

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

HILFRICH R, KOHLHOFF M, LIFKE V, PRÖMER H, SCHNÖLL S
*Aktuelles: Nachweis produktiver HPV-Infektionen am zytologischen
Routine-Abstrichpräparat*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2004; 14 (4) (Ausgabe
für Österreich), 18-22*

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



NACHWEIS PRODUKTIVER HPV-INFEKTIONEN AM ZYTOLOGISCHEN ROUTINE-ABSTRICHPRÄPARAT

EINLEITUNG

Das gynäkologisch-zytologische Screening nach Papanicolaou (Pap-Test) ist eine sehr erfolgreiche Krebsvorsorgeuntersuchung und hat in den letzten Jahrzehnten dazu beigetragen, die Häufigkeit des Zervixkarzinoms in hohem Ausmaße zu senken. Trotzdem gibt es Jahr für Jahr noch etwa 700 Neuerkrankungen in Österreich [1] und etwa 7000 Neuerkrankungen in Deutschland. Die Ursachen hierfür sind neben den Fehlern bei der mikroskopischen Untersuchung hauptsächlich die fehlerhaften und unzureichenden Entnahme- bzw. Abstrichtechniken [2–5]. Der Pap-Test weist in der Einzelanwendung eine Sensitivität von etwa 50 % auf und geriet daher ebenfalls in die Kritik [2, 3, 6, 7]. In der kumulativen fünfmaligen Anwendung steigt die Sensitivität des Pap-Test jedoch auf über 95 % an, ohne daß die Spezifität unter 95 % sinkt [8–10]. Trotzdem ist die qualitative Verbesserung einer jeden Methode durch eine Kombination mit neuentwickelten Diagnostikverfahren erstrebenswert [11].

Humane Papillomaviren sind fakultativ pathogene Erreger des Menschen und kommen bei der sexuell aktiven Bevölkerung sehr häufig vor. Die Infektionsrate bei Frauen im gebärfähigen Alter liegt zwischen 30–50 %. Nur eine kleine Gruppe der Humanen Papillomaviren (HPV), die sogenannten Hochrisikotypen, sind in der Lage, ein Zervixkarzinom auszulösen [12–15]. In zahlreichen epidemiologischen und molekularbiologischen Studien konnte gezeigt werden, daß diese Hochrisikotypen in über 98 % der Zervixkarzinome existent sind [15–17].

Tatsächlich erkranken aber weniger als 0,1 % der infizierten Frauen an

einem Zervixkarzinom [18], ein Zeichen dafür, daß das Immunsystem die Erkrankung sehr gut kontrollieren kann. Daher ist es für eine klinisch relevante Diagnose wichtig, nicht nur die Infektion mit HPV zu identifizieren, sondern einen Hinweis für eine potentiell pathogene Entwicklung dieser Infektion zu gewinnen und rechtzeitig vor der Bildung eines Carcinoma in situ zu reagieren [19].

Das Hauptproblem in der HPV-Diagnostik ist das Fehlen von Nachweissystemen, die eine hohe Spezifität aufweisen. Mit dem Nachweis der viralen Erbsubstanz (gängige PCR- oder Hybridisierungs-Verfahren) stehen sehr sensitive Methode zur Verfügung [5, 7, 12, 14], um die Infektion mit HPV-Hochrisikotypen zu belegen. Die Relevanz eines positiven Nachweises ist jedoch gering und für den Verlauf der Erkrankung ohne prognostische Bedeutung.

Auf der Suche nach prognostischen Markern für das Zervixkarzinom wurde mit Viroactiv[®] ein Nachweis entwickelt, der das virale Capsidprotein der Humanen Papillomaviren detektiert. Im Rahmen der natürlichen HPV-Infektion wird das Capsidprotein nur im Verlaufe einer produktiven Phase gebildet. Eine produktive Phase ist durch starke Virusvermehrung und anschließende Freisetzung der Viren gekennzeichnet. In diesem Fall ist die betroffene Frau infektiös und das Virus kann durch Geschlechtsverkehr übertragen werden. Im Rahmen der produktiven Infektion treten darüber hinaus morphologische Zellveränderungen auf, die sich u. a. als leichte bis mäßige Dysplasie (PAP IIID) zeigen können. Der Viroactiv[®]-Nachweis sollte daher eine sehr hohe Spezifität aufweisen.

Gleichzeitig ist von Impfstudien bekannt, daß das Capsidprotein das Immunsystem besonders stark stimuliert. Das Capsidprotein wird daher von verschiedenen Impfstoffherstellern für die Entwicklung von prophylaktischen HPV-Impfstoffen verwendet.

Die Entwicklung von therapeutischen Impfstoffen, die auf der Aktivierung des Immunsystems durch die viralen Proteine E6 und E7 beruhen, wurden mangels Effektivität eingestellt [20].

Bei einer erfolgreichen Aktivierung des Immunsystems, wie z. B. durch das virale Capsidprotein, kann man, wie bei vielen anderen Infektionserkrankungen auch, davon ausgehen, daß die Erkrankung gut kontrolliert wird. Das heißt, daß in bezug auf präkanzeröse Zellveränderungen im gynäkologischen Bereich diese in hohem Maße über eine Remission eine Selbstheilung erfahren können (Regression) [7, 13]. Wird das Immunsystem ungenügend aktiviert, so sind die Immunzellen nicht in der Lage, gegen die dysplastischen Zellen vorzugehen und eine Progression scheint wahrscheinlich [21].

Da der Viroactiv[®]-Test darüber hinaus die Morphologie der Zelle erhält und am bereits Pap-gefärbten Präparat eingesetzt werden kann, scheint dieses Verfahren somit in idealer Weise geeignet zu sein, um den konventionellen Pap-Test bei auffälligem zytologischem Befund zu ergänzen.

FRAGESTELLUNG

Die Aufgabenstellung war einerseits die Etablierung dieses Tests (Phase 1) und die Überprüfung (Phase 2) des Nachweisverfahrens für das HPV-Capsidprotein in unterschiedlichen zytologischen Stadien, um einerseits die Spezifität und andererseits die Sensitivität des Nachweises zu überprüfen. Die prognostische Bedeutung des Nachweises wird im Rahmen einer Follow-up-Studie untersucht.

MATERIAL UND METHODEN

Probenmaterial und Entnahme

Das Patientengut wurde in drei Gruppen eingeteilt:

¹Zytdiagnostisches Labor, Salzburg, ²Virofem Diagnostik und Forschungs GmbH, Wiesbaden

Gruppe 1: Als Kontrollgruppe wurden 150 zytologisch unauffällige, als PAP I klassifizierte Präparate analysiert.

Gruppe 2: 122 PAP II-Präparate, zytomorphologisch unauffällig, jedoch mit HPV-Anzeichen oder Kernunruhen

Gruppe 3: 251 PAP IIID-Präparate. Die Bezeichnung PAP IIID lehnt sich an die modifizierte Münchener Nomenklatur II an. Die hier bezeichneten PAP IIID-Präparate sind eine Zusammenfassung aus verschiedenen zytomorphologisch auffälligen Präparaten mit Dysplasie.

Die Probenentnahme von der Zervix erfolgte mittels Spatel oder Cytobrush und die Zellen wurden auf einem Objektträger ausgestrichen und mit Merckofix fixiert.

Virushüllproteinnachweis und Auswertung

Der Nachweis von produktiven HPV-Infektionen wurde mit Viroactiv® HPV-Screening (VAS) und Viroactiv® HPV-High Risk (VAH) Antikörpern (beides Produkte der Virofem Diagnostik und Forschungs GmbH, Wiesbaden, Deutschland) durchgeführt. VAS erkennt alle klinisch relevanten HPV-Typen im Bereich der Zervix, demgegenüber ermöglicht VAH eine spezifische Eingrenzung auf Hochrisikotypen.

Viroactiv® basiert auf monoklonalen Antikörpern, die gegen das Capsidprotein L1 der Humanen Papillomaviren gerichtet sind. Im Verlaufe der natürlichen HPV-Infektion wird das L1-Capsidprotein nur während der

produktiven Phase gebildet. Das Capsidprotein wird nach seiner Synthese im Zytoplasma sehr schnell in den Zellkern transportiert. Dort ummantelt das Hüllprotein die neu gebildete virale Erbsubstanz, bevor diese in großen Mengen aus der infizierten Zelle ausgeschleust wird [22, 23].

Der Nachweis des Hüllproteins kann in der Histologie und Zytologie geführt werden. In der Zytologie können native (ungefärbte) oder nach Papanicolaou bereits gefärbte Abstrich- und flüssiggestützte Dünnschichtpräparate verwendet werden.

Die Detektion einer Zelle im gesamten Präparat ist für einen positiven L1-Capsidprotein-Nachweis ausreichend. Ein positives Ergebnis liegt

vor, wenn der Kern der Zelle rot angefärbt ist (Abb. 1). Als Funktionskontrolle zur Überprüfung wurden HPV L1-Capsidprotein-positive Sf9-Insektenzellen verwendet.

Aufgrund der vorgegebenen Situation im Labor wurde der Analyse-schwerpunkt auf den Nachweis von HPV-Hochrisikotypen gelegt.

Testdurchführung

Die zu färbenden Präparate wurden in Zitratpuffer, pH 6,0 auf 100° C erhitzt und 15 min. inkubiert. Anschließend wurden sie mit Blocking-Reagenz für 5 min. benetzt und dann mit dem Primärantikörper 2 h bei 37° C (alternativ über Nacht bei RT) inkubiert. Der Nachweis des gebundenen Primär-Antikörpers erfolgte mittels eines Sekundär-Antikörpers und einer Niederschlagsfärbung nach Vorschrift des Herstellers.

ERGEBNISSE

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 523 Abstriche untersucht.

Gruppe 1

Als Kontrollgruppe wurden 150 morphologisch unauffällige Patientinnen

untersucht. Davon waren 27 % (40/150) der mittels PCR untersuchten Fälle und 7 % (10/150) die mittels Hybrid Capture II untersuchten Fälle HPV-positiv. Im Gegensatz dazu waren nur 3 % (4/150) der mittels Viroactiv® (VAS) untersuchten Fälle positiv. Die Spezifität des Viroactiv® Testes ist mit 97 % deutlich höher als die Spezifität des Erbsubstanznachweise (Tab. 1).

Gruppe 2

Von 122 Proben der Gruppe PAP II wurden 28 Präparate auf alle HPV-Typen und 94 Präparate auf HPV-Hochrisikotypen untersucht. In 18/28 (64 %) der morphologisch unauffälligen Abstrichpräparate, die jedoch Kernunruhen oder Anzeichen einer HPV-Infektion zeigten, wurde eine allgemeine, produktive HPV-Infektion nachgewiesen. Dagegen waren 10/28 (36 %) der untersuchten Präparate dieser Gruppe HPV-negativ. Der Anteil der HPV-Hochrisiko-positiven Fälle dieser Gruppe fiel niedriger aus. Insgesamt waren 30/94 (32 %) der untersuchten Fälle Hochrisiko-positiv und 64/94 (68 %) HPV-Hochrisiko-negativ (Tab. 2).

Gruppe 3

Aus der Gruppe PAP IIID mit 251 Präparaten wurden 94 Abstriche auf HPV und 157 Abstriche auf Vorhan-

Tabelle 1: Gruppe 1: Morphologisch unauffällige Abstrichpräparate

Zytologie (n = 150)	PAP I		
	HPV-Nachweis	PCR	HC II Viroactiv
Anzahl positiver Befunde	40	10	4
Spezifität (%)	73	93	97

Tabelle 2: Gruppe 2: Morphologisch unauffällige Abstrichpräparate, jedoch mit Kernunruhen oder Anzeichen einer HPV-Infektion

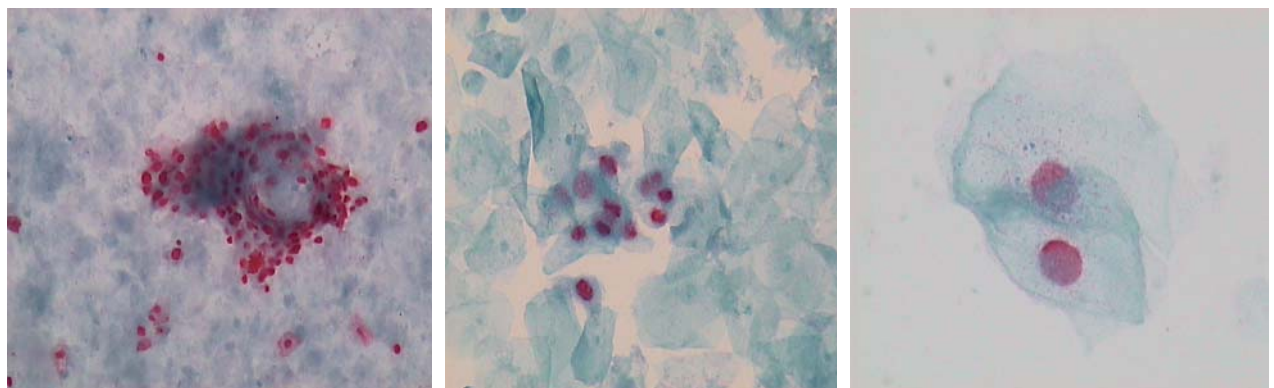
Zytologie HPV (n = 122)	PAP II			
	Screen (n = 28)		High Risk (n = 94)	
	(+)	(-)	(+)	(-)
Anzahl	18	10	30	64
Prozent (%)	64	36	32	68

Tabelle 3: Gruppe 3: Morphologisch auffällige Abstrichpräparate

Zytologie HPV (n = 251)	PAP IIID			
	Screen (n = 94)		High Risk (n = 157)	
	(+)	(-)	(+)	(-)
Anzahl	78	16	83	74
Prozent (%)	83	17	53	47

densein von HPV-Hochrisikotypen untersucht. Es wurden 78/94 (83 %) HPV-Screening-positiv und 16/94 (17 %) HPV-Screening-negative Fälle nachgewiesen. Somit nimmt der

Abbildung 1: Aufnahmen HPV-positiv gefärbter Abstrichpräparate in verschiedenen Vergrößerungen



Anteil an allgemein HPV-positiven Fällen von der Gruppe der Pap II-Präparaten zu der Gruppe der Pap IIID-Präparaten von 64 % auf 83 % zu. Darüber hinaus steigt in der Gruppe der Pap IIID-Präparate auch das Vorkommen der HPV-Infektion von Hochrisikotypen. Davon waren 83/157 (53 %) Hochrisiko-positiv und 74/157 (47 %) Hochrisiko-negativ. Alle Patientinnen werden – soweit möglich – im Follow-up weiter untersucht (Tab. 3).

DISKUSSION / FAZIT

Bei der Diagnostik von HPV-Infektionen im Bereich der unklaren Zytologie sowie bei leichten bis mäßigen Dysplasien erwiesen sich die gegen das L1-Capsidprotein gerichteten Viroactiv® Antikörper als eine ideale Ergänzung für den Pap-Test. Im Gegensatz zum Erbsubstanz-Nachweis (wie z. B. PCR oder Hybrid Capture II-Test) bleibt die Morphologie der Zellen auf zytologischen Präparaten bei der Durchführung des immunchemischen HPV-Nachweises mit dem Viroactiv® Test erhalten, was eine gezielte mikroskopische Beurteilung der positiv reagierenden Epithelien

gestattet [24]. Die einfache Handhabung und Auswertung im Labor ermöglicht darüber hinaus einen zielgerichteten Einsatz bei jedem zytologischen Verdacht auf HPV-Infektionen. Besonders vorteilhaft ist, daß Viroactiv® am bereits PAP-gefärbten Präparat eingesetzt werden kann, also ein zweites Abstrichpräparat nicht erforderlich ist. Die im Rahmen dieser Studie erzielten Ergebnisse decken sich mit den in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen Daten:

Zytomorphologisch unauffällige Präparate weisen nur in Ausnahmefällen eine produktive HPV-Infektion (Nachweis für die L1-Capsidprotein-Synthese) auf. Die Spezifität dieses Nachweisverfahrens lag bei unserer Untersuchung bei über 95 % und grenzt sich somit eindeutig von den Erbsubstanznachweisen ab, deren Spezifität abhängig von der Nachweisgrenze bei nur etwa 70 % lag. Somit korreliert der Nachweis der produktiven Phase einer HPV-Infektion sehr gut mit der klinisch relevanten, auffälligen Zytologie, während latente HPV-Infektionen bei der unauffälligen Zytologie nicht erfaßt werden. Laborranke werden also durch Viroactiv® verhindert.

Abstriche mit zytologischen Anzeichen einer HPV-Infektion oder Kernunruhen (PAP II) zeigen zu einem hohen Prozentsatz (64 %) eine produktive HPV-Infektion. Demgegenüber wiesen 32 % dieser untersuchten Präparate eine produktive HPV-Infektion mit Hochrisikotypen auf. Der Anteil der produktiven HPV-Infektion betrug bei den leichten bis mäßigen Dysplasien 83 %. Wie zu erwarten stieg mit dem Schweregrad der Läsion bei den Abstrichen mit leichten bis mäßigen Dysplasien (PAP IIID) die Häufigkeit der Hochrisikotypen auf 53 % an.

Hochgradige Dysplasien (Pap IVa aufwärts) wurden im Rahmen dieser Studie nicht untersucht, da unabhängig vom HPV-Ergebnis eine histologische Abklärung im Rahmen einer Dysplasiesprechstunde indiziert ist. Es muß allerdings ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß wie anhand des viralen Infektionszyklus zu erwarten ist, sich bei hochgradigen Dysplasien (PAP IVa/b, PAP V) der Anteil an produktiven HPV-Infektionen verringert [20, 25]. Ursache hierfür ist zum einen die Integration der viralen Erbsubstanz in das menschliche Genom (Beginn einer Zellentartung) und zum anderen der

Verlust von differenzierungsabhängigen Transkriptionsfaktoren für die L1-Capsidprotein-Synthese, wie es bei hochgradigen Läsionen oder Karzinomen die Regel ist [26, 27].

Demnach könnte der Verlust der Expression des L1-Capsidproteins in HPV-infizierten Epithelzellen als früher Hinweis für den progredienten Dysplasieverlauf dienen und von hoher prognostischer Bedeutung sein [21]. In zur Zeit laufenden Studien scheint sich diese Hypothese zu bestätigen, wonach ein positiver Viroactiv® Nachweis bei einer leichten bis mäßigen Dysplasie mit einer Remission einhergeht, wohingegen ein negativer Viroactiv® Nachweis bei Hochrisiko-positiven Pap IIID mit einer Progression korreliert.

Vor diesem Hintergrund der potentiellen prognostischen Bedeutung des Viroactiv® Nachweises bei leichten bis mäßigen Dysplasien scheint die Kenntnis produktiver oder nicht produktiver HPV-Infektionen ein neues Kapitel im Management von auffälligen zytologischen Screeningbefunden zu eröffnen. Da der Viroactiv® Nachweis keinerlei zusätzliche apparative Investitionen erfordert und nur maximal 11 Euro pro Bestimmung kostet, stellt er damit eine kostengünstige, sehr sinnvolle und empfehlenswerte Verbesserung des Pap-Tests dar.

Literatur:

1. Statistisches Jahrbuch Österreichs 2003.
2. Shingleton HM, Patrick RL, Johnston WW, Smith RA. The current status of the Papanicolaou smear. *CA Cancer J Clin* 1995; 45: 305–20.
3. Flenker H. Gynäkologische Zytologie heute. Und morgen? *Gyne* 2001; 6: 96.
4. Heinrich J. Diagnostische und therapeutische Standards bei intraepithelialen Neoplasien und frühinvasiven Karzinomen des unteren Genitaltraktes der Frau. *Gyne* 2001; 6: 101.
5. Küppers V, Schnürich HG. Aktueller Standard der Krebsfrüherkennung des weiblichen Genitale. *Gynäkologie* 1997; 30: 624.
6. Ku NN. Automated Papanicolaou smear analysis as a screening tool for female lower genital tract malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 11: 41–3.
7. Schneider V. Zervixabstriche noch zeitgemäß? *Frauenheilkunde plus* 2001; 4: 30.
8. Benedet JL, Anderson GH, Matisic JP. A comprehensive program for cervical cancer detection and management. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1254–9.
9. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection: a triumph and a tragedy. *JAMA* 1989; 261: 737–43.
10. Worth AJ. The Walton report and its subsequent impact on cervical cancer screening programs in Canada. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 135–9.
11. Sasieni PD. Human papillomavirus screening and cervical cancer prevention. *J Am Med Womens Assoc* 2000; 55: 216–9.
12. Gross GE, Barrasso R et al. Human papilloma virus infection. Ullstein-Mosby, Wiesbaden, 1997.
13. Hildesheim H et al. Persistence of type-specific human papilloma virus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis* 1994; 169: 235.
14. Nobbenhuis MAE et al. Relation of HPV status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 20.
15. Walboomers JMM et al. Human papilloma virus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12.
16. Herrington CS. Do HPV-negative cervical carcinomas exist? – revisited. *J Pathol* 1999; 189: 1–3.
17. Howley PM. Role of the human papilloma viruses in human cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 5019S–22S.
18. Schiffman MH. Recent progress in defining the epidemiology of human papilloma virus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 394–8.
19. Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EK, van der Linden HC, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meijer CJ. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 20–5.
20. Medigene AG, Martinsried, Pressemitteilung 25. März 2003.
21. Melsheimer P, Kaul S, Dobeck S, Bastert G. Immunocytochemical detection of HPV high-risk type L1 capsid proteins in LSIL and HSIL as compared with detection of HPV L1 DNA. *Acta Cytol* 2003; 47: 124–8.
22. Flores ER, Allen-Hoffmann BL, Lee D, Lambert PF. The human papillomavirus type 16 E7 oncogene is required for the productive stage of the viral life cycle. *J Virol* 2000; 74: 6622–31.
23. Cheah PL, Looi LM. Biology and pathological associations of the human papilloma viruses: a review. *Malays J Pathol* 1998; 20: 1–10.
24. Viroactiv, der erste Nachweis für aktive HPV-Infektionen. Leitlinien zur HPV-Diagnostik. Sexualmedizin für den Arzt 2001; 1: 30–1.
25. Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Wright T, Sarkar A, Richards-Kortum R, Hong WK, Schottenfeld D. Cervical human papilloma virus infection and intraepithelial neoplasia: a review. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996; 21: 17–25.
26. Klaes R, Woerner SM, Ridder R, Wentzensen N, Duerst M, Schneider A, Lotz B, Melsheimer P, von Knebel Doeberitz M. Detection of high-risk cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer by amplification of transcripts derived from integrated papillomavirus oncogenes. *Cancer Res* 1999; 59: 6132–6.
27. McMurray HR, Nguyen D, Westbrook TF, McAnce DJ. Biology of human papilloma viruses. *Int J Exp Pathol* 2001; 82: 15–33.

Weiterführende Literatur:

- Hsing AW, Schiffman M, Zhang T, Greer CE, Chen CJ, You SL, Hsieh CY, Huang TW, Liaw KL, Manos M. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis* 1994; 170: 498.
- Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE, Glass AG, Greer CE, Zhang T, Scott DR, Rush BB, Lawler P, Sherman ME, et al. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis* 1994; 169: 235–40.
- Steinberg W, Flenker H, Fallbrede J, Oyen T, Hanrath C. Warum wird nicht ausschließlich gentechnologisch untersucht? *Gyne* 2001; 6: 170.
- An HJ, Cho NH, Lee SY, Kim IH, Lee C, Kim SJ, Mun MS, Kim SH, Jeong JK. Correlation of cervical carcinoma and precancerous lesions with human papillomavirus (HPV) genotypes detected with the HPV DNA chip microarray method. *Cancer* 2003; 97: 1672–80.
- Paraskevaidis E, Davidson EJ, Malamou-Mitsi V, Hirsch PM, Pappa L, Koliopoulos G, Lolis E, Zikopoulos K, Paschopoulos M, Doussias V, Agnantis N. An observational study of women with positive HPV-DNA tests and normal cytology and colposcopy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23: 320–2.
- Franco EL, Villa LL, Richardson H, Rohan T, Ferenczy A. Epidemiology of cervical human papillomavirus infection. In: Franco EL, Monsonégo J (eds). *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Blackwell Science, Oxford (UK), 1997; 14–22.
- Neumann G, Kohlhoff M. Neues Testsystem zum Nachweis und zur Typisierung von aktiven HPV-Infektionen. *Gyn* 2001; 5: 294–300.

Korrespondenzadresse:

Dr. Ralf Hilfrich
Viroactiv und Virofem Diagnostik
und Forschungs GmbH
D-65174 Wiesbaden,
Rheingaustraße 190
E-mail: Ralf.Hilfrich@virofem.de

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)