

Aus der
Frauenklinik der Heinrich-Heine-Universität
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. H.-G. Bender

Retrospektive Analyse zur Alpha-Interferontherapie bei der
persistierenden humanpapillomavirusassoziierten niedriggradigen
zervikalen intraepithelialen Neoplasie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität

Düsseldorf

vorgelegt von

Joachim Büns

2003

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referent: Priv.-Doz. Küppers

Koreferent: Prof. Dr. Boeminghaus

für Emma und Nici

Inhaltsverzeichnis

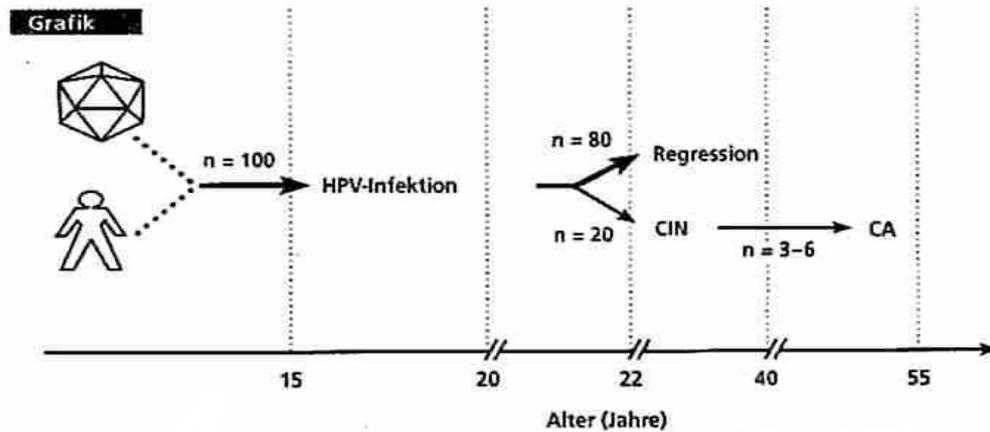
1. Einleitung	6
2. Zielsetzung	9
3. Methoden und Material	11
3.1 Studiendesign	11
3.1.1 Studien - Endpunkte	11
3.2 Patientenauswahl	12
3.2.1 Einschlußkriterien	12
3.2.2 Ausschlußkriterien	13
3.2.3 Spätere Ausschlußkriterien	13
3.3 Ablauf der Studie	14
3.3.1 Voruntersuchung und Studienverlauf	14
3.4 Einschluß von Patientinnen in die Studie.....	16
3.5 Verabreichung des Wirkstoffes	16
3.6 Kontrolluntersuchungen während und nach der Behandlung	17
3.7 Ausschluß einer Patientin aus der Studie	17
3.8 Begleitmedikation	18
3.9 Prüfmedikation.....	18
3.9.1 Interferon alpha-2b	18
3.10 Bereitstellung der Prüfmuster	18
3.10.1 Verpackung	18
3.10.2 Aufbewahrung.....	19
3.11 Dosismodifikation der Prüfsubstanz.....	19
3.12 Statistische Auswertung	20
4. Ergebnisse	21
4.1 Epidemiologie	21
4.1.1 Patientengut	21
4.1.2 Altersverteilung	22
4.1.3 Anzahl der Sexualpartner	23
4.1.4 Alter beim ersten Geschlechtsverkehr.....	24
4.1.5 Alter bei Erstdiagnose der Erkrankung.....	25
4.2 Interferonnebenwirkungen	26
4.2.1 Laborwertveränderungen.....	26

4.2.2	Allgemeine Nebenwirkungen	27
4.3	Molekularbiologische & Zytologische Ergebnisse	28
4.3.1	Häufigkeit der HPV- Subtypen	28
4.3.2	Verlaufsdaten des HPV-Status	29
4.3.3	Zytologische Verlaufsdaten.....	30
4.3.3.1.	Zytologische Verlaufsdaten des Gesamtkollektives.....	30
4.3.3.2.	Zytologische Verlaufsdaten von Therapie- und Kontrollgruppe	30
4.3.3.3.	Verlaufskontrolle Therapie- und Kontrollgruppe (HPV-Persistenz nach 12 Monaten)	31
4.3.3.4.	Verlaufskontrolle Therapie- und Kontrollgruppe (HPV-Restitution nach 12 Monaten)	32
4.3.3.5.	Verlaufsdaten Vergleich Raucher und Nichtraucher.....	33
4.3.3.6.	Zytologische Verlaufsdaten der Rauchergruppe, unterteilt in Therapiegruppe und Kontrollgruppe	34
4.3.3.7.	Zytologische Verlaufsdaten der Nichtrauchergruppe, unterteilt in Therapiegruppe und Kontrollgruppe	35
5.	Diskussion.....	36
6.	Literaturverzeichnis	43
7.	Anhang	53
8.	Zusammenfassung	58
9.	Lebenslauf	59

1. EINLEITUNG

Das Plattenepithelkarzinom der Zervix und seine Vorstadien gelten heute als Beispiel einer von Viren beeinflussten Kanzerogenese beim Menschen [1]. Mit einem prozentualen Anteil von 3,3 % der Krebsneuerkrankungen nimmt das Zervixkarzinom dabei Platz 8 der häufigsten Krebsformen in Deutschland ein und ist weltweit der zweithäufigste maligne Tumor bei der Frau. Neben dem Geschlechtsverkehr im jungen Alter, Promiskuität, früher Zeitpunkt der ersten Schwangerschaft sowie Nikotinabusus gilt insbesondere die Papillomavirusinfektion als wichtigster ätiologischer Faktor der plattenepithelialen Neoplasien [2].

Die Infektion des Genitalbereiches mit humanen Papillomaviren (HPV) weist in den letzten zwanzig Jahren in den meisten Ländern, aufgrund einer Änderung des Sexualverhaltens, einen signifikanten Anstieg sowohl der Prävalenz als auch der Inzidenz auf. Mit einer kumulativen Inzidenz von bis zu 50 % liegt hierbei die höchste Rate in der Altersgruppe der 20-25 jährigen, bei langjähriger Beobachtung der Patientinnen nach Aufnahme der sexuellen Aktivität. In ca. 10 – 30 % der Zervixabstriche gesunder Frauen konnte eine HPV – Infektion nachgewiesen werden, die jedoch nicht klinisch manifest war. Dennoch lassen die epidemiologischen Daten keine Zweifel darüber bestehen, daß bei Frauen mit einer Infektion durch HPV Typ 16 und 18 ein erhöhtes Risiko einer Progression und malignen Entartung der Läsionen besteht [3-5]. So entwickeln 3-6% aller Frauen bei einer fortbestehenden HPV-Infektion unbehandelt nach durchschnittlich 15 Jahren ein Karzinom.



Grafik 1: Schematischer Verlauf einer HPV-Infektion (modifiziert nach Schneider et. al [2])

Die Tatsache, dass ca. 99,7 % der Zervixkarzinome DNA-Genomanteile von humanen Papillomaviren enthalten spricht weiterhin für die karzinogene Potenz, insbesondere der als high-risk klassifizierten Typen. [2].

Bei den humanen Papillomaviren (HPV) handelt es sich um streng epitheliotrope Viren, welche Infektionen der Haut- und Schleimhautepithelien verursachen. Bisher konnten weit mehr als 70 verschiedene Genotypen identifiziert werden, wobei einige dieser Subgruppen, sogenannte mukosale HPV-Typen, eine besonders starke Affinität zur Anogenitalregion aufweisen [6]. Die spezifischen HPV-Typen gehen mit benignen und präkanzerösen Läsionen im Genitaltrakt einher. Man unterscheidet zwei Gruppen von HPV mit unterschiedlichem karzinogenem Potential. Einige HPV-Subtypen (z.B. HPV 6 und 11), sogenannte low-risk Typen, werden vor allem in Condylomata acuminata nachgewiesen, wohingegen andere HPV-Subtypen (z.B. HPV 16 und 18), sogenannte high-risk Typen, oft mit schwerwiegenden Veränderungen, wie z.B. intraepithelialer Neoplasie und invasivem Karzinom im Zervix- und Vulvabereich, in Verbindung gebracht werden [7].

Die Veränderungen der Zervix werden nach dem Ausmaß der histologischen Zelltypen in 3 verschiedene Stadien eingeteilt, die als cervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN) bezeichnet wird. Diese ist definiert durch eine schwere zelluläre und architektonische Differenzierungsstörung des zervikalen Plattenepithels. Je nach Ausmaß unterscheidet man 3 verschiedene Schweregrade (CIN 1-3). Eine weitere histologische

Klassifikation stellt die in der USA verbreitete Bethesda Klassifikation dar. Diese unterscheidet squamöse intraepitheliale Läsionen (SIL) vom low - und high-grade Typ. Die zytologische Klassifikation nach Papanicolaou ermöglicht eine Graduierung zytologischer Veränderungen in verschiedene Schweregrade (Pap 1 – 5) und stellt eine der wichtigsten Methoden im Rahmen der Früherkennung von Präkanzerosen dar.

2. ZIELSETZUNG

Zahlreiche Studien haben gezeigt, daß eine Progression von CIN 1, sogenannte low-grade Läsion, zu CIN 2-3, high-grade Läsion, abhängig vom jeweils nachgewiesenen HPV-Typ ist. So zählt jede Patientin mit einer durch HPV 16 oder 18 verursachten Zervixinfektion zur Risikogruppe [8].

Die Therapie einer CIN erfolgt in der Regel nach dem histologischen Befund. Im Stadium CIN 2-3 besteht die Behandlung meist aus der operativen Sanierung des Befundes (z.B. Messer- / Laserkonisation, Hochfrequenzschlingenabtragung, Hysterektomie). Die Anwendung oberflächenzerstörender Verfahren (z.B. Elektrokauterisation, Kryotherapie, Laservaporisation) ist nur bei sicherem Ausschluß eines invasiven Wachstums indiziert.

Eine Interferontherapie läßt sich durch die antiviralen, antiproliferativen und immunmodulierenden Eigenschaften dieser Substanz rechtfertigen. Wie bereits vorangegangene Studien zeigten, konnte durch lokale sowie systemische Applikation von Interferon die Häufigkeit einer Progression der CIN in Richtung einer stärker ausgeprägten Dysplasie verringert werden, sowie ein signifikanter Rückgang der Rezidivbildung nach Laservaporisation oder anderen Formen der Oberflächenbehandlung beobachtet werden.

Das Ansprechen war von Studie zu Studie verschieden und auch abhängig von dem jeweils verabreichten Interferontyp und der Applikationsform [9,10]. Hierbei scheint Interferon alpha-2b bei der Behandlung der zervikalen Dysplasie wirkungsvoller zu sein als β - oder γ - Interferon [11].

Der Erfolg einer Interferontherapie zeigt weiterhin eine Abhängigkeit vom histologischen Stadium zum Zeitpunkt des Therapiebeginns. So fand sich, daß high-grade Läsionen gegenüber einer Interferontherapie eher refraktär sind als dieses bei low-grade Läsionen der Fall ist [12].

Insbesondere bei dem jungen Patientinnenklientel erscheint die Untersuchung einer nicht invasiven konservativen Therapie der geringgradigen zervikalen Neoplasie mit Interferon alpha-2b (Intron A), bei Möglichkeit einer kausalen Therapie der Erkrankung und Möglichkeit der Prävention einer Progression zur höhergradigen Dysplasie, interessant.

Durch die Vermeidung der operativen Therapie könnten postoperative Spätkomplikationen, wie z.B. eine Zervixinsuffizienz mit nachfolgender Frühgeburtlichkeit verhindert werden.

Das Hauptziel dieser Studie besteht darin festzustellen, inwiefern eine Behandlung mit Intron A[®] Injektion (Interferon alpha-2b) bei der rezidivierenden oder therapierefraktären zervikalen Dysplasie im Stadium low-grade SIL eine Remission bewirken oder zumindest eine Progression zur hochgradigen Dysplasie verhindern kann. Diese Läsionen enthalten oft HPV als nicht-integrierte (episomale) Virus-DNA, was ein positives Resultat einer Interferon-Therapie eher wahrscheinlich macht, als dies bei späteren Stadien der Fall ist, wenn die Integration der Virus-DNA in das Genom der Zelle bereits stattgefunden hat.

Das zweite Ziel dieser Studie besteht darin, einen Anhaltspunkt über die spontane Remission im Vergleich zur Wirkung von Intron A[®] Injektion zu gewinnen. Aus der Literatur ist bekannt, daß selbst bei Vorliegen eines high-risk HPV-Nachweises Veränderungen einer low-grade SIL in 50% eine Spontanremission erfahren[19]. Die vorliegende Studie soll prüfen, ob durch die Behandlung mit Interferon alpha-2b eine signifikante Verbesserung der Remissionsrate erreicht werden kann.

3. METHODEN UND MATERIAL

3.1 Studiendesign

Die vorliegenden Daten wurden im Rahmen einer offenen, randomisierten Multicenter-Studie der Phase II erhoben. Untersucht werden sollte die Sicherheit und Wirksamkeit einer Behandlung mit Intron A (rekombinantes Interferon alpha-2b, Schering-Plough, Kenilworth, NJ) im Vergleich zur reinen Beobachtung bei Patientinnen mit einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie im Stadium SIL low-grade, bei denen eine Infektion mit einem humanen Papillomavirus (HPV) nachgewiesen wurde, erhoben. In beiden Behandlungsarmen wurden jeweils 40 auswertbare Patientinnen eingeschlossen. Als einschlußberechtigt galten bei dieser Studie alle Patientinnen mit einer histologisch gesicherten zervikalen Dysplasie im Stadium SIL low-grade, die bei der HPV-DNA Polymerase-Kettenreaktion, bei der zunächst allgemeine Primer-Paare und dann artspezifische Primer mit elektrophoretischer Aufschlüsselung verwendet wurden, einen positiven Befund aufweisen und die bisher noch nicht mit Interferon-alpha oder -beta behandelt worden waren. Die Kontrolluntersuchungen fanden 1, 2 und 3 Monate nach Studienbeginn und im Rahmen des Follow-up nach 6, 9 und 12 Monaten statt. Die Patientinnen wurden in zwei gleich große Gruppen aufgeteilt, wobei die Zuteilung zur Behandlungs- oder Kontrollgruppe randomisiert erfolgte. Die Patientinnen der Therapiegruppe erhielten dreimal wöchentlich eine subkutane Injektion mit 3 Mio. I.E. Intron[®] A Injektion über einen Zeitraum von 3 Monaten, dem sich eine 9 monatige Follow-up Phase anschloß. Die Patientinnen der Kontrollgruppe erhielten Placebo und wurden während der gesamten Studie wie oben beschrieben beobachtet. An mehreren Prüfzentren (Anhang 1) wurden Patientinnen eingeschlossen.

3.1.1 Studien - Endpunkte

Als Endpunkte gelten:

Regression oder Persistenz im Stadium SIL low-grade

3.2 Patientenauswahl

Eine Patientin galt bei dieser Studie als einschlußberechtigt, wenn sie folgende Kriterien erfüllte:

3.2.1 Einschlußkriterien

- Frauen über 18 Jahre, die aber das fortpflanzungsfähige Alter noch nicht überschritten haben (unter 45 Jahre alt).
- Patientinnen mit morphologischen Zeichen einer zervikalen Dysplasie im Stadium SIL low-grade und einer mittels DNA-Analyse nachgewiesenen Infektion mit einem humanen Papillomavirus, die bisher noch nicht mit Interferon behandelt wurden.
- Patientinnen mit einer morphologisch gesicherten zervikalen Dysplasie im Stadium SIL low-grade, bei denen bereits eine Ablatio, Konisation oder Chemotherapie durchgeführt wurde, dürfen in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie weiterhin HPV-positiv sind.
- Fähigkeit zur Einverständniserklärung und Bereitschaft zum Einhalten aller vorgesehenen Untersuchungen und Visiten.
- Einwilligung der Patientin zur sorgfältigen Untersuchung auf Geschlechtskrankheiten.
- Die Patientinnen müssen während der Interferontherapie eine mechanische Methode der Kontrazeption verwenden (Kondome), um eine Re- oder Superinfektion zu vermeiden. Die Verwendung von Kondomen zur Empfängnisverhütung empfiehlt sich während der gesamten Studie.
- Normale Leberfunktionswerte mit ALT und AST $< 2 \times$ obere Normwertgrenze.

3.2.2 Ausschlußkriterien

Eine Patientin wurde bei dieser Studie ausgeschlossen, wenn sie folgende Kriterien erfüllte:

- Patientinnen unter einer immunsuppressiven Behandlung oder mit einem Immundefekt infolge einer Begleiterkrankung.
- Patientinnen mit positivem HIV-1 oder HIV-2 Nachweis.
- Alle Patientinnen mit einer sonstigen akuten Geschlechtskrankheit wie Lues oder Gonorrhoe.
- Schwangere Frauen, stillende Mütter oder Frauen im gebärfähigen Alter, die während der gesamten Behandlung mit Interferon alpha-2b keine mechanische Methode der Kontrazeption anwenden.
- Patientinnen mit einer malignen Erkrankung innerhalb der letzten fünf Jahre.
- Patientinnen mit einer labilen akuten oder chronischen Erkrankung, die keinen Bezug zu dieser klinischen Studie hat.
- Jeder Drogenmißbrauch vor oder während der Studie.

3.2.3 Spätere Ausschlußkriterien

Nach Studieneinschluß kann eine Patientin aus folgenden Gründen von der weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden:

- Nebenwirkungen in Form einer Überempfindlichkeit oder arzneimittelbedingter Toxizität (siehe Anhang 2).

- Mangelhafte Compliance der Patientin: Eine Patientin, die das Medikament nicht vorschriftsmäßig einnimmt oder die Termine nicht einhält, darf nicht weiter an der Studie teilnehmen.
- Schwangerschaft während der Studie.
- Unerwartet rasche Progression der Erkrankung und Indikation zur operativen Therapie.
- Studienabbruch auf Wunsch der Patientin: Jede Patientin darf die weitere Teilnahme an der Studie jederzeit ohne nachteilige Folgen verweigern.

3.3 Ablauf der Studie

3.3.1 Voruntersuchung und Studienverlauf

Anhand der Ein- und Ausschlußkriterien und der Compliance mit dem Studiendesign wurde geprüft, ob die Patientin für diese Studie geeignet ist. Alle Patientinnen wurden ausführlich über alle Einzelheiten bezüglich ihrer Teilnahme an dieser Studie informiert. Vor Studieneinschluß mußte eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt werden. Die Patientinnen wurden in zwei gleich große Gruppen aufgeteilt, wobei die Zuteilung zur Behandlungs- oder Kontrollgruppe randomisiert erfolgte. Folgende Daten wurden während der weiteren Studie erhoben (Anhang 3).

3.3.1.1 Anamneseparameter

- Datum der Diagnosestellung des SIL low-grade
- Dauer der bisherigen Beobachtung
- alle bisherigen Geschlechtskrankheiten außer Papillomavirusinfektionen
- Alter beim ersten Geschlechtsverkehr
- Zahl der Geschlechtspartner

- Zahl der Kinder/Geburten
- frühere Behandlung mit Immunsuppressiva oder Chemotherapie
- Einnahme oraler Kontrazeptiva
- alle sonstigen persistierenden Virusinfektionen, wie z.B. Herpes, die bei der Patientin bekannt sind
- bekannte Allergien

3.3.1.2 Parameter der körperlichen Untersuchung

(bei Studieneinschluß sowie bei der Abschlußvisite)

- Körpergewicht, Größe, Temperatur, Puls und Blutdruck
- Allgemeinzustand der Patientin
- Untersuchungen der Haut, des Rachens und Halses, der Mammae, des Herzens, der Lungen sowie Abdomen, Milz und Leber, ferner Wirbelsäule und Extremitäten
- neurologische Auffälligkeiten

3.3.1.3 Labortests und andere Untersuchungen

- Hämatologie
 - Zahl der Erythrozyten und Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten (bei jeder Visite)
- Serumchemie
 - Harnstoffstickstoff, Kreatinin, Bilirubin, SGOT (AST), SGPT (ALT), alkalische Phosphatase (bei jeder Visite)
- Kolposkopische Untersuchung mit photographischer Dokumentation der essigweißen Läsionen (bei jeder Visite)
- Pap-Abstrich (bei jeder Visite)

3.3.1.4 Morphologische Untersuchung

Knipsbiopsie und endozervikale Abrasio bei Beginn und Abschluß der Studie sowie bei Studienabbruch infolge einer Progression oder aus anderen Beweggründen. Die Hälfte der Biopsieprobe mußte tiefgefroren (- 70 °C) oder als Paraffinblock für die PCR-Analyse aufbewahrt werden. Außerdem wurden von jedem Prüfzentrum

Ausstriche zur Untersuchung im pathologischen Referenzlabor geschickt (siehe Anhang 4).

3.3.1.5 Labortest zum Nachweis von HPV-DNA und HPV-Typisierung

Zunächst wurden allgemeine Primer (die degenerierten 20mer Oligonukleotide MY09 und MY11 [19], nur bei Studienbeginn) und anschließend PCR-Primer mit einer Spezifität für HPV Subtypen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35,45, 51 und 53 eingesetzt .

Diese Tests wurden bei der Basisuntersuchung und nach 3, 9 und 12 Monaten durchgeführt.

Mit der PCR-Analyse wurden die Biopsieproben und die Zervixabstriche untersucht. Das restliche Zellmaterial mußte für die HPV-Typisierung während der Studie bei einer Temperatur unter - 70 °C aufbewahrt werden. Für eine erneute Typisierung in einem Zentrallabor wurden Paraffinblöcke oder 5 µm große Querschnitte davon , insgesamt 4, in einem Eppendorf-Hütchen an das pathologische Referenzlabor geschickt (siehe Anhang 4).

3.4 *Einschluß von Patientinnen in die Studie*

Die Patientinnen wurden nach einem versiegelten Randomisierungsschema, das bei der Tochtergesellschaft der Fa. Schering-Plough (ESSEX Pharma GmbH, München) verblieb, entweder der Behandlungsgruppe 1, die Interferon alpha-2b (3 x wöchentlich 3 Mio. I.E.) verabreicht bekam, oder der Gruppe II, die nur beobachtet wurde, zugeordnet.

3.5 *Verabreichung des Wirkstoffes*

Die Patientinnen erhielten Interferon alpha-2b (Intron A[®] Injektion) als subkutane Injektion in einer Dosierung von 3×10^6 I.E./ml dreimal wöchentlich über einen Zeitraum von 3 Monaten. Die Patientinnen mußten sich mindestens 4 Stunden nach den ersten beiden Injektionen in Kliniknähe

aufhalten. Nach der ersten Behandlungswoche entschied der Prüfarzt, ob die Patientin in der Lage ist, die Interferon alpha-2b Injektionen selbst vorzunehmen. Eine Dosismodifikation war nur im Falle einer Toxizität (Anhang 2) erlaubt. Die Patientinnen wurden nach diesem Schema drei Monate lang weiterbehandelt, solange keines der sekundären Ausschlußkriterien zutraf. Bei Vorliegen einer intolerablen Nebenwirkung, die der Prüfarzt auf die Behandlung zurückführte, und auch bei mangelhafter Compliance der Patientin konnte die Studie jederzeit abgebrochen werden.

3.6 *Kontrolluntersuchungen während und nach der Behandlung*

Die Patientinnen mußten während der Behandlung mit der Prüfsubstanz mindestens einmal im Monat sowie spätestens 3, 6 und 9 Monate nach Abschluß der Behandlung untersucht werden. Am Ende der Studie fand eine Abschlußuntersuchung mit Labortests statt, bei der die Befunde der kolposkopischen Untersuchung angegeben und die virologischen und histologischen Befunde beurteilt wurden.

3.7 *Ausschluß einer Patientin aus der Studie*

Eine Patientin wurde aus der Studie ausgeschlossen, sobald eine der unter Punkt 3.2.3. aufgeführten Bedingungen zutraf. Jede Patientin, bei der die Studie wegen einer intolerablen Toxizität oder schweren unerwünschten Begleiterscheinung abgebrochen wird, sollte so lange unter ärztlicher Beobachtung bleiben, wie der behandelnde Arzt dies für notwendig hielt. Der Tag, an dem eine Patientin aus der Studie ausschied, galt unabhängig vom jeweiligen Grund für den Studienabbruch als Tag der Abschlußvisite.

3.8 Begleitmedikation

Die Teilnahme an dieser Studie verbot keiner Patientin die Einnahme von Medikamenten, die ihr Arzt für indiziert hielt. Alle zusätzlich verabreichten Arzneimittel mußten jedoch im Patientenerhebungsbogen aufgeführt werden. Die Patientin durfte ohne vorherige Absprache keine weitere Prüfsubstanz, wie z.B. Lymphokine / Zytokine, erhalten. Zur Reduktion der Nebenwirkungen konnte 30 Minuten vor der Interferon alpha-2b Injektion Paracetamol (500 mg) verabreicht werden. Die Einnahme von Paracetamol mußte im Protokollbuch vermerkt werden.

3.9 Prüfmedikation

3.9.1 Interferon alpha-2b

Interferon alpha-2b (Intron A[®] Injektion) ist ein hochgereinigtes, wasserlösliches Protein mit einer Molekularmasse von 19.271 und einer spezifischen Aktivität $> 2 \times 10^8$ I.E./mg Protein. Es wird von dem gentechnologisch manipulierten Escherichia coli Stamm K12 gebildet, der rekombinante Plasmid-DNA-Moleküle mit dem alpha 2-Interferon-Gen aus humanen Leukozyten enthält. Für das rekombinante humane Interferon alpha-2b konnten sowohl in vitro als auch in vivo antivirale, antiproliferative und immunmodulierende Eigenschaften nachgewiesen werden.

3.10 Bereitstellung der Prüfmuster

3.10.1 Verpackung

Intron A[®] Injektion wird von der Fa. Schering-Plough Corporation zur Verfügung gestellt. Es wird in lyophilisierter Form in Ampullen geliefert und muß in sterilem Wasser für Injektionszwecke gelöst werden. Jede Ampulle enthält 3×10^6 I.E. Interferon alpha-2b. Der Inhalt einer Ampulle wird in

1,0 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke gelöst. Erst dann liegt der Wirkstoff in aktiver Form vor.

3.10.2 Aufbewahrung

Die lyophilisierte Trockensubstanz muß im Kühlschrank (bei 2-8 °C) aufbewahrt werden. Die gebrauchsfertige Lösung sollte im Kühlschrank (bei 2-8 °C) aufbewahrt und innerhalb von 24 Stunden verbraucht werden.

3.11 Dosismodifikation der Prüfsubstanz

Die im Falle einer Toxizität vorzunehmenden Dosisänderungen sind in nachfolgender Tabelle aufgeführt. Bei Patientinnen mit einer Toxizität vom Schweregrad 3 oder 4 sollte die Behandlung bis zum Abklingen der unerwünschten Begleiterscheinungen abgebrochen werden. Grippeähnliche Symptome, leichte Leberfunktionsstörungen und in Einzelfällen auch Blutbildveränderungen (Thrombozytopenie) können als physiologische Reaktion auf die Behandlung mit Interferon alpha-2b auftreten.

UNERWÜNSCHTE BEGLEITERSCH EINUNG	WHO GRAD	SCHWEREGRAD DER TOXIZITÄT	DOSIS PRÜFMEDIKATION
Leberfunktion			
SGOT/SGPT/ alkalische Phosphatase			
< 2,0 x ONG* oder normal	0	keine – leichte	100 %
2,0 - 2,5 x ONG	1	leicht	75 %
2,6 - 5.0 x ONG	2	mittelschwer	50 %
> 5 x ONG	3-4	schwer	0
Fieber			
37– 40 °C	1-2	leicht	100%
> 40 °C	3-4	schwer	0

ONG = obere Normgrenze

Tabelle 1: Dosismodifikation bei Toxizitätserscheinungen

3.12 Statistische Auswertung

Die im Verlauf der Studie erhobenen Daten wurden aus den Protokollaufzeichnungen jeder Sitzung in eine dem Protokollformular angepasste Excel™ - Maske eingetragen.

Zur weiteren statistischen Auswertung wurden die Daten in eine SPSS™ Datenbank umformatiert und anschließend ausgewertet.

Die Falsifizierung der Nullhypothese wurde mittels des Verfahrens eines Vierfeldertestes (Chi-Quadrat-Testes) konklusiv durchgeführt.

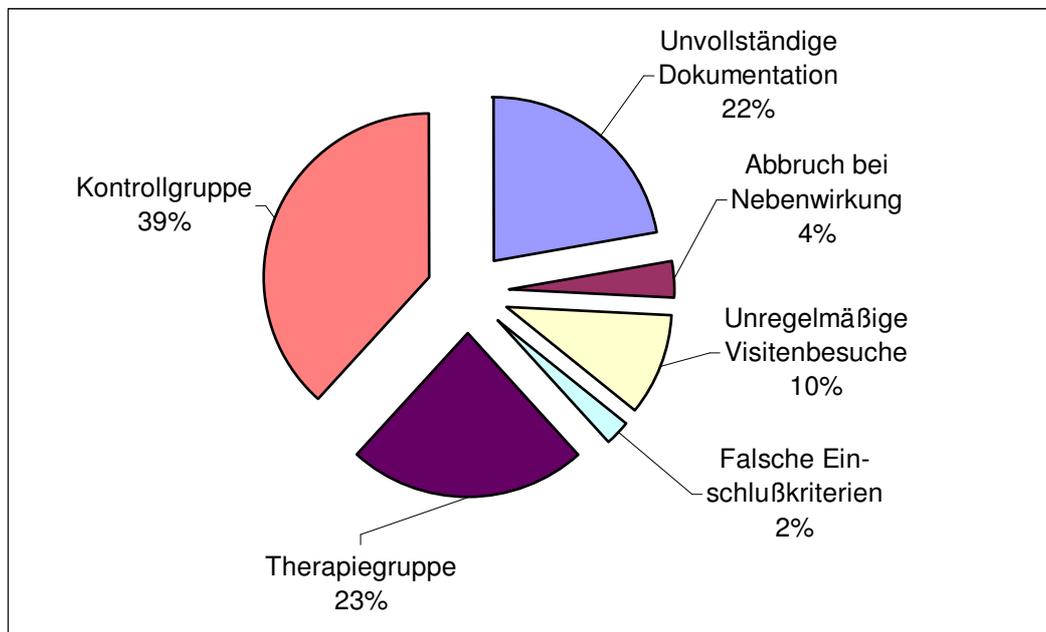
Die demographischen Verlaufsdaten der Patientinnen wurden deskriptiv erfasst. Nominal und ordinal skalierte Merkmale wurden tabellarisch erfasst und gegebenenfalls graphisch aufgearbeitet.

4. ERGEBNISSE

4.1 Epidemiologie

4.1.1 Patientengut

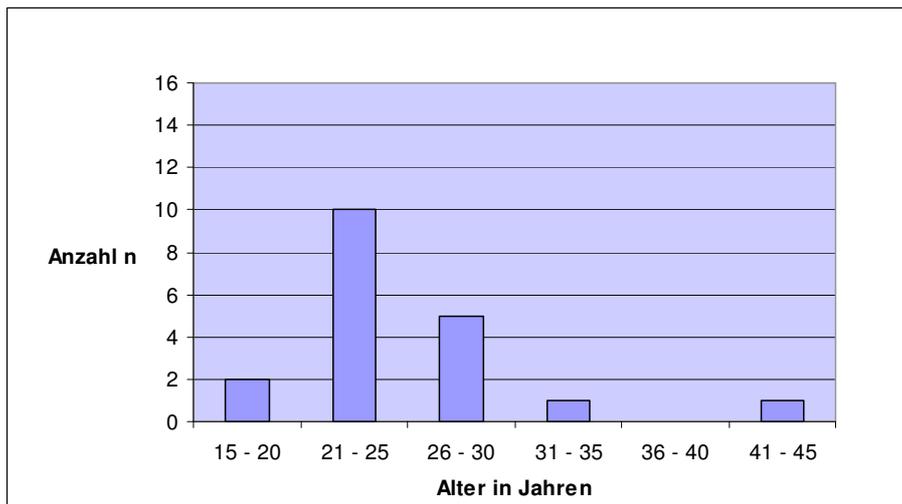
Von den 80 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen mußten acht (10%) aufgrund von unregelmäßigen Visitenbesuchen und drei Patientinnen (4%) wegen Nebenwirkungen des Interferon alpha-2b ausgeschlossen werden. Durch eine unvollständige Dokumentation der Daten konnten achtzehn Patientinnen (22%) nicht ausgewertet werden. Bei zwei Patientinnen (2%) wurden die Einschlußkriterien nicht beachtet, was zum Ausschluß dieser Patientinnen führte. Die im weiteren aufgeführten epidemiologischen Daten beziehen sich auf neunzehn Frauen (23%) der Therapiegruppe und einunddreißig Frauen (39%) in der Kontrollgruppe.



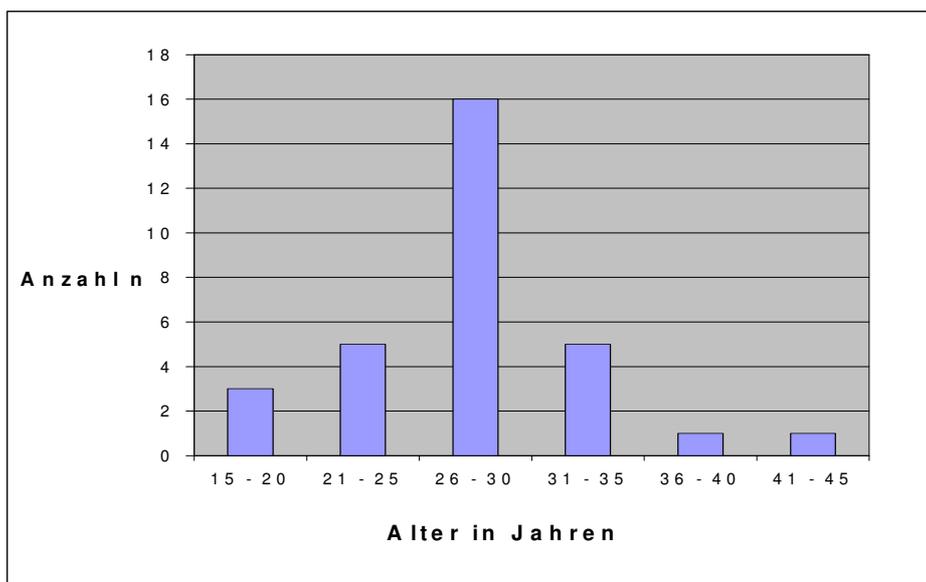
Grafik 2: Aufteilung des Patientengutes nach individueller Datenanalyse

4.1.2 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter in der Therapiegruppe betrug 25,53 Jahre (StdAw. \pm 5,68) und in der Kontrollgruppe 28,29 Jahre (StdAw. \pm 5,77).



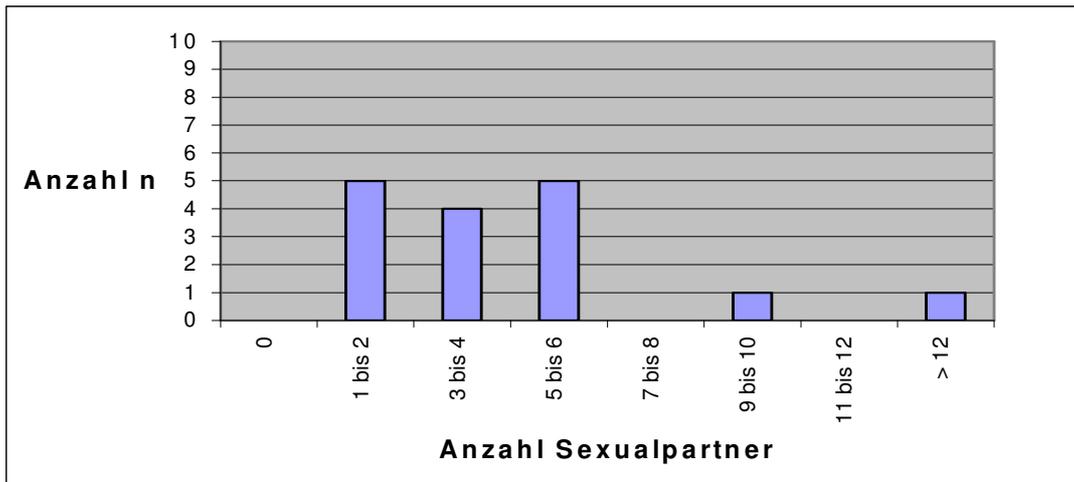
Grafik 3: Altersverteilung in der Therapiegruppe



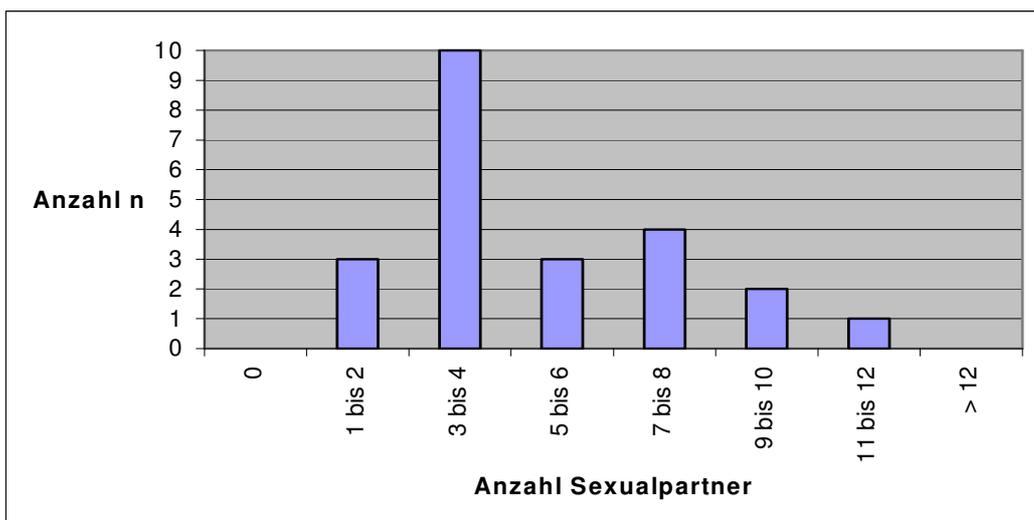
Grafik 4: Altersverteilung in der Kontrollgruppe

4.1.3 Anzahl der Sexualpartner

In der Therapiegruppe lag der Durchschnittswert für die Anzahl der verschiedenen Sexualpartner bei 5,13 Partnern (StdAw. \pm 5,74) und in der Kontrollgruppe bei 5,09 Partnern (StdAw. \pm 2,95).



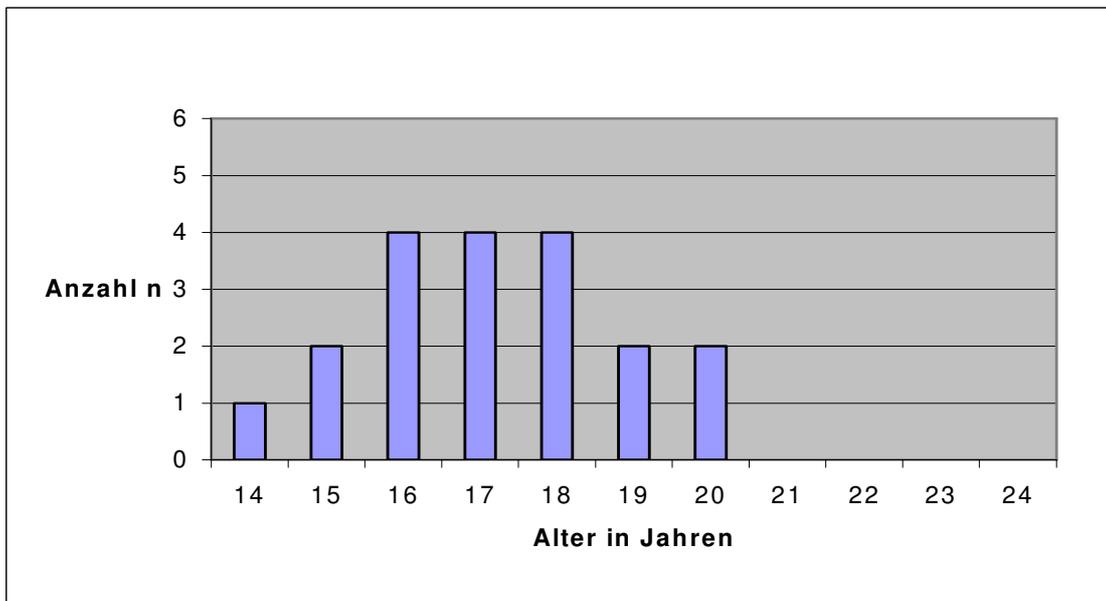
Grafik 5: Gesamtanzahl der verschiedenen Sexualpartner pro Patientin in der Therapiegruppe



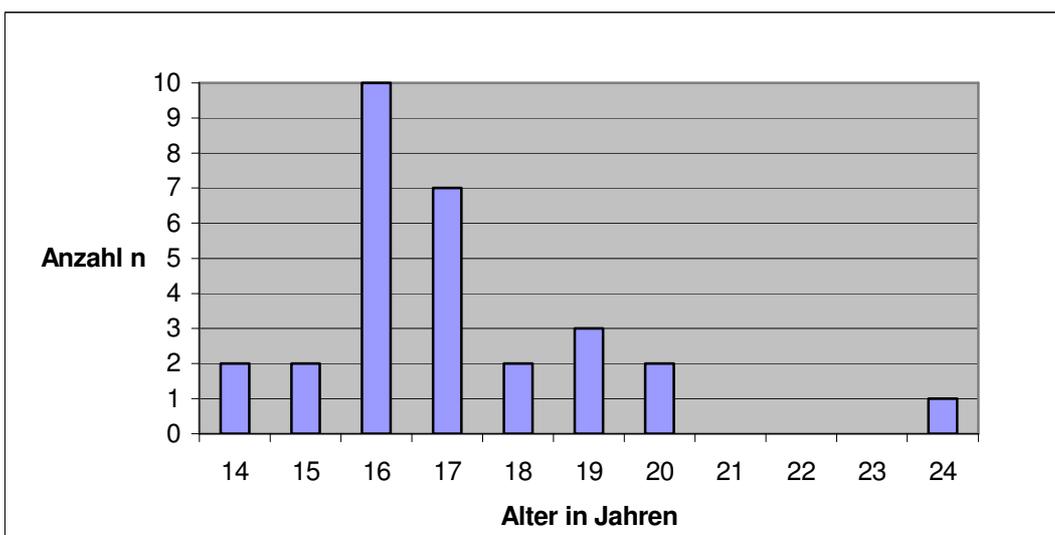
Grafik 6: Gesamtanzahl der verschiedenen Sexualpartner pro Patientin in der Kontrollgruppe

4.1.4 Alter beim ersten Geschlechtsverkehr

Das Durchschnittsalter bei Aufnahme des Geschlechtsverkehrs betrug in der Therapiegruppe 17,16 Jahre (StdAw. \pm 1,68). In der Kontrollgruppe lag der Mittelwert bei 17,07 Jahre (StdAw. \pm 2,07).



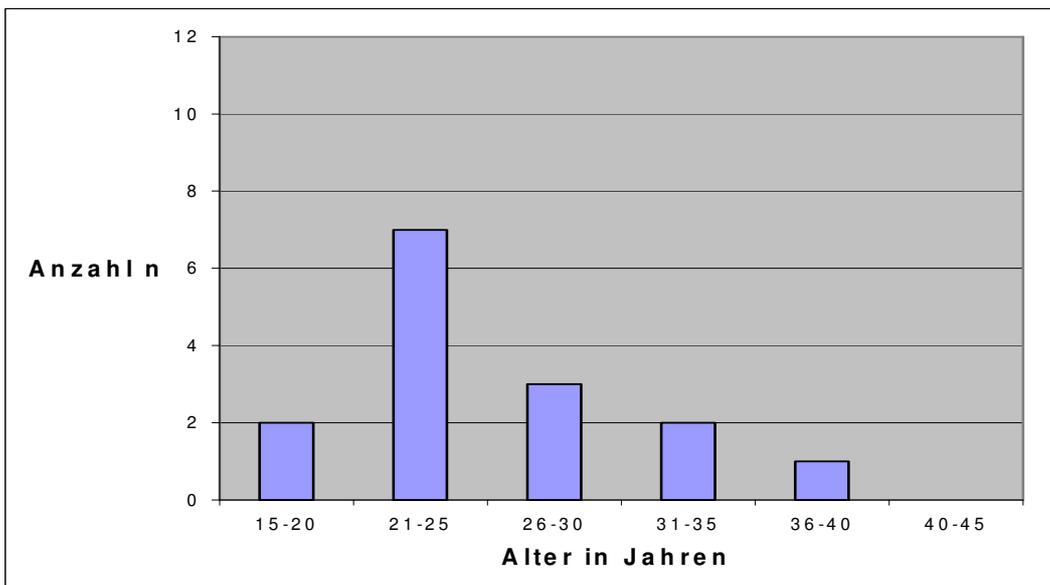
Grafik 7: Altersverteilung bei Aufnahme des Geschlechtsverkehrs in der Therapiegruppe



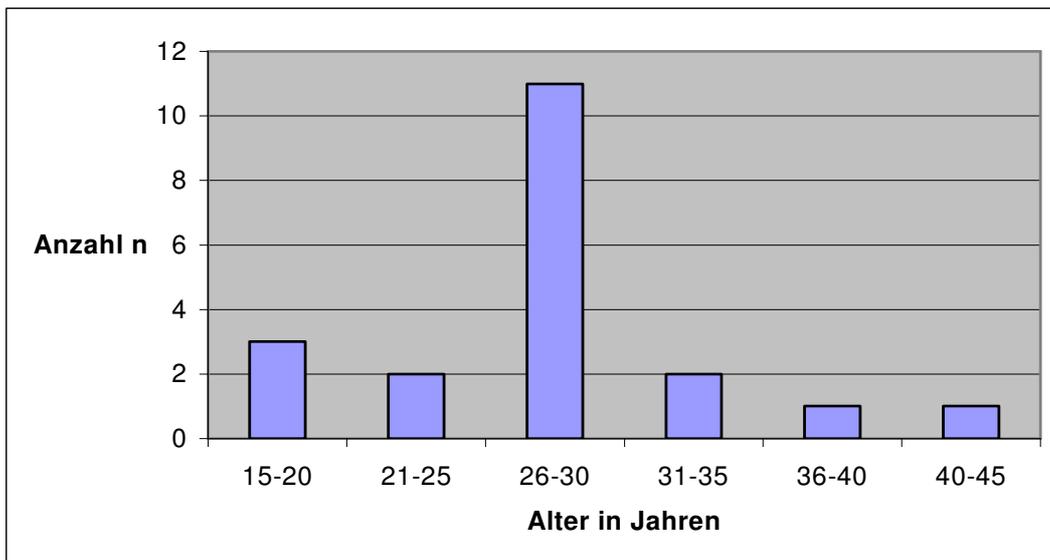
Grafik 8: Altersverteilung bei Aufnahme des Geschlechtsverkehr in der Kontrollgruppe

4.1.5 Alter bei Erstdiagnose der Erkrankung

Bei den ausgewerteten Patientendaten der Therapiegruppe lag das Durchschnittsalter für die Erstdiagnose einer zervikalen intraepithelialen Erkrankung bei 25,2 Jahren (StdAw. \pm 5,95). In der Kontrollgruppe lag der Mittelwert bei 28,25 Jahren (StdAw. \pm 6,42).



Grafik 9: Alter bei Erstdiagnose der CIN I in der Therapiegruppe



Grafik 10: Alter bei Erstdiagnose der CIN I in der Kontrollgruppe

4.2 Interferonnebenwirkungen

4.2.1 Laborwertveränderungen

Zu den möglichen Nebenwirkungen einer Therapie mit Interferon alpha-2b zählen unter anderem reversible Blutbildveränderungen (z.B. Thrombozytopenie), leichte Leberfunktionsstörungen mit Erhöhung der Leberenzyme. Aus diesem Grund erfolgte bei jeder Visite eine Blutentnahme. Die daraus resultierenden Daten sind in zur besseren Übersicht in Tabelle 1 dargestellt. Bei statistisch signifikanten Differenzen ist das entsprechende Signifikanzniveau mit aufgeführt. Wie aus der Tabelle hervorgeht, lassen sich keine signifikanten Differenzen, zwischen Therapie und Kontrollgruppe, in den Blutwertparametern erkennen.

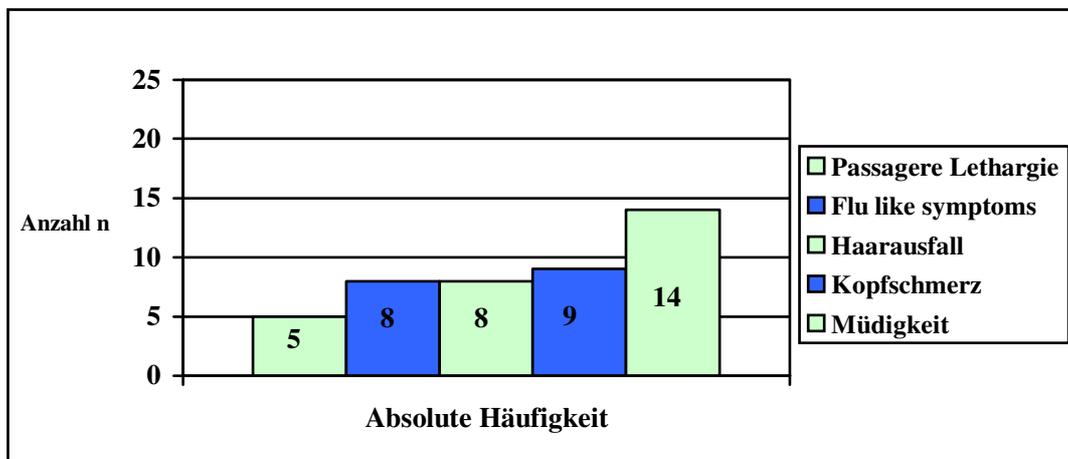
Laborparameter	Therapiegruppe	Kontrollgruppe	Signifikanzniveau
	Mw (± StaAw)	Mw (± StaAw)	P < 0,05
Hämoglobin (g/dl)	13,37 (± 1,14)	13,55 (± 0,87)	P > 0,05
Erythrozyten (Mill/µl)	4,44 (± 0,39)	4,44 (± 0,29)	P > 0,05
Leukozyten (Tsd/µl)	6,67 (± 2,53)	7,38 (± 2,03)	P > 0,05
Thrombozyten (Tsd/µl)	234,26 (± 62,22)	255,69 (± 49,60)	P > 0,05
Hämatokrit (%)	39,15 (± 3,07)	39,65 (± 2,43)	P > 0,05
Serum Harnstoff (mg/dl)	20,68 (± 9,17)	20,41 (± 7,62)	P > 0,05
Serum Kreatinin (mg/dl)	0,88 (± 0,14)	0,88 (± 0,12)	P > 0,05
Serum Billirubin	0,49 (± 0,24)	0,48 (± 0,19)	P > 0,05
Serum GOT (U/l)	9,60 (± 2,91)	8,87 (± 2,28)	P > 0,05
Serum GPT (U/l)	9,26 (± 4,07)	9,04 (± 4,40)	P > 0,05
Serum AP (U/l)	80,32 (± 23,74)	77,55 (± 21,76)	P > 0,05

Tabelle 1: Mittelwerte (Mw.) und Standardabweichung (StaAw.) der Laborparameter Therapiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe

4.2.2 Allgemeine Nebenwirkungen

Zu den Hauptnebenwirkungen einer Interferontherapie zählen neben dem grippeähnlichen Symptomenkomplex (flu-like symptoms), passagere Lethargie, Kopfschmerz, Müdigkeit, Schüttelfrost und reversibler Haarausfall. Grafik 11 gibt einen Überblick über die von den Patientinnen geäußerten Beschwerden, wobei eine Mehrfachnennung von Nebenwirkungsercheinungen möglich war. Eine Bewertung des Schweregrades der Beeinträchtigung erfolgte nach den Empfehlungen der WHO über die Einteilung akuter und subakuter Toxizitätserscheinungen (Miller AB et al. Anhang 2).

Fünf Patientinnen (26%) gaben eine passagere Lethargie als Reaktion auf die Interferongabe an, welches einer Grad I Reaktion nach den Empfehlungen der WHO entspricht und nicht zu einem Abbruch der Therapie führte. Grippeähnliche Beschwerden stellten für acht Patientinnen (42%) eine Beeinträchtigung dar. Der reversible Haarausfall wurde ebenfalls acht mal (42%) beobachtet. Beides entspricht einem Grad I nach den Empfehlungen der WHO. Von den acht Patientinnen, die über einen reversiblen Haarausfall berichteten, brachen drei die Studie daraufhin ab. Dieses entspricht einem Anteil von 16% der Therapiegruppe. Ferner klagten neun Frauen (47%) über Kopfschmerzen nach Verabreichung von Interferon A sowie vierzehn (74%) über eine ausgeprägte Müdigkeit.



Grafik 11: Allgemeine Interferonnebenwirkungen

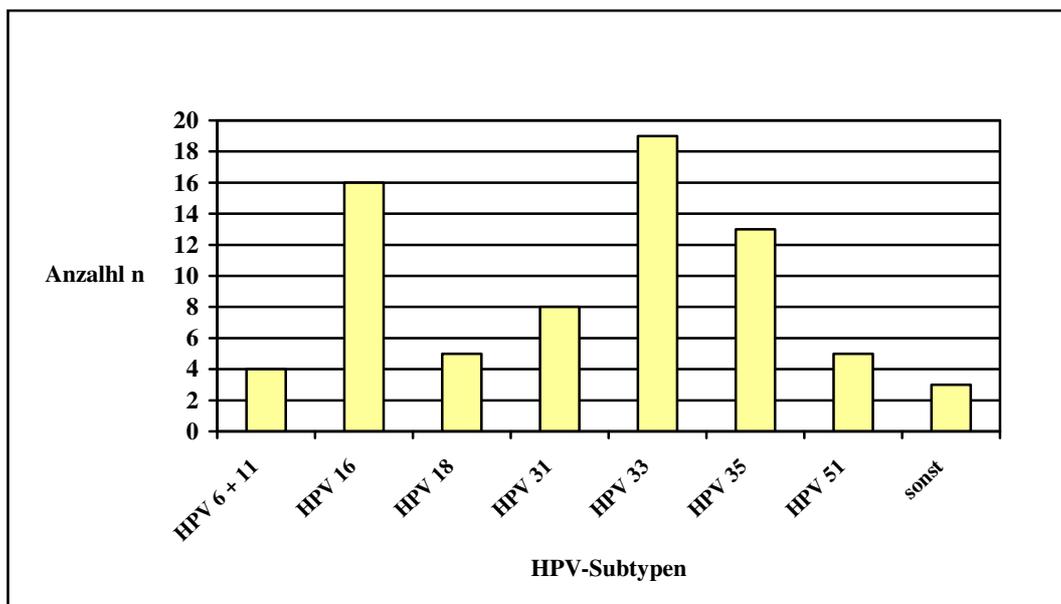
Insgesamt berichteten 14 (74%) der neunzehn sich im Therapiearm befindlichen Patientinnen über eine Nebenwirkung nach Interferongabe, wobei drei der Frauen (16%) die Therapie abbrachen. Ernsthafte Nebenwirkungen im Sinne der WHO-Empfehlungen traten nicht auf.

4.3 Molekularbiologische & Zytologische Ergebnisse

4.3.1 Häufigkeit der HPV- Subtypen

Die Aufarbeitung der Zervixabstriche mittels PCR ergab folgende Verteilung der HPV-Subtypen, welche in Grafik 12 dargestellt ist.

In 10 % der Abstriche (n= 5) fand sich ein Mischinfektion aus low risk HPV (6 und 11) mit high-risk HPV (31, 35, 51). 26% der untersuchten Proben (n= 13) wiesen eine Koinfektion verschiedener high-risk HPV-Suptypen auf. Hierbei war eine Mischinfektion mit HPV Typ 16 und HPV 33 am häufigsten (n= 7, n= 10). Eine Monoinfektion mit einem high-risk HPV-Subtyp fand sich bei 64 % (n= 34) der analysierten Abstriche. Hierbei waren die Infektionen mit HPV 16 (n= 9), HPV 33 (n= 9) sowie HPV 35 (n= 6) am häufigsten.

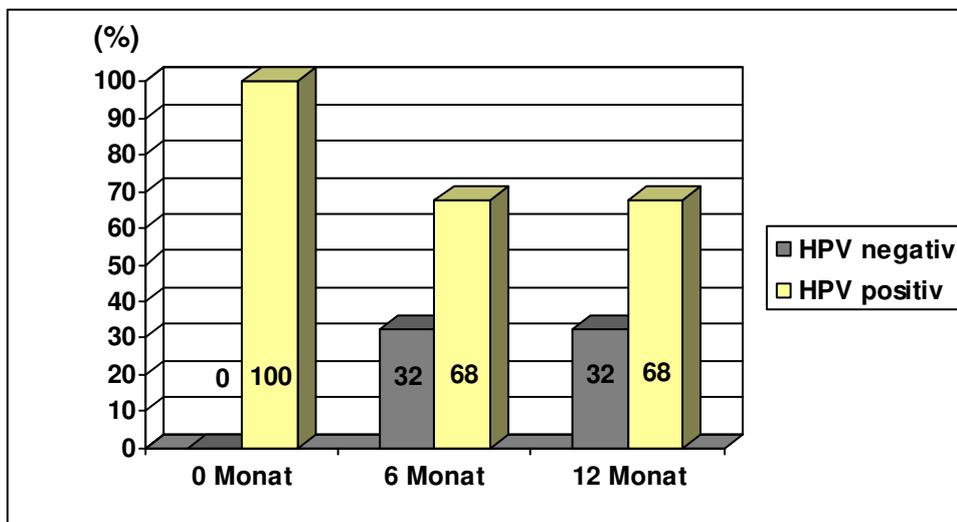


Grafik 12: Verteilung der HPV-Subtypen

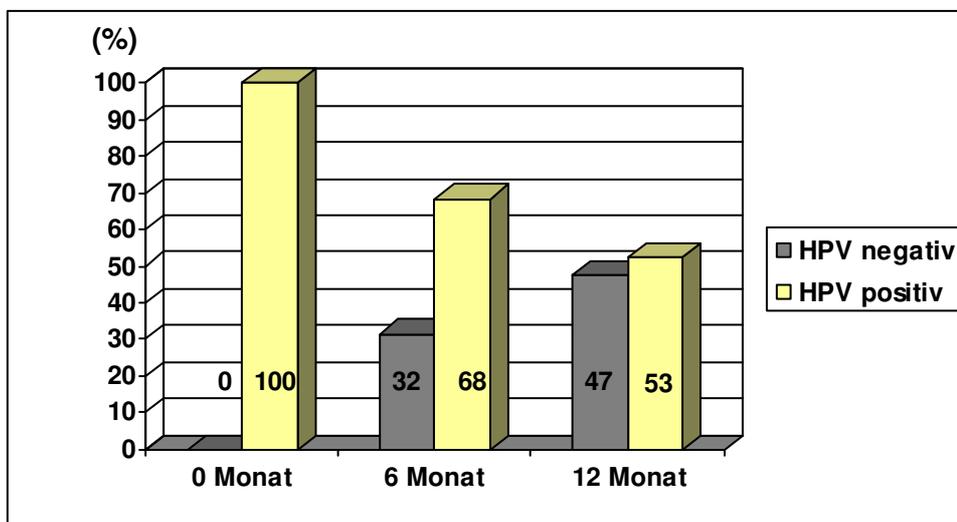
4.3.2 Verlaufsdaten des HPV-Status

Wie Grafik 13 zeigt, wiesen bei der Abschlußvisite 68% (n=21) der Patientinnen in der Kontrollgruppe einen positiven HPV-Befund auf. Bei 32% (n=10) der Patientinnen kam es zu einer Restitution der Infektion.

In der Therapiegruppe konnte bei 47% (n=9) der Patientinnen ein negativer HPV-Status erhoben werden, wohingegen 53% (n=10) eine persistierende Infektion aufwiesen (siehe Grafik 14). Eine statistische Signifikanz zwischen Therapie- und Kontrollgruppe konnte nicht nachgewiesen werden ($p > 0,05$).



Grafik 13: Verlauf des HPV-Status Kontrollgruppe

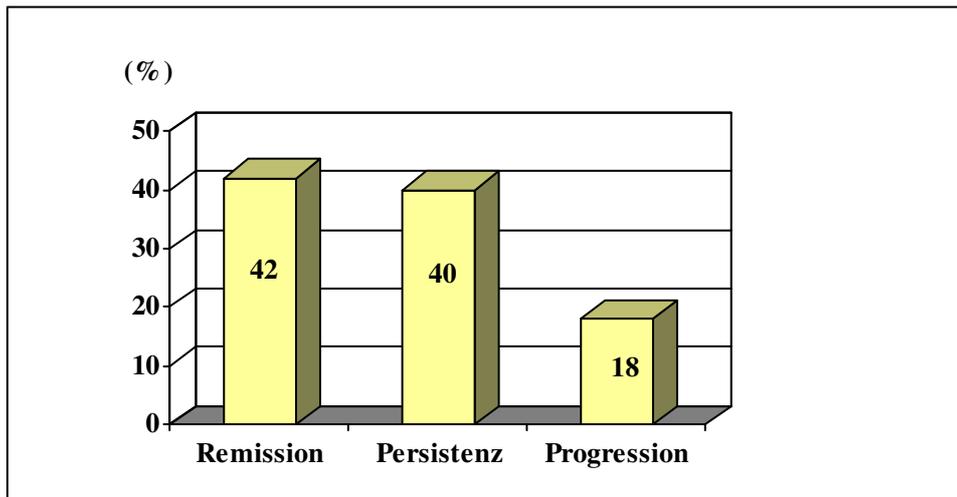


Grafik 14: Verlauf des HPV-Status Therapiegruppe

4.3.3 Zytologische Verlaufsdaten

4.3.3.1. Zytologische Verlaufsdaten des Gesamtkollektives

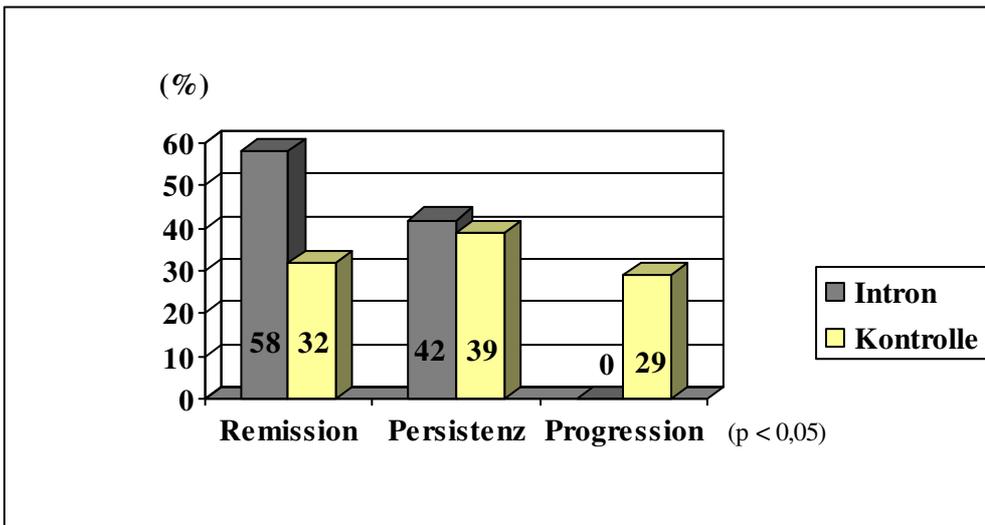
Bei der Betrachtung des gesamten Kollektives fand sich eine Remission in 42% der Fälle (n= 21), eine Persistenzquote von 40 % (n= 20) sowie eine Progressionsrate von 18% (n= 9).



Grafik 15: Verlaufsdaten Gesamtkollektiv

4.3.3.2. Zytologische Verlaufsdaten von Therapie- und Kontrollgruppe

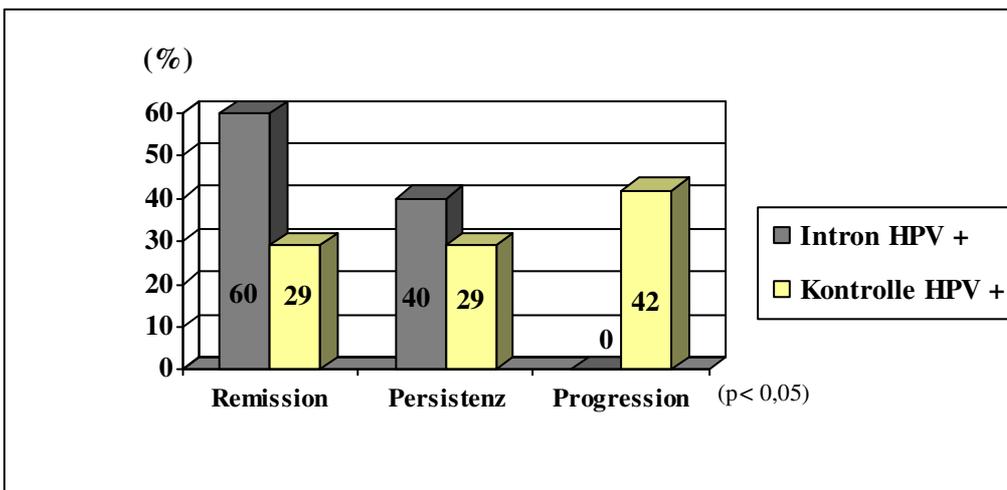
Bei der Auftrennung des Gesamtkollektives in die Therapie- und Kontrollgruppe, siehe Grafik 16, fand sich eine Remissionsrate in der Kontrolle von 32 % (n= 10) sowie eine Remission von 58 % (n= 11) in der Therapiegruppe. Im Chi-Quadratstest fand sich jedoch keine statistische Signifikanz ($p > 0,05$). Die Rate der persistierenden Infektion lag in der Kontrollgruppe bei 39% (n= 12) und in der Introngruppe bei 42% (n= 8). Im Chi-Quadratstest lag $p > 0,05$. Bei der Progressionsrate fand sich für die Kontrollgruppe eine Quote von 29% (n= 9), wohingegen in der Therapiegruppe keine Progression (n= 0) stattfand. Hier zeigte sich eine statistische *Signifikanz* mit $p < 0,05$.



Grafik 16: Verlaufsdaten Therapie- und Kontrollgruppe

4.3.3.3. Verlaufskontrolle Therapie- und Kontrollgruppe (HPV-Persistenz nach 12 Monaten)

Grafik 17 zeigt die Entwicklung der zytologischen Parameter im Vergleich zwischen Kontroll- und Therapiegruppe bei persistierender HPV-Infektion über 12 Monate am Studienende.

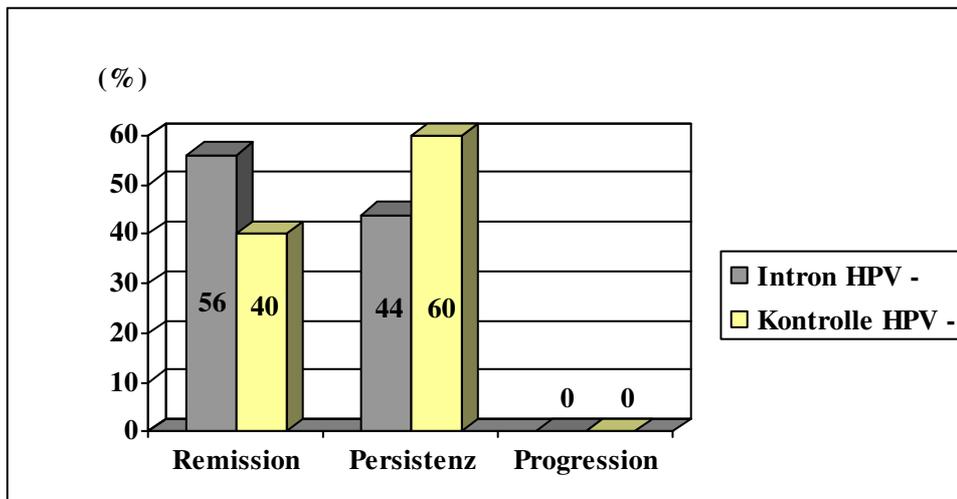


Grafik 17: Zytologischer Vergleich Therapiegruppe vs. Kontrollgruppe bei persistierender HPV-Infektion nach 12 Monaten

Hierbei fand sich eine Remissionsquote (Verlust des zytologischen Befundes) von 60% (n= 6) in der Therapiegruppe sowie eine Remissionrate von 29% (n= 6) in der Kontrollgruppe mit $p > 0,05$. Die Persistenz des zytologischen Befundes lag in der Therapiegruppe bei 40% (n= 4) und in der Kontrollgruppe bei 29% (n= 6), $p > 0,05$. Bei der Progressionsrate zeigte sich ein *signifikanter* Unterschied von $p < 0,05$. Die Progressionsrate lag in der Therapiegruppe bei 0% (n= 0) und in der Kontrollgruppe bei 52% (n= 9).

4.3.3.4. Verlaufskontrolle Therapie- und Kontrollgruppe (HPV- Restitution nach 12 Monaten)

Die folgende Grafik zeigt die Verlaufparameter der Kontroll- und Therapiegruppe bei Restitution der HPV-Infektion.

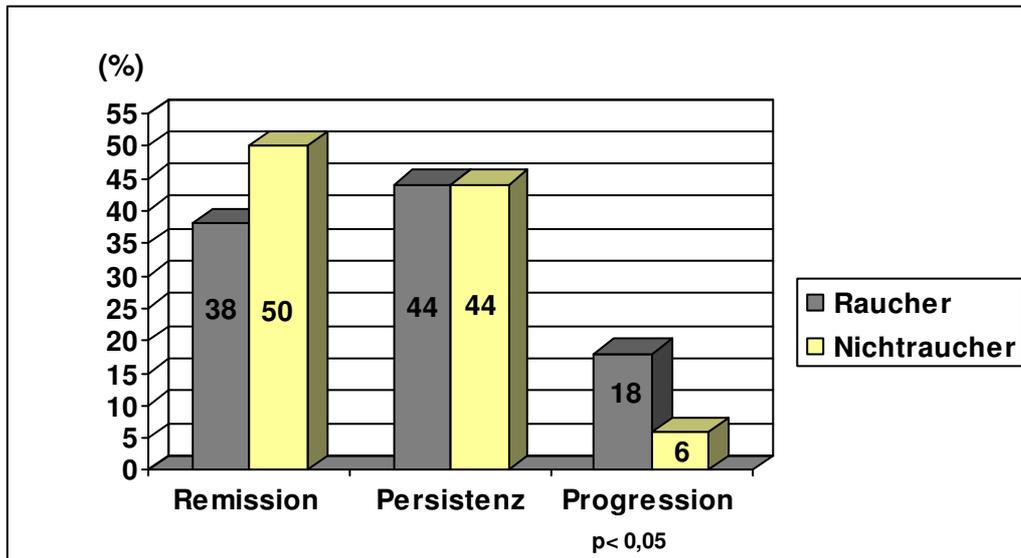


Grafik 18: Zytologischer Vergleich Kontrollgruppe vs. Therapiegruppe bei Restitution der HPV-Infektion nach 12 Monaten

Hierbei fand sich eine Remissionsquote (Verlust des zytologischen Befundes) von 56% (n= 5) in der Therapiegruppe sowie von 40% (n= 4) in der Kontrollgruppe, mit $p > 0,05$. Die Persistenz des zytologischen Befundes lag in der Therapiegruppe bei 44% (n= 4) und in der Kontrollgruppe bei 60% (n= 6), $p > 0,05$. In beiden Gruppen gab es keine Progressionen.

4.3.3.5. Verlaufsdaten Vergleich Raucher und Nichtraucher

Die folgende Abbildung zeigt einen Vergleich der zytologischen Verlaufsparemeter bei Rauchern und Nichtrauchern.

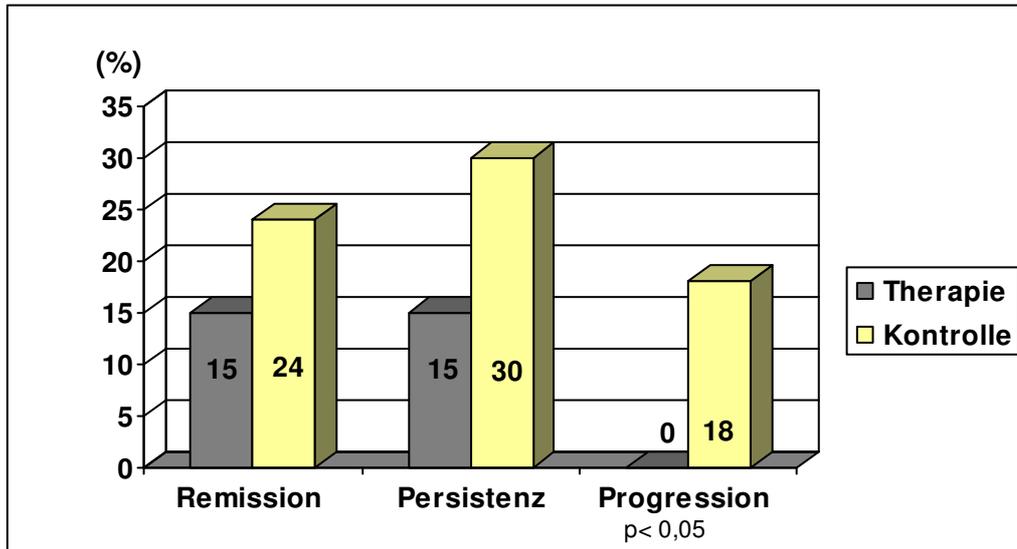


Grafik 19: Zytologische Verlaufsdaten des Gesamtkollektives, Raucher und Nichtraucher im Vergleich

Hierbei fand sich eine Remissionsquote von 38% ($n = 13$) in der Rauchergruppe sowie eine 50% ($n = 8$) Remission in der Nichtrauchergruppe mit $p > 0,05$. Die Persistenz des zytologischen Befundes lag in beiden Gruppen bei 44% ($n = 15$, $n = 7$), $p > 0,05$. Bei der Progressionsrate zeigte sich ein *signifikanter* Unterschied von $p < 0,05$. Die Progressionsrate lag in der Rauchergruppe bei 18% ($n = 6$) und in der Nichtrauchergruppe bei 6% ($n = 1$).

4.3.3.6. Zytologische Verlaufsdaten der Rauchergruppe, unterteilt in Therapiegruppe und Kontrollgruppe

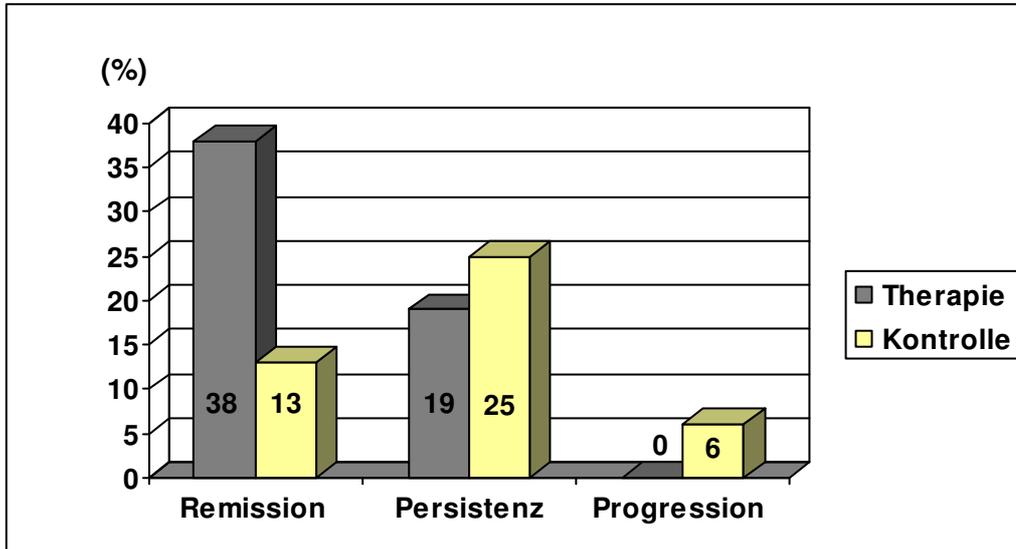
Grafik 20 stellt den zytologischen Verlauf der Rauchergruppe, unterteilt in Therapie- und Kontrollgruppe, dar.



Grafik 20: Zytologische Verlaufsdaten der Rauchergruppe, unterteilt in Therapiegruppe und Kontrollgruppe

Die Remissionsrate lag in der Therapiegruppe bei 15% ($n = 5$), in der Kontrolle bei 24% ($n = 8$), $p > 0,05$. Bei der Auswertung ergab sich für die Therapiegruppe eine Persistenzquote von 15% ($n = 5$) sowie in der Kontrollgruppe von 30% ($n > 10$), $p > 0,05$. Bei der Ermittlung der Progressionsrate fand sich ein *signifikanter* Unterschied bei keiner Progression in der Therapiegruppe und einer Progressionsrate von 18% ($n = 6$), $p < 0,05$, in der Kontrollgruppe.

4.3.3.7. Zytologische Verlaufsdaten der Nichtrauchergruppe, unterteilt in Therapiegruppe und Kontrollgruppe



Grafik 21: Zytologische Verlaufsdaten der Nichtrauchergruppe, unterteilt in Therapiegruppe und Kontrollgruppe

Die Remissionsrate lag in der Therapiegruppe bei 38% (n= 6), in der Kontrolle bei 13% (n= 8), $p > 0,05$. Bei der Auswertung ergab sich für die Therapiegruppe eine Persistenzquote von 19 % (n= 3) sowie in der Kontrollgruppe von 25% (n= 10), $p > 0,05$. Bei der Ermittlung der Progressionsrate fand sich keine Signifikanz bei keiner Progression in der Therapiegruppe und einer Progressionsrate von 6% (n= 1), $p > 0,05$, in der Kontrollgruppe.

5. DISKUSSION

Durch molekulare sowie epidemiologische Studien ist bewiesen, daß die humanpathogenen Papillomaviren ursächlich an der Entstehung des Zervixkarzinoms beteiligt sind [24]. Als Vorstufen des Zervixkarzinoms gelten die als CIN (cervikale intraepitheliale Neoplasie) bzw. als SIL (squamöse intraepitheliale Läsion) bezeichneten, präkanzerösen Veränderungen der Zervix uteri. Das Wissen um die virale Genese dieser anogenitalen Läsionen legt die Vermutung nahe, mittels einer antiviralen Medikation die Progression solcher präkanzerösen Läsionen, im Sinne einer sekundären Prävention, zu verhindern. Eine spezifische antivirale Therapie gegen Papillomavirusinfektionen ist bislang nicht etabliert. Aber insbesondere die niedriggradigen Dysplasien scheinen auf eine Therapie mit Interferon anzusprechen [9].

Bei Interferon alpha handelt es sich um ein antiviral wirkendes Protein. Die Inhibierung der Virusinfektion geschieht über unterschiedliche Mechanismen. So kann durch die Aktivierung von 2',5'-Oligoadenylaten die virale mRNA über eine Aktivierung der Ribonuklease zerstört werden. Weiterhin wird die Expression von MHC-Klasse-I-Molekülen erhöht. Einen weiteren Weg besteht in der Aktivierung von Proteinkinasen, welche eine Proteinsynthese der Wirtszelle reversibel blockiert.

Im Zeitraum von 1996 – 2000 wurden im Rahmen einer randomisierten Multi-center-Studie der Phase II an verschiedenen Prüfzentren (Anhang 1) 80 Patientinnen mit einer low-grade SIL bzw. CIN 1 bei gleichzeitig nachgewiesener HPV-Infektion betreut. Das Ziel dieser Studie lag darin, eine Aussage zu treffen, inwiefern eine Behandlung mit Intron A[®], subkutan injiziert, bei der rezidivierenden oder therapierefraktären zervikalen Dysplasie eine Remission bewirken oder zumindest eine Progression zur hochgradigen Dysplasie verhindern kann. Weiterhin wurden die Spontanremissionsrate der low-grade SIL ermittelt sowie epidemiologische Daten untersucht.

Die Analyse der epidemiologischen Daten ergab ein Durchschnittsalter der Gesamtkollektives von 27,24 (\pm 5,84) Jahren. Das Durchschnittsalter für die

Erstdiagnose der HPV-Infektion im Gesamtkollektiv lag bei 26,94 (\pm 6,32) Jahren. Dieses entspricht etwa den Angaben in der Literatur [24,25] mit einem Gipfel zwischen dem 20. und 24. Lebensjahr.

Als weitere Kofaktoren in der Genese der cervikalen intraepithelialen Neoplasie wird das Sexualverhalten gesehen. Hier scheinen insbesondere die Anzahl der Sexualpartner sowie das Alter bei Kohabitarche eine besondere Rolle zu spielen, deren Einfluß jedoch kontrovers diskutiert wird. Eine Analyse von 10 Fallkontrollstudien zeigt, daß zwischen zunehmender Anzahl der Sexualpartner und dem Risiko für die Entwicklung einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie und eines invasiven Karzinoms eine direkte Korrelation besteht, wobei das relative Risiko zwischen 1,7 und 9,4 variiert. Wurde die Assoziation zwischen Anzahl der Sexualpartner und Zervixneoplasie für HPV kontrolliert, führte dies zu einer deutlichen Reduktion des relativen Risikos. Ein ähnlicher Effekt zeigt sich bei der näheren Untersuchung des Risikofaktors Alter bei Kohabitarche. 10 von 11 Fallkontrollstudien fanden ein relatives Risiko zwischen 1,1 und 16,1, wenn Frauen mit Kohabitarche im Alter von weniger als 16 Jahren mit Frauen, die bei Kohabitarche älter als 16 Jahre waren, verglichen wurden [28,29]. Der Effekt schwindet bei Kontrolle für HPV fast vollständig, wobei aus dem Alter bei Kohabitarche auf den Infektionszeitpunkt zurückgeschlossen werden kann [24,28]. Das Durchschnittsalter bei Kohabitarche lag in der hier vorliegenden Studie in der Therapiegruppe bei 17,17 (\pm 1,68) Jahren, im Kontrollkollektiv bei 17,07 (\pm 2,07) Jahren. Damit liegt das Durchschnittsalter über dem als Risikoalter von weniger als 16 Jahren bei Kohabitarche. Es ergeben sich somit, auch unter Berücksichtigung der in dieser Studie kleinen Fallzahl, begründete Zweifel an der Bedeutung des Alters bei Kohabitarche als Kofaktor bei der Entstehung der cervikalen intraepithelialen Neoplasie.

Die durchschnittliche Anzahl der Sexualpartner lag in der Therapiegruppe bei 5,14 (\pm 5,74) und in der Kontrollgruppe bei 5,09 (\pm 2,95). Ein Einfluß der Anzahl der Sexualpartner auf den zytologischen Verlauf der cervikalen intraepithelialen Neoplasie konnte nicht nachgewiesen werden.

Bei der Verteilung der HPV- Subtypen fand sich ein Häufigkeitsgipfel für HPV 16 und HPV 33, sowie HPV 35. Häufiger als erwartet wurden Mischinfektionen nachgewiesen (36 %). Moreno et al. berichteten, im Rah-

men einer multinationalen Studie, über eine HPV-Analyse von 1052 Proben. Hierbei fand sich, im Vergleich zu unseren Daten eine deutlich höhere Anzahl von Monoinfektionen mit HPV 16 (54 %) und HPV 18 (13%). Die als HPV 16 related (31, 33 und 35) bezeichneten Subtypen nahmen mit 6% nur eine untergeordnete Rolle ein [25].

Von weiterem epidemiologischen Interesse war die Ermittlung der Spontanremissionsrate im Vergleich zur Remissionsrate unter Therapie mit Intron A[®] Injektion. In der Literatur fanden sich hierzu verschieden Angaben, wobei die Spontanremissionsraten zwischen 50 % und 92% lagen. Schneider et al. berichteten über eine 80% Einjahresremissionsrate für die Frühformen der cervikalen intraepithelialen Neoplasie [2]. Ähnlich hohe Remissionsraten stellten Elfgrén et al. vor. Hier lag die 5-Jahres Remissionsrate bei ca. 92% unter Berücksichtigung aller HPV-Subtypen. Bei der Untersuchung der high-risk Subspezies fand sich eine 5-Jahres Remissionsrate von 67%, insbesondere für HPV 16 [26]. Herrington et al. fanden eine Remissionsrate von 50% für die niedriggradige HPV-assoziierte intraepitheliale Neoplasie [19]. Somit lag die Remissionsrate, in der hier vorgestellten Studie mit 32%, deutlich unterhalb den vorbeschriebenen Remissionsraten. Ein Grund hierfür könnte die Tatsache sein, daß das Patientinnenkollektiv aus Frauen mit einer rezidivierenden sowie therapierefraktären CIN bestand, bei denen ein Nachweis von high-risk HPV-Subtypen vorlag. Die Remissionrate in der Therapiegruppe lag prozentual mit 58% zwar deutlich oberhalb der Spontanremissionsrate, eine statistische Signifikanz konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Bei der Aufschlüsselung der zytologischen Verlaufsdaten nach dem Rauchverhalten fand sich in der Gruppe der Nichtraucher eine Spontanremissionsrate von 50%, in der Gruppe der Raucher eine von 38%. Eine statistische Signifikanz konnte auch hier nicht nachgewiesen werden. In der Literatur wird der Einfluß des Rauchverhaltens als Kofaktor der HPV-Infektion kontrovers diskutiert. Kjellberg et al. räumen dem Rauchverhalten einen hohen Stellenwert ein. In Ihrer Studie weisen sie einen signifikanten Effekt des Rauchens auf die Entwicklung einer zervikalen Neoplasie nach, wobei dieser dosisabhängig jedoch unabhängig vom HPV-Status ist [27]. Schneider et al. weisen in Ihrer Arbeit darauf hin, daß mehrere größere

Fallkontrollstudien einen Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und dem Auftreten von invasiven Zervixkarzinomen beschrieben haben (RR bis zu 13), dieser Effekt bei Betrachtung unabhängig vom Risikofaktor HPV-Nachweis jedoch nicht mehr vorhanden ist [24].

Ein weiteres Ziel der Studie stellt die Beantwortung der Frage nach der Wirksamkeit des Interferon alpha-2b (Intron A) bei der Behandlung der high-risk HPV-assoziierten geringgradigen intraepithelialen Neoplasie dar. Aber neben der Wirksamkeit der Interferontherapie muß die Verträglichkeit überprüft werden. Bekannterweise stellen bei der systemischen Behandlung mit Interferon alpha-2b die Nebenwirkungen ein häufiges Problem insbesondere im Hinblick auf die Compliance der Patientinnen dar. Insgesamt berichteten 14 (74%) der neunzehn sich im Therapiearm befindlichen Patientinnen über eine Nebenwirkung nach Interferongabe. Hierbei stellten Kopfschmerz, flu-like symptoms und reversibler Haarausfall die häufigsten Nebenwirkungen dar. In der Literatur schwanken die Nebenwirkungsraten von 31% [31] bis hin zu 85,7% [32]. Hierbei handelt es sich ebenfalls hauptsächlich um leichte Begleiterscheinungen wie z.B. flu-like symptoms, welche innerhalb der ersten 1-4 Stunden nach der Interferongabe auftraten. Durch Gabe von Paracetamol vor der Applikation des Medikamentes konnte eine Reduzierung dieser Symptomatik erreicht werden. Die Therapieabbruchrate lag in der Studie von Bernasconi et al. [32] mit 6,3 % niedriger als der in der vorliegenden Studie gefundene Wert von 16% (n= 3). Ernsthaftige Nebenwirkungen im Sinne der WHO-Empfehlungen (Anhang 2) wurde nicht berichtet, so daß allgemein von einer guten Verträglichkeit der Interferon alpha-2b Therapie gesprochen werden kann.

Die immunmodulierend wirkende Substanz Imiquimod, welche unter anderem die endogene Zytokinproduktion von Interferon alpha steigert, soll die Nebenwirkungsrate verglichen mit der exogenen Interferontherapie vermindern[34]. Ikenberg et al berichten über leichte Nebenwirkungen im Sinne von flu-like Symptoms, welche bei allerdings 23% – 44% der behandelten Patientinnen auftraten [34].

Das weitere Augenmerk soll auf die zytologischen Verlaufsdaten sowie den Verlauf des HPV-Status, der 80 untersuchten Patientinnen dieser Studie gerichtet werden. Die Wirksamkeit der Interferontherapie bei der Behandlung

HPV-assoziiierter Erkrankungen als adjuvante Therapie der chirurgischen Therapie [11, 12, 14, 15, 16]. Die Monotherapie der geringgradigen cervikalen intraepithelialen Neoplasie mit Interferon alpha-2b ist dahingehend jedoch kaum untersucht. Dabei liegt aufgrund der nicht in das Wirtsgenom integrierten episomalen Virus-DNA die Vermutung nahe, daß eine systemische Interferontherapie erfolgversprechend ist.

Bei der Analyse des HPV-Status zum Zeitpunkt der Abschlußvisite fand sich in der Therapiegruppe im Gegensatz zu der Kontrollgruppe ein kontinuierlicher Infektionsrückgang von einem Ausgangswert von 100 % (n= 19) auf 53% (n= 10) bei der Kontrolle nach 12 Monaten. In der Kontrollgruppe hingegen zeigte sich zunächst ein Infektionsrückgang von 32 % (n= 10) auf 68 % (n= 21) nach 6 Monaten, während des weiteren Untersuchungszeitraumes fand sich keine weitere Regression der HPV-Infektionsrate. Eine statistische Signifikanz konnte im Chi-Quadratstest nicht nachgewiesen werden ($p > 0,05$).

Bei der Auswertung der zytologischen Daten fand sich in 38% der Fälle (n= 19) eine Restitution der HPV-Infektion. In dieser Gruppe konnte nach 12 Monaten keine HPV-DNA in den Zervixabstrichen mehr nachgewiesen werden. Diese war jedoch nicht zwingend mit einer Remission der CIN 1 verbunden. Bei 53% (n= 10) der am Ende der Studie HPV negativ getesteten Frauen wurde weiterhin eine CIN 1 diagnostiziert. Bei 47% (n= 9) der Frauen war eine Remission des Ausgangsbefundes eingetreten. Signifikant ($p < 0,05$) im Gegensatz zur HPV positiven Gruppe war die Tatsache, daß in diesem Kollektiv, sowohl in der Kontroll-, als auch in der Therapiegruppe keine Progression zur CIN 2 festgestellt wurde.

Bei 62 % (n= 31) der untersuchten und randomisierten Frauen bestand nach Abschluß der Studie weiterhin eine HPV Infektion. Hier konnte im Cervixabstrich noch HPV-DNA nachgewiesen werden. Die Remissionsrate lag in dieser Gruppe mit 38 % (n= 12) nicht signifikant niedriger als die Remissionsquote in der Gruppe der HPV negativen Frauen. In der Gruppe der HPV positiven lag die Persistenzrate mit 32 % (n= 10) unter der Persistenzquote der HPV negativen Frauen, eine statistische Signifikanz war im Chi-Quadratstest nicht nachzuweisen ($p > 0,05$). Lediglich in der Rate der Progressionen war eine Signifikanz mit $p < 0,05$ im Vergleich der beiden

Gruppen nachzuweisen. Hier lag die Progressionsrate bei 29% (n= 9) in der Gruppe der HPV positiven Patientinnen. Auffällig war weiterhin, dass die Progressionen allein in der Kontrollgruppe und nicht in der Therapiegruppe nachzuweisen waren. Hier lässt sich der von Jach und Basta beschriebene positive Effekt auf die Progressionsrate der CIN nachvollziehen. Diese berichteten in Ihrer Studie mit 60 Patientinnen über einen signifikanten Therapieeffekt von Interferon alpha-2b und Iscador im Vergleich zur Placebogruppe in Bezug sowohl auf die Progressionsrate als auch auf die Remissionsrate der HPV induzierten Läsion [33]. Ähnliches berichteten Ikenberg et al. über die lokale Therapie mit Imiquimod, dessen Wirkprinzip über die lokale Erhöhung von Zytokinen, insbesondere Interferon alpha wirkt [34].

Faßt man die erhobenen Daten zusammen, so zeigt sich unter der Behandlung mit Intron A bei der leichtgradigen zervikalen intraepithelialen Neoplasie im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe im Hinblick auf die Remissionsrate kein statistisch signifikanter Therapieeffekt. Dieses gilt für die Patientinnengruppe mit persistierendem HPV-Nachweis als auch für die Patientinnengruppe mit transientem HPV-Befund (Verlust von HPV-DNA). Zudem war die Compliance der Patientinnen durch die, wenn auch nach WHO-Kriterien geringen Nebenwirkungsraten stark beeinträchtigt. Dieses gilt insbesondere für den subjektiv als sehr belastend beschriebenen Haarausfall, der bei den betroffenen Patientinnen meist zum Abbruch der Intron A Therapie geführt hat. Wenn auch in Bezug auf die Heilungsrate der low-grade SIL kein Therapieeffekt nachweisbar war, so konnte in Bezug auf die Progressionsrate einer low-grade SIL zur high-grade SIL ein Therapieeffekt erreicht werden. Eine Progression wurde ausschließlich bei persistierendem high-risk HPV-DNA Nachweis beobachtet. In diesem Patientinnenkollekt wurde bei der Anwendung von Intron A ein statistisch signifikanter Therapieeffekt erreicht, denn keine der Patientinnen in der Behandlungsgruppe zeigte einen progredienten Verlauf. Es muß diskutiert werden, ob bei längerem Follow-up, z.B. über 5 Jahre, auch in Bezug auf die Remissionsrate ein signifikanter Therapieeffekt hätte beobachtet werden können. Insgesamt scheint der Einsatz von Intron A als first line-Therapie nicht sinnvoll und kann nach den hier vorliegenden Daten die operative

Intervention zur Behandlung einer low-grade SIL nicht ersetzen. Denkbar ist die Durchführung einer Intron A Behandlung bei jungen Frauen mit Zustand nach Konisation und bestehendem Kinderwunsch. Bei guter Compliance der Patientin mit gesichertem Langzeit Follow-up kann zur Minimierung der Spätkomplikationsrate die systemische Intron A Therapie versucht werden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Böcker A, Denk P, Heitz D (1999): Lehrbuch der Pathologie, Urban und Schwarzenberg-Verlag München, 820-822
2. Schneider A, Hoyer H, Dürst M (2001): Bedeutung des Nachweises von humanen Papillomaviren für die Vorsorge. Deutsches Ärzteblatt 39, 2014-2018
3. Cartwright PS, Dao AH, Reed GW (1992): Human papillomaviruses in women. A three-year experience in a county hospital colposcopy clinic. J. Reprod. Med. 37, 167-169
4. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ (1992): Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types.
5. von Krogh G (1991): Genitoanal papillomavirus infection: diagnostic and therapeutic objectives in the light of current epidemiologic observations. Int. J. STD AIDS, 2, 391-404.
6. Shah KV and PM Howley (1990): Papillomaviruses. In: Virology, Eds. BN Fields et al., 1651-1678. Raven Press NY.
7. Zur Hausen H (1991): Human Papillomaviruses in the Pathogenesis of Anogenital Cancer. Virology 184, 9-13.
8. Stegner HE (1990): HPV Infection and Precancer in Gynaecology-Diagnosis and Therapeutic Aspects. In: Gross G. et al. (Eds.) Genital Papillomavirus Infections, 184-188, Springer Verlag.

9. Davidovitch CR, Guglieiminetti A, Zorzopulos J., Crisuolo M., Diaz A. (1989): Disappearance of dysplastic cervical lesions treated with leukocyte interferon with persistence of viral signs. *Interferon Res.* 9, Suppl. 2, 119.
10. Germano A, Stellato G, Lombardo G, De Simone A, Semenza G. (1989): Intralesional recombinant interferon alpha 2b therapy in uterine cervical lesions caused by Human Papillomavirus. *Minerva Ginecol.* 41, 277-281.
11. Choo YC, Seto WH, Hsu C, Merigan TC, Tan YH, Ma HK, Ng NH (1986): Cervical intraepithelial neoplasia treated by perilesional injection of interferon. *Br. J. Obstet. Gynecol.* Vol. 93, 337-340.
12. Condylomata International Collaborative Study Group (1991): Recurrent condylomata acuminata treated with recombinant interferon-alpha 2a: a multicenter double-blind placebo-controlled clinical trial. *JAMA* 265, 2684-2687.
13. Herrington CS (1994): Human Papillomavirus and cervical neoplasia. I. Classification, virology, pathology, and epidemiology. *J. Clin. Pathol. (England)*, Vol. 47 (12), 1066-1072
14. National Cancer Institute Workshop: The 1988 Bethesda system for reporting vaginal/cervical diagnosis. *JAMA* 262, 567-576.
15. Joklik WK (1990): Interferons. In: *Virology Fields* BN et al.(Eds.) 383-410. Raven Press NY.
16. Galloway DA, McDougall JK (1989): Human Papillomaviruses and Carcinomas. *Adv. Virus Res.* 37, 125-171.

17. Gross G, Ikenberg H, Roussaki A, Drees N, Schöpf E (1986): Systemic treatment of condylomata acuminata with recombinant interferon alpha 2a: low-dose superior to the high-dose regimen. *Chemotherapy* 32, 537-541.
18. Landthaler M, Hohenleutner U, Haina D, Braun-Falco O (1990): Laser therapy of anogenital papillomavirus infections - the view of the dermatologist. In: *Genital Papillomavirus Infections*. Gross et al. (Eds.) 341-348, Springer-Verlag.
19. Richard RM (1973): Cervical intraepithelial neoplasia: A review. *Pathol. Annu.* 3, 301-328.
20. Singer A (1990): Laser Surgery in HPV Infections of the Female Genital Tract. In: *Genital papillomavirus Infections*. Gross G et al. (Eds.). 349-370, Springer Verlag.
21. Vasiliev BV, Nakhoushev ZK, Bokhman JB (1991): Sparing therapy of young patients with pre- and microinvasive cervical cancer. *Interferon Res.* 11, Suppl. 1, 239.
22. Bauer HM, Greer CE, Chambers JC, Tashiro CJ, Chimera J, Reingold A., Manos MM (1991): Genital Human Papillomavirus Infection in Female University Students as Determined by a PCR-Based Method. *JAMA* 265, 472-477.
23. Cornelissen et al.(1990): Uniformity of the splicing pattern of the EG/E7 transcripts in human papilloma virus typ 16 transformed human fibroblasts, human cervical premalignant lesions and carcinoma. *J. of gen. Virology*, 71: 1243-1246.

24. Schneider A, Dürst M, Jochmus I, Gissmann L (1999): Epidemiologie, Ätiologie und Prävention des Zervixkarzinoms. *Der Gynäkologe* 32, 247-260
25. Moreno V, Bosch X, Munoz N, Viladiu P, Eluf-Neto J, Chaouki N, Ngelangel, Castellsaque X, Gonzalez JR et al. (2000) :Cervical Cancer prognosis in relation to HPV type. Multinational pool analysis. 18th International Papillomavirus Conference, Abstract ID : 173
26. Elfgrén K, Kalantari M, Moberger B, Hagmar B, Dillner J (2000): A population based five-year follow up study of HPV positive women. 18th International Papillomavirus Conference, Abstract ID : 112
27. Kjellberg L, Hallmanns G, Ahre'n AM, Johannsson R, Bergmann F, Wadell G, Angström T, Dillner J. (2000): Smoking, diet, pregnancy, and oral contraceptive use as risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. 18th International Papillomavirus Conference, Abstract ID : 150
28. Brinton LA, Hamman RF, Huggins GR, Lehman HF, Levine RS, Mallin K, Fraumeni JF (1987): Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 79, 23-30
29. Brinton LA (1992): Epidemiology of cervical cancer – overview. *IARC Sci Publ*, Lyon, 3-23
30. Bosch FX, Munoz N, de Sanjose S, Izarzugaza I, Gili M, Viladin P, Tormo Mj, Moreo P, Asunce N, Gonzales LC et al (1992): risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 52, 750-758

31. Paz–Combes G, Zaitzman M, Cirac A, Alvarado PA (1997): Treatment (Rx) of recurrent human papilloma virud (HPV) infection if the uterine cervix (UC) with recombinant interferon alpha 2b (IFN) and as immune prevention of cervical carcinoma (CC). Proc Annu Meet AM Soc Clin Oncol, Vol. 16 p:A 1340
32. Bernasconi F, Galli F, Ersettigh G, Arienti S (1995): The Treatment with intrmuscular interferon of female genital condylomatas: beta IFN vs alpha-2a-IFN. Minerva ginecologica, Vol. 47 (4), 147-154
33. Jach R, Basta A (1999): Iscador QuS and human recombinant interferon alpha (Intron A) in cervical intraepithelial neoplasie. Przeglad lekarski, Vol. 56 (1), 86-88
34. Ikenberg H, Clad A, Vogelsang D, Bennighoff B (2000): Local therapy of cervical intraepithelial neoplasie (CIN) I/II with the immune response modifier Imiquimod (Aldara™), 18th International Papillomavirus Conference, Abstract ID : 310
35. ALTS Group (2000), Human Papillomavirus Testing for Triage of Women With Cytologic Evidence of Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions: Baseline data from a randomized trial. J National Cancer Institute 2000; 92: 397–402.
36. Bollen LJ, Tjong AHS, van V et al. (1999): Prediction of recurrent and residual cervical dysplasia by human papillomavirus detection among patients with abnormal cytology. Gynecol Oncol 1999; 72: 199–201.
37. Bosch FX, Rohan T, Schneider A et al. (2000): Papillomavirus research: Updating results to the year 2000. Highlights of the HPV 2000 international papillomavirus conference. J Clin Pathol 2001; 54: 0–13.

38. Champion MJ, McCance DJ, Cuzick J, Singer A (1986): Progressive potential of mild cervical atypia: prospective cytological, colposcopic, and virological study. *Lancet* 1986; 2: 237–240.
39. Cox JT (1999): Evaluating the role of HPV testing for women with equivocal papanicolaou test findings. *JAMA* 1999; 281: 1645–1647.
40. Cox JT (1999): Management of cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1999; 353: 857–859.
41. Dillner J (1998): Can cervical cancer screening programs be improved by incorporating screening for human papillomavirus infection? *Cancer J* 1998; 11: 272–276.
42. Elfgrén K, Bistoletti P, Dillner L, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J (1996): Conization for cervical intraepithelial neoplasia is followed by disappearance of human papillomavirus deoxyribonucleic acid and a decline in serum and cervical mucus antibodies against human papillomavirus antigens. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174, 937–942.
43. Gravitt PE, Peyton CL, Alessi TQ et al. (2000): Improved amplification of genital human papillomaviruses. *J Clin Microbiol* 2000; 38, 357–361.
44. Hayes VM, Hofstra RM, Buys CH, Hollema H, van der Zee AG (1998): Homozygous arginine-72 in wild type p53 and risk of cervical cancer. *Lancet* 1998; 352: 1756.
45. Hillemanns P(1999): Screening for cervical neoplasia by self-assessment for human papillomavirus DNA. *Lancet* 1999.

46. Hording U, Junge J, Rygaard C, Lundvall F (1995): Management of low-grade CIN: follow-up or treatment? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 62: 49–52.
47. Jacobs MV, Walboomers JM, Snijders PJ et al. (2000): Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women with cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer* 2000; 87: 221–227.
48. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB et al.: Identifying women with cervical neoplasia (1999): using human papillomavirus DNA testing for equivocal papanicolaou results. *JAMA* 1999; 281: 1605–1610.
49. Jenkins D, Sherlaw-Johnson C, Gallivan S (1998): Assessing the role of HPV testing in cervical cancer screening. *Papillomavirus Report* 1998; 9: 89–101.
50. Jenkins D, Sherlaw Johnson C, Gallivan S (1996): Can papilloma virus testing be used to improve cervical cancer screening? *Int J Cancer* 1996; 65: 768–773.
51. Josefsson AM, Magnusson PK, Ylitalo N et al. (1998): p53 polymorphism and risk of cervical cancer. *Nature* 1998; 396: 531.
52. Josefsson AM, Magnusson PK, Ylitalo N et al. (2000): Viral load of human papilloma virus 16 as a determinant for development of cervical carcinoma in situ: a nested case-control study. *Lancet* 2000; 355: 2189–2193.
53. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE (1998): Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of minimally abnormal papanicolaou diagnoses. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 973–976.

54. Klaes R, Woerner SM, Ridder R et al. (1999): Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes. *Cancer Res* 1999; 59: 6132–6136.
55. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW et al. (1992): A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1272–1278.
56. Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman M (1994): interim guidelines for the management of abnormal cervical cytology. *JAMA* 1994; 271: 1866–1869.
57. Lanham S, Campbell I, Watt P, Gornall R (1998): p53 polymorphism and risk of cervical cancer. *Lancet* 1998; 352: 1631.
58. Meijer CJ, Snijders PJ, van den Brule AJ (2000): Screening for cervical cancer: should we test for infection with high-risk HPV? *CMAJ* 2000; 163: 535–538.
59. Nasiell K, Roger V, Nasiell M (1986): Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 665–669.
60. Nindl I, Rindfleisch K, Lotz B, Schneider A, Durst M (1999): Uniform distribution of HPV 16 E6 and E7 variants in patients with normal histology, cervical intra-epithelial neoplasia and cervical cancer. *Int J Cancer* 1999; 82: 203–207.
61. Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM et al. (1999): Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 20–25.

62. Peyton CL, Schiffman M, Lörincz AT et al. (1998): Comparison of PCR- and hybrid capture-based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3248–3254.
63. Qu WM, Jiang G, Cruz Y et al. (1997): PCR detection of human papillomavirus: Comparison between MY09/MY11 and GP5+/GP6+ primer systems. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1304–1310.
64. Ratnam S, Franco EL, Ferenczy A (2000): Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 945–951.
65. Reid R, Greenberg MD, Lörincz A et al. (1991): Should cervical cytologic testing be augmented by cervicography or human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 1461–1469.
66. Remmink AJ, Walboomers JM, Helmerhorst TJ et al. (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* 1995; 61: 306–311.
67. Rosenthal AN, Ryan A, Al-Jehani RM, Storey A, Harwood CA, Jacobs IJ (1998): p53 codon72 polymorphism and risk of cervical cancer in UK. *Lancet* 1998; 352: 871–875.
68. Schiffman M, Hildesheim A, Herrero R, Bratti C (2000): Human papillomavirus testing as a screening tool for cervical cancer. *JAMA* 2000; 283: 2525–2526.

69. Schneider A, Hoyer H, Lotz B et al.: Screening for high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer by testing for high risk HPV, routine cytology or colposcopy. *Int J Cancer* 2000; 89: 529–534.
70. Schneider A, Zahm DM, Kirchmayr R, Schneider V (1996): Screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: validity of cytology study, cervicography and human papillomavirus detection. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1534–1541.
71. 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* 2001; 93: 293–299.
72. Storey A, Thomas M, Kalita A et al. (1998): Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. *Nature* 1998; 393: 229–234.
73. van Ballegooijen M, van den Akker, van Marle ME, Warmerdam PG, Meijer CJ, Walboomers JM, Habbema JD (1997): Present evidence on the value of HPV testing for cervical cancer screening: a model-based exploration of the (cost-)effectiveness. *Br J Cancer* 1997; 76: 651–657.
74. Wright TCJ, Denny L, Kuhn L, Pollack A, Lorincz A (2000): HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer [see comments]. *JAMA* 2000; 283: 81–86.
75. zur Hausen H (1994): Papillomvirusinfektionen als Ursache des Gebärmutterhalskrebses. *Dt. Ärztebl* 1994; 91, 945-948 (Heft 28–29)

7. ANHANG

Anhang 1

Prüfzentren:

Universitätsfrauenklinik Düsseldorf
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Universitätsfrauenklinik Hamburg Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg

Universitätsfrauenklinik Wien
Währinger Gürtel 18-20
A – 1090 Wien

Universitätsfrauenklinik Graz
Auenbruggerplatz 14
A – 8036 Graz

Universitätsfrauenklinik Innsbruck
Anichstraße 35
A – 6020 Innsbruck

Anhang 2

Empfehlungen der WHO über die Einteilung akuter und subakuter Toxizitätserscheinungen

Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	
Lunge	unauffällig	leichte Symptome	Belastungsdyspnoe	Ruhedyspnoe	absolute Bettruhe erforderlich
Arzneimittelfieber	keines	Fieber < 38°C	Fieber 38°C – 40°C	Fieber > 40°C	Fieber mit Blutdruckabfall
Allergische Reaktionen	keine	Ödembildung	Bronchospasmus, keine parenterale Therapie erforderl.	Bronchospasmus, parenterale Therapie nötig	Anaphylaxie
Hautmanifestation	keine	Erythem	trockene Schuppenbildung, Bläschen, Pruritus	feuchte Schuppenbildung, Ulzeration	exfoliative Dermatitis, Nekrose OP nötig
Haare	unauffällig	geringer Haarverlust	mäßige Alopecia areata	komplette Alopezie jedoch reversibel	nicht reversible Alopezie
Infektion (mit Lokalisation)	keine	leichte Infektion	mittelschwere Infektion mit Blutdruckabfall	schwere Infektion	schwere Infektion
Herz					
- Herzrhythmus	unauffällig	Sinustachykardie > 110 bei Ruhe	unifokale ventrikuläre Extrasystole, Vorhofarrhythmie	multifokale ventrikuläre Extrasystolen	ventrikuläre Tachykardie
- Funktion	unauffällig	asymptomatische, aber path. klinische Zeichen	passagere symptomatische Funktionsstörung keine Therapie nötig	symptomatische Funktionsstörung, behandlungsfähig	symptomatische Funktionsstörung therapieresistent
- Perikarditis	keine	asymptomatische Ergußbildung	symptomatisch, keine Punktion nötig	Tamponade Punktion nötig	Tamponade, die OP nötig
Neurotoxizität					
- Bewußtseinslage	bewußt	passagere Lethargie	Somnolenz < 50 % des Wachzustands	Somnolenz > 50 % des Wachzustands	Koma
- peripher	keine	Parästhesien und/oder langsame Sehnenreflexe	schwere Parästhesien und/oder leichtes Schwächegefühl	intolerable Paresthesien und/oder leichte Schwäche	Paralyse
Obstipation	keine	leichte	mäßige	aufgetriebenes Abdomen	aufgetriebenes Abdomen und Vomit
Schmerzen	keine	leichte	mäßige	schwere	therapieresistent

Anhang 2

Empfehlungen der WHO über die Einteilung akuter und subakuter Toxizitätserscheinungen (Miller AB, et al: Cancer 47: 210-211, 1981)

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Hämatologie (beim Erwachsenen)					
Hämoglobin (g/100 ml)	> 11.0	9.5-10.9	8.0-9.4	6.5-7.9	< 6.5
Leukozyten 1000/cmm	≥ 4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	< 1.0
Granulozyten 1 000/cmm	≤ 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Thrombozyten 1000/cmm	≥ 100	75-99	50-74	25-49	< 25
Blutungen	keine	Petechien	geringer Blutverlust	starker Blutverlust	Schwäche durch Blutverlust
Gastrointestinaltrakt					
Bilirubin	≤ 1.25 x N	1.26 - 2.5 x N	2.6 - 5 x N	5.1 - 10 x N	> 10 x N
SGOT/SGPT	≤ 1.25 x N	1.26 - 2.5 x N	2.6 - 5 x N	5.1 - 10 x N	> 10 x N
Alkalische Phosphatase	< 1.25 x N	1.26 - 2.5 x N	2.6 - 5 x N	5.1 - 10 x N	> 10 x N
Mundbereich	unauffällig	wunde Stellen/ Erythem	Erythem, Ulzera, feste Nahrung möglich	Ulzera, nur Flüssignahrung	keine Nahrungs- zufuhr möglich
Übelkeit/Erbrechen	keine	Übelkeit	passageres Erbrechen	therapiebedürftiges Erbrechen	therapieresistentes Erbrechen
Diarrhoe	keine	passager < 2 Tage	erträglich, jedoch > 2 Tage	unerträglich und therapiebedürftig	hämorrhagisch, Dehydratation
Niere/Blase					
Blutharnstoffwert	< 1.25	1.26 - 2.5 x N	2.6 - 5 x N	5 - 10 x N	> 10 x N
Kreatinin	< 1.25	1.26 - 2.5 x N	2.6 - 5 x N	5 - 10 x N	> 10 x N
Proteinurie	keine	1 +, < 0.3 g/100 ml	2-3+, 0.3-1.0 g/100 ml	4+, > 1.0 g/100 ml	nephrotisches Syndrom
Hämaturie	keine	mikroskopisch	makroskopisch > 2 Tage	makroskopisch mit Koagel, Therapie	obstruktive Uropathie Dehydratation

Anhang 3

Fließdiagramm zum Ablauf der Untersuchungen

	Studien- einschluß	Monat 1,2	Monat 3	Monat 6	Monat 9	Abschluß- visite
Einverständniserklärung	x					
Anamnese	x					
körperliche Untersuchung	x					x
Kolposkopie ¹	x	x	x	x	x	x
Hämatologie	x	x	x	x	x	x
Serumchemie	x	x	x	x	x	x
Pap-Abstrich	x	x	x	x	x	x ²
Biopsie	x					x
endozervikale Abrasio	x					x
HPV-Infektion ³	x		x		x	x
Beurteilung der Lebensqualität	x	x	x	x	x	x

1 Die Diagnose SIL sollte photographisch dokumentiert werden.

2 Im Falle einer Progression der Erkrankung wird zum Zeitpunkt des Studienabbruchs eine Biopsie durchgeführt.

3 Nachweis von HPV-DNA anhand der Polymerase-Kettenreaktion mit allgemeinen (nur bei der Eingangsvisite) und artspezifischen Primern.

Anhang 4

Referenzlabor:

Prof. Dr. med. Th. Löning

Abteilung für gynäkologische Histopathologie und Elektronenmikroskopie
Frauenklinik der Universitätsklinik Eppendorf
Martinistraße 52

20246 Hamburg

7. ZUSAMMENFASSUNG

Das Plattenepithelkarzinom der Zervix und seine Vorstadien gelten heute als Beispiel einer viralen oder zumindest von Viren beeinflussten Kanzerogenese beim Menschen. Insbesondere die Papillomavirusinfektion als wichtigster ätiologischer Faktor der plattenepithelialen Neoplasien. Für die Therapie der HPV-assoziierten niedriggradigen cervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) ist jedoch noch kein einheitliches Konzept gefunden. Gründe hierfür liegen zum einen in der hohen Spontanremissionsrate sowie der Tatsache, daß persistierende Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV) nicht zwingend mit einer Progression in invasive Stadien der CIN einhergehen, zum anderen bisher Daten zur Progressionsrate bei persistierender Infektion nicht vorlagen. Insbesondere hierzu sollte im Rahmen dieser Phase II Multicenterstudie, welche im Zeitraum von 1996 bis 2000 durchgeführt wurde, Datenmaterial erhoben werden. Ausgewertet wurden die Daten von 80 Patientinnen, welche in den verschiedenen Zentren über einen Zeitraum von 12 Monaten betreut wurden. Bezüglich der Spontanremissionsrate konnten die Ergebnisse vorheriger Studien bestätigt werden. Ein neuer Aspekt dieser Daten zeigte sich bei der Auswertung der Progressionsrate der persistierenden HPV-Infektion. Hierbei fand sich, daß sich die Progressionsraten im Kontroll- und Therapiearm signifikant unterschieden. Daraus kann gefolgert werden, daß die Therapie mit Intron A einen protektiven Effekt auf das Eintreten eines Übergangs der niedriggradigen Neoplasie in ein invasives Karzinom aufweist. Aufgrund der fehlenden Invasivität dieser Therapieform, mit dem Ausbleiben operativer Nebenwirkungen, sollte die Alpha-Interferon Therapie in das Behandlungskonzept der persistierenden HPV-assoziierten Neoplasien der Cervix neu überdacht und einbezogen werden.



Priv.-Doz. V. Küppers

8. LEBENSLAUF

Persönliche Angaben

Name:	Joachim Büns, geb. Knoop
Familienstand:	verheiratet
Kinder:	Emma, geb. am 24.06.2003
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Geburtsort:	Emmerich am Rhein

Schulbildung

1978 – 1982	Liebfrauen Grundschule Emmerich
1982 – 1992	Willibrord Gymnasium Emmerich

Zivildienst

1992 – 1993	Caritas Sozialstation Rees
-------------	----------------------------

Akademischer Werdegang

1994 – 2000	Medizinstudium an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
1996	Ärztliche Vorprüfung
1997	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1999	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
2000	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung Lukaskrankenhaus Neuss, Wahlfach HNO
2000 – 2002	AiP im Stadtkrankenhaus Rüsselsheim im Fachbereich Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
seit 2002	Assistenzarzt in der Abteilung für Hals- Nasen-Ohrenheilkunde im Stadtkranken- haus Rüsselsheim

