

Informationen zu sexueller und reproduktiver Gesundheit für Beratung und Therapie

SCHWERPUNKT

HPV - Update zur Impfung

Harriet Langanke

Seit April 2016 in Deutschland: Neunfach wirksamer HPV-Impfstoff

Impfstoffe gegen Humane Papillom-Viren (HPV) stehen in Deutschland seit rund zehn Jahren zur Verfügung. Zu den beiden bisher verwendeten Wirkstoffen ist im Frühjahr 2016 ein dritter gekommen. Alle drei wirken gegen mehrere HPV-Typen und vor allem gegen diejenigen, die Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinome) auslösen können. Das sind am häufigsten die Typen HPV 16 und 18.

Seit April 2016 ist ein neunfach wirksamer (nonavalenter) HPV-Impfstoff in Deutschland zugelassen. Er heißt Gardasil 9 und kommt von Sanofi Pasteur MSD. Der Impfstoff beugt einer Infektion mit HPV 16 und 18 vor und schützt vor sieben weiteren HPV-Typen: vor den Virus-Typen 6 und 11, die Geni-

Liebe Leserinnen und Leser, pro familia medizin - der familienplanungsrundbrief hat eine neue Redakteurin! Als Fachjournalistin für die Themenfelder Sexualität und Gesundheit freue ich mich, Informationen für Sie zu sammeln, Themen aufzubereiten und lesenswerte Texte zusammenzustellen. In diesem Rundbrief liegt der Schwerpunkt auf den Neuigkeiten zur HPV-Impfung. Wenn Sie Anregungen und Wünsche für künftige Ausgaben haben, freuen wir uns über Ihre Vorschläge.

Eine lohnende Lektüre wünscht Ihnen aus Köln – Harriet Langanke

talwarzen verursachen können, sowie außerdem vor den fünf weiteren Virus-Typen HPV 31, 33, 45, 52 und 58, die mit Krebsvorstufen vor allem an der Zervix, aber auch bei Vagina, Vulva, Anus und im oropharyngealen Raum verbunden sind.

Weiterhin verfügbar sind die beiden bisherigen Impfstoffe Cervarix und Gardasil. Cervarix, von der Firma GSK, schützt als zweifach wirksamer Impfstoff ausschließlich vor einer Infektion mit den



SCHWERPUNKT

HPV - Update zur Impfung	Seite 1
Interview: HPV Impfung: Kosten und Nutzen berechnen?	Seite 8
Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs und seine Vorstufen	Seite 10

AKTUELLE INFORMATIONEN

Curriculum Sexuelle Gesundheit, Baby-Puppen, Mammografie, Flibanserin, STI - Zahlen, Pille danach, Pränataldiagnostik, Impf-App, Geschlechtsentwicklung, Weiblicher Orgasmus, Prä-Expositionsprophylaxe HIV, Stellenausschreibung, Schwangerschaftsabbrüche	ab Seite 10
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------

beiden Hochrisikotypen HPV 16 und 18. Er ist seit Oktober 2007 erhältlich.

Gardasil ist seit 2006 in Deutschland verfügbar und wird neuerdings zur besseren Unterscheidbarkeit Gardasil 4 genannt. Der Impfstoff stammt ebenso wie Gardasil 9 von der Firma Sanofi Pasteur MSD. Es schützt als tetravalenter Impfstoff sowohl vor HPV 16 und 18 als auch zusätzlich vor HPV 6 und 11. Dieselbe Vierfachwirkung gilt auch für den identischen Impfstoff Silgard von MSD, der manchmal über internationale Apotheken bezogen wird. Wie lange Gardasil 4 und Gardasil 9 parallel erhältlich sein werden, ist noch nicht klar.

Wie Gardasil 9 verabreicht wird, unterscheidet sich grundsätzlich nicht von der Impfung mit den bi- oder tetravalenten HPV-Impfstoffen. Impfzyklen, die mit einem der beiden anderen Präparate begonnen wurden, sollten möglichst mit dem gleichen Impfstoff vervollständigt werden. Sollte Gardasil 4 nicht mehr verfügbar sein, kann der Impfzyklus mit Gardasil 9 fortgesetzt werden.¹

Wenn bereits eine HPV-Infektion stattgefunden hat, bleibt die Impfung auch mit dem neuen Impfstoff wirkungslos. In Deutschland empfiehlt die Ständige Impfkommission (STIKO) deshalb, Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren – vor dem ersten sexuellen Kontakt – gegen HPV impfen zu lassen. Dank dieser Empfehlung übernehmen die gesetzlichen Krankenkassen die Kosten für die Impfung. Eine versäumte HPV-Impfung sollte spätestens im Alter von 17 Jahren nachgeholt werden. Weil die Immunreaktion in jungen Jahren stärker ausfällt, reichen bei Mädchen vor dem 15. Geburtstag zwei Impfstoffdosen aus; danach sind es drei.

Wie die anderen Impfstoffe wird auch Gardasil 9 in den Oberarmmuskel gespritzt.

Die Impfung kann sowohl in der pädiatrischen wie auch in der gynäkologischen Praxis erfolgen. Sie wird oft im Rahmen der Kinder-Vorsorgeuntersuchung U11 und die für Teenager im Alter zwischen

12 und 14 Jahren empfohlenen Jugenduntersuchung J1 durchgeführt. Auch Hausärztinnen und -ärzte können die HPV-Impfung vornehmen und sie abrechnen.

Gardasil 4 und Gardasil 9 sind auch für Jungen zugelassen.² Doch obwohl beispielsweise das Bundesland Sachsen die Impfung für Jungen empfiehlt, können nur individuelle Verhandlungen klären, ob die jeweilige Krankenkasse die Impfung für Jungen bezahlt.

Im südlichen Hessen bietet ein Modellprogramm seit dem Schuljahr 2015/16 an sechs Grundschulen Schulimpftage an. Die Teilnahme ist freiwillig und in ein Aufklärungs- und Informationsangebot eingebunden. Ziel des auf zehn Jahre angelegten Programms ist es unter anderem zu klären, ob und wie solche Schulimpfungen künftig in Zusammenarbeit mit dem Öffentlichen Gesundheitsdienst und niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten bundesweit angeboten werden sollen.³

Wer ist bisher geimpft?

Weltweit wurden nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bis Ende 2015 über 200 Millionen HPV-Impfstoffdosen in 63 Ländern ausgeliefert.^{4,5}

Australien gehört zu den Ländern, die als erstes ein nationales HPV-Impfprogramm gestartet haben. Seit 2007 werden an australischen Schulen Mädchen im Alter von 12 und 13 Jahren gegen HPV geimpft, seit 2013 sind auch Jungen in das Programm eingeschlossen.⁶ Erreicht werden mit der Impfung regelmäßig 70 bis 80 Prozent der Mädchen⁷ und knapp 70 Prozent der Jungen⁸. Eine im August 2014 veröffentlichte Auswertung des Programms zeigte einen signifikanten Rückgang von Zervixdysplasien und Genitalwarzen.⁹

Auch in den USA gibt es ein nationales Impfprogramm gegen HPV, das ebenfalls Jungen einschließt. Ende 2015 hatten knapp 50 Prozent aller Jungen und über 60 Prozent aller Mädchen im

entsprechenden Alter den Impfzyklus zumindest begonnen.¹⁰

In Europa bieten fast alle Länder die HPV-Impfung an, zu sehr unterschiedlichen Bedingungen. Lediglich Estland, Litauen und Polen geben keine Impfempfehlung.¹¹

Schulimpfprogramme werden beispielsweise in Irland¹², Dänemark und Portugal¹³ durchgeführt. In Schweden bieten Krankenschwestern die Impfung auch aufsuchend an¹⁴. In der Schweiz wird die HPV-Impfung seit 2007 für Mädchen und seit 2015 auch Jungen und jungen Männern im Alter von 11 bis 26 Jahren empfohlen; seit dem 1. Juli 2016 werden auch für letztere die Kosten von der Krankenkasse übernommen.¹⁵ In 2013 hatte die Schweiz eine Impfquote von 51 Prozent.¹⁶ In Österreich startete das nationale Impfprogramm in 2006; seit Februar 2014 ist die HPV-Impfung für Mädchen und Jungen dort kostenlos.¹⁷

Ein deutschlandweites Monitoring von HPV-Impfungen existiert nicht. Doch das Robert-Koch-Institut (RKI) hat für eine Impfsurveillance Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen ausgewertet.¹⁸ Damit sind die abgerechneten HPV-Impfungen unter den gesetzlich Krankenversicherten erfasst. Für eine vollständige Surveillance müssten auch die Daten aus den Privaten Krankenkassen, bei denen circa zehn Prozent der Gesamtbevölkerung versichert sind, berücksichtigt werden. Allerdings fanden Forscher keine Hinweise für Unterschiede bei der HPV-Impfung zwischen Kindern gesetzlich oder privat versicherter Eltern.¹⁹

Die Anfang 2016 veröffentlichten RKI-Daten zeigen für 17-jährige Mädchen eine Impfquote von 41,1 Prozent. Je nach Bundesland variierten die Impfquoten deutlich. In den neuen Bundesländern lagen sie deutlich höher als in den alten. Besonders niedrig war die Quote in Bremen (30,4 Prozent) und einigen Landkreisen in Bayern, besonders hoch in Mecklenburg-Vorpommern (60,6 Prozent).²⁰

Neben den regionalen gibt es auch soziale Unterschiede bei der HPV-Impfquote. Das hat die ebenfalls vom RKI durchgeführte Langzeitstudie zur gesundheitlichen Lage der Kinder und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) ergeben. Danach lagen die Impfquoten bei Mädchen aus sozioökonomisch höher gestellten Familien knapp zehn Prozent unter denen mit niedrigem und mittlerem sozialen Status.²¹

Hatten Mädchen an der Jugenduntersuchung J1 teilgenommen oder eine gynäkologische Praxis besucht, stiegen bei ihnen die Impfquoten.²²

Fragen zur Sicherheit

Der bivalente Impfstoff Cervarix und das tetravalente Gardasil werden seit über zehn Jahren in der Praxis eingesetzt. Für den neuen nonavalenten Wirkstoff Gardasil 9 fehlen diese Erfahrungswerte noch.

Als die Europäische Zulassungsbehörde für Arzneimittel (European Medicine Agency, EMA) Gardasil 9 im Juni 2015 zuließ, nannte sie als einziges Risiko „milde oder moderate“ Reaktionen bei einer von zehn Impfungen an den Einstichstellen.²³

In Deutschland gibt es seit der Zulassung der ersten Impfstoffe Bedenken wegen der Sicherheit und Zweifel am tatsächlichen Nutzen der HPV-Impfung.²⁴

Kritische Stimmen kamen Mitte 2015 auch aus Dänemark. Dort lag die Impfquote im Jahr 2015 bei 12-jährigen Mädchen bei 82 Prozent.²⁵ Die dortige Zulassungsbehörde hatte die Europäische Kommission gebeten, eine zusätzliche Überprüfung des Sicherheitsprofils bei der EMA zu veranlassen.

Im Zentrum der dänischen Nachfragen standen zwei Syndrome: das komplexe regionale Schmerzsyndrom (complex regional pain syndrome, CRPS) und das posturale orthostatische Tachykardiesyndrom (postural orthostatic tachycardia syndrome, POTS). Für beide Syndrome sollte überprüft werden,



ob sie im Zusammenhang mit der HPV-Impfung auftreten.

Im November 2015 veröffentlichte die EMA das Ergebnis der von Dänemark veranlassten Überprüfung. Demnach konnte sie keinen Zusammenhang zwischen der HPV-Impfung und den beiden Syndromen erkennen.²⁶

Allerdings kritisierte das angesehene Nordic Cochrane Center in Kopenhagen öffentlich die Art und Weise, wie die EMA die Überprüfung durchgeführt hatte. Gemeinsam mit anderen Forschungsgruppen werfen die Dänen der EMA vor, wissenschaftliche Standards bei ihrem Review nicht beachtet zu haben und wesentliche Teile des Berichts vor der Öffentlichkeit geheim zu halten.²⁷ Die EMA hat zugesagt, die Vorwürfe aus Dänemark sorgfältig zu prüfen und allesamt zu beantworten.²⁸

Das deutsche Paul-Ehrlich-Institut (PEI), das für die Medikamentensicherheit in Deutschland zuständig ist, hat bis Ende 2015 keinen Zusammenhang von CRPS oder POTS mit der HPV-Impfung finden können. Die PEI-Recherchen ergaben keine entsprechenden Meldungen zu POTS. Zu CRPS fand das PEI vier Meldungen, die das Institut jedoch vor dem Hintergrund der in der Altersgruppe zu erwartenden Inzidenz nicht als ungewöhnlich häufig ansah.²⁹

Auch aus den USA kommen kritische Stimmen. Die Vereinigung der Kinder- und Jugendärzte im American College of Pediatricians weist auf fehlende Langzeitstudien mit Blick auf mögliche ovarielle Dysfunktionen infolge der Impfung hin.³⁰

In Japan fiel die Impfquote zwischen 2013 und 2014 von 70 Prozent auf ein Prozent, nachdem die Behörden ihr nationales Impfprogramm zu HPV ausgesetzt haben. Bis heute laufen dort Gerichtsverfahren wegen möglicher Schäden durch die Impfung.³

Ausblick – was kommt als nächstes?

Da sich Gebärmutterhalskrebs langsam über viele Jahre entwickelt, beobachten weltweit etliche Studien, ob und wie sich HPV-Impfungen auf die Inzidenz und Mortalität von Zervixkarzinomen auswirken. Viele Effekte lassen sich erst in zwanzig bis dreißig Jahren messen.³²

Screening-Studien untersuchen, welche HPV-Typen mit welcher Häufigkeit in Deutschland vorkommen.³³

Erforscht wird weiterhin die Sicherheit der Impfung³⁴ und das Kosten-Nutzen-Verhältnis für die Impfung.³⁵ Solche Daten sind zentral für die auch weiterhin zu erwartende Debatte zur HPV-Impfung.

Einige Fachgesellschaften, Behörden und Gruppen möchten die HPV-Impfquoten in Deutschland erhöhen. Dafür setzen sie auf verstärkte Aufklärung und die Zusammenarbeit mit unterschiedlichen Akteuren, gerade auch in Schulen.³⁶

Die Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) bietet bereits Informationen rund um die HPV-Impfung an.³⁷ Aktuell entwickelt die BZgA eine Reihe von zusätzlichen Materialien für den Einsatz in der ärztlichen Praxis. Das Material umfasst sowohl Informationen für Ärztinnen und Ärzte als auch eine Elternbroschüre. Der bundesweite Versand an pädiatrische, gynäkologische und hausärztliche Adressen ist für Ende des Jahres geplant.

Es bleibt abzuwarten, ob in Deutschland die Impfung in Zukunft auch für Jungen bezahlt wird, so wie von einigen Fachleuten empfohlen.³⁸ ■

Endnoten

1 https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/HPV/FAQ-Liste_HPVImpfen.html

2 *Cervarix hat keine Zulassung für Jungen oder Männer*

3 http://dstig.de/images/Kongress_2016/abstracts_sti%20kongress2016.pdf, S. 24; https://www.laekh.de/images/Hessisches_Aerzteblatt/2016/02_2016/Modellprojekt_HPVImpfung_02_2016.pdf

4 www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Dec_2015/en/

5 www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/

6 <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/immunise-hpv>

7 www.hpvregister.org.au/research/coverage-data/HPV-Vaccination-Coverage-2015

8 www.hpvregister.org.au/research/coverage-data/HPV-Vaccination-Coverage-2015---Male

9 www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/87C904B208B22554CA257E38001A5FBB/SFile/Evaluation%20of%20the%20National%20Human%20Papillomavirus%20Vaccination%20Program.pdf

10 www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6533a4.htm

11 <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>, abgerufen 31.08.2016

12 www.hse.ie/eng/health/immunisation/pubinfo/schoolprog/hpv/

13 www.hpvcentre.net/statistics/reports/PRT.pdf

14 www.nll.se/upload/pv/stpv/HPV-vaccination/Vaccination_blad_HP_V_foraldrar_engelska.pdf

15 www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/03853/

16 www.hpvcentre.net/statistics/reports/CHE_FS.pdf

17 www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/Gesundheitsfoerderung_Praevention/Impfen/HPV_Impfung

18 www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/01_16.pdf?__blob=publicationFile

19 Huber J, Lampert T, Mielck A. Unterschiede bei Gesundheitsrisiken, Morbidität und gesundheitlicher Versorgung zwischen Kindern GKV- bzw. PKV-versicherter Eltern: Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS). Gesundheitswesen 2012; 74(10): 627-638

20 www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/01_16.pdf?__blob=publicationFile

21 <http://edoc.rki.de/oa/articles/ree7Rqghphoo/PDF/25eanQ1UbJvYw.pdf>; www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/64/VA-64-2016-HPV-Impfung-Bericht-V2_1.pdf

22 <http://edoc.rki.de/oa/articles/ree7Rqghphoo/PDF/25eanQ1UbJvYw.pdf>

23 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003852/WC500189114.pdf Nebenwirkungen

24 www.individuelle-impfentscheidung.de/index.php/impfen-mainmenu-14/aktuelles-mainmenu-42/23-die-hpv-impfung

25 www.hpvcentre.net/statistics/reports/DNK.pdf

26 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500197129.pdf; www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/HPV_vaccines_20/European_Commission_final_decision/WC500196773.pdf

27 <http://nordic.cochrane.org/sites/nordic.cochrane.org/files/uploads/ResearchHighlights/Complaint-to-EMA-over-EMA.pdf>; www.sott.net/article/320419-HPV-vaccine-harms-Prestigious-Cochrane-challenges-the-European-Medicines-Agency-Assessment-report

28 www.thevaccinereaction.org/2016/08/nordic-cochrane-center-files-complaint-about-scientific-misconduct-secrecy-in-hpv-vaccine-probe-in-europe/

29 www.pei.de/DE/arzneimittelsicherheit-vigilanz/archiv-sicherheitsinformationen/2015/ablage2015/2015-07-13-hpv-impfstoffe-artikel-20-verfahren.html

30 www.acpeds.org/the-college-speaks/position-statements/health-issues/new-concerns-about-the-human-papillomavirus-vaccine

31 www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Forschungsprojekte/

www.klinikum.wolfsburg.de/kliniken/frauenklinik/wolves-studie/studienkonzept/

32 z.B. die Wolves-Studie: www.klinikum.wolfsburg.de/kliniken/frauenklinik/wolves-studie/studienkonzept/

33 www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Dec_2015/en/

34 [www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X\(14\)70237-2/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/langlo/article/PIIS2214-109X(14)70237-2/fulltext)

35 z.B. das Modellprojekt im Kreis Bergstraße mit der Hessischen Landesärztekammer: www.laekh.de/images/Hessisches_Aerzteblatt/2016/02_2016/Modellprojekt_HP_V_Impfung_02_2016.pdf

36 www.impfen-info.de/impfempfehlungen/fuer-jugendliche-12-17-jahre/hpv-humane-papillomaviren/infektion/

37 www.krebsinformationsdienst.de/aktuelles/2013/news4.php

38 www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/641/

HPV Viren auf einen Blick

Humane Papillom-Viren sind sehr verbreitet. Ihren Namen bekamen sie, weil einige von ihnen bei Menschen zu Warzen, so genannten Papillomen, führen. Doch das ist nicht immer der Fall und viele Infektionen mit HPV bleiben völlig unbemerkt.

Es gibt mehr als 200 verschiedene HPV-Typen. Etwa 40 davon haben sich auf die Zellen von Haut und Schleimhaut im Genitalbereich spezialisiert. Sie werden „genitale HPV“ genannt und sind sexuell übertragbar.

Die jeweiligen HPV-Typen werden auch nach ihren Folgen benannt. Die Typen 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58 erhöhen das Risiko für Gebärmutterhalskrebs, deshalb heißen sie Hochrisiko-Typen. Es gibt insgesamt zwölf solcher Hochrisiko-Typen. Der am häufigsten an Zervix-Karzinomen beteiligte Virus-Typ ist HPV 16, welcher auch mit Karzinomen an Anus, Penis und Vulva assoziiert ist.

Die häufigsten HP-Viren sind die Niedrigrisiko-Typen 6 und 11, die zu Papillomen, also Hautwarzen, führen.

SCHWERPUNKT

HPV-Impfung: Kosten und Nutzen berechnen?

Interview mit Oliver Damm

Oliver Damm ist Gesundheitsökonom an der Universität Bielefeld. Er war am „Überarbeiteten Abschlussbericht zu den langfristigen epidemiologischen und ökonomischen Auswirkungen der HPV-Impfung“ in Deutschland beteiligt.¹ Aktuell arbeitet er in Kooperation mit dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung an einem Update der Studie. Seine Antworten auf unsere Fragen:

Warum sind Kosten-Nutzen-Rechnungen im Zusammenhang mit der HPV-Impfung wichtig?

Entscheidungsträger im Gesundheitswesen sind nicht nur an Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit interessiert, sondern auch an Informationen zum Kosten-Nutzen-Verhältnis von neuen Gesundheitsleistungen. Ganz besonders dann, wenn es sich bei der zu beurteilenden Leistung um eine kostenintensive Intervention handelt. Im Vergleich zu Impfstoffen gegen andere Erkrankungen ist der Preis der HPV-Impfung relativ hoch. Unsere Analyse hat jedoch gezeigt, dass die HPV-Impfung trotzdem eine kosteneffektive Präventionsmaßnahme darstellt. Die Kosten stehen in einem akzeptablen Verhältnis zum Nutzen.

Was hat sich seit der letzten Untersuchung geändert?

Zum Zeitpunkt unserer ersten Analyse bestand eine Impfeempfehlung mit einem 3-Dosen-Schema. Mittlerweile wird jedoch ein 2-Dosen-Schema empfohlen. Außerdem ist seit diesem Jahr auch ein 9-fach-Impfstoff erhältlich, der in unserer ersten Analyse nicht berücksichtigt wurde. Es ist davon

auszugehen, dass das 2-Dosen-Schema sowie der Einsatz des 9-fach-Impfstoffes zu einer weiteren Verbesserung der Kosteneffektivität beitragen werden. Das 2-Dosen-Schema führt vor allem zu einer Reduzierung der Impfkosten, und der neue Impfstoff schützt gegen mehr HPV-Typen als die beiden Impfstoffe der ersten Generation, die sich gegen zwei bzw. vier HPV-Typen richten.

Die HPV-Impfung wird nicht nur im Zusammenhang mit der Prävention von Gebärmutterhalskrebs betrachtet. Welche Rolle spielen für Ihre Studie HPV-assoziierte Karzinome an anderen Lokalisationen?

Der Schwerpunkt unserer initialen Analyse lag auf den Effekten der HPV-Impfung hinsichtlich der Verhinderung von Gebärmutterhalskrebs und Genitalwarzen. Dieses Erkrankungsspektrum wird nun im Rahmen der aktualisierten Analyse auf andere HPV-assoziierte Krebsarten ausgeweitet. Dazu gehören Karzinome der Vulva, Vagina und des Analkanals, aber auch bestimmte Kopf- und Halstumoren. Durch diese Ergänzung wird sich, auch wenn die Datenlage zu einigen Krebsarten begrenzt ist, ein vollständigeres Bild des Potentials der HPV-Impfung ergeben. Das impliziert auch ein noch besseres Kosten-Nutzen-Verhältnis.

Was halten Sie von Überlegungen, die HPV-Impfung auch für Jungen zu empfehlen? Wenn es nicht kosteneffizient ist, warum machen andere Länder das?

Fest steht, dass bei einer hohen Durchimpfung von Mädchen nur geringe zusätzliche Effekte von einer Impfung von Jungen erwartet werden können. Verantwortlich dafür sind vor allem sogenannte Herdenschutzeffekte, bei denen die ganze Bevölkerung von einer hohen Impfquote bei Mädchen profitiert. Den relativ geringen Effekten einer zusätzlichen Impfung von Jungen stehen jedoch hohe Kosten gegenüber. Anders sieht es bei einer geringen Durchimpfung von Mädchen aus. Hier kann die zusätzliche Impfung von Jungen aus gesundheits-

ökonomischer Perspektive als vorteilhaft beurteilt werden, da die geringe Durchimpfung von Mädchen zumindest teilweise durch die zusätzliche Impfung von Jungen kompensiert wird. Fernab dieser Überlegungen stellt die Kosteneffektivität jedoch nicht das einzige Kriterium bei der Einführung einer Impfung dar. In den Entscheidungsprozess im Vorfeld einer Impfpflicht gehen ganz vielfältige Informationen ein. Dazu können auch ethische Aspekte gehören. Warum sollten Jungen, auch wenn sie in geringerem Maße von HPV-assoziierten Krebsarten betroffen sind, nicht das gleiche Recht wie Mädchen bekommen, sich selbst und andere durch eine Impfung gegen HPV-bedingte Erkrankungen schützen zu können? Auf jeden Fall besteht mit einer geschlechtsneutralen Impfpflicht die Chance, die HPV-assoziierte Krankheitslast langfristig deutlich zu senken.

Endnote

1 www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Forschungsprojekte/HPV-Impfung/Abschlussbericht.pdf?__blob=publicationFile

SCHWERPUNKT

Früherkennung von Gebärmutterhalskrebs und seinen Vorstufen: Aktuelle Diskussion

Friederike Günther

Hintergrund und Epidemiologie

Das Zervixkarzinom (Gebärmutterhalskrebs) steht in Deutschland auf Platz 9 der zehn häufigsten Krebserkrankungen bei Frauen.¹ Im Jahr 2012 wurden 4.640 Neuerkrankungen gemeldet, 1.617 Frauen verstarben an dieser Krankheit.² Sowohl die

Erkrankungshäufigkeit als auch die Sterbehäufigkeit durch Zervixkarzinome sind in den letzten 30 Jahren deutlich gesunken; vor 30 Jahren starben pro Jahr noch mehr als doppelt so viele Frauen am Zervixkarzinom wie heute.

Wenn es gelingt, die HPV-Impfung von jungen Mädchen noch besser als bisher „an die Frau“ zu bringen, wird in den kommenden Jahrzehnten mit einem weiteren, noch wesentlich deutlicheren Rückgang der Erkrankungszahlen zu rechnen sein. In Australien, wo in Schul-Impfprogrammen seit 2007 fast alle jungen Mädchen erreicht und geimpft werden, war bereits nach vier Jahren ein signifikanter Rückgang von Zervixdysplasien zu beobachten.³ Daraufhin wurde das Impfprogramm im Sinne der Herdenimmunität auch auf Jungen ausgeweitet.⁴

Die beiden seit 2007 erhältlichen Impfstoffe enthalten Antigene der beiden häufigsten karzinogenen HPV-Typen 16 und 18. Seit 2016 ist ein neuer Impfstoff auf dem Markt, der die Antigene der Typen 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58 enthält, außerdem die der nicht kanzerogenen Typen 6 und 11, die Genitalwarzen auslösen.⁵

HPV als Ursache von Zervixkarzinomen

Es besteht heute kein Zweifel mehr daran, dass die Infektion mit karzinogenen Varianten des humanen Papillomavirus (HPV) ursächlich ist für die Entstehung von Zervixkarzinomen und ihren Vorstufen. Praktisch 100 Prozent der Zervixkarzinome sind HPV-assoziiert. Für diese Erkenntnis wurde der deutsche Krebsforscher Harald zur Hausen im Jahr 2008 mit dem Nobelpreis für Medizin geehrt.⁶

Andere Risikofaktoren wie Rauchen oder Immunsuppression erhöhen das Risiko einer Karzinomentwicklung, jedoch ist das HPV eine notwendige Voraussetzung. Insbesondere die häufigen HPV-Typen 16 und 18, die zusammen für etwa 70 Prozent aller Zervixkarzinome verantwortlich sind⁷, außerdem seltenerer wie die Typen 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58

und 59 werden als sicher karzinogen eingeordnet, sie können zu Zellveränderungen und langfristig zum Karzinom führen.

Neben Zervixkarzinomen können auch Karzinome der Vulva und der Vagina, außerdem des Anus, des Penis und des Oropharynx durch HPV ausgelöst werden. Insgesamt sind etwa 5 Prozent der menschlichen Karzinome HPV-assoziiert.⁸

Transiente (vorübergehende) HPV-Infektionen

HPV ist ein sehr weit verbreitetes Virus mit über 200 Subtypen. Praktisch jeder Mensch kommt schon ab dem Kindesalter mit verschiedenen Varianten von HPV in Kontakt, die insbesondere juvenile Warzen hervorrufen. Mit Aufnahme sexueller Kontakte kommen Jugendliche dann auch in Berührung mit den HPV-Typen, die im Genitalbereich angesiedelt sind. Mindestens 70 Prozent aller ungeimpften sexuell aktiven Frauen⁹ – manche Studien gehen von bis zu 100 Prozent aus¹⁰ – infizieren sich im Laufe ihres Lebens mit verschiedenen HPV-Typen. Diese Infektionen sind in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle symptomlos und transient, das Virus wird vom Immunsystem erfolgreich bekämpft und ist nach sechs bis 18 Monaten nicht mehr nachweisbar.

Die Prävalenz von Hochrisiko-Typen von HPV bei ungeimpften jungen Frauen liegt in verschiedenen Studien aus verschiedenen geographischen Regionen zwischen 10 Prozent und 52 Prozent, nimmt jedoch bei älteren Frauen deutlich ab und liegt dann unter 10%.

Nur wenn das Virus durch das Immunsystem nicht ausreichend bekämpft werden kann und über Jahre persistiert, besteht die Gefahr einer Karzinomentwicklung.

Früherkennungsuntersuchung durch Pap-Abstrich

Von der Infektion mit einer Hochrisiko-Variante des HPV bis zum invasiven Wachstum eines Zervixkarzinoms vergehen bei Frauen mit normalem Immun-

system 15 bis 20 Jahre, und auch bei immunsupprimierten Frauen dauert die Entwicklung eines Karzinoms noch fünf bis zehn Jahre. Das invasive Karzinom entwickelt sich während dieser Zeit über verschiedene Zwischenstufen der Dysplasie und des Carcinoma in situ. Damit bleibt ein ausreichender Zeitraum zur Entdeckung und Behandlung potentieller Krebsvorstufen.

Bereits im Jahre 1928 stellte der griechisch-amerikanische Arzt George Papanicolaou den Zellabstrich am Muttermund vor, der heute noch als „Pap-Abstrich“ seinen Namen trägt. Die Zellen werden angefärbt und unter dem Mikroskop beurteilt; die Klassifikation reicht von I (Normalbefund) bis V (Karzinom). Diese Befunde werden gemäß der Münchner Nomenklatur III, die seit 2014 so verwendet wird, je nach Art der betroffenen Zellen nochmals unterteilt.¹¹

In Deutschland hat nach §25 SGB V jede Frau ab 20 einmal jährlich einen Anspruch auf die Früherkennungsuntersuchung durch Pap-Abstrich. Jedoch nehmen nur etwa 50 Prozent der Frauen dieses Angebot regelmäßig wahr, insbesondere sind dies jüngere Frauen mit eher höherem sozio-ökonomischem Status. Frauen über 50 gehen kaum noch zur Früherkennung.¹²

Die Früherkennung wird auch für geimpfte Frauen empfohlen, da die Impfstoffe nicht gegen das gesamte Spektrum der kanzerogenen HPV-Subtypen schützen.

Der Pap-Test hat bei regelmäßiger Durchführung eine Treffsicherheit von 80 bis 90 Prozent¹³ Frauen mit behandlungsbedürftigen Veränderungen können therapiert werden, bevor sich ein Karzinom entwickelt.

HPV-Test

Es ist durch entsprechende Tests, die virale DNA nachweisen, auch möglich, eine HPV-Infektion am Muttermund direkt zu erkennen. Der Abstrich auf HPV kann bei einmaligem Einsatz bis zu 90 Prozent der Infektionen erkennen. Wegen dieser hohen

Treffsicherheit könnte bei negativem Befund eine Wiederholung alle fünf Jahre genügen.¹⁴ Derzeit wird ein HPV-Test zusätzlich zum Pap-Befund dann eingesetzt, wenn unklare Befunde bestehen. Beim Nachweis von Hochrisiko-HPV soll der Test nach sechs Monaten wiederholt werden.¹⁵

Aktuell werden die Kosten für den HPV-Test nur bei auffälligem Pap-Befund von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet. Bei normalem Pap-Test müssen die Frauen derzeit die Kosten von 50-95 Euro als IGeL-Kosten selbst übernehmen.¹⁶

Probleme/Diskussion

Der HPV-Abstrich weist nur eine bestehende HPV-Infektion nach und sagt nichts darüber aus, ob diese Infektion fortbestehen oder später karzinogen wirken wird. Das größte Problem bei einem Nachweis von Hochrisiko-HPV-Typen am Muttermund bei normalem Pap-Abstrich besteht im Umgang mit diesem Befund.

Da die überwiegende Mehrheit aller ungeimpften jungen Frauen sich mit HPV ansteckt, dies jedoch meist transient bleibt, wird ein solcher Nachweis Unsicherheit und Angst erzeugen. Nicht jeder Frau ist es gegeben, angesichts der Nachricht, sie sei mit einem potentiell krebserregenden Virus infiziert, gleichmütig auf eine zweite Untersuchung ein halbes Jahr später zu warten, und danach eventuell noch auf weitere.

Aufgrund der Häufigkeit transienter HPV-Infektionen bei ungeimpften jungen Frauen ist daher geplant, den HPV-Test nur Frauen über 35 anzubieten. In diesem Alter sind die transienten Infektionen bereits wieder verschwunden, und die nachgewiesenen Infektionen können als persistierend betrachtet werden.

In seinen neuen Eckpunkten empfiehlt der G-BA, Frauen ab 35 statt des jährlichen Abstriches eine kombinierte Untersuchung aus Pap-Abstrich und HPV-Test anzubieten, die nur alle drei Jahre durchgeführt werden müsste.¹⁷

Option für geimpfte Frauen?

Ein weiterer Aspekt, der diskutiert werden muss, ist der mögliche Einsatz des HPV-Abstrichs bei jungen Frauen zwischen 20 und 35, die gegen HPV geimpft sind. Die Probleme des Umgangs mit einem positiven Befund bleiben, aber die Wahrscheinlichkeit eines solchen Befundes ist aufgrund der Impfung wesentlich geringer. Möglicherweise würden sich geimpfte Frauen lieber für einen HPV-Test alle drei Jahre entscheiden als für einen jährlichen Pap-Abstrich, falls ihnen diese Option geboten wird. Weist man bei einer geimpften Frau eine Infektion mit einem Hochrisiko-HPV nach, so lässt sich gleichzeitig bestimmen, ob es sich um einen der selteneren Hochrisiko-Virustypen handelt, die durch die Impfungen bis 2016 nicht abgedeckt wurden, oder um einen Impfdurchbruch. ■

Endnoten

- 1 www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/VorsorgeRehabilitationseinrichtungen/Tabellen/KrebsWeiblich.html
- 2 www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebarmutterhalskrebs/gebarmutterhalskrebs_node.html
- 3 [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)60551-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)60551-5/fulltext)
- 4 www.cancer.org.au/news/news-articles/boys-join-national-hpv-vaccination-program.html
- 5 www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/003852/WC500189114.pdf
- 6 www.dkfz.de/de/zurhausen/nobelpreis-uebersicht.html
- 7 www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/
- 8 www.hivandmore.de/archiv/2013-2/HIV_mo2_13_32-35_FoBiWieland.pdf
- 9 www.frauenaerzte-im-netz.de/de_humane-papillom-viren-hpv-erkennung_916.html
- 10 www.hivandmore.de/archiv/2013-2/HIV_mo2_13_32-35_FoBiWieland.pdf
- 11 www.zervita.de/fachkreise/MNIII/index.php?thisID=91
- 12 www.zervita.de/fachkreise/krebsfrueherkennungsuntersuchung.php?thisID=100
- 13 www.frauenaerzte-im-netz.de/de_abstrich-untersuchungen-pap-test_522.html
- 14 www.akf-info.de/portal/wp-content/uploads/2016/06/CX-CA-Screening-Clio-endgultig.pdf
- 15 www.zervita.de/diagnostik-und-vorsorge/vorsorgeuntersuchung/hpv-test.php
- 16 <https://www.krebsinformationsdienst.de/vorbeugung/frueherkennung/zervix-frueherkennung.php>
- 17 <https://www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/641/>

Zugriff auf alle Quellen im www: 23.-25.8.2016

Curriculum zu STI und sexueller Gesundheit

Nach langjähriger Vorbereitungsphase startete die Deutsche STI-Gesellschaft im August 2016 eine Fortbildung zu sexuell übertragbaren Infektionen und sexueller Gesundheit. Das Curriculum umfasst 30 Unterrichtsstunden, die in Präsenz- und E-Learning-Einheiten aufgeteilt sind, und richtet sich speziell an Ärztinnen und Ärzte. Es wurde in Kooperation mit der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, der Ärztekammer Westfalen-Lippe und weiteren Fachgesellschaften (GSP, DGfS, DGPF, BVKJ, DGSMTW, RKI, GSSG) entwickelt. Der nächste Kurs ist für 2017 in Kooperation mit der Ärztekammer Berlin geplant. ■

Quelle

dstig.de/kongresse/sti-fortbildung.html

„Teenager-Schwangerschaften“ und Baby-Puppen

Eigentlich sollen Simulationen mit Babypuppen junge Mädchen zur Verhütung motivieren. Das ist zumindest der Zweck von sogenannten Babypuppen-Projekten, bei denen junge Mädchen eine Zeitlang unter realitätsnahen Bedingungen eine Puppe betreuen müssen. Doch Studien aus Australien mit mehreren tausend Schülerinnen zeigen, dass das regelmäßige Füttern, Windeln, Trösten auch das Gegenteil bewirken kann. So gebären acht Prozent der Mädchen, die die Puppe pflegen mussten, mindestens ein Kind. In der Kontrollgruppe waren es nur vier Prozent. Eine Vermutung der Forschungsgruppen: Wer sich gut um das simulierte Baby

kümmert, bekommt positives Feedback – was wiederum den Kinderwunsch verstärken kann. ■

Quelle

[www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(16\)31411-8.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(16)31411-8.pdf)

Einladung zum Mammografie-Screening weiterentwickelt

Seit Januar 2016 erhalten Frauen im Alter zwischen 50 und 69 eine veränderte Einladung zum Mammografie-Screening. Das Schreiben trennt jetzt deutlicher zwischen dem Einladungstext und den organisatorischen Hinweisen mitsamt dem Terminvorschlag. Außerdem fasst ein zusätzlicher Abschnitt die wichtigsten Aussagen zur Mammografie zusammen und gibt den Frauen die Möglichkeit, die Einladung für sich mit Pro- und Contra-Argumenten zu bewerten. Alle zwei Jahre erhalten Frauen der entsprechenden Altersgruppe eine solche Einladung, die der Früherkennung von Brustkrebs dient. Entwickelt hat die Unterlagen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). ■

Quelle

www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/pressemitteilungen/mammografie-screening-iqwig-legt-entwurf-fur-entscheidungshilfe-vor.7196.html

AKTUELLE INFORMATIONEN

Flibanserin

Die Rotterdamer Erasmus-Universität hat acht wissenschaftliche Studien zum Präparat Flibanserin untersucht und ausgewertet. Das Medikament war 2005 in den USA zugelassen worden, um sogenannte Luststörungen (Hypoactive Sexual Desire Disorder, HSDD) bei Frauen zu behandeln. Das Ergebnis der Forscher: Der Nutzen einer Behandlung mit Flibanserin ist gering, zumal dabei mehrere unerwünschte Nebenwirkungen wie Schwindel, Schläfrigkeit, Übelkeit und Erschöpfung auftraten. ■

Quelle

www.erasmusmc.nl/search/?lang=nl&freesearch=flibanserin

STI - mehr Fälle und mehr Resistenzen

Syphilis-Infektionen haben 2015 in Deutschland einen neuen Höchststand erreicht. Das Berliner Robert-Koch-Institut (RKI) registrierte 6.834 diagnostizierte Fälle. Das seien 19 Prozent mehr als im Vorjahr (5.722 Fälle), heißt es im Infektionsepidemiologischen Jahrbuch des Instituts. Es ist auch mit Abstand der höchste Wert seit 2001. Wegen der weltweit zunehmenden Zahl antibiotikaresistenter STI mit Chlamydien, Gonokokken und Treponemen hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Ende August 2016 neue Richtlinien für die Behandlung der Erreger veröffentlicht. ■

Quelle

www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2015.pdf?__blob=publicationFile
www.who.int/mediacentre/news/releases/2016/antibiotics-sexual-infections/en/

Pille danach

Ärztinnen aus Nordrhein-Westfalen berichten von insgesamt guten Erfahrungen, seit die Pille danach rezeptfrei in Apotheken erhältlich ist. Dennoch sehen der Medizinische Arbeitskreis pro familia NRW und der pro familia Bundesverband partiellen Nachbesserungsbedarf. Mitte August 2016 haben sie ihre Verbesserungsvorschläge an die Bundesapothekerkammer geschickt. Unter anderem geht es dabei um die Abgabe auf Vorrat oder auch um Empfehlungen für stillende Frauen.

Im September hat der Hersteller Gideon Richter auf Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten hingewiesen. So können bestimmte Medikamente mit sogenannten CYP-Induktoren, die zur Behandlung von Tuberkulose, Epilepsie, HIV oder Pilzerkrankungen eingesetzt werden, sowie Johanniskraut die Wirkung des Levonorgestrel in der Pille danach massiv beeinträchtigen. Apotheken müssten Frauen dann die doppelte Dosis oder die Kupfer-Spirale empfehlen. ■

Quellen

www.profamilia.de/index.php?id=11317

www.gedeonrichter.de/fileadmin/pdf/2016_09_22_postinor_infobrief.pdf

www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/nachricht-detail/interaktionen-neue-vorschrift-fuer-pille-danach-notfallkontrazeptiva-verhuetung-levonorgestrel-bfarm/

Pränataldiagnostik

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) prüft, ob die gesetzlichen Krankenkassen künftig die Kosten für einen nicht-invasiven molekulargenetischen Test zur Pränataldiagnostik erstatten, wenn das Risiko für eine fetale Trisomie 13, 18 oder 21 besteht. Geprüft wird, ob der Test zusätzlich oder anstelle der invasiven Chorionzottenbiopsie (Biopsie der Plazenta) oder einer Amniozentese (Fruchtwasseruntersuchung) eingesetzt werden kann. Bei der Prüfung geht es auch um fundamentale ethische Fragestellungen und um die Unterstützung für Eltern bei einer informierten Entscheidung. ■

Quelle

www.g-ba.de/institution/presse/pressemitteilungen/635/

Impf-App

Das Robert-Koch-Institut (RKI) hat eine App für Ärztinnen und Ärzte entwickelt. Abrufbar sind darüber Fachinformationen zu Impfstoffen, Antworten auf häufig gestellte Fragen zu Impfungen sowie die RKI-Ratgeber zu impfpräventablen Erkrankungen. Eine integrierte News-Funktion liefert aktuelle Nachrichten, Stellungnahmen der Stiko oder auch Lieferengpässe von Impfstoffen. ■

Quelle

www.rki.de/DE/Home/homepage_node.html

Geschlechtsentwicklung

Die Deutsche Gesellschaft für Urologie hat im Juli 2016 gemeinsam mit weiteren Fachgesellschaften eine neue S2k-Leitlinie zu Varianten der Geschlechtsentwicklung veröffentlicht. Die Leitlinie gibt Empfehlungen vor allem zu Diagnostik und Beratung. Kinder, die nicht eindeutig weiblich oder männlich zur Welt kommen, sollen damit in ihren Rechten gestärkt werden und ihre Eltern Unterstützung erfahren. ■

Quelle

www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-001l_S2k_Geschlechtsentwicklung-Varianten_2016-08_01.pdf

Weiblicher Orgasmus

Die US-amerikanische Universität Yale hat neue Erkenntnisse über die evolutionäre Entwicklung des weiblichen Orgasmus veröffentlicht. Demnach hat er ursprünglich die Ovulation stimuliert. Als Beleg dafür wertet die Studie unter anderem die bis heute nachweisbare Ausschüttung der Hormone Prolactin und Oxytocin. ■

Quelle

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jez.b.22690/full>

AKTUELLE INFORMATIONEN

Prä-Expositionsprophylaxe bei HIV

Im Juli 2016 hatte die Europäische Arzneimittelbehörde EMA die Zulassung des HIV-Medikaments Truvada auch zur Infektionsprophylaxe empfohlen. Nachdem nun auch die Europäische Kommission die Vermarktung zulässt, wird die PrEP demnächst auch offiziell in Deutschland verfügbar sein. Fachleute diskutieren derzeit, unter welchen Umständen die PrEP, die es in den USA seit 2012 gibt, hierzulande verordnet werden soll. ■

Quelle

www.aidshilfe.de/meldung/eu-kommission-erteilt-zulassung-truvadatar-hiv-prep

Zahl der Schwangerschaftsabbrüche

Das Statistische Bundesamt hat im August die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche im zweiten Quartal 2016 veröffentlicht. Mit knapp 25.000 lag sie um 1,9 Prozent über der des entsprechenden Vorjahreszeitraums. Detaillierte Statistiken zum Schwangerschaftsabbruch bietet die Datenbank Genesis. ■

Quelle

www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2016/09/PD16_317_233.html
www-genesis.destatis.de/genesis/online/logon?language=de&sequenz=tabellen&selectionname=23311*

In eigener Sache: Stellenausschreibung

Der pro familia Bundesverband sucht eine Ärztin / einen Arzt als Fachreferentin / Fachreferenten. ■

Quelle

www.profamilia.de/fachpersonal/stellenangebote.html

Impressum

Herausgeber

pro familia Bundesverband
 Stresemannallee 3
 60596 Frankfurt am Main

Redaktion

Harriet Langanke, Köln

E-Mail: info@profamilia.de
www.profamilia.de/Publikationen

Erscheinungsweise: vierteljährlich
 © 2016 ISSN 2195-7789

Gefördert von der Bundeszentrale
 für gesundheitliche Aufklärung (BZgA)

