

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Neuer Impfstoff zur Prävention des Zervixkarzinoms:

Cervarix(R)

Reich O

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (2)

(Ausgabe für Österreich), 70-73

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (2)

(Ausgabe für Schweiz), 68-71

Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

F.b.b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

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



Neuer Impfstoff zur Prävention des Zervixkarzinoms: Cervarix®

O. Reich

Kurzfassung: Der Impfstoff Cervarix® wurde zur Prävention des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen entwickelt und ist seit 2007 zugelassen. Die bisherigen Studien zeigen, dass Cervarix® sehr immunogen und gut verträglich ist. Durch das Adjuvans AS04 wird eine lang anhaltende und starke immunologische Reaktion ausgelöst. Die wissenschaftlichen Interimsanalysen weisen aus, dass bei Impfungen, die zum Zeitpunkt der Impfung naiv für HPV 16 und HPV 18 waren, ein bisher hundertprozentiger Schutz vor zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN2+

Läsionen), welche durch eine Infektion mit HPV 16 oder HPV 18 ausgelöst werden, resultiert. Weiterhin besteht aufgrund einer genetischen Verwandtschaft von HPV eine teilweise Kreuzprotektion gegen andere Subtypen, wie z. B. HPV 31 und HPV 45.

Abstract: A New Vaccine for the Prevention of Cervical Cancer: Cervarix®. The vaccine Cervarix® was developed for the prevention of cervical cancer and precancerous lesions and was approved in 2007. The studies done so far show that Cervarix® is highly

immunogenic and well tolerated. A long lasting and strong immunological response is triggered by the adjuvant AS04. Scientific interim analyses show that up to now there is 100 % protection against cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+) lesions, caused by an infection with HPV16 or HPV18, in vaccines who were HPV16 and HPV18 naive at the time of vaccination. Because of a genetic relationship of HPV there is also partial cross-protection against other subtypes such as HPV31 and HPV45. **J Gynäkol Endokrinol 2008; 18 (2): 70–73.**

■ Einleitung

Cervarix® wurde 2007 als neuer prophylaktischer HPV-Impfstoff für Mädchen und Frauen im Alter zwischen 10 und 25 Jahren durch die europäische Behörde EMEA zugelassen. Entwickelt wurde Cervarix® durch die Firma GlaxoSmithKline, einen der weltweit führenden Impfstoffhersteller, zur Prävention des Zervixkarzinoms und seiner Vorstufen. Das gentechnisch hergestellte Präparat ist ein Totimpfstoff. Damit kann eine Übertragung infektiöser HPV-DNA durch die Impfung ausgeschlossen werden. Kommt es nach Impfung zu einer Schwangerschaft, bestehen keine Impfstoff-assoziierten Risiken. Cervarix® enthält als Antigene virusähnliche Partikel (VLP) des späten Viruskapsidproteins L1 von HPV 16 und HPV 18 und das Adjuvanssystem AS04. Die ersten zwei Dosen werden im Abstand von einem Monat, die dritte Dosis nach sechs Monaten intramuskulär injiziert. Der Impfschutz beginnt mit der ersten Injektion, erreicht jedoch seine volle Wirkung erst nach Abschluss aller drei Teilimmunisierungen.

■ Aktuelle Studienlage zu Cervarix®

Im Rahmen des klinischen Impfstoff-Entwicklungsprogramms haben bisher über 35.000 Mädchen und Frauen Cervarix® erhalten. Dabei wurden Verträglichkeit, immunologische und klinische Wirksamkeit sowie auch die Herstellungsqualität des Impfstoffs überprüft.

Die größte mit Cervarix® durchgeführte Studie ist PATRICIA, eine randomisierte und doppelgeblindete Phase-III-Studie, an der 18.644 Frauen zwischen 15 und 25 Jahren teilnahmen. Die Ergebnisse einer Interimsanalyse zeigen, dass Cervarix® einen bisher hundertprozentigen Schutz vor zervikalen intraepithelialen Neoplasien (CIN2+-Läsionen) bietet, die durch eine persistierende Infektion mit den HPV 16 oder 18 ausgelöst werden, wenn die Impfungen für HPV 16 und HPV 18 zum

Zeitpunkt der Impfung naiv sind [1]. Auch eine Kreuzreaktion mit anderen HPV wurde beobachtet, insbesondere konnte gegen die Subtypen HPV 31 und HPV 45 eine partielle Schutzwirkung erreicht werden [2]. Selten aufgetretene CIN waren durch andere onkogene HPV als HPV 16 oder HPV 18 verursacht.

Die Immunogenität und Sicherheit des Impfstoffes konnte für Mädchen unter 15 Jahren [3] und für Frauen vom 25. bis 55. Lebensjahr [4] bestätigt werden. In der Gruppe der Mädchen zwischen 10 und 14 Jahren war die Immunantwort höher als in der Standardkohorte im Alter von 15 bis 25 Jahren, sodass aus immunologischer Sicht ein Impfalter von ca. 12 Jahren optimal erscheint. Die Studie mit über 25-jährigen Frauen wurde in weitere zwei Altersgruppen unterteilt: 26 bis 45 Jahre und 46 bis 55 Jahre. Die Immunogenität von Cervarix® in diesen Populationen wurde mit der Kohorte der 15- bis 25-Jährigen verglichen. Dabei zeigte sich ein Abfall der Antikörpertiter mit zunehmendem Lebensalter, was dem Altersgang des Immunsystems entspricht. Die erzielten Titer waren jedoch deutlich höher als jene, die nach natürlicher Infektion angenommen werden.

Aufgrund genannter Immunogenitätsdaten wurde Cervarix® z. B. in Australien bis zum 45. Lebensjahr zugelassen. In Europa werden entsprechende Wirksamkeitsdaten noch abgewartet. Eine Ausweitung der Altersindikation für Cervarix® wird in Europa dieses Jahr erwartet. Derzeit ist in Österreich eine Gabe von Cervarix® bei Frauen, die älter als 25 Jahre sind und den Wunsch nach einer HPV-Impfung äußern, im die Zulassung überschreitenden Einsatz, dem sog. Off-Label-Use, möglich. Dabei sind besondere Anforderungen an die Dokumentation einzuhalten. Insbesondere der Wunsch nach einer Impfung sollte schriftlich festgehalten werden, ebenso ist eine ausführliche Aufklärung über die Impfung einschließlich Kontraindikationen und Nebenwirkungen zu dokumentieren.

■ Verträglichkeit von Cervarix®

Die Verträglichkeit von Cervarix® entspricht der bei anderen Immunisierungen durch intramuskuläre Injektion. Am häufigsten wurden in den Studien lokale Reaktionen wie Schmerz,

Korrespondenzadresse: Ao. Univ.-Prof. Dr. Olaf Reich, Klinische Abteilung für Gynäkologie, Universitätsfrauenklinik Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 14, E-Mail: olaf.reich@meduni-graz.at

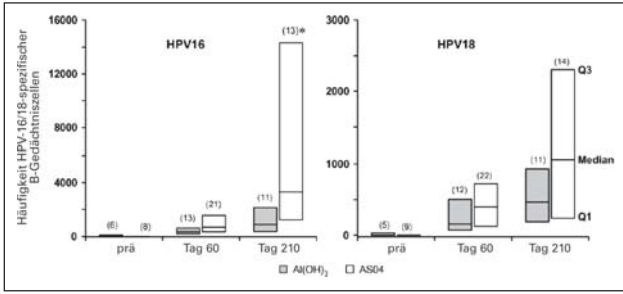


Abbildung 1: Häufigkeit von HPV-16- und HPV-18-spezifischen Gedächtnis-B-Zellen beim Menschen. Probanden von zwei separaten klinischen Studien wurden mit HPV-16- und HPV-18-L1-VLP, adjuvantiert mit Aluminiumsalz alleine oder mit Aluminiumsalz kombiniert mit MPL (AS04), geimpft. Probanden erhielten drei intramuskuläre Injektionen im Monat 0, 1 und 6. Die Antwort der Gedächtnis-B-Zellen gegen HPV-16- und HPV-18-L1-VLP wurde mit ELISPOT im Monat 0, 2 und 7 quantifiziert. Ergebnisse werden dargestellt als Häufigkeit von HPV-16- oder HPV-18-spezifischen Gedächtnis-B-Zellen pro 10⁶ PBMCs vom Menschen. Die Anzahl der Probanden ist in Klammern angegeben. * Signifikanter Unterschied zwischen der Aluminium- und der AS04-Gruppe ($p < 0,05$) (Reprinted from [5], Copyright © 2006, with permission from Elsevier).

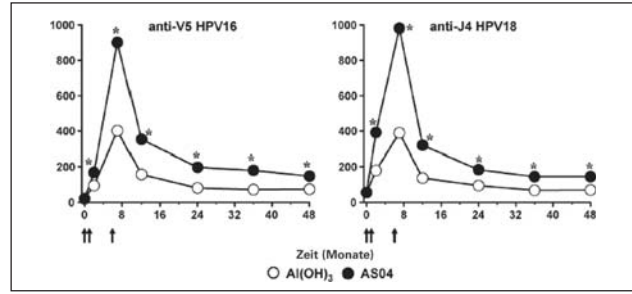


Abbildung 2: Das Adjuvans-System AS04 induziert eine höhere und länger anhaltende Antikörper-Antwort gegen HPV-16/18-L1-VLP-Antigen beim Menschen. In zwei separaten klinischen Studien wurden Probanden mit HPV-16- und HPV-18-L1-VLP, adjuvantiert mit MPL, adsorbiert an Aluminiumsalz (AS04) oder an Aluminiumsalz alleine, geimpft. Probanden erhielten drei intramuskuläre Injektionen im Monat 0, 1 und 6. V5/J4-spezifische Antikörper wurden mit Inhibitions-ELISA im Monat 0, 2, 7, 12, 24, 36 und 48 getestet. Daten der beiden Studien wurden gepoolt und GMTs errechnet. Signifikante Unterschiede ($p < 0,05$) zwischen den Antikörpertitern der AS04- und der Aluminiumsalz-Gruppe werden in der Abbildung mit Sternchen angezeigt ($n = 9-19$ Probanden für die Aluminiumsalz-Gruppe, $n = 21-37$ Probanden für die AS04-Gruppe). Pfeile zeigen den Zeitpunkt der Impfung an (Reprinted from [5], Copyright © 2006, with permission from Elsevier).

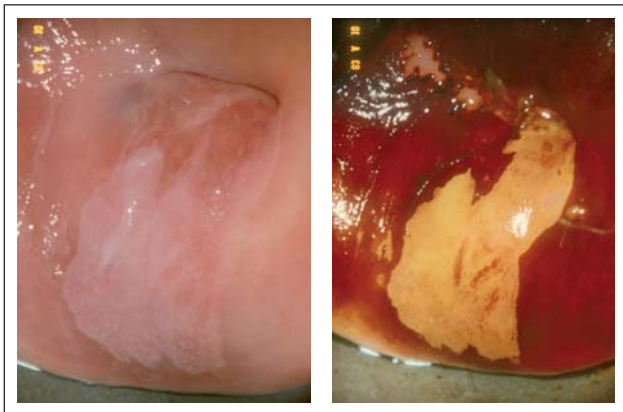


Abbildung 3: Schwere zervikale intraepitheliale Neoplasie (CIN 3) nach Essigsäure und Schiller'scher Jodprobe. Die Behandlung erfolgt in der Regel durch Konisation. Dadurch entstehen Risiken für eine nachfolgende Schwangerschaft, z. B. Frühgeburtlichkeit oder Zervixriss. Es kann erwartet werden, dass eine Immunisierung gegen HPV 16 und HPV 18 die Rate von Konisationen deutlich reduzieren wird und dadurch geburtshilfliche Komplikationen vermieden werden können.

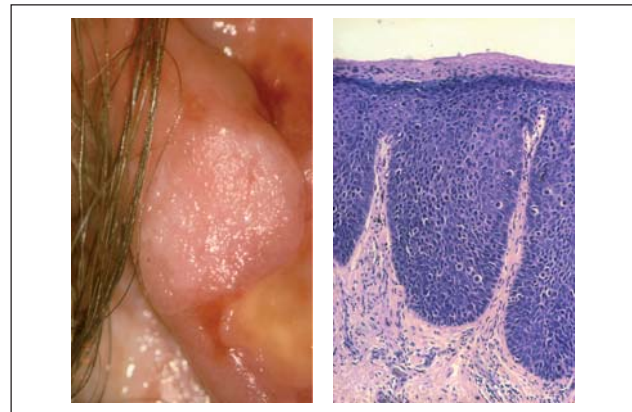


Abbildung 4: Schwere vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN III). HPV 16 spielt bei solchen Läsionen eine herausragende ätiologische Rolle. Eine Immunisierung gegen HPV 16 lässt nicht nur eine Prävention erwarten, es werden auch negative psychosoziale und partnerschaftliche Konsequenzen, die bei Erkrankung der seelisch in besonderer Weise besetzten genitalen Schleimhaut häufig entstehen, vermieden.

Rötung, Schwellung und Myalgie angegeben. Schmerzen wurden von jüngeren Impflingen häufiger als von älteren Frauen empfunden. Selten trat kurzzeitig Fieber auf. Immunologische Erkrankungen waren nicht häufiger als in der Vergleichsgruppe [4].

■ Innovatives Adjuvans-System AS04

Adjuvantien verbessern die Antigenpräsentation der Makrophenen und steigern letztlich die Produktion von Antikörpern nach der Impfung. Cervarix® enthält neben dem klassischen Adjuvans Aluminiumhydroxid zusätzlich einen Immunmodulator, nämlich Monophosphoryl Lipid A (MPL). Dieser Immunmodulator aktiviert zusätzlich Antigen-präsentierende Zellen, die eine wichtige Schnittstelle zwischen angeborenem und erworbenem Immunsystem darstellen. Vergleichende Studien konnten zeigen, dass die HPV-16- und HPV-18-Antikörpertiter nach Verabreichung des AS04-hältigen Impfstoffs signifikant höher sind und dass eine höhere Anzahl von B-Gedächtniszellen induziert wird als nach Verabreichung der

gleichen VLP mit herkömmlichem Aluminium-Adjuvans [5] (Abb. 1, 2). Durch AS04 kommt es zu einer verstärkten Immunantwort mit sehr hohen und lang anhaltenden Antikörpertitern, die bisher über einen Zeitraum von 6,4 Jahren nachgewiesen wurden [2]. Diese Immunantwort führt zu Antikörperspiegeln, die um ein Vielfaches höher sind als jene, die wir nach einer natürlichen Infektion beobachten.

■ Zervixkarzinom und Immunität

Zervixkarzinome entstehen als späte (> 10 Jahre) und seltene (ca. 1 %) Konsequenz von persistierenden Infektionen durch High-Risk-HPV (HPV 16, 18, 31, 45 u. a.) unter dem Einfluss von Kofaktoren wie Rauchen, chronischen Infektionen mit z. B. Chlamydien, einseitiger Ernährung u. a. über prä-maligne Vorstufen (Abb. 3). Experimentell sind endokrine Effekte, speziell Gestageneffekte, auf die Expression der viralen Onkogene erwiesen. Dies stellt die Basis einer kontrovers geführten Diskussion um eine langjährige hormonelle Kontrazeption als Risikofaktor des Zervixkarzinoms dar. Für Österreich werden

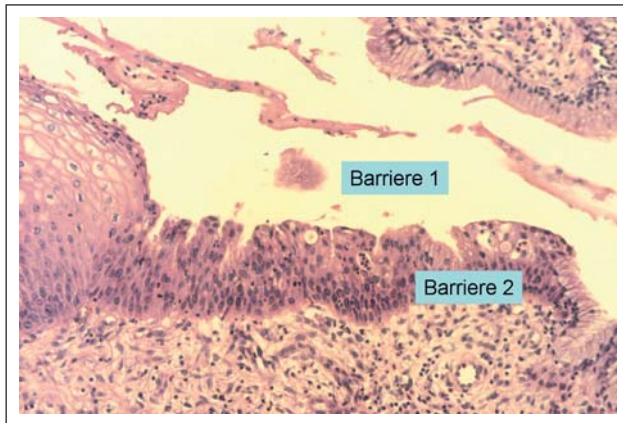


Abbildung 5: Transformationszone der Zervix. Die durch die Impfung induzierten neutralisierenden Antikörper erreichen die Zervix auf dem Blutweg und transudieren durch die Schleimhaut in den zervikalen Schleim, wodurch eine erste Barriere gegen HPV errichtet wird. Die zweite durch die neutralisierenden Antikörper vermittelte Barriere entsteht dann im Epithel selbst, wodurch die Infektion der zervikalen Stammzellen und möglicherweise auch der unreifen Metaplasiezellen verhindert wird (HE x 200).

bezogen auf alle Tumorstadien derzeit 500 Neuerkrankungen und 180 Todesfälle pro Jahr angegeben. In weltweiten Studien wurde die kumulative Prävalenz von HPV 16 und HPV 18 in Zervixkarzinomen von ca. 70 % ermittelt. Derzeit prüft die von GlaxoSmithKline gesponserte HERACLES-Studie die Verteilung von HPV in Läsionen mit CIN2/3 in verschiedenen Ländern Europas, woraus eine Präzisierung der Datenlage zum erwarteten Schutz nach Immunisierung mit Cervarix® für die lokale Population erwachsen wird. Wie auch andere Krebserkrankungen ist das Zervixkarzinom der Ursache nach eine genetische Erkrankung, wobei im konkreten Falle die konstante Expression der Virusproteine E6 und E7 letztlich zur malignen Transformation der Zervixschleimhaut führt.

■ Wirksamkeit gegen andere HPV-assoziierte Krebserkrankungen und deren Vorstufen

Insbesondere HPV 16 spielt eine grundlegende ätiologische Rolle auch bei einem Großteil von Vulvakarzinomen und vulvären intraepithelialen Neoplasien (VIN) (Abb. 4), Vaginalkarzinomen und vaginalen intraepithelialen Neoplasien (VAIN), Analkarzinomen und analen intraepithelialen Neoplasien (AIN) sowie Peniskarzinomen und penilen intraepithelialen Neoplasien (PIN). Die Studien mit Cervarix® haben die Wirksamkeit des Impfstoffes gegen diese Erkrankungen nicht untersucht. Die vorliegenden Immunogenitätsdaten zu Cervarix® lassen jedoch eine entsprechende Wirkung durch die Immunisierung erwarten.

■ Natürliche Immunität

Die HPV-Infektion und dadurch bedingte Erkrankungen können durch eine Aktivierung des Immunsystems mit Erlangung einer Immunität verhindert werden. Tierexperimentelle Studien und die klinische Erfahrung mit z. B. Patienten unter Immunsuppression oder mit AIDS belegen, dass eine genitale HPV-Infektion durch das Immunsystem prinzipiell kontrolliert werden kann. Dabei vermitteln nach Erstinfektion neu-

tralisierende Antikörper einen Schutz vor einer Reinfektion. Auch können zytotoxische T-Zellen gegen die Virusproteine E6 und E7 eine Regression von Läsionen bewirken. Dies wird klinisch insbesondere bei CIN 1 und CIN 2 beobachtet. Erst bei CIN 3 überwiegt die Progression. Jedoch entgeht HPV oft der erworbenen Immunüberwachung, da die HPV-Infektion der genitalen Haut und Schleimhaut zu keiner systemischen Aussaat von Viren, d. h. zu keiner Virämie führt und außerdem die Antigenpräsentation im Epithel unzureichend ist, da die Virusproduktion nur in terminal differenzierten oberflächlichen Zellen stattfindet. Deshalb lassen sich Antikörper gegen HPV im Serum nur bei einem Teil der Betroffenen nach Infektion nachweisen. Es wird angenommen, dass die natürliche Immunreaktion gegen HPV nur zum Teil vor einer Reinfektion schützt.

■ Durch Impfung erworbene Immunität

Die Immunisierung mit Cervarix® erfolgt intramuskulär und damit im nicht natürlichen Kompartiment, auf das HPV nicht angepasst ist. Die derzeit vorliegenden Impfstudien belegen eine außerordentlich hohe Wirksamkeit einer prophylaktischen Impfung mit Cervarix®, sowohl was die persistierende Infektion als auch das Auftreten von CIN angeht. Die durch die Impfung induzierten neutralisierenden Antikörper erreichen die Zervix auf dem Blutweg und transudieren durch die Schleimhaut in den zervikalen Schleim, wodurch eine erste Barriere gegen HPV errichtet wird. Die zweite durch die neutralisierenden Antikörper vermittelte Barriere entsteht dann im Epithel selbst, wodurch der HPV-Befall der zervikalen Stammzellen und möglicherweise auch der unreifen Metaplasiezellen verhindert wird [6, 7] (Abb. 5). Neutralisierende Antikörper verhindern jeweils, dass HPV in die Zellen eindringen. Liegt HPV bereits intrazellulär, d. h. episomal oder integriert im Zellkern vor, sind neutralisierende Antikörper wirkungslos. Hier wären therapeutische Impfstoffe gefragt. Therapeutische Impfungen gegen persistierende HPV-Infektionen und CIN haben bisher hingegen weniger eindeutige Ergebnisse gebracht und lassen zur Optimierung noch langwierige Studien nötig erscheinen.

■ Impfen vor der ersten HPV-Exposition

Mit der Adoleszenz beginnt ein Lebensabschnitt für junge Mädchen, in dem sie körperlich und seelisch zur Frau werden. Entsprechende Triebwünsche finden zunehmend in sexuellen Erfahrungen ihre altersadäquate Befriedigung. Ab dem Zeitpunkt der Kohabitarche kommt die genitale Haut und Schleimhaut der meisten jungen Frauen mit HPV in Kontakt. Generell wird HPV leicht übertragen. Das Risiko für eine HPV-Infektion ist direkt durch das Sexualverhalten determiniert und steigt mit der Zahl der Sexualpartner. Obwohl eine erste Exposition nicht zwangsläufig zur ersten HPV-Infektion führt, ist der beste Zeitpunkt für eine HPV-Impfung vor der Kohabitarche. Nur so kann der maximale Effekt einer prophylaktischen Impfung erwartet werden.

Außerdem haben epidemiologische Studien gezeigt, dass eine frühe Kohabitarche einen Risikofaktor des Zervixkarzinoms

darstellt. Zur Frage, warum die Zervix Adoleszenter für HPV besonders vulnerabel ist, gibt es nur Theorien, jedoch keine wissenschaftlich belegten Antworten. Eine Theorie besagt, dass die erhöhte proliferative Aktivität durch den Prozess der Transformation in der Adoleszenz die Zervix für HPV besonders anfällig macht. Weiterhin ist der Gebärmutterhals durch häufige Ektopien in diesem Alter besonders gut für HPV zugänglich [8]. Auch aus diesem Grund ist eine frühzeitige Impfung gegen HPV wichtig.

■ Impfen nach der ersten HPV-Exposition

Die Epithelien des männlichen und weiblichen Genitaltraktes stellen das natürliche Reservoir für HPV dar. Die Anwendung von Kondomen verringert zwar die Zahl der Infektionen und führt zu einer schnelleren Clearance der HPV-Infektion bei beiden Geschlechtern, wodurch das Risiko für Genitalwarzen, CIN und Zervixkarzinom verringert wird. Kondome bieten offensichtlich jedoch keinen sicheren Schutz vor der HPV-Infektion.

Eine primäre HPV-Infektion ist in der Regel subklinisch und transient. Sie lässt sich dann nur molekularbiologisch nachweisen und zeigt eine hohe Clearance. Bei ca. 80 % der akut Infizierten ist HPV nach 12 Monaten molekularbiologisch nicht mehr nachweisbar, d. h. die HPV-Infektion ist ausgeheilt. Wenn zum jetzigen Zeitpunkt geimpft wird, kann durch die HPV-Impfung eine Reinfektion verhindert werden.

Bei ca. 3 % der akut mit HPV Infizierten entsteht eine produktive Infektion mit massiver Erhöhung der viralen Transkription in intermediären und superfiziellen Zellen des Epithels. Jedoch erst bei einer transformierenden HPV-Infektion, von der wiederum nur ein kleinerer Teil der an einer produktiven Infektion Erkrankten betroffen ist, kommt es zur Integration des HPV-Genoms in die Wirts-DNA, wodurch die regulierende Aktivität verschiedener Zellzyklusproteine verloren geht und die Karzinogenese endgültig in Gang gesetzt wird. Wird bei einer subklinischen, produktiven oder transformierenden Infektion mit Cervarix® geimpft, so kann nur ein Benefit erwartet werden, wenn die Infektion durch andere HPV als HPV 16 oder HPV 18 verursacht wurde. Es soll klar herausgestellt werden: Cervarix® ist nicht therapeutisch, eine prophylaktische Impfung kann keine Behandlung darstellen.

■ Ausblick

Für die Prävention des Zervixkarzinoms stellt derzeit die prophylaktische HPV-Impfung einen sehr aktuellen und auch gesundheitspolitisch wichtigen Aspekt dar. Viele Länder haben die HPV-Impfung in ihre nationalen Impfprogramme integriert. Da noch Generationen ungeimpfter HPV-Exponierter

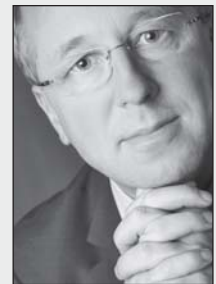
zu schützen sind und die Impfung nicht gegen alle onkogenen HPV-Stämme immunisiert, wird die Beibehaltung der konventionellen Krebsvorsorge für die Zervix auch weiterhin notwendig sein. Die vorliegende Datenlage zu Cervarix® ist sehr vielversprechend. Eine abschließende wissenschaftliche Bewertung des HPV-Impfstoffes Cervarix® wie auch des Konkurrenzproduktes Gardasil® wird erst retrospektiv nach Jahren möglich sein. Derzeit werden in der Head-to-Head-Studie Immunogenitätsdaten von Cervarix® und Gardasil® direkt miteinander verglichen. Erste Ergebnisse werden dieses Jahr erwartet.

Literatur:

1. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow SN, Apter DL, Kitchener HC, Castellsague X, de Carvalho NS, Skinner SR, Harper DM, Hedrick JA, Jaisamram U, Limson GA, Dionne M, Quint W, Spiessens B, Peeters P, Struyf F, Wieting SL, Lehtinen MO, Dubin G; HPV PATRICIA study group. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161–70.
2. Harper D, Gall S, Naud P, Quint W, Dubin G, Jenkins D, Schuind A. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV 16/18 related cervical neoplasia: Long-term follow up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix™ (GSK's HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). *Gynecol Oncol* 2008; 109: 158–9 (Abstract).
3. Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Pöder A, Richardus JH, Spiessens B, Descamps D, Hardt K, Lehtinen M, Dubin G; HPV Vaccine Adolescent Study Investigators Network. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health* 2007; 40: 564–71.
4. Schwarz TF. An AS04-containing human papillomavirus (HPV) 16/18 vaccine for prevention of cervical cancer is immunogenic and well-tolerated in women 15–55 years old. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1006 (Abstract).
5. Gianni SL, Hanon E, Moris P, Van Mechelen M, Morel S, Dessy F, Fourneau MA, Colau B, Suzich J, Losonksy G, Martin MT, Dubin G, Wettendorf MA. Enhanced humoral and memory B cellular immunity using HPV16/18 L1 VLP vaccine formulated with the MPL/aluminium salt combination (AS04) compared to aluminium salt only. *Vaccine* 2006; 24: 5937–49.
6. Reich O, Regauer S, Pickel H. Why do HPV infections induce sharply demarcated lesions of the cervix? *J Low Genit Tract Dis* 2008 12: 8–10.
7. Regauer S, Reich O. CK17 and p16 expression patterns distinguish (atypical) immature squamous metaplasia from high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). *Histopathology* 2007; 50: 629–35.
8. Reich O. Is early first intercourse a risk factor for cervical cancer? *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2005; 45: 251–6.

Ao. Univ.-Prof. Dr. Olaf Reich

Leiter der Forschungseinheit für gynäkologische Morphologie und Zytologie und Oberarzt der Universitätsfrauenklinik Graz. 1986–1993 Ausbildung zum Facharzt für Pathologie, Institut für Pathologie, Georg-Schmohl-Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, BRD. 1988 Promotion, Universität C. G. Carus Dresden, BRD, Prof. Dr. J. Justus: „Zur Inzidenz, Morphologie und Ätiologie des Pankreaskarzinoms“, magna cum laude. 1994–2001 Facharzt Ausbildung in Gynäkologie und Geburtshilfe, Geburtshilflich-gynäkologische Klinik der Karl-Franzens-Universität Graz. 2001 Habilitation an der Karl-Franzens-Universität Graz im Fach Gynäkologie und Geburtshilfe: „Zur Morphologie und Klinik des Zervixkarzinoms einschließlich seiner Vorstufen“. 2001 Ernennung zum Außerordentlichen Universitätsprofessor an der Karl-Franzens-Universität Graz. 2004 Habilitation im Fach Pathologie mit besonderer Berücksichtigung der Gynäkopathologie, Medizinische Universität Graz: „Zur Pathogenese und Klinik endometrialer Stromasarke“. Über 150 Buch- und Zeitschriftenpublikationen.



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](#)