal, L., van Kemenade, F.J., Boeke, A.J., Bulk, S., Voorhorst, F.J., Verhejen, R.H., van Groningen, K., Boon, M.E., Ruitinga, W., van Ballegooijen, M. (2007): Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year-follow-up of randomised controlled implementation trial. *Lancet* 370(9601): 1764-1772.

Castelsague, X., Bosch, F.X., Munoz, N., Meijer, C.J., Shah, K.V., de Sanjose, S., Eluf-Neto, J., Ngelangel, C.A., Chichareon, S., Smith, J.S., Herrero, R., Moreno, V., Franceschi, S. (2002): Male circumcision, penile human papillomavirus infection and cervical cancer infemale partn. *N Eng J Med* 346: 1105-1112.

Castle, P.E., Lorincz, A.T., Mielzynska-Lohnas, I., Scott, D.R., Glass, A.G., Sherman, M.E., Schussler, J.E., Schiffman, M. (2002): Results of human papillomavirus DNA testing with the hybrid capture 2 assay are reproducible. *J Clin Microbiol* 40(3): 1088-1090.

Castle, P.E., Schiffman, M., Herrero, R., Hildesheim, A., Rodriguez, A.C., Bratti, M.C., Sherman, M.E., Wacholder, S., Tarone, R., Burk, R.D. (2005): A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Cost Rica. *J Infect Dis* 191(11): 1808-1816.

Chan, S.Y., Delius, H., Halpern, A.L., Bernard, H.U. (1995): Analysis of genomic sequences of 95 papillomavirus types: uniting typing, phylogeny and taxonomy. *J Virol* 69(5): 3074-3083.

Clifford, G.M., Franceschi, S., Munoz, N., Plummer, M., Smith, J.S. (2003): Human papillomavirus types in invasive cervikalcancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 88(1): 63-73.

Cogliano, V., Baan, R., Straif, K., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F. (2005): Carcinogenicity of human papillomaviruses. *Lancet Oncol* 6(4): 204.

Cuzick, J., Clavel, C., Petray, K.U., Meijer, C.J., Hoyer, H., Ratnam, S., Szarewski, A., Birembaut, P., Kulasingam, S., Sasieni, P., Iftner, T. (2006): Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 119(5): 1005-1010.

Cuzick, J., Mayrand, M.H., Ronco, G., Snijders, P., Wardle, J. (2006): Chapter 10: New dimensions in cervical cancer screening. *Vaccine* 24 Suppl 3: 90-97.

Cuzick, J., Terry, G., Ho, L., Hollingworth, T., Anderson, M. (1994): Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 69(1): 167-171.

de Sanjose, S., Almirall, R., Lloveras, B., Font, R., Diaz, M., Munoz, N., Catala, I., Meijer, C.J., Snijders, P.J., Herrero, R., Bosch, F.X. (2003): Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis* 30(10): 788-793.

de Sanjose, S., Diaz, M., Castelsague, X., Clifford, G., Bruni, L., Munoz, N., Bosch, F.X. (2007): Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 7(7): 453-459.

de Villiers, E.M., Fauquet, C., Broker, T.R., Bernard, H.U., zur Hausen, H. (2004): Classification of papillomaviruses. *Virology* 324(1): 17-27.

de Villiers, E.M., Wagner, D., Schneider, A., Wesch, H., Munz, F., Miklaw, H., zur Hausen, H. (1992): Human papillomavirus DNA in women without and with cytological abnormalities: results of a 5-year-follow-up study. *Gynecol Oncol* 44(1): 33-39.

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (2008): Prävention, Diagnostik und Therapie der HPV-Infektion und präinvasiver Läsionen des weiblichen Genitale. AWMF 015/027 (S2k).

Doorbar, J. (2005): The papillomavirus life cycle. *J. Clin Virol* 32 Suppl 1: 7-15.

Durst, M., Dzarlieva-Petrusevska, R.T., Boukamp, P., Fusening, N.E., Gissmann, L. (1987): Molecular and cytogenetic analysis of immortalized human primary keratinocytes obtained after transfection with human papillomavirus type 16 DNA. *Oncogene* 1(3): 251-256.

Durst, M., Gissmann, L., Ikenberg, H., zur Hausen, H. (1983): A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 80(12): 3812-3815.

Dyson, N., Howley, P.M., Munger, K., Harlow, E. (1989): The human papillomavirus - 16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science* 243(4893): 934-937.

Evander, M., Edlund, K., Gustafsson, A., Jonsson, M., Karlsson, R., Rylander, E., Wadell, G. (1995): Human papillomavirus infection is transient in young woman: a population-based cohort study. *J Infect Dis* 171(4): 1026-1030.

Franceschi, S., Rajkumar, T., Vaccarella, S., Gajalakshmi, V., Sharmila, A., Snijders, P.J., Munoz, N., Meijer, C.J., Herrero, R. (2003): Human papillomavirus and risk factors for cervical cancer in Chennai, India: a case-control study. *Int J Cancer* 107(1): 127-133.

Gissmann, L., Diehl, V., Schultz-Coulon, H.J., zur Hausen, H. (1982): Molecular cloning and characterization of human papillomavirus DNA derived from a laryngeal papilloma. *J virol* 44(1): 393-400.

Gissmann, L., zur Hausen, H. (1980): Partial characterization of viral DNA from human genital warts (*Condylomata acuminata*). *Int J Cancer* 25(5): 605-609.

Goppinger, A., Birmelin, G., Hause, U., Ikenberg, H. (1990): Clinical aspects of HPV-16/18 associated cervical lesions. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 50(2): 106-109.

Grant, J. M. (1996): Revised FIGO staging for early invasive carcinoma of the vulva and cervix. *Br J Obstet Gynecol* 103(5): 21-22.

Gross, G., Hillemanns, P., Iftner, T., Ikenberg, H., Kaufmann, A., Petry, K.U., Pfister, H., Rzany, B., Schneede, P., Schneider, A. (2006): HPV-Vakzine: Wer sollte wann, wo und wie geimpft werden? *Dt. Ärzteblatt* 2006: 103: A-3384/B-2945/C-2825.

Grußendorf-Conen, E.-I., Schwarz, E. (1995): Viruswarzen an Haut und Schleimhaut. - Berlin : Blackwell Wissenschaftsverlag.

Hilgarth, M. (1998): Münchener Nomenklatur II für die gynäkologische Zytodiagnostik. Erläuterung und Befundwiedergabe. *Frauenarzt* 39: 392.

Hillemanns, P., Kimming, R., Huttemann, U., Dannecker, C., Thaler, C.J. (1999): Screening for cervical neoplasia by self-assessment for human papillomavirus DNA. *Lancet* 354(9194): 1970.

Hillemanns, P., Mehlhorn, G. (2007): HPV-Infektion: Impfung, Diagnostik und Therapie. *Geburtsh. Frauenheilkd* 67: R1-R28.

Hillemanns, P., Thaler, C., Kimmig, R. (1997): Epidemiology and diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia - is the present concept of screening and diagnosis still current? *Gynakol Geburtshilfl. Rundsch* 37(4): 179-190.

Hinchcliffe, S.A., van Velzen, D., Korporaal, H., Kok, P.L., Boon, M.E. (1995): Transience of cervical HPV infection in sexually active young woman with normal cervicovaginal cytology. *Br J Cancer* 72(4): 943-945.

Hippelainen, M.I., Syrjanen, S., Hippelainen, M.J., Saarikoski, S., Syrjanen, K. (1993): Diagnosis of genital human papillomavirus (HPV) lesions in the male: correlation of peniscopy, histology and in situ hybridisation. *Genitourin Med* 69(5): 346-351.

Hippelainen, M.I., Syrjanen, S., Koskela, H., Pukkinen, J., Saarikoski, S., Syrjanen, K. (1993): Prevalence and risk factors of genital human papillomavirus (HPV) infections in healthy males: a study on Finnish conscripts. *Sex Transm Dis* 20(6): 321-328.

Ho, G.Y., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C.J., Burk, R.D. (1998): Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young woman. *N Engl J Med* 338(7): 423-428.

Howley, P.M. (1990): Molecular mechanism of transformation by the human papillomaviruses. *Genetics* 15: 199-206.

Huibregtse, J.M., Scheffner, M., Howley, P.M. (1991): A cellular protein mediates association of p53 with the E6 oncoprotein of human papillomavirus types 16 or 18. *EMBO J* 10(13): 4129-4135.

IARC (2005): Handbooks of cancer prevention, Vol. 10: Cervix cancer screening. IACR Press - Lyon.

Iftner, T., Holz, B. (2002): HPV und Zervixkarzinom - Fragen und Antworten. *Frauenarzt* 43(4): 438-441.

Ishi, K., Suzuki, F., Saito, A., Kubota, T. (2000): Prevalence of human papillomavirus, Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in commercial sex workers in Japan. *Infect Dis Obstet Gynaecol* 8(5-6): 235-239.

Ishi, K., Suzuki, F., Yamasaki, S., Suto, H., Kina, K., Nojima, M., Yoshida, K. (2004): Prevalence of human papillomavirus infection and correlation with cervical lesions in Japanese women. *J Obstet Gynaecol Res* 30(5): 380-385.

Jablonska, S., Dabrowski, J., Jakubowicz, K. (1972): Epidermodysplasia verruciformis as a model in studies in the role of papovaviruses in oncogenesis. *Cancer Res* 32(3): 583-589.

Jacues, J. (1993): Gynäkozytologie und Krebsvorsorge in der gynäkologischen Praxis.. - Bern Göttingen Toronto Seattle : Verlag Hans Huber.

Kataoka, A., Claesson, U., Hansson, B.G., Erisson, M., Lindh, E. (1991): Human papillomavirus infection of the male diagnosed by Southern-blot hybridization and polymerase chain reaction: comparison between urethra samples and penile biopsy samples. *J Med Virol* 33(3): 159-164.

Kaur, P., McDougall, J.K. (1988): Characterization of primary human keratinocytes transformed by human papillomavirus type 18. *J Virol* 62(6): 1917-1924.

Kjaer, S., Hogdall, E., Frederiksen, K., Munk, C., van den Brule, A., Svare, E., Meijer, C., Lorincz, A., Iftner, T. (2006): The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus-positive, cytologically normal women over a 10-year period. *Cancer Res* 66: 10630-10636.

Kyrgiou, M., Koliopoulos, G., Martin-Hirsch, P., Arbyn, M., Prendiville, W., Paraskeva, E. (2006): Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 367(9509): 489-498.

Labeit, D., Labeit, S., Berger, M., Gallati, H., Rosenberg, R., Friese, K. (1995): Interferon-alpha controls HPV infection in cervix epithelium. *Zentralbl Gynaekol* 117(11): 566-577.

Löning, M., Bender, H., Dürst, M., Friese, K., Gissmann, L., Harlfinger, W., Heininger, U., Iftner, T., von Keibel Döberitz, M., Kreienberg, R., Schneider, A., Schenck, U., Schulze, K., Schwarz, T., Steiner, M., Diedrich, K. (2006): Die HPV-Impfung. *Frauenarzt* 47: 594-600.

Lowy, D.R., Schiller, J.T. (2006): Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest* 116(5): 1167-1173.

Manos, M.M., Kinney, W.K., Hurley, L.B., Sherman, M.E., Shieh-Ngai, J., Kurman, R.J., Ransley, J.E., Fetterman, B.J., Hartinger, J.S., McIntosh, K.M., Pawlick, G.F., Hiatt, R.A. (1999): Identifying women with cervical neoplasia: using human papillomavirus DNA testing for equivocal Papanicolaou results. *JAMA* 281(17): 1605-1610.

Massimi, P., Banks, L. (2000): Differential phosphorylation of the HPV-16 E7 oncoprotein during the cell cycle. *Virology* 276(2): 388-394.

Mayrand, M.H., Duarte-Franco, E., Rodrigues, I., Walter, S.D., Hanley, J., Ferenczy, A., Ratnam, S., Coutlee, F., Franco, E.L. (2007): Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 357(16): 1579-1588.

McDougall, J. K. (1994): Immortalization and transformation of human cells by human papillomavirus. *Curr Top Microbiol Immunol* 86: 101-119.

Melkert, P.W., Hopman, E., van den Brule, A.J., Risse, E.K., van Diest, P.J., Bleker, O.P., Helmerhorst, T., Schipper, M.E., Meijer, C.J., Walboomers, J.M. (1993): Prevalence of HPV in cytomorphologically normal cervical smears, as determined by the polymerase chain reaction, is age-dependent. *Int J Cancer* 53(6): 919-923.

Meyer, T., Stockfleth, E. (2003): Classification of human papillomavirus. *N Engl J Med* 348(20): 2040-2041.

Munoz, N., Bosch, F.X., de Sanjose, S., Herrero, R., Castellsague, X., Shah, K.V., Snijders, P.J., Meijer, C.J. (2003): Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J med* 348(6): 518-527.

Naucler, P., Ryd, W., Tomberg, S., Strand, A., Wadell, G., Elfgrén, K., Radberg, T., Strander, B., Forslund, O., Hansson, B.G., Rylander, E., Dillner, J. (2007): Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 357(16): 1589-1597.

Ostor, A.G. (1993): Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynaecol Pathol* 12(2): 186-192.

Pearce, K.F., Haefner, H.K., Sarwar, S.F., Nolan, T.E. (1996): Cytopathological findings on vaginal Papanicolaou smears after hysterectomy for benign gynecologic disease. *N Engl J Med* 335: 1559-1562.

Petry, K.U., Bohmer, G., Iftner, T., Davies, P., Brummer, O., Kuhnle, H. (2002): Factors associated with an increased risk of prevalent and incident grade III cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer among women with Papanicolaou tests classified as grades I or II cervical intraepithelial neoplasia. // *Am J Obstet Gynaecol* 186(1): 28-34.

Petry, K.U., Menton, S., Menton, M., van Loenen-Frosch, F., de Carvalho Gomes, H., Holz, B., Schopp, B., Garbrecht-Buettner, S., Davies, P., Boehmer, G., van den Akker, E., Iftner, T. (2003): Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8.466 patients. *Br J Cancer* 88(10): 1570-1577.

Plummer, M., Herrero, R., Franceschi, S., Meijer, C.J., Snijders, P., Bosch, F.X., de Sanjose, S., Munoz, N. (2003): Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control* 14(9): 805-814.

Remmink, A.J., Walboomers, J.M., Helmerhorst, T.J., Voohorst, F.J., Rozendaal, L., Risse, E.K., Meijer, C.J., Kenemans, P. (1995): The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int J Cancer* 61(3): 306-311.

Rous, P., Beard, J.W. (1935): The progression to carcinoma of virus-induced rabbit papillomas. *Exp Med* 62: 523-548.

Rübben, A. (1997): Condylomata acuminata und Buschke-Löwenstein-Tumoren: Untersuchungen zur Bedeutung von Mutationen innerhalb der nicht codierten Region des humanpathogenen Papillomavirus Typ 6. Habilitationsschrift - Aachen.

Sauerteig, L. (2002): Sexually transmitted diseases and health policy in Germany in the 19th and early 20th century. II. Pragmatism and surveillance. Praxis (Bern 1994) 91 (29-30): 1230-2.

Scheffner, M., Werness, B.A., Huibregtse, J.M., Levine, A.J., Howley, P.M. (1990): The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. Cell 63(6): 1129-1136.

Schiffman, M., Castle, P.E. (2003): Human papillomavirus: epidemiology and public health. Arch Pathol Lab Med 127(8): 930-934.

Schiffman, M.H., Bauer, H.M., Hoover, R.N., Glass, A.G., Cadell, D.M., Rush, B.B., Scott, D.R., Sherman, M.E., Kurman, R.J., Wacholder, S. (1993): Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical neoplasia. J Natl Cancer Inst 85(12): 958-964.

Schiffman, M.H., Kiviat, N.B., Burk, R.D., Shah, K.V., Daniel, R.W., Lewis, R., Kuypers, J., Manos, M.M., Scott, D.R., Sherman, M.E. (1995): Accuracy and interlaboratory reliability of human papillomavirus DNA testing by hybrid capture. J Clin Microbiol 33(3): 545-550.

Schneider, A., Gissmann, L. (2002): Prävention des Zervixkarzinoms: Screening und Impfen. Onkologe: 8: 1053-1063.

Shepherd, J. H. (1996): Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. Br J Obstet Gynaecol 103(5): 405-406.

Shin, H.R., Lee, D.H., Herrero, R., Smith, J.S., Vaccarella, S., Hong, S.H., Jung, K.Y., Kim, H.H., Park, U.D., Cha, H.S., Park, S., Touze, A. (2003): Prevalence of human papillomavirus infection in women in Busan, South Korea. Int J Cancer 103(3): 413-421.

Shope, E.R., Hurst, E.W. (1933): Infectious papillomatosis of rabbits - with a note on the histopathology. Journal of Experimental Medicine 58: 607-608.

Skiadopoulos, M.H., McBride, A.A. (1998): Bovine papillomavirus type 1 genomes and the E2 transactivator protein are closely associated with mitotic chromatin. J Virol 72(3): 2079-2088.

Smith, J.S., Lindsay, L., Hoots, B., Keys, J., Franceschi, S., Winer, R., Clifford, G.M. (2007): Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. Int J Cancer 121(3): 621-632.

Solomon, D., Schiffman, M., Tarone, R. (2001): Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst 93(4): 293-299.

Sotlar, K., Selinka, H.C., Menton, M., Kandolf, R., Bultmann, B. (1998): Detection of human papillomavirus type 16 E6/E7 oncogene transcripts in dysplastic and nondysplastic cervical scrapes by nested RT-PCR. *Gynaecol Oncol* 69(2): 114-121.

Spitzbart, H., Metzner, G. (1997): Infektionen mit humanen Papillomaviren: Grundlagen der klinischen Bedeutung. München: Medifact-Verlags KG.

Sun, X.W., Kuhn, L., Ellerbrock, T.V., Chiasson, M.,A., Bush, T.J., Wright, T.C. jr. (1997): Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J med* 337(19): 1343-1349.

Terlinden, Petra Ingeborg: Vergleich von konventioneller Zervixzytologie und Dünnschichtzytologie in einem Risikokollektiv von Prostituierten. 2007 [Online] // <http://nbn-resolvin.de/urn:nbn.de:hbz:6-57549680314>.

Thomas, D.B., Ray, R.M., Kuypers, J., Kiviat, N., Koetsawang, A., Ashley, R.L., Qin, Q., Koetsawang, S. (2001): Human papillomaviruses and cervical cancer in Bangkok. III. The role of husbands and commercial sex workers. *Am J Epidemiol* 153(8): 740-748.

Tideman, R.L., Thompson, C., Rose, B., Gilmour, S., Marks, C., van Beek, I., Berry, G., O'Connor, C., Mindel, A. (2003): Cervical human papillomavirus infections in commercial sex workers-risk factors and behaviours. *Int J STD AIDS* 14(12): 840-847.

Trottier, H., Franco, E.L. (2006): The epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Vaccine* 24 Suppl 1: 1-15.

Tyring, S. K. (2000): Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis and host immune response. *J Am Acad Dermatol* 43(1 Pt 2): 18-26.

Van den Brule, A.J., Walboomers, J.M., Du Maine, M., Kenemans, P., Meijer, C.J. (1991): Difference in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytologically normal cervical smears is associated with a history of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 48(3): 404-408.

Villa, L.L., Costa, R.L., Petta, C.A., Andrade, R.P., Ault, K.A., Giuliano, A.R., Wheeler, C.M., Koutsky, L.A., Malm, C., Lehtinen, M., Skjeldestad, F.E., Olsson, S.E., Steinwall, M., Brown, D.R., Kurman, R.J., Ronnett, B.M., Stoler, M.H., Ferenczy, A., Harper, D.M., Tamms, G.M., Yu, J., Lupinacci, L., Railkar, R., Taddeo, F.J., Jansen, K.U., Esser, M.T., Sings, H.L., Saah, A.J., Barr, E (2005): // Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 6(5): 271-278.

Vrtacnik Bokal, E., Rakar, S., Mozina, A., Poljak, M. (2005): Human papillomavirus infection in relation to mild dyskaryosis in conventional cervical cytology. *Eur J Gynaecol Oncol* 26(1): 39-42.

Walboomers, J.M., Jacobs, M.V., Manos, M.M., Bosch, F.X., Kummer, J.A., Shah, K.V., Snijders, P.J., Peto, J., Meijer, C.J., Munoz, N. (1999): Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J. Pathol* 189(1): 12-19.

Werness, B.A., Levine, A.J., Howley, P.M. (1990): Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science* 248(4951): 76-79.

Wieland, U., Pfister, H. (1996): Molecular diagnosis of persistent human papillomavirus infections. *Intervirol* 39(3): 145-157.

Winer, R.L., Hughes, J.P., Feng, Q., O'Reilly, S., Kiviat, N.B., Holmes, K.K., Koutsky, L.A. (2006): Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 354(25): 2645-2654.

Winer, R.L., Lee, S.K., Hughes, J.P., Adam, D.E., Kiviat, N.B., Koutsky, L.A. (2003): Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. *A, J Epidemiol* 157(3): 218-226.

Wittekind, C., Wagner, G. (1997): TNM-Klassifikation maligner Tumoren 5. Auflage. Berlin Heidelberg New York - Springer Verlag.

Wright, T.C. Jr., Cox, J.T., Massad, L.S., Twiggs, L.B., Wilkinson, E.J. (2002): 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA* 287(16): 2120-2129.

Wright, T.C. Jr., Schoffman, M., Solomon, D., Cox, J.T., Garcia, F., Goldie, S., Hatch, K., Noller, K.L., Roach, N., Runowicz, C., Saslow, D. (2004): Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynaecol* 103(2): 304-309.

Yamazaki, H., Sasagawa, T., Basha, W., Segawa, T., Inoue, M. (2001): Hybrid capture-II and LCR-E7 PCR assays for HPV typing in cervical cytologic samples. *Int J Cancer* 94(2): 222-227.

Zielinski, G.D., Bais, A.G., Helmerhorst, T.J., Verheijen, R.H., de Schipper, F.A., Snijders, P.J., Voorhorst, F.J., van Kemenade, F.J., Rozendaal, L., Meijer, C.J. (2004): HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynaecol Surv* 59(7): 543-553.

zur Hausen, H. (1976): Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 36(2 pt 2): 794.

zur Hausen, H. (1977): Human papillomaviruses and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 78: 1-30.

zur Hausen, H. (1991): Viruses in human cancers. *Science* 254(5035): 1167-1173.

zur Hausen, H. (1994): Molecular pathogenesis of cancer of the cervix and its causation by specific human papillomavirus types. *Curr Top Microbiol Immunol* 186: 131-156.

zur Hausen, H., Meinhof, W., Scheiber, W., Bornkamm, G.W. (1974): Attempts to detect virus-specific DNA in human tumors. I. Nucleic acid hybridizations with complementary RNA of human wart virus. *Int J Cancer* 13(5): 650-656.

6 Anhang

6.1 Stadieneinteilung des Zervixkarzinoms nach FIGO/TNM

[Wittekind, 1997]

TNM	Cervix uteri	FIGO
Tis	Carcinoma in situ	0
T1	begrenzt auf Uterus	I
T1a	Diagnose nur durch Mikroskopie	IA
T1a1	Tiefe ≤ 3 mm, horizontale Ausbreitung ≤ 7 mm	IA1
T1a2	Tiefe 3-5mm, horizontale Ausbreitung ≤ 7 mm	IA2
T1b	klinisch sichtbar/nur mikroskopisch diagnostizierbar/größer als T1a2	IB
T1b1	≤ 4 cm	IB1
T1b2	> 4 cm	IB2
T2	Ausdehnung jenseits Uterus, aber nicht zur Beckenwand und nicht zum unteren Vaginaldrittel	II
T2a	Parametrien frei	IIA
T2b	Parametrien befallen	IIB
T3	Ausdehnung zum unteren Vaginaldrittel/Beckenwand/Hydronephrose	III
T3a	unteres Vaginaldrittel	IIIA
T3b	Beckenwand/Hydronephrose	IIIB
T4	Schleimhaut von Harnblase/Rektum/jenseits des kleinen Beckens	IVA
M1	Fernmetastasen	IVB

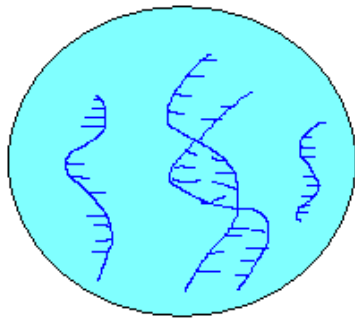
6.2 Münchener Nomenklatur II [Hilgarth, 1998] Klassifikation zytologischer Befunde

- I Normales Zellbild, dem Alter entsprechend, einschließlich leichter entzündlicher und degenerativer Veränderungen sowie bakterieller Zytolyse.
- II Deutlich entzündliche Veränderungen an Zellen des Platten- und zervikalen Zylinderepithels. Zellen aus Regenerationsepithel, unreife metaplastische Zellen, stärkere degenerative Zellveränderungen, Para- und Hyperkeratosezellen.
Normale Endometriumzellen, auch nach der Menopause. Ferner spezielle Zellbilder wie folliculäre Zervizitis. Zellveränderungen bei IUP. Zeichen einer HPV-Infektion ohne wesentliche Kernveränderungen. Zeichen einer Herpes- oder Zytomegalievirusinfektion.
- III Unklarer Befund: Schwere, entzündliche, degenerative oder iatrogene Zellveränderungen, die eine sichere Beurteilung zwischen gut- und bösartig nicht zulassen. Auffällige Zellen eines Drüsenepithels, deren Herkunft aus einem Karzinom nicht sicher auszuschließen ist, möglichst mit Hinweis, ob die Zellen endometrialen, endozervikalen oder extrauterinen Ursprungs sind.
- IIID Zellen einer Dysplasie leichten bis mäßigen Grades (Zeichen einer HPV-Infektion sollten besonders erwähnt werden).
- IVA Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ (Zeichen einer HPV-Infektion sollten besonders erwähnt werden).
- IVB Zellen einer schweren Dysplasie oder eines Carcinoma in situ. Zellen eines invasiven Karzinoms nicht auszuschließen.
- V Zellen eines malignen Tumors.

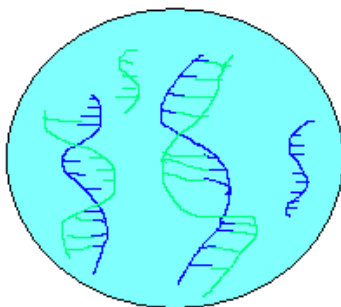
Zellen eines Plattenepithelkarzinoms (verhornend oder nicht verhornend).
Zellen eines Adenokarzinoms, möglichst mit Hinweis ob endometrialen,
endozervikalen oder extrauterinen Ursprungs.
Zellen sonstiger maligner Geschwülste.

6.3 Testablauf der Hybrid-Capture-Methode

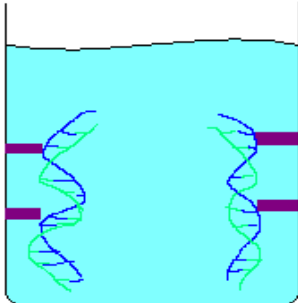
Vereinfachte schematische Darstellung der Hybrid-Capture-II-Technologie



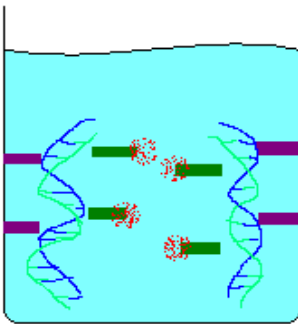
1. Freisetzung und Denaturierung der DNA durch Alkalizufuhr (die Ziel-DNA werden einzelsträngig).



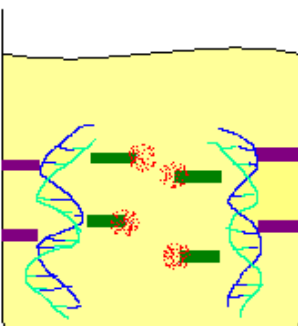
2. Hybridisierung der DNA mit RNA-Sonde (Bildung eines doppelsträngigen DNA/RNA-Hybridkomplexes).



3. Fixierung der DNA/RNA-Hybride an eine feste Oberfläche - die Röhren sind mit anti-DNA/RNA Antikörpern beschichtet.



4. Bindung - ein mit alkalischer Phosphatase markierter Antikörper erkennt und bindet die fixierten DNA/RNA-Hybride an sich.



5. Messung der Chemolumineszenz - alkalische Phosphatase aller fixierten DNA/RNA-Hybride erzeugt durch die Spaltung eines Substrats Licht.

6.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Ralph J. Lellé für die Auswahl und Überlassung des Themas sowie die freundliche Unterstützung und stets zugewandte Betreuung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Weiterhin danke ich den MTA's des Zytologischen Labors der Universitätsfrauenklinik Münster Frau Birgit Konert und Frau Magdalena Marciniak für die Durchführung der HPV-Tests und Herstellung der zytologischen Präparate.

Frau Privat-Dozentin Dr. med. Mechthild Vennemann vom Institut für Rechtsmedizin danke ich herzlich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse und die stets hilfreichen Anregungen.

Ebenso dankbar verbunden bin ich Frau Andrea Woltering für die Hilfe bei der Literaturrecherche und Frau Beate Meyer, die meine Arbeit maßgeblich begleitet hat.

Eidesstattliche Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel

**Prävalenz von HPV-Infektionen und deren Korrelation mit zervikalen Läsionen
bei Prostituierten sowie einem Kontrollkollektiv**

in der

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

des Universitätsklinikums Münster

unter Anleitung von

Prof. Dr. Ralph Lellé und Priv. Dozentin Dr. Mechtild Vennemann

selbstständig angefertigt,

nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen

Arbeit angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes

oder ungedrucktes Material verwendet,

keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,

sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung

einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation,

Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung

eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Münster, 31.05.2011

