

A HUMAN PAPILOMAVIRUS (HPV) FERTŐZÉSEKSEL KAPCSOLATOS TÁJÉKOZOTTSÁG, AZ EGÉSZSÉGFEJLESZTÉS LEHETŐSÉGEI ÉS A HPV ELŐFORDULÁSÁNAK GYAKORISÁGA: POPULÁCIÓ-ALAPÚ EPIDEMIOLÓGIAI VIZSGÁLATOK

MAREK ERIKA, MSc

Doktori (PhD) értekezés tézisei



Pécsi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Témavezetők:

Prof. Dr. Gócze Péter, MD, PhD, D.Sc, PTE-ÁOK, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Prof. Dr. Kiss István, MD, PhD, PTE-ÁOK, Orvosi Népegészségtani Intézet

Programvezetők:

Prof. Dr. Szabó István, MD, PhD, D.Sc, PTE-ÁOK, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika

Prof. Dr. Ember István, MD, PhD, D.Sc, PTE-ÁOK, Orvosi Népegészségtani Intézet

Doktori Iskola Vezetője:

Prof. Dr. Komoly Sámuel, MD, PhD, D.Sc, Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, D94

Pécs, 2013

BEVEZETÉS

A humán papillómavírus (HPV) fertőzések és a méhnyakrák epidemiológiája

A humán papillómavírus fertőzés az egyik leggyakoribb nemi úton terjedő megbetegedés (sexually transmitted disease, STD) és az előfordulásának gyakorisága évről évre tovább növekszik [1]. Egyes tanulmányok szerint átlagosan a szexuálisan aktív nők 20-46%-a fertőzött egyidejűleg, mások akár 60%-ra is becslik esélyét annak, hogy a nemileg aktív nők életük során megfertőződjenek [1,2]. A HPV fertőzés becsült prevalenciája a magyar női populációban 17.6%, a legmagasabb a 17-22 éves nők körében [3,4].

A HPV-nek több mint 100 típusát azonosították, és ezek közül 30-40 típus fertőzheti meg a nemi szervek epitéliumát [5,6]. Onkogén potenciáljuk alapján a genitális HPV típusok két nagy csoportra oszthatók. Az alacsony kockázatú (low-risk, LR) HPV típusok (főleg a 6-os és 11-es típusok) klinikailag is jól látható, többségében jóindulatú nemi szervi szemölcsöket okoznak a szexuálisan aktív felnőttek körülbelül 1%-ában. Az invazív méhnyakrák kialakulásában legfontosabb oki szerepe bizonyos magas kockázatú (high-risk, HR) HPV törzsekkel történő, perzisztáló fertőzésnek van [1,2,7]. Epidemiológiai tanulmányok igazolták a HPV kóroki szerepét az anális rákok 88-94%-ának, a hüvelyrákok 64-91%-ának és a szájjüregi rákok 25-36%-ának kialakulásában [6,8,9]. Mindamellet, hogy a méhnyakrák prekancerózus állapotai szűrővizsgálatokkal közel 100%-osan felismerhetők és kezelhetők, a méhnyakrák a második leggyakoribb nőgyógyászati daganattípus nőkben világszerte [10]. Magyarországon évente körülbelül 1100 új esetet diagnosztizálnak és közel 500-an halnak meg méhnyakrák következtében, ezzel Magyarország az incidenciát tekintve negyedik, a mortalitást tekintve pedig a hatodik helyen áll az EU tagállamai között [11].

A HPV fertőzés a méhnyakrák kialakulásának szükséges, de nem elégséges feltétele. Promiszkuis szexuális magatartás (pl. gyakori partnerváltás) a nemi szervi HPV fertőzés egyik legfontosabb kockázati tényezője [1,12,13], habár nem szabad figyelmen kívül hagyni az ún. 'férfi-faktor' szerepét sem: a férfi partner szexuális partnereinek számát [13]. A prostituáltakkal rendszeres kapcsolatot létesítő férfiak mintegy vektorként továbbviszik a fertőzést feleségüknek, élettársuknak, ezáltal megnövekedett kockázatnak teszik ki őket a HPV fertőzés, valamint a méhnyakrák kialakulása szempontjából [12,13].

A HPV fertőzések és a méhnyakrák primer és szekunder prevenciója

A kolposzkópiával kiegészített Pap-kenet hatékony szűrési módszer a méhnyakrák megelőzésében. Magyarországon a Szülészeti és Nőgyógyászati Szakmai Kollégium ajánlása alapján javasolt a szexuális élet megkezdését követően, illetve 25 és 65 éves kor között legalább legalább 3 évente nőgyógyászati szűrővizsgálaton résztvenni. Pontos adatok hiányában csak becsülhető, hogy hazánkban a nők kb. 36-45%-a vesz részt rendszeresen nőgyógyászati szűrővizsgálaton (3 éves lefedettség). A szűrések becsült egy éves lefedettsége megközelítően 24.3%-os [14].

A perzisztáló HPV fertőzés és a méhnyakrák kialakulása közötti szoros okozati összefüggés felismerése vezetett két nagy gyógyszerceget profilaktikus védőoltások kifejlesztéséhez (Merck/Silgard: kvadrivalens, GSK/Cervarix: bivalens vakcina). A legjobb hatékonyság érdekében a legtöbb irányadó klinikai ajánlás a HPV vakcinációt a 9 és 26 éves közötti serdülőknek és fiatal felnőtteknek javasolja, lehetőleg a szexuális élet megkezdése előtt [15]. Magyarországon 2006. december óta kapható méhnyakrák-megelőző védőoltás. Számos európai országtól eltérően Magyarországon az Országos Egészségpénztár (OEP) még részben sem támogatja a HPV elleni immunizációt. Ugyanakkor helyi önkormányzatok egyre növekvő számban, részben vagy teljes mértékben vállalják a serdülőkorú lányok oltásának költségeit.

Az egészségnevelés szerepe a méhnyakrák prevencióban

2010 óta mindkét oltóanyaggyártó cég indított iskolai oltóprogramokat, melyek során tájékoztatják a tanulókat és szüleiket kedvezményes HPV védőoltási lehetőségekről, valamint továbbirányítják őket a gyerekorvoshoz vagy nőgyógyászhoz, aki felírhatja számukra a védőoltást. A kezdeményezések ellenére jelenleg a 12-26 éves korú lányok becsült átoltottsága körülbelül 10%-os. Ez arra is utalhat, hogy hazánkban a HPV oltás 2006-07-es bevezetését nem kísérte sem az elsődleges célcsoport, a serdülőkorúak, sem pedig a döntéshozó szülők megfelelő tájékoztatása [16]. Fontos megjegyezni, hogy Magyarországon a tantervekben nem kap kellő hangsúlyt a méhnyakrák ill. a nemi úton terjedő megbetegedések prevenciója. Ezeket a témákat a tanárok általában a reproduktív szervek tárgyalása során említik: 1-2 tanóra az általános iskolában (8. osztály) és ugyanennyi a középiskola 11. osztályában. Az iskolai szex-edukáció ill. nemi úton terjedő megbetegedések prevenciója elsődlegesen a biológia-tanár preferenciáin és az iskolai védőnő elkötelezettségén múlik.

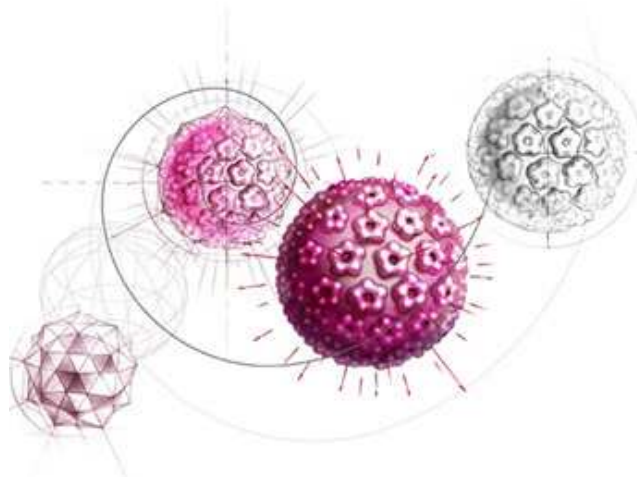
Miután a szervezett méhnyakszűrés Magyarországon egyelőre nem tekinthető megoldottnak, a szűrésen való részvétel többnyire alkalmoszerű, a HPV védőoltás pedig önkéntes, ezért különösen fontos, hogy a lakosság kellő információkkal rendelkezzen a HPV fertőzésekről, azok lehetséges következményeiről és megelőzésének lehetőségeiről. Általánosan elfogadott tény, hogy jelentősen megnöveli egy védőoltás elfogadását, ha az egyének kellőképpen tájékozottak annak kockázatairól és hasznairól [17]. Az alacsony szintű ismeretek jelentős akadályt gördíthetnek a HPV immunizációs program sikeressége elé is [18,19], míg jól-szervezett, célzott oktatási programokkal növelhető a vakcináció elfogadása [17-19]. Ugyanakkor a program elsődleges célcsoportja is kifejezte igényét további ismeretek iránt a nemi betegségeket érintő témákban (köztük a HPV vakcinációt is) [20]. Ezen túlmenően, a HPV fertőzéssel kapcsolatos ismeretek hiányának (prevalencia, terjedési módok, megelőzés stb.) közvetlen hatása lehet a serdülők egészség-magatartására, beleértve a szexuális magatartást, óvszerhasználatot, szűrésen való részvételt stb. Mindamellett, sajnós a szexuális egészségnevelés szerepe a méhnyakrák-prevencióban, bár a primer prevenció szerves része, sokszor rendkívül alábecsült és mellőzött [21].

CÉLKITŰZÉSEK

- 1. Kutatásaink első szakaszában egy országos szintű, populáció-alapú kérdőíves felmérés során választ kerestünk a következő kérdésekre:**
 - 1.1. Milyen ismeretekkel, attitűdökkel rendelkeznek különböző korú férfiak és nők a HPV fertőzésekkel, méhnyakrákkal, HPV védőoltással kapcsolatosan 3 évvel a méhnyakrák elleni vakcina hazai bevezetését követően?
 - 1.2. Milyen tényezők befolyásolják a HPV vakcináció széleskörű hazai elterjedését, és melyek a HPV fertőzések és méhnyakrákos megbetegedések primer és szekunder prevenciójának gátjai Magyarországon?

- 2. Ezt követően egy méhnyakrák prevenciót célzó oktatási programot szerveztünk és hatékonysági felmérést készítettünk a következő célokkal:**
 - 2.1. Hogyan változnak az intervenció hatására a serdülőkorúak méhnyakrák prevencióval kapcsolatos ismeretei, hiedelmei, attitűdjei és szexuális magatartása?
 - 2.2. Melyek az egészségnevelés és egészségfejlesztés jelen hiányosságai és jövőbeli feladatai a méhnyakrák prevencióban?

- 3. Egy további tanulmányban a HPV-fertőzések egyik legveszélyeztetettebb csoportját, a prostituáltakat vizsgáltuk és az alábbi kérdésekre kívántunk választ adni:**
 - 3.1. Milyen az alacsony és magas rizikójú HPV prevalencia ezen rizikócsoport anális, cervicalis és oropharyngealis mintáiban kontroll-csoporthoz képest?
 - 3.2. Van-e összefüggés a HPV prevalencia és a szexuális szokások, óvszerhasználat között?



ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

1. Populáció-alapú országos felmérés ismeretekről és attitűdökről

A felmérés alanyai

A HPV-fertőzéssel és HPV-oltással kapcsolatos kérdőíves felmérésünket 2009. január és május között végeztük 16 magyarországi településen, érintve a 7 nagy közigazgatási régió mindegyikét.

Vizsgálatunk kezdetén a következő négy célcsoportot határoztunk meg:

1. általános iskola 7-8. osztályos tanulói képviselték a korai serdülőkorúakat (12-14 év),
2. középiskolás tanulók az adoleszcent korcsoportot (15-18 év),
3. felsőfokon tanuló hallgatók a fiatal felnőttek csoportját (kb. 18-30 éves kor között) és
4. a vizsgálatban résztvevő serdülőkorúak szülei a középkorú felnőtteket.

Az egyes iskolatípusok (általános iskolák, középiskolák: gimnáziumok ill. szakközépiskolák, szakiskolák) és az iskolákon belül az osztályok megoszlása egyenletes volt. A felmérésbe bevont iskolák egyike sem szerepelt szervezett iskolai oltóprogramban. A felmérésben résztvevők száma 2554 fő (596 fő általános iskolás, 1173 fő középiskolás, 298 fő felsőfokon tanuló és 487 fő szülő) volt, nemek szerint: 40% férfi (1019 fő) és 60% nő (1535 fő). A válaszadói ráta a 90%-ot meghaladta. Az értékelésből 11 kérdőívet kizártunk, mert a nem és/vagy a kor nem volt jelölve rajtuk.

A kérdőíves módszer

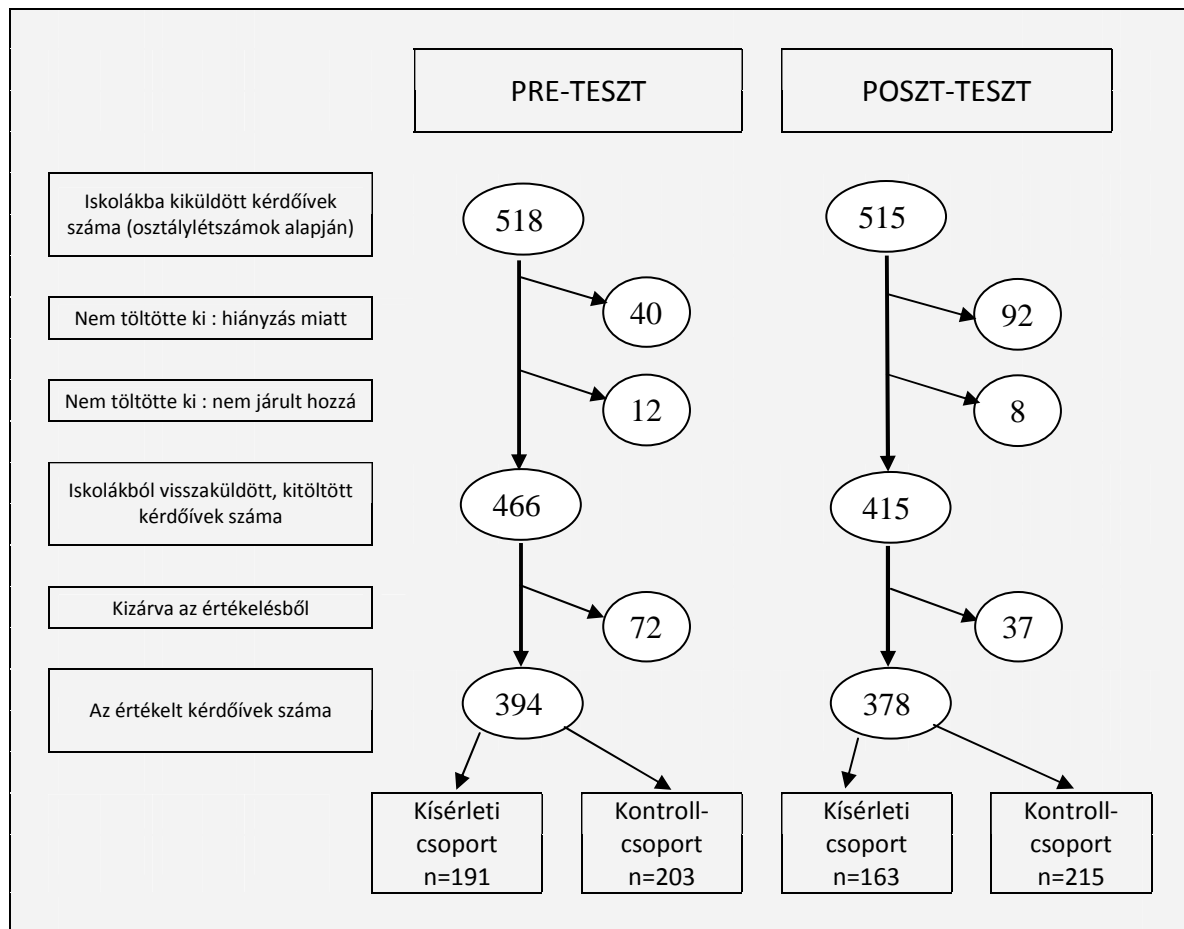
Két típusú kérdőív készült, egy az általános és középiskolások (31 kérdéssel) és egy a két felnőtt korcsoport számára (34 kérdéssel). A közös kiértékelést a kérdések tartalmi átfedése tette lehetővé. A kérdések a HPV-vel, méhnyakrákkal kapcsolatos ismeretekre (összefüggések, terjedési- ill. megelőzési módok), védőoltással kapcsolatos attitűdökre (jelentőség, anyagi megfontolások), valamint preferált információ forrásokra vonatkoztak, kiegészítve néhány alap demográfiai kérdéssel (nem, kor, lakóhely).

2. HPV-központú prevenciós intervenció hatékonysági vizsgálata

A felmérés alanyai, a kérdőíves módszer

Az oktatási intervenció célcsoportjai középiskolás serdülők voltak (átlagéletkoruk 16.2 év). 2010 szeptember és 2011 február között két baranyai szakközépiskolát vontunk be a felmérésbe, olyan iskolákat, amelyek profilban, teljesítményszintben és korösszetételben hasonlóak voltak. Az egyik iskola tanulói, mint 'kísérleti csoport' szerepeltek, ebben az iskolában történt az oktatás a két kérdőíves felmérés között, míg a másik iskola tanulói képezték a 'kontroll csoport'-ot, intervenció nélkül (1. táblázat).

1.táblázat A kutatás résztvevőinek szelekciója az intervenciós tanulmány során



Felmérésünkhöz anonim, önkitöltős kérdőívet alkalmaztunk, 47db, többségében zártvégű kérdéssel. A kérdések között szerepeltek demográfiára vonatkozó kérdések, többségük azonban a HPV fertőzésekkel és méhnyakrákkal kapcsolatos ismeretekre, a méhnyakszűréssel és HPV-védőoltással kapcsolatos hiedelmekre, attitűdökre kérdezett rá. A kérdések egy része a résztvevők múltbéli és jelenlegi szexuális magatartására vonatkozott.

Az intervenció módszerei

A méhnyakrák prevenciót célzó oktatások az első kérdőíves felmérések követően, 2010 októberében történtek a tanulók órarend szerinti biológia ill. osztályfőnöki tanóráinak keretein belül. Az egyes órák során a hallgatóság létszáma 25 és 33 fő között változott. Az intervencióban részesült hallgatók összlétszáma 191 fő volt. Az oktatási program részét képezte egy didaktikusan felépített Power Point slide-show prezentáció és demonstráció (Cuzco-eszköz, cytobrush). Az prezentáció a következő témákat érintette: vírusok életciklusa, HPV vírus, női szaporító rendszer különös tekintettel a méhnyak területére, a méhnyakszűrés folyamata, méhnyakrák rizikófaktorai és a méhnyakrák-prevenció módszerei. A interaktív prezentációt követően 5-10 perces idő maradt a felmerült kérdések megválaszolására. Végül minden tanuló az óra legfontosabb mondanivalóját tartalmazó hand-out-ot kapott. A tanulók ismereteinek, attitűdjeinek és szexuális magatartásának visszamérésére az oktatást követő 3 hónap elteltével került sor (kontroll csoport esetén az első felmérést követő 3.-4. hónapban).

3. Prostituáltak szűrésének módszerei

A vizsgálatok alanyai

2009. április és 2011. május között 34 női szex-munkás és 52 fő kontroll cervikális, anális és oropharyngeális HPV szűrését végeztük el Baranya és Tolna megyei Bőr -és Nemibeteg gondozók és ambuláns nőgyógyászati szakrendelések bevonásával. A vizsgálatokat a prostituáltak esetén a törvény által előírt, negyedévente kötelező STD szűrésük keretein belül folytattuk, míg a kontroll csoport tagjai tünetmentes nők, akik a rendszeres nőgyógyászati szűrővizsgálatra jelentkeztek. A vizsgálatban résztvevő prostituáltak átlagéletkora 28.38 év (SD:8.14), kontroll csoporté 27.65 év (SD:7.56).

Szexuális szokások felmérése kérdőíves módszerrel

A felmérésben résztvevők 27 kérdésből álló, anonim kérdőívet töltöttek ki; demográfiai, HPV és méhnyakrák-prevencióval kapcsolatos ismeretekre, attitűdökre, valamint szexuális szokásokra, óvszerhasználatra vonatkozó kérdésekkel.

Klinikai minták gyűjtése cervikális, oropharyngeális és anális területekről

A HPV analízishez a kliniai minták gyűjtése az alábbi módon történt. A citológiai mintavételre is alkalmas cytobrush segítségével elsőként portio uteri felszínéről valamint a cervikális nyakcsatornából vettünk mintát, majd hasonló módon az anus bemenet hámfelszínéről. Az oropharyngealis sejteket egy harmadik mintavételi kefével a garatívról nyertük. A mintákat Cytic PreserveCytR oldatba (ROCHE) helyeztük a cytobrush végrészével együtt, majd a minták 72 órán belül a GenoID laboratóriumába kerültek HPV DNS tipizálás céljából.

HPV DNS kimutatás

A HPV DNS kimutatása és a magas kockázatú HPV típusok genotipizálása a Full Spektrum HPV PCR amplifikációs és detektáló rendszer használatával, Jeney és kollégái által kidolgozott módszerrel történt a GenoID Kft. budapesti laboratóriumában [22].

4. Statisztikai analízis

A statisztikai adatok feldolgozására az SPSS 6.1.4. programot használtuk. Minden valószínűségi változón gyakorisági számításokat és leíró statisztikákat végeztünk. A problémák, kérdések megoldására Pearson χ^2 tesztjét választottuk, mert kategorikus változók (nem, korcsoport, lakóhely, információforrásoknak való kitettség valamint a HPV-vel kapcsolatos ismeretek, attitűdök) között akartunk összefüggést kimutatni. Minden szignifikancia-teszt kétoldalas volt, és az értékelésnél kitűzött döntési szintnek, az orvosi és biológiai problémák esetén használatos $\alpha=0,05$, azaz 5%-os értéket fogadtuk el.

EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

1. A HPV fertőzésekkel és méhnyakrákkal kapcsolatos tájékozottság, a HPV védőoltás iránti attitűdük: a prevenció gátjai

Kutatásaink első részében, egy átfogó, országos mintán végzett kérdőíves felmérésünk betekintést nyújt a különböző populációk (férfiak és nők, 4 korcsoportban) HPV fertőzéssel, méhnyakrákkal, valamint ezek megelőzésével kapcsolatos ismereteiről, attitűdjeiről 3 évvel a védőoltás magyarországi bevezetését követően. Hasonló jellegű és volumenű vizsgálat nem történt korábban sem hazánkban, sem a Kelet-közép európai régióban.

- Eredményeink alapján három fő akadályt azonosítottuk a méhnyakrákot megelőző védőoltás széleskörű hazai elterjedésének:
 1. Megfelelő ismeretek hiánya a HPV-fertőzésről, oltásról
 - a védőoltás által elsődlegesen érintett korcsoport, a serdülőkorúak többsége (65%) még nem hallott korábban a sem a HPV-ről, sem a HPV-oltásról (70%);
 - jelentős a bizonytalanság annak megítélésében, hogy a HPV-fertőzés nemi betegség-e, melyek fertőződés módjai és hogy véd-e az óvszer a HPV-fertőzéstől;
 - megerősítettük, hogy a közelmúlt HIV/AIDS kampányai háttérbe szorították más nemi úton terjedő megbetegedések edukációját, köztük a HPV-fertőzését is.
 2. Bizalmatlanság a hazai egészségügyi rendszerben, tudományos tényekben
 - a megkérdezettek jelentős része (20-25%) nem hiszi el, hogy a HPV méhnyakrákot okozhat és hogy a méhnyakrák védőoltással megelőzhető. 15% körüli azok aránya, akik egyáltalán nem hisznek a védőoltások hatékonyságában;
 - a felnőtt lakosság több mint fele (55%), nem bíz a hazai egészségügyi ellátórendszerben, sem a magyar orvosok szakmai felkészültségében (45%).
 3. Financiális akadályok: az oltás rendkívül magas ára
 - a HPV vakcina iránti pozitív hozzáállást tükrözi, hogy ha a védőoltás ingyenes lenne, a megkérdezettek többsége (76%) élne a lehetőséggel (serdülők 91%-a), azonban az, hogy az oltás térítésköteles, közel felére (44%) csökkenti az affinitást;
 - az oltás árát válaszadóink jelentősen a valós ár alá becsülték;
 - a felmérésbe bevontak több, mint 90%-a az oltás közel 100 ezer forintos árát aránytalanul magasnak tartja a hazai jövedelmek tükrében és
 - a felnőttek 80%-a úgy véli, hogy nem tudja kifizetni az oltást gyermeke számára.
- Feltártuk a védőoltással kapcsolatos ismeretek és attitűdük egyes szociodemográfiai meghatározóit, valamint az egészségügyi információknak való kitettség szerepét:
 - megerősítettük, hogy az idősebb életkor, a női nem és a nagyobb kitettség mélyebb ismeretekkel korrelál a nemi betegségek (beleértve a HPV) tekintetében;
 - továbbá igazoltuk, hogy az ismeretek több forrásból való szerzése erősíti a bizalmat és pozitívabb attitűdökkel korrelál a nemi úton terjedő megbetegedések megelőzése iránt.

- Azonosítottuk a résztvevők preferált információforrásait a nemi betegségekkel kapcsolatos ismeretekről (figyelembe véve a férfiak és nők, valamint az egyes korcsoportok eltérő elvárásait) abban a reményben, hogy eredményeink a későbbiekben hasznosak lehetnek egy edukációs intervenció tervezésekor.

Összegzésként elmondhatjuk, hogy 3 évvel a HPV elleni védőoltást hazai bevezetését követően az immunizációs program elterjedésének néhány akadállyal kell szembenéznie. Eredményeink jelzik, hogy a HPV-védőoltást kísérő médiakampány információi feltehetően nem jutottak el megfelelőképpen sem a serdülőkorú célcsoporthoz, sem a védőoltásról döntést hozó felnőtt korosztályhoz. A feltárt nehézségek (hiányos ismeretek, bizalmatlanság és az oltás ára) ellenére biztató, hogy általánosságban pozitív hozzáállást tapasztaltunk a HPV védőoltás iránt, és hogy a hazai populáció túlnyomó része, mind nők, mind férfiak minden korcsoportból szívesen gazdagodnának további ismeretekkel a nemi betegségekről és azok következményeiről, beleértve a HPV fertőzést, méhnyakrákot. Megfigyeléseink alátámasztják (a védőoltás hathatósabb anyagi támogatási rendszerének kidolgozásán túlmenően) a jól-szervezett, HPV-fókuszú oktatási programok szükségességét és jelentőségét a HPV-fertőzések okozta megbetegedések hatékony megelőzésében. A gyarapodó ismeretek erősítik a szűrések és védőoltások iránti attitűdöket, valamint a HPV-fertőzések kockázati tényezőinek megismerése felelősségteljesebb szexuális magatartásra ösztönözheti a serdülőket, ami a jövőben hozzájárulhat a jelenlegi, rendkívül rossz hazai méhnyakrák megbetegedési és halálozási adatok javításához.

2. HPV-központú prevenciós intervenció hatékonysága serdülőkorúak ismereteire, egészséggel kapcsolatos hiedelmeire, attitűdjeire és szexuális magatartására

A napjainkban már gyakorlatilag 100%-ban megelőzhető daganatos megbetegedés, a méhnyakrák riasztó hazai morbiditási és mortalitási adatai, valamint jelen disszertáció első fázisának elgondolkodtató eredményei (melyek súlyos hiányosságot tükröztek a hazai serdülőkorúak ismereteiben) vezettek minket a felismerésre, hogy a HPV-fertőzések következményeinek hatékony prevenciójához elsősorban alaposan átgondolt, jól tervezett, HPV-orientált oktatási programokra lenne szükség.

A kutatás második szakaszában egy, a méhnyakrák primer és szekunder prevencióját célzó iskolai oktatási intervenció tervezése, lebonyolítása és értékelése történt. A tanulmány célja az volt, hogy felmérje a serdülőkorúak ismereteiben, hiedelmeikben, attitűdjeiben, valamint szexuális magatartásában bekövetkező **változásokat** 3 hónappal a programot követően. Az eredményeket hasonló korösszetételű és profilú kontroll csoporttal vetettük össze.

- A vizsgálat kezdetén az előző kutatáshoz képest (országos felmérés, 2009) a HPV-fertőzéssel és a HPV-oltással kapcsolatos ismeretek jelentős mértékű növekedését detektáltuk. Ez a növekedés a 2010 utáni fokozott médiakampánynak tulajdonítható.
- A méhnyakrák-prevencióval kapcsolatos ismeretek jelentős gyarapodását, valamint a megelőzésben való bizalom/hit erősödését tapasztaltuk (pl szűrés és oltás) az intervenció eredményeként, amely megfigyelhető volt a 3 hónapos utánkövetési időszak után is:
 - csak az oktatott csoportban bővültek az ismeretek pl. a korai méhnyakrák tünetmentességét illetően (28%→48%, $p<0.05$);
 - hasonlóképpen, csak az oktatásban részesült csoport esetén tapasztaltunk megerősödött hitet pl. abban, hogy 'A HPV okozhat méhnyakrákot' (65%→81%, $p<0.05$), míg a kontroll-csoport esetén nem volt változás.
- Eredményeink alapján megállapíthatjuk, hogy hasonló jellegű, rövid (1-2 tanórányi) intervenciók bár hasznosak lehetnek az ismeretek gyarapításában, ugyanakkor az attitűdök megváltoztatása sokkal összetettebb feladat, a hitek, érzések és értékek komplex interakciójának eredményeként alakulnak, amelyeket nehéz befolyásolni.
- Kutatásunk során azonosítottuk a leggyakoribb tényezőket, amelyek visszatartják a lányokat a nőgyógyászati szűrésen való részvételtől:
 - a lányok fele 'csak akkor keresné fel nőgyógyászát, ha panasza lenne', és közel ugyanannyian 'túl intimnek' tartják a vizsgálatot. A 'fájdalomtól való félelem' is a vizsgálatról visszatartó ok lehet minden negyedik lány számára.
- Nem igazoltunk szignifikáns csökkenést a résztvevők kockázatvállaló szexuális magatartásában 3 hónappal az intervenciót követően. Eredményeink alátámasztják, hogy a magatartásbeli változások sokkal hosszabb idő alatt, folyamatos szexuális egészségnevelést követően válnak rutinná. Ugyanakkor a szexuális magatartásra vonatkozó kérdések értékes, naprakész adatokkal szolgálnak a magyar serdülőkorúak szexuális magatartásáról, egy olyan érzékeny témáról, ami általában kiesik a kutatások fókuszából.
- Eredményeink felhívják a figyelmet arra, hogy az átlagos magyar serdülőkorú fiatalok (vizsgált populáció átlagéletkora 16.2 év) rendkívül kockázatos szexuális életet élnek, ami a méhnyakrák egyik meghatározó kockázati tényezője:
 - a szexuálisan aktív serdülőkorúak 1/3-a (34%) 13-14 évesen bocsátkozott először szexuális kapcsolatba, és 2/3-uknak volt már kettő vagy annál több szexuális partnere;
 - jelentős részük (41%) részt vett már 'egyéjszakás kaland'-ban;
 - a tanulók közel felével (44%) előfordult már, hogy szexuális kapcsolatot létesítettek minden védekezés nélkül.

Eredményeink rávilágítanak arra, hogy a méhnyakrák következményeiről, és a megelőzés lehetőségeiről való megfelelő információk átadása mellett mennyire fontos a serdülőkorúak aggályainak és félemeinek megfelelő kezelése, téves hiedelmek eloszlatása, pozitív attitűdformálásuk a megelőzés iránt, valamint biztonságosabb, felelősségteljesebb szexuális magatartás elsajátítására ösztönözni őket (óvszerhasználat, felelős partnerválasztás stb.). A jövőbeni, hatékony oktatási programok tervezéséhez hosszabb időn át tartó, rendszeresen kontrollált tanulmányok lennének szükségesek, melyek a különböző oktatási intervenciók hosszútávú hatásait vizsgálják és eredményeiket integrálják a programokba. Az átfogó és fenntartható HPV -és méhnyakrák-prevenációs oktatást kora-serdülőkortól kezdődően be kellene építeni az iskolai egészségnevelésbe, hogy minél hatékonyabb legyen a kívánt cél elérésében, ami a HPV fertőzések terjedésének limitálása, és ezen keresztül a méhnyakrák kockázatának csökkentése.

3. Prostitúáltak HPV státuszának értékelése szexuális szokásaik függvényében: promiszkuitás és óvszerhasználat

Kutatásaink harmadik részében a HPV fertőzések prevalenciáját vizsgáltuk egy, a promiszkuis szexuális magatartása végett magas kockázatú csoport, a dél-dunántúli prostitúáltak cervikális, oropharyngeális és anális mintáiban. Elemeztük az összefüggéseket a szexuális szokásaik, óvszerhasználatuk valamint a totál, a magas-kockázatú (HR) és a többszörös HPV prevalenciájuk között. Eredményeiket kontroll csoporttal vetettük össze. Feltártuk a HPV és más nemi úton terjedő megbetegedésekkel kapcsolatos ismereteiket és attitűdjeiket is.

- Szignifikánsan magasabb HPV prevalenciát (különösen HR és többszörös HPV prevalenciát) detektáltunk a prostitúáltak cervikális és anális mintáiban a kontroll csoporthoz képest:
 - legalább egy szerv vizsgált esetén HPV DNS-t igazoltunk a prostitúáltak 82.4%-ában és az kontroll nők 46.2%-ában ($p < 0.05$);
 - cervikális minták esetén:
 - totál HPV: 65% vs. 35% ($p < 0.05$)
 - HR-HPV: 44% vs. 21% ($p < 0.05$)
 - anális minták esetén:
 - totál HPV: 50% vs. 15% ($p < 0.05$)
 - HR-HPV: 29% vs. 4% ($p < 0.05$)
- Eredményeink igazolják azon tanulmányokat, melyek összefüggést írtak le a promiszkuis szexuális magatartás és a HPV fertőzések megemelkedett kockázata között.
- Eredményeink megerősítik a promiszkuitás szerepét az oropharyngeális HPV fertőzések megemelkedett prevalenciája tekintetében, és támogatják azt a nézetet, mely szerint az óvszerhasználat nem ad teljes védeltséget a HPV-fertőzésektől:
 - az átlag női populáció többsége óvszerhasználat nélkül végez orális szexuális tevékenységet (71%) ugyanakkor tízből egy esetén mutattunk ki orális HPV-t

(11%), míg a szexmunkások többsége mindig (55%) vagy általában (33%) használ óvszert orális szexhez, mégis ¼-ük orális HPV-fertőzöttnek bizonyult (24%);

- következésképpen, a fokozott promizskuitásuk miatt az átlagpopulációhoz képest a prostituáltak magasabb kockázatnak vannak kitéve oropharyngeális HPV akvirálásának, és ezen keresztül a HPV-vel összefüggésbe hozható szájüregi rákok kialakulásának.
- Az óvszerhasználattal összefüggésben vizsgált anális HPV-prevalencia eredményeink alátámasztják, hogy az anális mucosa HPV fertőzöttsége nem függ össze az anális szexuális tevékenységgel:
 - szignifikánsan magasabb HPV előfordulást mutattunk ki anális mintákból mind a prostituáltak, mind a kontroll nők esetén azok körében, akik nem végeznek anális szexuális tevékenységet, mint akik végeznek (59% és 75% vs. 41% és 25%, rendre)
 - továbbá, gyakrabban detektáltunk HPV-t azon nők mintáiból, akik következetes óvszerhasználatról számoltak be anális szex során (78%).
- A prostituáltak kórtörténetében szignifikánsan magasabb a nemi szervi szemölcsök (71% vs, 27%, $p < 0.05$) és jelentősebb a más nemi úton terjedő megbetegések gyakorisága.
- A HPV-fertőzés és a HPV védőoltás ismerete a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan alacsonyabb a szex-munkások körében ($p < 0.05$). A prostituáltak részéről is pozitív attitűdöket tapasztaltunk a HPV oltás iránt, bár az oltás ára számukra is aggasztóan magas.

Összegzésként megállapíthatjuk, hogy jelen vizsgálat eredményei a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan magasabb HPV előfordulást igazoltak a vizsgált szex-munkás populáció körében, három különböző vizsgált lokalizáció esetén. Mivel ez a jelentős mértékben átfertőzött csoport veszélyt jelenthet az egész társadalomra azáltal, hogy a férfi klienseik (vektorként) továbbadhatják a fertőzést feleségüknek, ezért a prostituáltak a HPV és méhnyakrák prevenció programok egyik elsődleges célcsoportjai kell, hogy legyenek. Fontos lenne számukra fokozott STD ellátást biztosítani kiegészítve rendszeres nőgyógyászati szűréssel, kezelési tanácsadással, óvszer-ellátással, és a HPV fertőzés kockázatairól és következményekről, megelőzéséről való oktatással. A prostitúcióval együttjáró szexuális kockázatok csökkentése érdekében hatékony programok tervezése és megvalósítása közegészségügyi szempontból is kulcsfontosságú.

FELHASZNÁLT IRODALOM

- [1] Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;**102**:3–8.
- [2] Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;**338**:423–8.
- [3] Deák J, Cseh I, Szöllősi J, Pulay T, Kornya L, Bak M, et al. Human papillomavírus-fertőzés kimutatás nukleinsav hibridizációs módszerrel (multicentrikus tanulmány). *Orv Hetil* 1999;**140**(3):115–20.
- [4] Kornya L, Cseh I, Deak J, Bak M, Fulop V. The diagnostics and prevalence of genital human papillomavirus (HPV) infection in Hungary. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;**100**(2):231–6.
- [5] de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard, HU, zur Hausen, H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;**324**:17–27.
- [6] Munoz N, Castellsague X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;**24**(S3):1–10.
- [7] zur Hausen H. Viruses in human cancer. *Science* 1991;**254**:1167–73.
- [8] Clark MA, Hartley A, Geh JI. Cancer of the anal canal. *The Lancet Oncology* 2004;**5**:149–57.
- [10] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;**55**:74–108.
- [9] Gillison ML, Lowy DR. A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. *The Lancet* 2004;**363**(9420):1488–9.
- [11] WHO/ICO Information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Cancers in Hungary. Summary Report 2010. Available at: www.who.int/hpvcentre [Accessed 23 May, 2012].
- [12] Bosch FX, Muñoz N, de Sanjosé S, Guerrerro E, Ghaffari AM, Kaldor J, et al. Importance of human papillomavirus endemicity in the incidence of cervical cancer: an extension of the hypothesis on sexual behavior. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;**3**(5):375–9.
- [13] Burk RD, Ho GY, Beardsley L, Lempa M, Peters M, Bierman R. Sexual Behavior and Partner Characteristics Are the Predominant Risk Factors for Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women *J Inf Dis* 1996;**174**(4):679–89.
- [14] Boncz I, Sebestyén A, Dobrossy L, Kovacs A, Budai A, Székely T. A méhnyakszűrés részvételi mutatói Magyarországon. *Orv Hetil* 2007;**148**(46):2177–82.
- [15] Editorial: Who should be vaccinated against human papillomavirus? *The Lancet Infectious Diseases* 2006;**6**(1):1.
- [16] Robbins SCC, Bernard D, McCaffery K, Brotherton J, Garland S, Skinner SR. 'Is cancer contagious?': Australian adolescent girls and their parents: Making the most of limited information about HPV and HPV vaccination. *Vaccine* 2010;**28**:3398–408.
- [17] Davis K, Dickman ED, Ferris D, Dias JK. Human papillomavirus vaccine acceptability among parents of 10- to 15-year-old adolescents. *J Low Genit Tract Dis* 2004;**8**(3):188–94.

- [18] Pelucci C, Esposito S, Galeone C, Semino M, Sabatini C, Piccioli I, et al. Knowledge of human papillomavirus infection and its prevention among adolescents and parents in the greater Milan area, Northern Italy. *BMC Public Health* 2010;**10**:378–89.
- [19] Woodhall SC, Lehtinen M, Verho T, Huhtala H, Hokkanen M, Kosunen E. Anticipated Acceptance of HPV Vaccination at the Baseline of Implementation: A Survey of Parental and Adolescent Knowledge and Attitudes in Finland. *J Adol Health* 2007;**40(5)**:466–9.
- [20] Marek E, Dergez T, Rebek-Nagy G, Kricskovics A, Kovacs K, Bozsa S, et al. Adolescents' awareness of HPV infections and attitudes towards HPV vaccination 3 years following the introduction of the HPV vaccine in Hungary. *Vaccine* 2011;**29**:8591–8.
- [21] Shepherd J, Weston R, Peersman G, Napuli IZ. Interventions for encouraging sexual lifestyles and behaviours intended to prevent cervical cancer (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;**(2)**:CD001035.
- [22] Jeney C, Takács T, Sebe A, Schaff Z. Detection and typing of 46 genital human papillomaviruses by the L1F/L1R primer system based multiplex PCR and hybridization. *J Virol Methods* 2007;**140(1-2)**:32–42.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Ezúton szeretném kifejezni köszönetemet és hálámat...

- ...témavezetőimnek, Prof. Dr. Gőcze Péter és Prof. Dr. Kiss István Professzor Uraknak PhD munkán során nyújtott szakmai iránymutatásukért, javaslataikért és ötleteikért;
- ...doktori programvezetőim, Prof. Dr. Szabó István és Prof. Dr. Ember István Professzor Uraknak a lehetőségekért, hogy Intézeteikben dolgozhattam és szakmailag, emberileg fejlődhettem;
- ...Dr. Rébék-Nagy Gábor Docens Úrnak cikkeim angol lektorálásában nyújtott segítségéért;
- ...Timinek a sok statisztikai számolásért;
- ...Nórának és Antinak baráti támogatásukért;
- ... és különösen férjemnek és lányaimnak a türelmükért és szeretetükért.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

- 1. Marek E.,** Dergez T., Rebek-Nagy G., Kricskovics A., Kovacs K., Bozsa S., Kiss I., Ember I., Gocze P. Adolescents' awareness of HPV infections and attitudes towards HPV vaccination 3 years following the introduction of the HPV vaccine in Hungary.
Vaccine 2011;**29(47)**:8591-8. IF: 3.766
- 2. Marek E.,** Dergez T., Kricskovics A., Kovacs K., Rebek-Nagy G., Gocze K, Kiss I., Ember I., Gocze P. Difficulties in the prevention of cervical cancer: adults' attitudes towards HPV vaccination 3 years after introducing the vaccine in Hungary.
Vaccine 2011;**29(32)**:5122-9 IF: 3.766
- 3. Marek E.,** Dergez T., Bozsa Sz., Gocze K., Rebek-Nagy G., Kricskovics A., Kiss I., Ember I., Gocze P. Incomplete knowledge – unclarified roles in sex education: results of a national survey about human papillomavirus infections.
Eur J Cancer Care 2011;**20(6)**:759-68. IF: 1.171
- 4. Marek E.,** Gőcze P., Bózsza Sz., Molnár G., Stefanovits Á., Gőcze K.: A HPV fertőzéssel és méhnyakrákkal kapcsolatos ismeretek pécsi iskolások és szülők körében.
Magyar Epidemiológia 2010;**7(1)**:35-42. IF: ---
- 5. Marek E.,** Dergez T., Rebek-Nagy G., Szilárd I., Kiss I., Ember I., Gocze P., D’Cruz G. Effect of an educational intervention on Hungarian adolescents’ awareness, beliefs and attitudes on the prevention of cervical cancer
Vaccine 2012;**30(48)**:6824-32 IF: 3.766
- 6. Marek E.,** Dergez T., Szilárd I., Kiss I., Gőcze P. Méhnyakrák-prevenció az iskolában: egy rövid oktatási program hatékonysága a serdülőkorúak ismereteire, attitűdjeire és szexuális magatartására.
Egészségfejlesztés (közlés alatt) IF: ---

Kumulatív IF: 12.469

Független idézetek száma: 10

Előadások

- 1. E. Marek,** P. Gőcze, Sz. Bózsza, G. Molnár, Á. Stefanovits, M. Benczik, R. Koiss, K. Gőcze: Survey of knowledge about the HPV infection and cervical cancer among students and parents in Hungary. Bridges in Life Sciences US –CEE Regional Networking Meeting IV, 4, April, 2009, Debrecen, Hungary
- 2. E. Marek,** Sz. Bózsza, G. Molnár, Á. Stefanovits, K. Gőcze, M. Benczik, P. Gőcze. Knowledge about HPV infection and attitudes toward HPV vaccination in Hungary. Symposium for Graduate Students in Biology, 12-13, Nov, 2009, Pécs, Hungary

3. **E. Marek**, A. Cseh, K. Gőcze, M. Benczik, D. Várszegi, P. Gőcze, Sz. Bózsá. Prostitutes' cervical, pharyngeal and anal HPV status and attitudes toward HPV vaccination. Symposium for Graduate Students in Biology, 12-13, Nov, 2009, Pécs, Hungary
4. Bózsá Sz., Cseh A., Gőcze K., Gőcze P., Benczik M., Bódis J., **Marek E.** Cervicalis, pharyngealis és anális HPV status felmérése a prostituáltak STD szűrése során. Fiatal Nőorvosok V. Kongresszusa, Balatonfüred, 2009. nov. 12-14.
5. Bózsá Sz., **Marek E.**, Cseh A., Gőcze K., Várszegi D., Benczik M., Gőcze P.: Humán Papillomavírus fertőzés gyakorisága a prostituáltak cervicalis, pharyngealis és anális mintáiban a Dél-Dunántúlon. A MNT XXIX. Nagygyűlése, Debrecen, 2010. május 20-22.
6. Cseh A., Bózsá Sz., Benczik M., Várszegi D., Gőcze K., Gőcze P., **Marek E.** Dél-dunántúli prostituáltak HPV statusa és HPV oltás iránti affinitása. Magyar Szexuális Medicina Társaság I. Tudományos ülése – Továbbképző Tanfolyam, Budapest, 2010. május 13-15.
7. **Marek E.**, Gőcze P., Molnár G., Stefanovits Á., Benczik M., Koiss R., Gőcze K, Bózsá Sz.: HPV-fertőzésekkel kapcsolatos ismeretek felmérése különböző hazai populációkban. MSZMT I. Tudományos ülése -Továbbképző Tanfolyam, Budapest, 2010. május 13-15.
8. **Marek E.**, Cseh A., Gőcze K., Várszegi D., Benczik M., Gőcze P., Bózsá Sz.: Female Sex Workers' HPV status and affinity toward HPV vaccination in Southern Hungary. 3rd Conference of Migrant and Ethnic Minority Health in Europe, 27-29, May, 2010, Pécs, Hungary
9. **E. Marek**, T. Dergez, K. Gőcze, A. Kricskovics, Sz. Bózsá, K. Kovács, I. Kiss, I. Ember, P. Gőcze: Difficulties in the primary prevention of cervical carcinoma in Hungary. International Conference of Preventive Medicine and Public Health, 19-20, Nov, 2010, Pécs, Hungary
10. **E Marek**, T Dergez, G Rebek-Nagy, I Szilard, Z Katz, I Kiss I Ember, P Gocze: Evaluation of the impact of a brief, HPV-focused educational intervention on Hungarian adolescents' knowledge, beliefs, attitudes and sexual behaviour. 5th European Public Health Conference, 8–10, Nov, 2012, Portomaso, St. Julian's, Malta
Idézhető absztrakt: *Eur J Public Health* 2012;**22(Suppl 2):67** IF:2.728

Poszter bemutatások

1. **Marek E.**, Gőcze P., Bózsá Sz., Molnár G, Stefanovits Á., Gőcze K.: Ismeretek a Human Papilloma Vírus (HPV) fertőzések következményeiről és a megelőzés lehetőségeiről általános-, középiskolás, egyetemista és szülői populációkban Pécsen. A Magyar Család- és Nővédelmi Tudományos Társaság XXXIII. Kongresszusa, Gyula, 2008. november 13-15.
A kongresszus legjobb posztere, 1. díj
2. **E. Marek**, P. Gőcze, Sz. Bózsá, G. Molnár, Á. Stefanovits, R. Koiss, M. Benczik, K. Gőcze. Survey of knowledge about HPV infection in Hungary. 25th International Papillomavirus Conference, May, 8-14, 2009, Malmö, Sweden

3. **Marek E.**, Bózsa Sz., Cseh A., Benczik M., Várszegi D., Gőcze K., Gőcze P. Prostituáltak cervicalis, pharyngealis és analis HPV státusának elemzése. Magyar STD Társaság XIV. Nagygyűlése – 3. Venerológiai Továbbképző Tanfolyam. Budapest, 2009. nov. 26-28.
4. **Marek E.**, Gőcze P., Bózsa Sz., Molnár G., Stefanovits Á., Benczik M., Koiss R., Gőcze K. Hazai felmérés a HPV-fertőzésekkel kapcsolatos ismeretekről. Magyar STD Társaság XIV. Nagygyűlése – 3. Venerológiai Továbbképző Tanfolyam. Budapest, 2009. nov. 26-28.
5. **Marek E.**, Gőcze K., Cseh A., Bózsa Sz., Várszegi D., Benczik M., Gőcze P. Evaluation of cervical, pharyngeal and anal HPV status of prostitutes. EUROGIN 2010 Conference, CERVICAL CANCER PREVENTION: 20 YEARS OF PROGRESS AND A PATH TO THE FUTURE, 17-20, February, 2010, Monte-Carlo, Monaco
6. **Marek E.**, Cseh A., Gőcze K., Várszegi D., Benczik M., Gőcze P., Bózsa Sz. Evaluation of cervical, pharyngeal and anal HPV status of Female Sex-Workers in Hungary. RECOOP HST Bridges in Life Sciences Annual Scientific Meeting V. 9-11, April, 2010, Lviv, Ukraine
Abstract: *Biopolymers and cell* 2010;26.(N2suppl):102.
7. **Marek E.**, Bózsa Sz., Molnár G., Stefanovits Á., Benczik M., Koiss R., Gőcze K., Gőcze P. Ismeretek a Human Papillomavírus fertőzésről Magyarországon. Magyar Nőorvos Társaság XXIX. Nagygyűlése, Debrecen, 2010. május 20-22.
8. **Marek E.**, Bózsa Sz., Molnár G., Stefanovits Á., Benczik M., Koiss R., Gőcze K., Gőcze P.: A HPV fertőzések és a méhnyakrák megelőzésével kapcsolatos ismeretek Magyarországon 3 évvel a védőoltás bevezetését követően. MNT Dél-nyugat Dunántúli Szekciójának XII. Kongresszusa, Siófok, 2010. szeptember 10-11.
9. **E. Marek**, T. Dergez, K. Gőcze, Sz. Bózsa, K. Kovacs, P. Gőcze. Nationwide survey of adolescents' attitudes towards HPV vaccination in Hungary. 4th Vaccine and ISV Annual Global Congress, 3-5, October, 2010, Vienna, Austria
10. **Marek E.**, Bózsa Sz., Cseh A., Gőcze K., Benczik M., Várszegi D., Gőcze P.: Csökkenti-e az óvszerhasználat a HPV fertőzés gyakoriságát? MCSNTT XXXIV. Kongresszusa, Pécs, 2010. november 19-20. **A kongresszus legjobb posztere, 1.díj**
11. **Marek E.**, Cseh A., Bózsa Sz., Gőcze K., Benczik M., Várszegi D., Gőcze P.: Does condom usage decrease the prevalence of HPV infections? International Conference of Preventive Medicine and Public Health, 19-20, Nov, 2010, Pécs, Hungary
12. **Marek E.**, Bózsa Sz., Cseh A., Stefanovits Á., Gőcze K., Benczik M., Világi Sz. Panka T., Várszegi D., Gőcze P. Promiszkuitás és óvszerhasználat hatása a HPV-fertőzés gyakoriságára. MNT CPS XIX. Tudományos Ülése, Hajdúszoboszló, 2011. március 25-26.
13. **E. Marek**, T. Dergez, A. Kricskovics, G. Rebek-Nagy, Sz. Bózsa, K. Kovacs, K. Gőcze, I. Kiss, P. Gőcze. Major obstacles in the prevention of cervical cancer in Hungary. The 27th International Papillomavirus Conference 17-22, September, 2011, Berlin, Germany