



Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie  
und Geburtshilfe e.V.



Deutsche Akademie  
für Kinder- und  
Jugendmedizin e.V.

Dachverband der kinder- und  
jugendmedizinischen Gesellschaften

## **Infektionsprophylaxe gegen das humane Papillomavirus (HPV)**

### **Stellungnahme der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.**

#### **1. Das Virus**

Das humane Papillomavirus ist ein kleines Doppelstrang DNA-Virus, welches Epithelzellen von Haut und Mukosa infiziert. Der DNA-Doppelstrang besteht aus 7.904 Basenpaaren, die im Uhrzeigersinn abgelesen werden. Von sechs nicht strukturellen Genen (E1, 2, 4 – 7) ist die Funktion inzwischen gut bekannt, für die Gene E3 und E8 besteht noch Unklarheit. L1 und L2 sind Strukturproteine, die die Kapsidhülle aufbauen. Die Genotypisierung von HPV erfolgt auf der Basis der Sequenzen von L1, E6 und E7. Es wurden inzwischen über 100 verschiedene Genotypen beschrieben.

Wichtige Faktoren, die die Erforschung der Mechanismen der HPV-Infektion erschweren, sind die geringe Kreuzreaktivität zwischen den einzelnen Genotypen, die hohe Speziespezifität der Papillomaviren und damit die eingeschränkte Nutzung von Tiermodellen, sowie die Schwierigkeit, das Virus *in vitro* zu vermehren, da dies nur im geschichteten Plattenepithel und nicht in den üblichen Monolayer-Zellkulturen gelingt.

Während die zuerst abgelesenen (early proteins) E1 und E2 Proteine für die virale Replikation und Transkription verantwortlich sind, ist E4 in die Freisetzung des Virus aus der infizierten Epithelzelle involviert. E5 interagiert mit Rezeptoren für Wachstumsfaktoren. Damit ist zweifelsfrei klar, dass HPV Werkzeuge für die Krebsentstehung besitzt. Die für die kanzerogene Wirkung des Virus verantwortlichen Onkogene sind E6 und E7. Sie sind in der Lage Epithelzellen zu immortalisieren. E6 interagiert dabei mit dem Tumorsuppressorgen p53 und blockiert dessen Fähigkeit, den Zellzyklus bei Auftreten von Fehlern in der DNA zu stoppen. Außerdem schützt E6 die Zelle vor der Telomerverkürzung und damit vor Seneszenz und Apoptose. E7 bindet an das Retinoblastomprotein und aktiviert Gene, die den Zellzyklus in Gang setzen, wodurch es zur Proliferation kommt.

Die beiden strukturellen Proteine L1 und L2 bauen die Kapsidhülle des Virus auf. Diese besteht aus 72 Pentameren von L1-Proteinen und enthält die wesentlichen Epitope, die für die Immunneutralisation verantwortlich sind. Das L2-Protein interagiert mit einem Teil dieser Pentamere und ist für den Prozess der VerkapSELUNG der viralen DNA verantwortlich.

#### **2. Krankheitsbilder und Epidemiologie**

Das humane Papillomavirus infiziert Epithelzellen der Haut und der Mukosa vor allem im Genitalbereich (Zervix, Penis), vulvär, anal und perianal sowie ösophagolaryngeal. Neugeborene können perinatal eine HPV-Infektion akquirieren, die zur Entwicklung einer Larynxpapillomatose mit Obstruktion der Atemwege führen kann. Die Art der Infektion hängt ganz entscheidend vom HPV-Genotyp ab. Niedrigrisiko-Typen wie HPV-6 und HPV-11 führen zur Bildung benigner anogenitaler Warzen (Condylomata accuminata). Hochrisiko-Typen dagegen induzieren prä-maligne und maligne Veränderungen (Zervix-, Penis-, Vulva-, Vaginal- und Analkarzinom). Klinisch am bedeutsamsten ist das Zervixkarzinom, bei dem in ca. 99,8 % der Fälle mit molekularbiologischen Methoden das Vorhandensein von HPV-DNA nachgewiesen werden kann (8). Dabei werden weltweit wie in Deutschland etwa 70 % der Zervixkarzinome allein durch die beiden Genotypen HPV-16 und HPV-18

induziert. Zu den Hochrisiko-Typen, die für die Krebsentstehung verantwortlich sind, zählen weiterhin HPV-31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73 und 82 (4).

Auch der überwiegende Teil der Vaginal- und Vulvakarzinome einschließlich ihrer Präkanzerosen (vulväre und vaginale intraepitheliale Neoplasie, VIN und VAIN) wird durch eine Hochrisiko-HPV-Infektion hervorgerufen.

Die Prävalenz der HPV-Infektion liegt, mit geographischen Unterschieden, zwischen 5 und 20 %, der Häufigkeitsgipfel bei einem Lebensalter von 20 – 25 Jahren (9). Die kumulative Lebenszeitinzidenz beträgt für Frauen bis zu 50 %. Entscheidend für die Epidemiologie der HPV-induzierten Krebserkrankungen ist die Tatsache, dass es in über 80 % der Infektionen innerhalb von zwei Jahren wieder zu einer Eliminierung des Virus kommt (10). Dies bedeutet, dass in den meisten Fällen die Immunkompetenz des infizierten Individuums für die Eliminierung des Virus ausreichend ist. Gelingt dies nicht, so kann sich im Verlauf eines Zeitraumes von meist über 10 Jahren eine zervikale („cervical“) intraepitheliale Neoplasie (CIN) entwickeln. Diese kann im Rahmen konsequenter zytologischer Krebsfrüherkennungsprogramme im Allgemeinen erkannt und operativ (Konisation) behandelt werden. Ab dem Stadium CIN 3 kommt es zur Entwicklung eines manifesten Zervixkarzinoms.

Weltweit rechnet man mit bis zu 500.000 neuen Fällen eines Zervixkarzinoms jährlich (5). Etwa die Hälfte der Frauen stirbt an dieser Erkrankung. Für Deutschland registriert man zurzeit etwa 7.000 Neuerkrankungen und 2000 Todesfälle pro Jahr (6). In der Altersgruppe der 25 – 35-jährigen Frauen ist das Zervixkarzinom die vierthäufigste Krebserkrankung. In Deutschland beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate 66 % (7). Epidemiologische Daten aus Studien zur Krebsfrüherkennung zeigen den erwarteten Rückgang der Häufigkeit des Zervixkarzinoms in Abhängigkeit vom Anteil der an den Screeninguntersuchungen teilnehmenden Frauen.

### **3. Immunprophylaxe der HPV-Infektion**

Der natürliche Verlauf einer HPV-Infektion zeigt, dass das Immunsystem der infizierten Person in der überwiegenden Zahl der Fälle in der Lage ist, die Infektion erfolgreich zu überwinden. Kofaktoren, die bei ca. 1 % der Patienten zu einer Karzinomentstehung führen, sind bisher nur unvollständig beschrieben (4, 12).

In Tierexperimenten wurde nachgewiesen, dass die Präsenz virus-neutralisierender Antikörper (im Serum und Vaginalsekret) vor einer experimentellen Infektion mit Papillomavirus schützt. Dies konnte z. B. durch passiven Transfer des Serums von Kaninchen, die mit virusähnlichen Partikeln (L1-Protein) vakziniert worden waren, auf nicht geimpfte Tiere nachgewiesen werden (13). Auch eine Immunisierung der Versuchstiere mit dem Kapsidprotein L2 führt zu einer Protektion. Diese Daten zeigen, dass die Induktion virus-neutralisierender Antikörper wahrscheinlich zu einem sicheren Schutz vor einer Infektion mit dem Papillomavirus führt (11).

Als Antigene für die Herstellung einer prophylaktischen Vakzine kommen die beiden Proteine L1 und L2 in Betracht, die das Viruskapsid aufbauen. Da L1 über einen Selbstassoziations-Mechanismus in der Lage ist, sich zu einem kompletten Kapsid zu formieren, bietet sich hier die Option, ein virusähnliches Partikel („virus-like particle“ = VLP) herzustellen, welches zusammen mit Adjuvans als Impfstoff eingesetzt werden kann (14). Inzwischen wurden in verschiedenen eukaryonten Zellen HPV-Genotyp-spezifische L1-Proteine mit gentechnischen Methoden hergestellt. Aus den Zellkulturen lassen sich dann VLPs isolieren, deren äußere Struktur vom intakten Virus nicht unterschieden werden kann. Auf diesem Weg gelingt die Herstellung eines nicht infektiösen Impfstoffes mit einer Immunogenität für das L1-Antigen, die der des intakten Virus entspricht bzw. diese übertrifft (15).

### **4. Impfstudien**

Zwei verschiedene Impfstoffe der Hersteller Glaxo SmithKline (Cervarix<sup>®</sup>, bivalent) und Sanofi Pasteur MSD/Merck (Gardasil<sup>®</sup>, quadrivalent) befinden sich in der klinischen Erprobung. Gardasil<sup>®</sup> wurde durch die FDA am 08.06.2006 für die USA zugelassen und am 22.09.2006 durch die EMEA in Europa. Tabelle 1 gibt nähere Informationen zu beiden Impfstoffen aus zwei beispielhaften Studien. Die Impfstoffe beruhen auf virusähnlichen Partikeln (VLP), die aus den gentechnisch hergestellten L1-Proteinen definierter HPV-Genotypen und einem Adjuvans bestehen. Die Ergebnisse zeigen, dass mit

beiden Impfstoffen sowohl die Entstehung persistierender Infektionen, als auch pathologischer Veränderungen der Zervix (bzw. Genitalwarzen) durch den jeweiligen HPV-Genotyp zu über 90 % verhindert werden kann.

Die Immunogenität der eingesetzten Impfstoffe ist gemessen an der Höhe der induzierten Antikörpertiter hoch. So konnten z. B. mit beiden Vakzinen sieben Monate nach der Impfung bis zu 100-fach höhere Titer als in Kontrollpersonen nach natürlicher Infektion gemessen werden. Auch 36 Monate nach Immunisierung fanden sich im geometrischen Mittel noch bis zu 17-fach höhere Titer. Für die monovalente (HPV-16) Vorgängervakzine der Firma Merck liegen jetzt Langzeitdaten über 48 Monate vor (22). Unter den 755 geimpften Frauen trat kein Fall einer CIN Grad 2 – 3 auf. Auch für die bivalente Vakzine Cervarix® wurde eine Schutzrate von 100 % bis zu einer Zeitdauer von 4 1/2 Jahren berichtet (23). Offen bleiben z. Zt. noch Fragen nach der notwendigen Titerhöhe für einen sicheren Langzeitschutz und der Notwendigkeit bzw. dem Zeitpunkt von Boosterimpfungen.

Die Immunisierung wurde in allen Studien gut vertragen. Schmerzen an der Injektionsstelle waren die häufigste lokale und Kopfschmerzen die häufigste systemische Nebenwirkung. Alle am Menschen in Phase II untersuchten Vakzinen wurden auf der Basis der bisher beobachteten akzeptablen Nebenwirkungen unverändert für den Einsatz in den Phase III-Studien übernommen.

**Tabelle 1: Wirksamkeitsstudien mit HPV-Impfstoffen (Phase II)**

Studienparameter	Harper et al. (2)	Villa et al. (3)
Hersteller	GSK	Merck
Studiendesign	Alle Studien randomisiert, doppelblind, placebokontrolliert, multizentrisch	
Anzahl Studienpatienten	1113	552
Anzahl Zentren (Länder)	32 (Nordamerika, Brasilien)	(USA, Europa, Brasilien)
Antigene	20 µg HPV-16 L1 VLP 20 µg HPV-18 L1 VLP aus <i>Spodoptera frugiperda</i> sf-9 und <i>Trichoplusia ni</i> Hi-5 Zellen	20 µg HPV- 6 L1 VLP 40 µg HPV-11 L1 VLP 40 µg HPV-16 L1 VLP 20 µg HPV-18 L1 VLP aus Hefezellen
Adjuvans	500 µg Aluminiumhydroxid und 50 µg 3-deacyliertes Monophosphoryl-Lipid A (=ASO4)	225 µg Aluminium- hydroxyphosphatsulfat
Impfplan (0,5 ml i. m.)	0, 1, 6 Monate	0, 2, 6 Monate
Probanden	Frauen 15 – 25 Jahre	Frauen 16 – 23 Jahre
Einschlusskriterien	bisher kein path. Pap.-Abstrich ≤ 6 Sexualpartner	bisher kein path. Pap. –Abstrich ≤ 4 Sexualpartner
Nachbeobachtungszeit	bis 27 Monate	bis 36 Monate
Nebenwirkungen	nicht signifikant gegen Placebo	nicht signifikant gegen Placebo

Ault et al. (17) haben die Daten von vier Studien mit Impfstoffen der Firma Merck bei 20.541 Frauen im Alter von 16 – 26 Jahren aus Amerika, Europa und Asien ausgewertet. Dabei wurde einmal der monovalente HPV-16 VLP-Impfstoff und dreimal der quadrivalente HPV- (6 / 11 / 16 / 18)-VLP-Impfstoff eingesetzt. Die Analyse erfolgte separat für „per protocol“ (PP) Patienten (3 Impfdosen, keine schweren Protokollverletzungen, HPV-16/18 seronegativ an Tag 1 und HPV- 16/18 DNA negativ in den ersten 6 Monaten) und die „modified intention to treat“ (MITT) Population ( ≥ 1 Impfdosis, HPV-

16/18 negativ an Tag 1). 2.712 Patientinnen waren aus verschiedenen Gründen von der Analyse ausgeschlossen.

Wie Tabelle 2 zeigt, betrug die Schutzrate bis zu 100 % mit einem 95 % Konfidenzintervall von 93 – 100 %.

**Tabelle 2: Schutz vor cervikaler intraepithelialer Dysplasie (CIN):**

	Fallzahl		Schutzrate (%)	95 % Konf.intervall (%)
	Impfung	Plazebo		
<b>Behandlung nach Protokoll (n = 8.487)</b>				
CIN, Cervikale intraepitheliale Neoplasie Grad 2 / 3 +	0	53	100	93 – 100
<b>Modified intention to treat (n = 9.342)</b>				
CIN, Cervikale intra-epitheliale Neoplasie Grad 2 / 3 +	1	81	99	93 – 100

Die bisher durch Studien belegte Dauer des Impfschutzes gegen persistierende HPV-Infektionen und Genitalläsionen beläuft sich auf ca. 5 Jahre und lag bei 100 % für die 4 HPV-Typen. (18)

Nolan et al. (19) haben die Serokonversion nach dreimaliger Impfung (0, 2 und 6 Monate) mit der quadrivalenten Vakzine bei *Jugendlichen* im Alter von 10 – 15 Jahren untersucht. Es wurden 510 Jungen und 506 Mädchen sowie 513 junge Frauen (16 – 23 Jahre) in die Studie aufgenommen. Die Serokonversionsraten einen Monat nach der letzten Impfung betragen für die Genotypen 6, 11 und 16 jeweils 100 % (Genotypen 6, 11, und 16) bzw. für den Genotyp 18 99,6 %. Dabei lagen die geometrischen mittleren Titer (GMT) bei den Jugendlichen 1,7- bis 2,7-fach höher als bei den jungen Frauen. Die GMT der Jungen lagen um den Faktor 1.1 – 1.3 höher als bei den Mädchen. Diese Daten belegen, dass die mögliche Zielgruppe der Jugendlichen beiderlei Geschlechts erfolgreich immunisiert werden kann.

## 5. Impfstrategien

Infektionen mit HPV zählen zu den sexuell übertragenen Erkrankungen (STD). Die Übertragung auf Frauen erfolgt durch meist asymptomatisch infizierte männliche Geschlechtspartner. Mit Aufnahme der sexuellen Aktivität findet eine rasche Durchseuchung mit HPV statt, die einer dänischen Studie zufolge bereits nach 24 Monaten bei 34,5 % liegt (20). Eine effektive Impfprophylaxe muss deshalb vor der Kohabitarche einsetzen (ab 9 Jahren). Wird zu diesem frühen Zeitpunkt mit der ersten Immunisierung begonnen, so bleiben Notwendigkeit und Zeitpunkt einer evtl. Boosterimpfung offen. Geht man von einer für viele Totimpfstoffe typischen Schutzdauer von 10 Jahren aus, so fiel dieser Zeitpunkt in das Alter von 20 – 23 Jahre, einen Zeitraum aktuell höchster HPV-Prävalenz, aber einem schwierigen Zeitfenster für prophylaktische medizinische Maßnahmen (16).

Die zur Prophylaxe des Zervixkarzinoms beste Impfstrategie ist Gegenstand von Diskussionen. Die beiden im Zulassungsverfahren befindlichen Impfstoffe wurden bislang vorwiegend bei weiblichen Personen evaluiert, wo sie in hohem Maße Präkanzerosen und Karzinome durch die HPV-Genotypen 16 und 18 verhindern. Der quadrivalente Impfstoff schützt darüber hinaus vor genitalen Warzen durch HPV-6 und -11. Die Schutzwirkung beruht offenbar auf der Induktion von Genotyp-spezifischen neutralisierenden Antikörpern im weiblichen Genitalsekret. Ob dieser Schutzmechanismus auch beim männlichen Geschlecht (meist asymptomatisch infiziert; geringe Mengen an Genitalsekret) greift, ist unbekannt. Deshalb wird gegenwärtig von Experten die Impfung präadoleszenter Mädchen, ggf. auch von sexuell aktiven Frauen mit unbekanntem HPV-Infektionsstatus, favorisiert (21).

Ebenfalls evaluiert werden muss der Einfluss einer Impfprophylaxe auf die Gestaltung der Krebsfrüherkennungsprogramme. Da in absehbarer Zeit aufgrund der zahlreichen krebsinduzierenden

HPV-Genotypen eine komplette Prophylaxe des Zervixkarzinoms durch Impfung nicht möglich sein wird, bleibt ein konsequentes Früherkennungsprogramm unerlässlich.

Eine HPV-Vakzinierung wird nur dann epidemiologisch erfolgreich sein können, wenn es gelingt, die präadoleszenten Mädchen und deren Eltern in einem hohen Prozentsatz von dem Sinn des Impfprogramms zu überzeugen. Deshalb ist es gesundheitspolitisch sinnvoll, im präpubertären Alter (9 – 12 Jahre) mehrere präventive Gesundheitsmaßnahmen auf einen Zeitpunkt zu konzentrieren. In diesem Rahmen könnten nicht nur bisher etablierte Boosterimpfungen, sondern auch die HPV-Vakzinierung durchgeführt werden.

## **6. Stellungnahme**

Auf der Basis der bisherigen Kenntnisse zur molekularen Struktur und der Pathophysiologie des humanen Papillomavirus wurde die Entwicklung gentechnisch hergestellter Impfstoffe möglich. Aufgrund der Genotyp-spezifischen Entstehung der verschiedenen Krankheitsbilder ist der Einschluss mehrerer Genotypen in eine Vakzine notwendig. Die in den Impfstoffen enthaltenen Genotypen sind für ca. 70 % aller CIN (Typen 16 und 18) und 90 % (Typen 6 und 11) aller Fälle von anogenitalen Warzen verantwortlich. Die Studienergebnisse mit bi- bzw. quadrivalenter Vakzine zeigten im Untersuchungszeitraum eine mehr als 90 % Reduktion aller CIN, und nahezu 100 % der fortgeschrittenen CIN 2/3 durch HPV-16 und -18. Zusätzlich zeigt die quadrivalente Vakzine eine bis zu 100 %-Reduktion der Entstehung von Kondylomen .

Zum jetzigen Zeitpunkt ist es notwendig, aus den Studienergebnissen eine effektive Impfstrategie zu entwickeln und der Bevölkerung die Möglichkeit der Impfprophylaxe einer Krebserkrankung zu vermitteln.

Es ist absehbar, dass der breite Einsatz der HPV-Vakzinen vorzugsweise bei präadoleszenten Mädchen einen erheblichen Beitrag zur Reduktion der Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms leisten kann. Deshalb wird er von uns begrüßt. Als flankierende Maßnahme muss die Krebsfrüherkennungsuntersuchung bei Frauen aufrecht erhalten bleiben und wegen der bisher unzureichenden Inanspruchnahme sogar intensiviert werden. Mädchen bereits im Rahmen der HPV-Impfserie darauf hinzuweisen, wird eine wichtige neue Aufgabe des Kinder- und Jugendarztes sein. Eine erfolgreiche Implementierung der HPV-Impfung erfordert die enge Zusammenarbeit von Kinder- und Jugendärzten, Frauenärzten und öffentlichem Gesundheitsdienst.

Wir fordern für die Zukunft Forschung zu den Fragen Impfschutz bei männlichen Personen und möglicher Genotypwandel nach Einführung der Impfung.

P.S. Zwar ist in Europa jetzt ein zugelassener Impfstoff verfügbar, über die Finanzierung durch die Deutschen Krankenkassen gibt es ebenso noch keine Stellungnahme wie durch die zuständige STIKO oder die Empfehlung eines Bundeslandes. Es wird darauf hingewiesen, dass die impfenden Ärzte deshalb alleine in der Verantwortung stehen.

## Literatur

1. L. A. Koutsky et al. N Engl J Med 2002 ; 347 : 1645 - 51
2. D. M. Harper et al. Lancet 2004 ; 364 : 1757 – 65
3. L. L. Villa et al. Lancet Oncol 2005 ; 6 : 271 – 8
4. P. Hillmanns und M. Dürst Monatsschrift Kinderheilkd 2005 ; 153 : 824 – 30
5. P. Boyle et al. Int J Gynaecol Obstet 2000 ; 70 : 263 – 303
6. F. Levi et al. Eur J Cancer 2000 ; 36 : 2266 – 2271
7. J. Engel et al. Tumorregister München 2000
8. F. X. Bosch et al. J Natl Cancer Inst 1995 ; 87 : 779 – 80
9. N. Kiviat et al. J Infect Dis 1989 ; 159 : 293 – 302
10. G. Y. P. Ho et al. N Engl J Med 1998 ; 338 : 423 – 8
11. A. Mahdavi und B. J. Monk The Oncologist 2005 ; 10 : 528 – 38
12. M. A. Nobbenhuis et al. Lancet 1999 ; 354 : 20 – 25
13. F. Breitburd et al. J Virol 1995 ; 69 : 3959 – 63
14. J. Zhou et al. Virology 1991 ; 185 : 251 - 7
15. J. A. Suzich et al. Proc Natl Acad Sci USA 1995 ; 92 : 11553 – 7
16. A. V. Taira et al. Emerg Infect Dis 2004 ; 10 : 1915 – 23
17. K. Ault. Eur J Cancer 2005; Suppl. 3, No. 4: 11
18. Villa L.L. et al. Efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine through up to 5 years of follow-up; EUROGIN meeting, oral presentation, 26 April 2006, Paris, France
19. T. Nolan et al., ESPID-Meeting 2005, May 18 – 20, Valencia, Spain
20. S. K. Kjaer et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10: 101 – 6
21. F. X. Bosch et al. Human Papillomavirus Vaccine Development, Symposium, ICAAC, Washington DC, 15.12.2005
22. C. Mao et al. Obstet Gynecol 2006; 107: 18 – 27
23. Harper D. M. et al. Lancet 2006; 367: 1247 – 55

### Erklärung zum Interessenkonflikt:

**Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen der Deutschen Akademie für Kinder- und Jugendmedizin:** Für die Kommissionsmitglieder besteht kein Interessenkonflikt.

**Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe:** Für die Autoren besteht kein Interessenkonflikt.

### Die Erarbeitung dieser Stellungnahme erfolgte durch:

#### Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.:

Prof. Dr. Dr. P. Bartmann (federführend), Prof. Dr. U. Heininger (Vorsitzender der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen), Prof. Dr. H. I. Huppertz, Dr. M. Kinet, R. Klein, Prof. Dr. C. Korenke, Prof. Dr. Dr. D. Niethammer

#### Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe:

Prof. Dr. K. Diedrich, Prof. Dr. K. Friese, Prof. Dr. P. Hillemanns, Prof. Dr. W. Jonat, Prof. Dr. R. Kreienberg, Prof. Dr. A. Schneider, M.P.H. sowie Dr. C. Albring (Berufsverband der Frauenärzte)

### Korrespondenzadressen:

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V. | Chausseestr. 128/129 | Tel.: 030.4000588-0 | Fax.: 030.4000588-88 | e-Mail: kontakt@dakj.de | Internet: www.dakj.de

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. | Robert-Koch-Platz 7 | 10115 Berlin | Kontaktperson: Isa Berndt, Referentin des Vorstandes | Tel.: 089.7915160 | AB und Fax: 089.7918520 | e-Mail: id.berndt@t-online.de | Internet: www.dggg.de