

Aus der Klinik für Gynäkologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Genotype-specific clinical relevance of single and multiple high-risk human  
papillomavirus infections in women infected with human immunodeficiency  
virus

Klinische Relevanz Genotyp-spezifischer mono- und multipler Infektionen  
mit Humanen Papillomviren bei Humanes Immundefizienzvirus-infizierten  
Frauen

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alexandra Wagner

Datum der Promotion: 23.03.2024



## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	iii
Abbildungsverzeichnis .....	iv
Abkürzungsverzeichnis .....	v
Zusammenfassung .....	1
Abstract.....	3
1 Einleitung.....	5
<b>1.1 Humane Papillomviren als Ursache des Zervixkarzinoms .....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Regionale Unterschiede und die Bedeutung des Humanen Immundefizienz- Virus (HIV).....</b>	<b>5</b>
<b>1.3 Zervixkarzinomprävention.....</b>	<b>7</b>
<b>1.4 Zervixkarzinomprävention bei Frauen mit HIV Infektion .....</b>	<b>8</b>
<b>1.5 Fragestellung .....</b>	<b>9</b>
2 Methodik .....	10
<b>2.1 Patientinnenrekrutierung.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2 Klinisches Screening .....</b>	<b>10</b>
<b>2.3 HPV Testverfahren .....</b>	<b>11</b>
<b>2.4 Statistische Evaluation .....</b>	<b>12</b>
3. Ergebnisse.....	14
<b>3.1 Patientinnencharakteristika.....</b>	<b>14</b>
<b>3.2 Ergebnisse des Zervixkarzinomscreenings.....</b>	<b>15</b>
<b>3.3 Immunstatus als Risikofaktor für HPV-assoziierte prämaligene und maligne Läsionen.....</b>	<b>18</b>
<b>3.4 Risikofaktoren für HPV-assoziierte prämaligene und maligne Läsionen ..</b>	<b>20</b>
<b>3.5 Stellenwert der Herkunft im Zervixkarzinomscreening .....</b>	<b>21</b>
<b>3.6 Logistische Regression zur definition relevanter Risikofaktoren .....</b>	<b>22</b>
<b>3.7 Testgüte der angewandten HPV-Nachweisverfahren .....</b>	<b>23</b>

---

4. Diskussion .....	24
<b>4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....</b>	<b>24</b>
<b>4.2 Interpretation der Ergebnisse und Einbettung in den bisherigen Forschungsstand .....</b>	<b>24</b>
<b>4.3 Stärken und Schwächen der Studie .....</b>	<b>31</b>
<b>4.4 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung.....</b>	<b>32</b>
5. Schlussfolgerungen .....	36
Literaturverzeichnis.....	37
Eidesstattliche Versicherung.....	46
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	47
Auszug aus der Journal Summary List .....	48
Druckexemplar(e) der Publikation(en) .....	50
Lebenslauf .....	58
Komplette Publikationsliste .....	61
<b>Originalarbeiten.....</b>	<b>61</b>
<b>Buchbeiträge .....</b>	<b>61</b>
<b>Abstracts und Kongressbeiträge.....</b>	<b>61</b>
Danksagung.....	63

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patientinnencharakteristika, HIV Immunstatus und Therapieregime, Risikofaktoren und protektive Faktoren bezüglich Zervixkarzinom (Aus Wagner et al, International Journal of Gynecological Cancer, 2022, [42]).	14
Tabelle 2: Untersuchungsergebnisse des systematischen Zervixkarzinomscreenings (Aus Wagner et al, International Journal of Gynecological Cancer, 2022, [42])	16
Tabelle 3: Logistische Regressionsanalyse zur Ermittlung der Risikofaktoren für zytologische Auffälligkeiten (Aus Wagner et al., International Journal of Gynecological Cancer, 2022 [42]).	22

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zervixkarzinomfälle und ihre Zurechenbarkeit zu HIV-Infektionen (2018) ..	6
Abbildung 2: Interne HPV Gruppierung nach Risikostratifizierung (eigene Darstellung). .....	12
Abbildung 3: Rekrutierungsprozess und Ergebnisse des Zervixkarzinomscreenings bei 84 Patientinnen mit HIV-Infektion (Modifiziert nach Wagner et al., International Journal of Gynecological Cancer, 2022 [42]).....	17
Abbildung 4: Verteilung relevanter HPV-Typen anhand zytologischer Befunde (modifiziert nach Wagner et al, International Journal of Gynecological Cancer, 2022 [42]).....	18
Abbildung 5: ROC Kurve - HI-Viruslast für zytologische Auffälligkeiten (eigene Darstellung).....	19
Abbildung 6: ROC Kurve - CD4+ Zellzahl für zytologische Auffälligkeiten (eigene Darstellung).....	19
Abbildung 7: ROC Kurve - CD4+ Ratio für zytologische Auffälligkeiten (eigene Darstellung).....	20
Abbildung 8: Altersverteilung anhand zytologischer Befunde (eigene Darstellung) .....	21
Abbildung 9: Geburtenzahl nach Ethnizität (eigene Darstellung) .....	22

## Abkürzungsverzeichnis

AIDS	.....	<i>Aquired immunodeficiency syndrome, erworbenes Immundefizienzsyndrom</i>
ART	.....	<i>antiretroviral therapy, Antiretrovirale Therapie</i>
AUC	.....	<i>Area under the curve, Fläche unter der Kurve</i>
CD4	.....	<i>Cluster of differentiation 4, T-Helferzellen</i>
GP	.....	<i>General Primer</i>
HHR	.....	<i>High-high risk, Hoch-hochrisiko</i>
HIV	.....	<i>Humanes Immundefizienz-Virus</i>
HPV	.....	<i>Humane Papillomviren</i>
HR	.....	<i>Hochrisiko</i>
HSIL	.....	<i>High-grade squamous intraepithelial lesion, Hochgradige squamöse intraepitheliale Läsion</i>
ICC	.....	<i>Invasive cervical cancer, Invasives Zervixkarzinom</i>
IHR	.....	<i>Intermediär-Hochrisiko</i>
INI	.....	<i>Integrase Inhibitoren</i>
LMIC	.....	<i>Low-or medium-income countries, Länder mit geringem oder mäßigem Einkommen</i>
mRNA	.....	<i>messenger ribonucleic acid</i>
NNRTI	.....	<i>Nicht-nukleosidische reverse transkriptase Inhibitoren</i>
NPV	.....	<i>Negative predictive Value, Negativer Vorhersagewert</i>
NRTI	.....	<i>Nukleosidische reverse Transkriptase Inhibitoren</i>
OR	.....	<i>Odd's Ratio</i>
PCR	.....	<i>Polymerase chain reaction, Polymerase Kettenreaktion</i>
PI	.....	<i>Proteaseinhibitoren</i>
PPV	.....	<i>Positive predictive value, positiver Vorhersagewert</i>
Quantigene(MPH)	.....	<i>QuantiGene-Molecular Profiling Histology</i>
ROC	.....	<i>receiver operating characteristic, Operationscharakteristik eines Beobachters</i>
vs	.....	<i>versus</i>
WHO	.....	<i>World health organization, Weltgesundheitsorganisation</i>
WLWH	.....	<i>Women living with HIV, Frauen die mit HIV-Infektion leben</i>

## Zusammenfassung

### Hintergrund

Frauen mit HIV-Infektion (WLWH) haben ein erhöhtes Risiko für persistente Infektionen mit humanen Papillomviren (HPV) und die Entwicklung von invasiven Zervixkarzinomen (ICC). Daten zum ICC-Screening bei WLWH stammen vor allem aus strukturschwachen Ländern (LMIC) mit deutlich höherer HPV- und ICC-Prävalenz als in Deutschland. Es ist von lokalen Unterschieden der Aussagekraft des Testergebnisses beim HPV-basierten Screening auszugehen. Zum ICC-Risikoprofil von WLWH in Deutschland gibt es kaum Daten. Das Ziel unserer Studie ist es, die Genotyp-spezifische HPV-Prävalenz und das Risikoprofil für ICC sowie die Testgüte unseres HPV-Nachweises für zytologische Auffälligkeiten bei WLWH in Deutschland zu beschreiben.

### Methoden

Patientinnen mit HIV-Infektion, die die Ambulanz für Infektionskrankheiten der Abteilung für Geburtsmedizin, Charité Universitätsmedizin Berlin zwischen Oktober 2017 und September 2020 besuchten, wurden eingeschlossen. Es wurden anamnestische, demographische und klinische Daten erhoben, eine Kolposkopie durchgeführt und Abstrichproben für Zytologie und HPV-Genotypisierung abgenommen. Bei klinischer Indikation wurden histologische Proben entnommen. Daten wurden mittels SPSS (Version 26.0, 2019) analysiert. Ein zweiseitiger p-Wert  $\leq 0.05$  wurde als statistisch signifikant gewertet.

### Ergebnisse

Nach dem Einschluss von 84 Patientinnen erfolgte eine Zwischen-Analyse. Diese ist die Basis dieser Dissertation. Das mediane Alter lag bei 41 Jahren (17-62). 50% der WLWH waren aus sub-Sahara Afrika, 38,1% aus Westeuropa. 95,2% waren unter antiretroviraler Therapie (ART), 95,2% hatten bereits im Vorfeld ein ICC-Screening. 84,5% hatten eine HI-Viruslast unter der Nachweisgrenze. 31% waren Raucherinnen, 2 Patientinnen waren immunisiert gegen HPV. Positivität für mindestens einen der 7 karzinogensten Hochhochrisiko (HHR)-HPV war signifikant mit zytologischen Auffälligkeiten assoziiert ( $p < 0.001$ ). Führende Risikofaktoren für zytologische Auffälligkeiten waren Positivität für HPV16 (OR 8,559; 95%CI 2,15-34,13,  $p = 0.002$ ), Alter  $< 35$  Jahre (OR 4,96; 95%CI 1,23-

19,61,  $p=0.033$ ) und Tabakkonsum (OR 3,944; 95%CI 0,98-15, 88,  $p=0.053$ ). Die Sensitivität der HR-HPV Positivität für zytologische Auffälligkeiten lag bei 78,6%, die Spezifität bei 62,9%, vs. 73,3% bei HHR-HPV.

### **Fazit**

WLWH in unserer untersuchten Kohorte waren in gutem Immunstatus und adhärent zu ART. Die Inanspruchnahme des ICC-Screenings war hoch, aber nur wenige Patientinnen waren gegen HPV immunisiert. Tabakrauchen war ein relevanter und vermeidbarer Risikofaktor. Aufgrund der Koinzidenz von HHR-HPV und HPV16 mit auffälliger Zytologie halten wir einen Fokus auf die Detektion von HHR-HPV Subtypen beim ICC-Screening von WLWH für sinnvoll. Rauchen sollte im Screening adressiert werden, ebenso die HPV-Immunisierung. Ein früher HPV-basierter Screeningbeginn kann sinnvoll sein, ist aber wegen der hohen Grundprävalenz problematisch.

## Abstract

### Objective

WLWH have an increased risk for persistent HPV infections and invasive cervical cancer (ICC). Data on ICC screening in WLWH are mainly from low- or medium-income countries. Differences in health care cause a significantly higher prevalence of HPV infections, HSIL and ICC in WLWH compared to high-income countries, and therefore test performances may differ locally. The goal of our study is the characterization of genotype-specific HPV prevalence and the risk profile for ICC in WLWH in Germany. Furthermore, we describe the test performance of our HPV detection method for cytological abnormalities in WLWH in Germany.

### Methods

Patients with HIV-infection that presented in the outpatient clinic for infectious diseases at the Department for Obstetrics, Charité-Universitätsmedizin Berlin between October 2017 and September 2020 were included. Anamnestic, demographic and clinical data were assessed via questionnaire. Swabs for cervical cytology and HR-HPV genotyping and colposcopy were performed in all patients. If clinically indicated, histological sampling was performed. HIV data were provided from patient's practitioners. Data were analyzed by SPSS software (version 26, 2019). A two-tailed p-value  $\leq 0.05$  was considered statistically significant.

### Results

We performed an interim analysis after the inclusion of 84 patients. The interim analysis is the basis of this dissertation. Median age was 41 years (17-62). 50% of WLWH were from sub-Saharan Africa, 38.1% from western Europe. 95.2% were under ART, and 95.2% pre-screened for ICC. 84.5% had an undetectable HI viral load. 31% were smokers. 2 patients had received an HPV vaccination. Positivity for at least one of the 7 most carcinogenic High-high risk (HHR)-HPV types (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) was significantly associated with cervical dysplasia ( $p < 0.001$ ). The leading risk factors for abnormal cytology were positivity for HPV16 (OR 8.559, 95% CI 2.15-34.13,  $p = 0.002$ ), age  $< 35$  years (OR 4.96, 95% CI 1.23-19.61,  $p = 0.033$ ) and tobacco consumption (OR 3.944, 95% CI 0.98-15.88,  $p = 0.053$ ). Sensitivity of HR-HPV positivity for cytological abnormalities was 78.6%, and specificity 62.9%, vs. 73.3% with restriction to HHR-HPV.

**Conclusion**

WLWH in our cohort were in good immune status and adherent to ART. ICC screening uptake was high, but only two patients were vaccinated against HPV. Tobacco consumption is a relevant and avoidable risk factor. Due to the coincidence of HHR-HPV and HPV16 with abnormal cytology, we believe that screening programs for WLWH should focus on HHR-HPV, especially HPV16, detection. Smoking should be addressed in prevention, just as HPV vaccination. WLWH may profit from early initiation of HPV-based screening – however, early HPV-based screening is problematic regarding the high HPV prevalence in WLWH.

# 1 Einleitung

## 1.1 Humane Papillomviren als Ursache des Zervixkarzinoms

HPV ist eine der häufigsten viralen Infektionen des Genitals und wird vorwiegend durch sexuelle Kontakte übertragen. Beinahe alle Menschen kommen im Laufe ihres Lebens mit den Viren in Kontakt, und über 90% der Infektionen heilen komplikationslos innerhalb von 24 Monaten aus [1-4]. Die konkreten Ursachen für ein Persistieren von HPV-Infektionen sind nicht vollständig geklärt, allerdings scheint es einige Risikofaktoren, inklusive eines beeinträchtigten Immunsystems, zu geben [5]. Persistierende Infektionen mit Hochrisiko (HR)-HPV Subtypen (HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59) können zu präinvasiven Läsionen und Tumorerkrankungen führen, insbesondere im Anogenitalbereich [6]. HPV ist die führende Ursache für die Entwicklung von Zervixkarzinomen. Die weltweit häufigsten onkogenen HR-HPV Genotypen 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 und 58 [7] sind für 90% aller Zervixkarzinome verantwortlich, insbesondere HPV16 und 18 [8-10]. Das Zervixkarzinom ist trotz einsetzbarer effektiver primärer und sekundärer Präventionsmaßnahmen weltweit die vierthäufigste Krebserkrankung bei Frauen, mit ca. 600.000 Neudiagnosen und über 300.000 Todesfällen 2020 [11].

## 1.2 Regionale Unterschiede und die Bedeutung des Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)

Über 90% der Diagnosen und Todesfälle, die dem Zervixkarzinom zuzuschreiben sind, sind 2020 in strukturschwachen Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen aufgetreten [12]. Die geographischen Unterschiede in der Krankheitslast beim Zervixkarzinom sind groß, und reflektieren die Verfügbarkeit und Qualität der Vorsorge, und die Prävalenz von Risikofaktoren. Während die Inzidenz der Erkrankung in den meisten Ländern mit hohem Einkommen aufgrund strukturierter Präventionsmethoden zuletzt um bis zu 80% abgenommen hat, bleibt sie unverändert in ein einigen osteuropäischen und asiatischen Ländern, und steigt sogar in sub-Sahara Afrika [11, 13, 14].

Diese Verteilung wird neben der unterschiedlichen Verfügbarkeit und Qualität des Screenings und der adäquaten Therapie insbesondere der sich überlappenden hohen Prävalenz von HIV-Infektionen in den stark betroffenen Gebieten zugesprochen. Frauen mit HIV-Infektion haben aufgrund ihrer eingeschränkten Immunität ein erhöhte Inzidenz und

Prävalenz [15] sowie häufiger persistierende [16] HR-HPV-Infektionen und haben im Vergleich zu Frauen ohne HIV-Infektion ein 6-fach erhöhtes Risiko, an einem Zervixkarzinom zu erkranken [14]. Das Zervixkarzinom ist die am häufigsten diagnostizierte Tumorerkrankung bei Frauen mit HIV-Infektion, und gilt seit 1993 als AIDS-definierende Erkrankung [17, 18]. Ca. 5% der Zervixkarzinome weltweit treten in Assoziation mit HIV auf, insbesondere die Fälle, die bei jungen Frauen auftreten [12, 14].

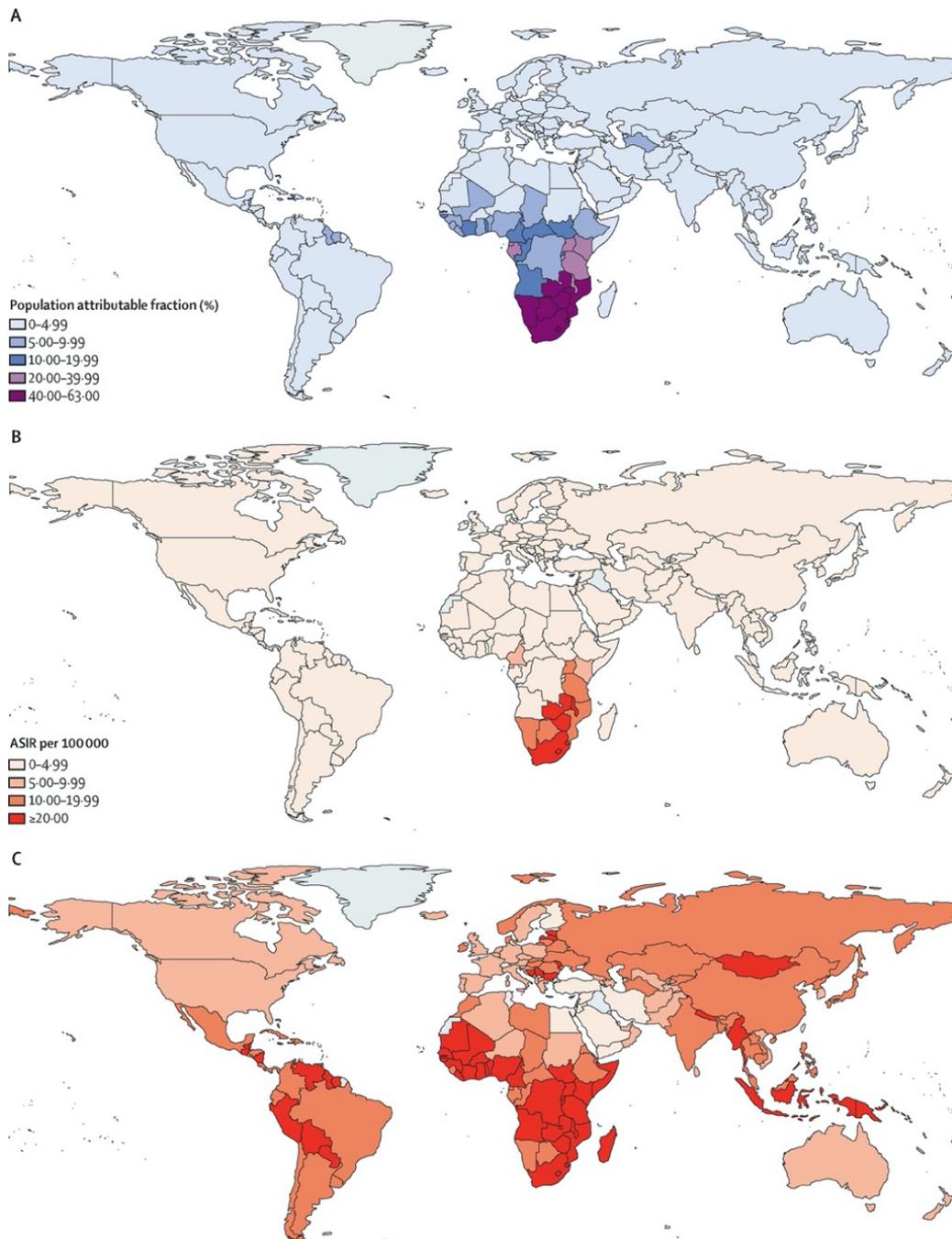


Abbildung 1: Zervixkarzinomfälle und ihre Zurechenbarkeit zu HIV-Infektionen (2018)

- (A) *Der Bevölkerung zuzurechnender Anteil von Frauen mit Zervixkarzinom, die mit HIV leben (2018).*
- (B) *Altersstandardisierte Inzidenzraten des Zervixkarzinoms, die HIV-Infektionen zuzuschreiben sind (pro 100 000, 2018).*
- (C) *Altersstandardisierte Inzidenzraten des Zervixkarzinoms, die nicht HIV-Infektionen zuzuschreiben sind (pro 100 000, 2018)*
- („Open access“ Veröffentlichung ohne Einschränkung der Reproduktion des Inhaltes und ohne Notwendigkeit der Einholung einer Genehmigung der Autor\*innen oder des Verlages, [14]).*

Der Immunstatus spielt eine große Rolle im Verlauf von HPV-Infektionen. Bei Frauen mit HIV-Infektion sind eine niedrige absolute CD4+ Zellzahl und ein niedriger CD4+ Nadir mit einer hohen Prävalenz und Persistenz von HR-HPV-Infektionen, und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von hochgradigen intraepithelialen Neoplasien und Zervixkarzinomen assoziiert [19, 20]. Auch antiretrovirale Therapien (ART) haben eine große Bedeutung für HPV-assoziierte Läsionen bei Frauen mit HIV-Infektion. Die Prävalenz von HPV-Infektionen, höhergradigen intraepithelialen Neoplasien und Zervixkarzinomen ist geringer bei Frauen mit HIV-Infektion unter langandauernderer ART ( $\geq 2$  Jahre) die therapieadhärent sind, im Vergleich mit Frauen ohne ART. Insbesondere ein früher Beginn der antiretroviralen Therapie im HIV-Krankheitsverlauf, um einen tiefen CD4+ Nadir zu vermeiden, scheint sich positiv auf HPV-Infektionen und assoziierte Läsionen auszuwirken [21]. HPV16 wird durch den Immunstatus (gemessen an der CD4+ Zellzahl) kaum beeinflusst [22-24]. Im Gegensatz zu immunkompetenten Patientinnen ist HPV16 bei WLWH unterrepräsentiert und andere Genotypen dominieren [19]. Das Transformationspotenzial von HPV16 ist allerdings vergleichbar zu immunkompetenten Patientinnen: Die HPV16 Prävalenz steigt im Krankheitsverlauf über Dysplasie zum Karzinom stetig an, und HPV16 bleibt der häufigste Genotyp bei hochgradigen intraepithelialen Neoplasien und Zervixkarzinomen [25, 26].

### **1.3 Zervixkarzinomprävention**

In ressourcenstarken Ländern sind strukturierte Programme zur primären und sekundären Zervixkarzinomprävention verfügbar. Junge Menschen können mittels Impfung gegen bis zu neun HPV Genotypen (6,11,16,18,31,33,45,52 und 58) immunisiert werden [27]. Zudem gibt es ein regelmäßiges Vorsorgescreening, bei dem Krebsvorstufen erkannt

werden können, und der Zugang zu Therapien ist niederschwellig. Die spezifischen Zervixkarzinomscreening Empfehlungen unterscheiden sich regional. Etablierte Methoden sind die Zytologie, die Detektion von HR-HPV, die Kolposkopie und die Histologie als Goldstandard. Als primäre Screeningmethode wird sich mittlerweile die molekulare Detektion von Hochrisiko-HPV Subtypen von der Weltgesundheitsorganisation empfohlen [28]. Es gibt verschiedene empfohlene HR-HPV Detektionsmethoden, wie den DNA-Nachweis und mRNA-Bestimmungsmethoden. HPV-basierte Screeningmethoden sind hochsensitiv für die Detektion von hochgradigen squamösen intraepithelialen Präneoplasien und Zervixkarzinomen. Allerdings ist die Spezifität HPV-basierter Screeningmethoden für aufgrund der Detektion transienter und selbstlimitierender HPV-Infektionen deutlich geringer als bei zytologischen Verfahren - insbesondere in Kohorten mit einer hohen HPV Prävalenz [29]. Die Umstellung des Screenings vom zytologischen auf das HPV-basierte Screening führt aufgrund der geringeren Spezifität zu einer deutlich erhöhten Anzahl an Abklärungsuntersuchungen bei positivem Befund. Die deutsche Leitlinie empfiehlt für alle Frauen seit 2020 ein jährliches zytologisches Screening von 20-35 Jahren, und ab einem Alter von 35 Jahren ein kombiniertes Screening aus HPV-Test und Zytologie. Triagemethoden hierzulande umfassen die Detektion zytologischer Auffälligkeiten, die Kolposkopie mit ggf. Probenentnahme, sowie die Bestimmung von spezifischen Biomarkern [30].

#### **1.4 Zervixkarzinomprävention bei Frauen mit HIV Infektion**

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt eine molekulare HPV Detektion als primäre Screeningmethode auch für Frauen mit HIV-Infektion. Aufgrund der hohen HPV-Prävalenz der Kohorte ist die Spezifität für HSIL bei WLWH noch geringer als die der Normalbevölkerung. Daher ist das HPV-basierte Screening idealerweise in einem Screening-Triage-Behandlungs-Algorithmus empfohlen. Die Triage soll mittels partieller Genotypisierung, Detektion zytologischer Auffälligkeiten oder visueller Inspektionsmethoden mit verdünnter Essigsäure erfolgen [11]. Ein Großteil der Daten zu Screening- und Triageverfahren bei HIV-Patientinnen, insbesondere Daten zu Sensitivität und Spezifität des HPV-Screenings, stammt aus strukturschwachen Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen. In diesen Gebieten ist die HPV-, HSIL- und Zervixkarzinomprävalenz bei Frauen mit HIV-Infektion aufgrund von mangelnder ART-, Screening- und Gesundheits-

aufklärungsverfügbarkeit deutlich höher als bei Frauen mit HIV-Infektion in ressourcenstarken Ländern [31]. Da die Spezifität des HPV-basierten Screenings mit abnehmendem Immunstatus weiter abnimmt ist von lokalen Unterschieden im HPV-basierten Screening auszugehen. Bei frühem ART-Beginn und -Adhärenz nähert sich die HPV-Prävalenz sogar wieder der Normalbevölkerung an, und die Spezifität ist wieder deutlich höher [32]. Zervixkarzinomscreeningmethoden bei WLWH wurden kaum in ressourcenstarken Settings untersucht. In den meisten ressourcenstarken Ländern werden Frauen mit HIV-Infektion mit denselben Methoden gescreened und triagiert wie Frauen ohne HIV-Infektion – trotz auch hier signifikanter Unterschiede in der HPV-, HSIL- und Zervixkarzinomprävalenz. Die deutsche Leitlinie gibt trotz des erhöhten Zervixkarzinomrisikos von WLWH keinen angepassten Screeningalgorithmus für Patientinnen mit HIV-Infektion vor – bei Auffälligkeiten im Standardscreening wird eine Überweisung zur Dysplasiesprechstunde empfohlen [30]. 2020 gab es über 17800 Frauen mit HIV-Infektion in Deutschland, mit 420 Neuinfektionen [33]. Bisher gibt es keine Daten zur Genotyp-spezifischen Prävalenz einzelner und multipler HPV-Infektionen, deren klinischer Signifikanz und der Prävalenz von zervikalen intraepithelialen Neoplasien bei Frauen mit HIV-Infektion in Deutschland. Zudem gibt es nur spärliche Daten zu Immunstatus, ART-Abdeckung und soziokulturellen Zervixkarzinomrisikofaktoren, und Screening-Ergebnisse wurden bisher nicht nach geographischem Herkunftskontinent aufgeschlüsselt.

## 1.5 Fragestellung

Wir haben diese Querschnittstudie durchgeführt, um die Genotyp-spezifische Prävalenz einzelner und multipler HPV-Infektionen und ihre klinische Signifikanz sowie das Zervixkarzinomrisikoprofil von Frauen mit HIV-Infektion in Deutschland, beispielhaft an den Patientinnen unserer Sprechstunde „Infektionsambulanz der Klinik für Geburtsmedizin, CVK; Charité-Universitätsmedizin Berlin“ zu charakterisieren und somit die Zervixkarzinomvorsorge von Patientinnen mit HIV-Infektion in Deutschland zu verbessern.

## 2 Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive, unizentrische Beobachtungsstudie unter der Leitung von Dr. med. univ. Dr. med. Irena Rohr. Die Arbeit wird vertreten vor der Fakultät durch PD Dr. Andreas Kaufmann. Sie wurde in der Ambulanz für Infektionskrankheiten der Abteilung für Geburtsmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum durchgeführt. Die Durchführung wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt (EA4/098/19).

### 2.1 Patientinnenrekrutierung

In der Ambulanz für Infektionskrankheiten der Abteilung für Geburtsmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, werden gynäkologische Routinevorsorgeuntersuchungen bei Patientinnen mit HIV-Infektion durchgeführt. In dieser Arbeit haben wir die Daten von allen Patientinnen mit HIV-Infektion, die sich zwischen Oktober 2017 und September 2020 in der Sprechstunde vorgestellt haben, zusammengetragen und analysiert. Die Aufklärung über die Studie erfolgte durch die Studienärzt\*innen. Den Patientinnen wurden schriftliche Studieninformationen vor Zustimmung zur Teilnahme ausgehändigt. Alle Patientinnen haben ihr schriftliches Einverständnis gegeben, bevor Studienmaßnahmen durchgeführt wurden. Ausschlusskriterien der Studie waren eine aktuelle Schwangerschaft, eine Teilnahme an anderen Studien und die Nicht-Erteilung einer Einwilligung. Es gab weder Ablehnungen noch Widerrufe der Studienteilnahme.

### 2.2 Klinisches Screening

Bei jeder Patientin wurden eine zervikale Zytologie, eine HPV Genotypisierung und eine Kolposkopie durchgeführt. Zudem wurde bei jeder Patientin ein weiterer Abstrich für den innovativen Dysplasietest „QuantiGene-Molecular-Profiling-Histology (QG-MPH)“ abgenommen, der mRNA der viralen Onkogene E6 und E7 und zellulärer Biomarker gleichzeitig (d.h. im multiplexed Ansatz) detektiert und quantifiziert. Eine histologische Sicherung mittels ektozervikaler Biopsie und Endozervikalkürettage wurde ausschließlich bei kolposkopischen Auffälligkeiten (nach Rio 2001 Nomenklatur [34]) durchgeführt. Bei Patientinnen mit Typ 3 Transformationszone wurde eine histologische Sicherung per Endozervikalkürettage nur durchgeführt, wenn der HPV-Test und/oder die Zytologie auffällig waren. Die zytologischen und histologischen Präparate wurden durch eine zertifizierte

gynäko-onkologische Pathologin beurteilt, nach Münchener Nomenklatur III klassifiziert und in das Bethesda-System überführt [35]. Zytologische Abstrichergebnisse mit atypischen Plattenepithelzellen unklarer Signifikanz oder höher wurden als zytologische Auffälligkeiten klassifiziert. Patientinnencharakteristika und demographische Daten wurden mittels standardisiertem und von der Ethikkommission freigegebenem Fragebogen erfasst. Für einige Auswertungen haben wir die Kohorte nach dem Kontinent ihrer geographischen Herkunft anhand der zu erwartenden HPV Prävalenz gruppiert [25]. CD4 Zellzahl, CD4 Ratio, HI-Viruslast und Therapieschema wurden von den betreuenden niedergelassenen HIV-Behandler\*innen bereitgestellt.

### **2.3 HPV Testverfahren**

Bei allen Patientinnen wurde an zervikalen Abstrichproben eine HPV Bestimmung mittels Multiplexed Genotyping durchgeführt. Diese erfolgte anhand von GP5+/6+ PCR gefolgt von einem Luminex-basierten read-out welches die HPV Genotypen 6,11,16,18,26,31,33,35,39,42,43,45,51,52,53,54,56,57,58,59,66,68a,68b,70,72,73,82 und 90 [36-38] detektiert. Die HPV-Typen wurden nach Karzinogenität risikostratifiziert (Abbildung 2). Wir haben 18 HPV Typen als karzinogen oder potentiell karzinogen definiert: Die von der WHO klassifizierten 14 Hochrisiko-HPV Typen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) und vier potenzielle Hochrisiko-HPV Typen (26, 53, 73, 82). Die Hochrisiko-HPV Gruppe wurde in die Subgruppen Hoch-hochrisiko (HHR) HPV und Intermediär-hochrisiko (IHR) HPV unterteilt. Als HHR-HPV Typen wurden die Typen klassifiziert, die am Häufigsten in Zervixkarzinomen nachgewiesen wurden (16, 18, 31, 33, 45, 52, 58; kombinierte Beteiligung: 91%) [39, 40]. Die übrigen Hochrisiko-HPV Typen (26, 35, 39, 51, 53, 56, 59, 66, 68, 73, 82) wurden als IHR-HPV Subgruppe klassifiziert (Abbildung 2).

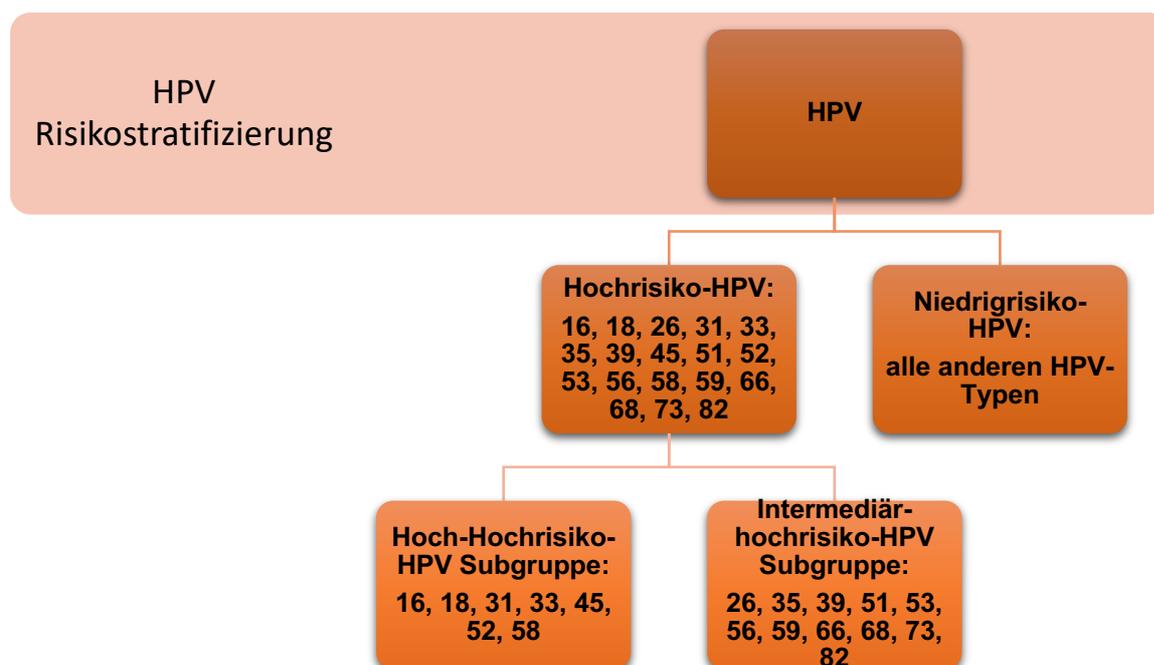


Abbildung 2: Interne HPV Gruppierung nach Risikostratifizierung (eigene Darstellung).

## 2.4 Statistische Evaluation

Es handelt sich um eine prospektive Studie zur Hypothesengenerierung zur Beurteilung der Wertigkeit eines HPV Testverfahrens bei Patientinnen mit einer HIV-Infektion. Zur Berechnung der Fallzahl ist eine Poweranalyse mit Fallzahlschätzung auf Basis des McNemar-Tests erfolgt. Wir haben die Studie bezüglich der Verbesserung der Spezifität für höhergradige Dysplasien (CIN 2+) im Vergleich zum bestehenden Screeningverfahren gepowert. Unter der Annahme, dass die Spezifität bisherig verfügbarer Screeningmethoden für CIN 2+ bei Patientinnen mit HIV-Infektion in der Literatur bei ca. 50% liegt [36, 41] und eine Verbesserung auf mindestens 70% erreicht werden soll, sind bei einer Power von 0,80 und  $\alpha$  (einseitig) von 0,05 sowie einer Übereinstimmung von richtig Negativen von 90% 39 Nichterkrankte in der Stichprobe erforderlich. Wenn die Rate der Nichterkrankten in der Stichprobe bei 50% liegt, wären insgesamt 78 Probandinnen einzuschließen. Für den Fall, dass die aktuelle Spezifität etwas höher liegt sowie für mögliche Ausfälle sollten insgesamt ca. 25% Probandinnen zusätzlich in die Stichprobe aufgenommen werden. Insgesamt errechnet sich somit eine Fallzahl von 100 Patientinnen mit HIV-Infektion. Die Zwischenanalyse ist eine deskriptive Querschnittanalyse. Da hierbei keine Hypothesen getestet wurden, wurde keine spezifische Poweranalyse durchgeführt.

Die klinischen Daten wurden in einer SPSS Datenbank eingegeben und verarbeitet, hierbei wurde IBM® SPSS® Version 26.0 (SPSS Inc. an IBM Company, Chicago, Illinois, United States of America, 2019) verwendet. Alle Ergebnisse für kategoriale Variablen werden als Häufigkeit und Anteile, bei kontinuierlichen Variablen als Median und Spannweite angegeben. Kategoriale Variablen wurden mittels  $\chi^2$  und dem exakten Test nach Fisher verglichen, kontinuierliche Variablen mit dem Spearman's rho und Mann-Whitney-U-Test und ordinale Variablen mittels Kendall's tau b. Mithilfe einer logistischen Regressionsanalyse wurde die Odd's Ratio der Zervixkarzinomrisikofaktoren für zytologische Auffälligkeiten bestimmt. Mittels ROC-Kurven wurden Cut-off Werte der HIV Viruskopien und CD4+ Zellzahl für Auffälligkeiten in der Zytologie ermittelt. Da wir ausschließlich nicht-parametrische Tests verwendet und den Median für die Beschreibung kontinuierlicher Variablen verwendet haben, haben wir keinen Test auf Normalverteilung durchgeführt. Ein zweiseitiger p-Wert von  $\leq 0.05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientinnencharakteristika

84 Patientinnen mit HIV-Infektion wurden in die Zwischenanalyse aufgenommen. Das mediane Alter betrug 41 Jahre (17-62). 50% waren aus sub-Sahara Afrika, 38,1% aus Westeuropa. 95,2% waren unter antiretroviraler Therapie, die mediane CD4+ Zellzahl lag bei 564 (20-1969) und 84,5% hatten eine HI-Viruslast unter der Nachweisgrenze. 95,2% haben bereits im Vorfeld an einem Zervixkarzinomscreening teilgenommen, und 19% waren bereits im Vorfeld therapiert für eine Zervixkarzinomvorstufe. Zwei Patientinnen (2,4%) waren immunisiert gegen HPV [42]. Die Patientinnencharakteristika werden in Tabelle 1 dargestellt.

*Tabelle 1: Patientinnencharakteristika, HIV Immunstatus und Therapieregime, Risikofaktoren und protektive Faktoren bezüglich Zervixkarzinom (Aus Wagner et al, International Journal of Gynecological Cancer, 2022, [42]).*

Charakteristika	Anzahl der einbezogenen Patientinnen	n oder Median (% oder Spannweite)
Alter	84	41 (17-62)
Altersgruppen	84	
<35		26 (31,0)
≥35		58 (69,0)
Ethnizität	84	
Sub-Sahara Afrika		42 (50,0)
Westeuropa		32 (38,1)
Osteuropa/Russland		4 (4,8)
Asien		4 (4,8)
Mittlerer Osten		2 (2,4)
HIV Viruslast (Kopien/ml)	83	Nicht nachweisbar (0-1,35 Mio)
<50		71 (84,5)
≥50		13 (15,5)
CD4+ Zellzahl (µl)	82	564 (20-1969)
>500		48 (57,1)
≥350-500		22 (26,2)
≥200-350		11 (13,1)

Charakteristika	Anzahl der einbezogenen Patientinnen	n oder Median (% oder Spannweite)
<200		1 (1,2)
CD4+ Ratio (%)	82	34 (4-59)
Antiretrovirale Therapie	84	80 (92,5)
Hochaktive anti-retrovirale Therapie	80	68(85,0)
Therapieregime	80	
2 NRTI's + PI		27 (33,8)
2 NRTI's + INI		20 (25,0)
2 NRTI's + NNRTI		19 (23,8)
Other		14 (17,5)
Im Vorfeld gescreened für Zervixkarzinom	84	80 (95,2)
Im Vorfeld behandelt für Zervixkarzinomvorstufen	84	16 (19,0)
HPV Impfung	84	2 (2,4)
Rauchen	84	26 (31,0)
Geburten	85	
Keine		25 (29,8)
1-3		51 (61,9)
4-5		7 (8,3)

HIV= Humanes Immundefizienz-Virus, NRTI= nukleosidische reverse Transkriptase Inhibitoren, PI= Proteaseinhibitoren, INI= Integraseinhibitoren, NNRTI= nicht-nukleosidische reverse Transkriptase Inhibitoren, HPV= Humane Papillomviren

### 3.2 Ergebnisse des Zervixkarzinomscreenings

16,7% der Patientinnen hatten zytologische Auffälligkeiten. Die Kolposkopie war auffällig in 16,7%. 46,4% der Patientinnen hatten eine Typ 3 Transformationszone und waren daher nicht kolposkopisch evaluierbar. Histologische Proben wurden bei 12 Patientinnen (14,3%) entnommen. Die HR-HPV Prävalenz lag bei 44%, die Prävalenz multipler HR-

HPV Infektionen bei 25%. 34,5% der Patientinnen hatten HHR-HPV-, 28,6% IHR-HPV-Infektionen. Die häufigsten HPV Genotypen waren HPV16 (22,6%), HPV51 und 52 (je 9,5%) und HPV56 (8,3%) [42]. Die detaillierten Ergebnisse des systematischen Zervixkarzinomscreenings werden in Tabelle 2 dargestellt.

*Tabelle 2: Untersuchungsergebnisse des systematischen Zervixkarzinomscreenings (Aus Wagner et al, International Journal of Gynecological Cancer, 2022, [42])*

Charakteristika	n (%)
Zytologie	84
Normal	70 (83,3)
Atypische Plattenepithelzellen unklarer Signifikanz	5 (6,0)
Niedriggradige intraepitheliale Neoplasie	3 (3,6)
Hochgradige intraepitheliale Neoplasie	6 (7,1)
Kolposkopie	84
Normal	31 (36,9)
Minor changes	10 (11,9)
Major changes	4 (4,8)
Nicht evaluierbar	39 (46,4)
Pathologie	12
Normal	3 (25,0)
Zervizitis	5 (41,7)
Niedriggradige intraepitheliale Neoplasie	1 (8,3)
Hochgradige intraepitheliale Neoplasie	3 (25,0)
Hochrisiko-HPV	37 (44,0)
Multiple Hochrisiko-HPV Typen	21 (25,0)
Hoch-Hochrisiko-HPV	29 (34,5)
Intermediär-Hochrisiko-HPV	24 (28,6)

HPV= Humane Papillomviren

Hochrisiko-HPV war signifikant assoziiert mit auffälliger Zytologie (78,6% vs. 37,1% bei normaler Zytologie,  $p=0.007$ ). Auch multiple HPV-Infektion koinzidierten mit auffälliger Zytologie (50% vs. 20% bei unauffälliger Zytologie,  $p=0.037$ ). Die Infektion mit Hochhochrisiko-HPV zeigte eine statistisch signifikante Koinzidenz mit zytologischen Auffälligkeiten (78,6% vs. 25,7% bei normaler Zytologie,  $p<0.001$ ). Die HPV16 Prävalenz war

57,1% bei auffälliger und 15,7% bei unauffälliger Zytologie ( $p=0.002$ ). Auch HPV51 zeigte eine signifikante Koinzidenz mit zytologischen Auffälligkeiten (28,6% vs. 5,7% bei normaler Zytologie,  $p=0.024$ ). HPV51 wurde ausschließlich in multiplen Infektionen nachgewiesen ( $p=0.006$ ). Auch Intermediär-hochrisiko-HPV Typen wurden signifikant häufiger in multiplen als in einzelnen Infektionen nachgewiesen (90,5% vs. 31,3%,  $p<0.001$ ). Es gab keine signifikanten Unterschiede in der Genotyp-spezifischen Hochrisiko-HPV Verteilung anhand kolposkopischer oder pathologischer Ergebnisse [42]. Die Ergebnisse der Zervixkarzinomscreenings und die HPV-Prävalenz in Abhängigkeit der Zytologie können Abbildung 3 und Abbildung 4 entnommen werden.

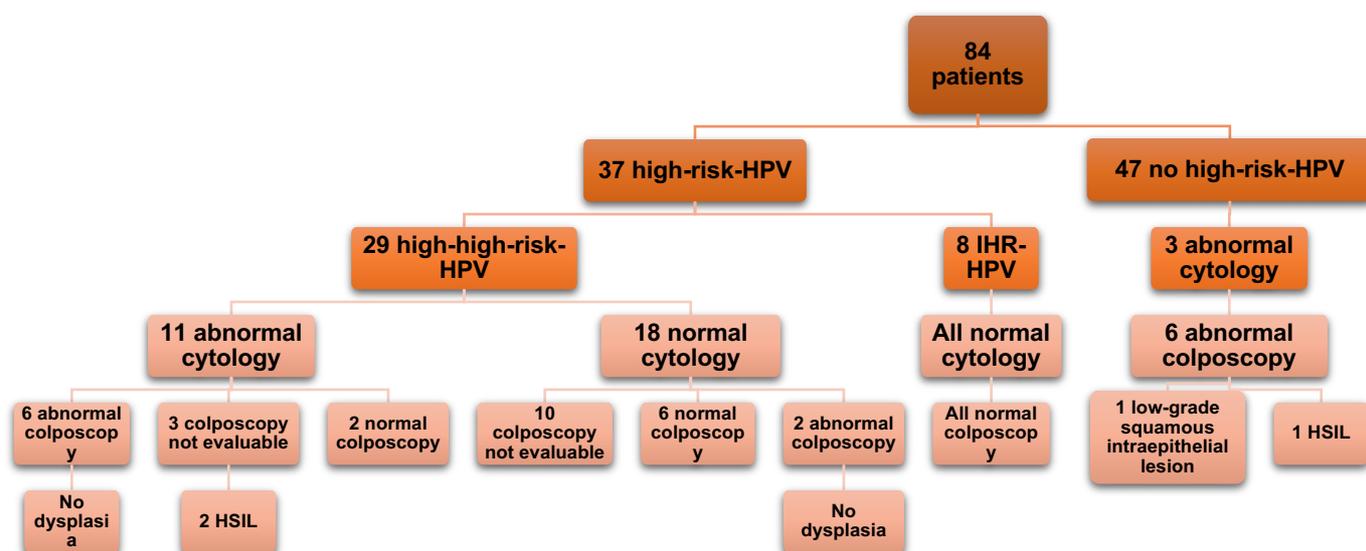


Abbildung 3: Rekrutierungsprozess und Ergebnisse des Zervixkarzinomscreenings bei 84 Patientinnen mit HIV-Infektion (Modifiziert nach Wagner et al., *International Journal of Gynecological Cancer*, 2022 [42]).

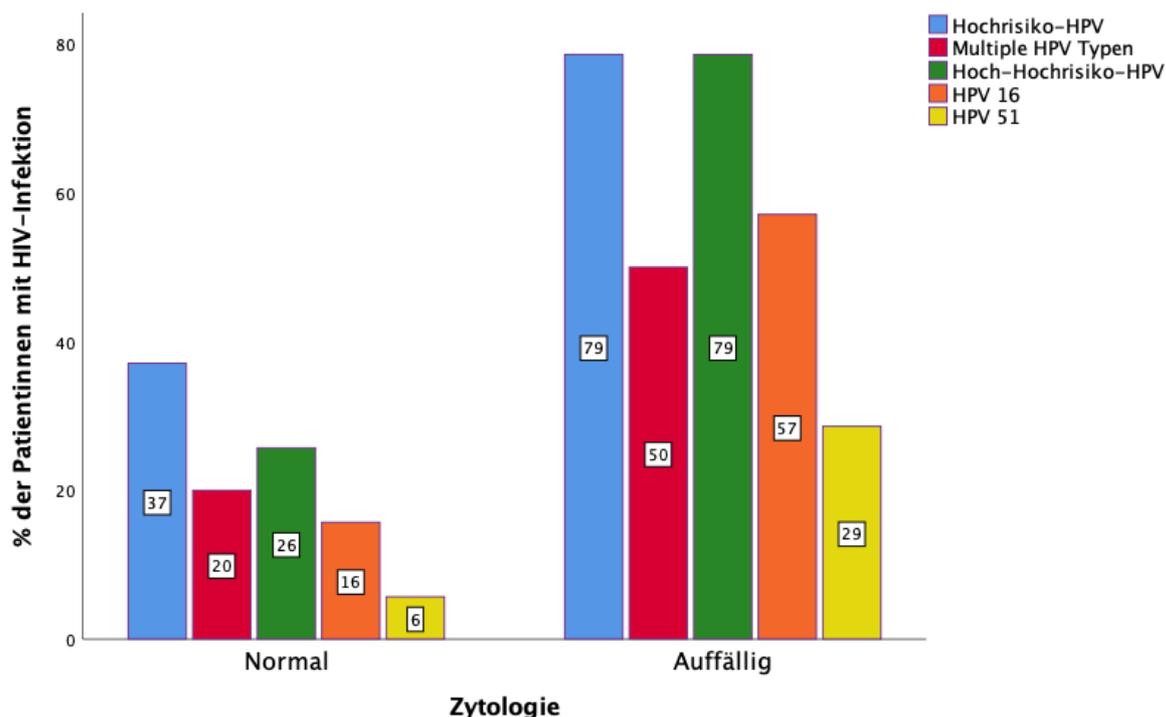


Abbildung 4: Verteilung relevanter HPV-Typen anhand zytologischer Befunde (modifiziert nach Wagner et al, International Journal of Gynecological Cancer, 2022 [42]).

### 3.3 Immunstatus als Risikofaktor für HPV-assoziierte prä-maligne und maligne Läsionen

Wir beobachteten eine signifikante Koinzidenz von HPV52 mit einer HIV Viruslast  $\geq 50$  cop/ml (33,3% vs. 5,6% bei  $< 50$  cop/ml,  $p=0.013$ ). Ansonsten gab es keine statistisch signifikanten Assoziationen zwischen Immunstatus inklusive CD4+ Zellzahl, antiretroviraler Therapie oder Therapieregime und einzelner oder multipler Genotyp-spezifischer HPV-Infektionen, Zytologie, Kolposkopie und Pathologie.

Um Cut-off Werte der HI-Viruslast und Helferzellparameter für zytologische Auffälligkeiten zu ermitteln haben wir eine ROC-Analyse durchgeführt. Hierbei haben sich keine statistisch signifikanten cut-off Werte ergeben (Viruslast: AUC 0,514,  $p=0.871$ , CD4+ Zellzahl: AUC 0,415,  $p= 0.335$ , CD4+ Ratio: AUC 0,374,  $p=0.151$ , Abbildung 6, Abbildung 7, Abbildung 7).

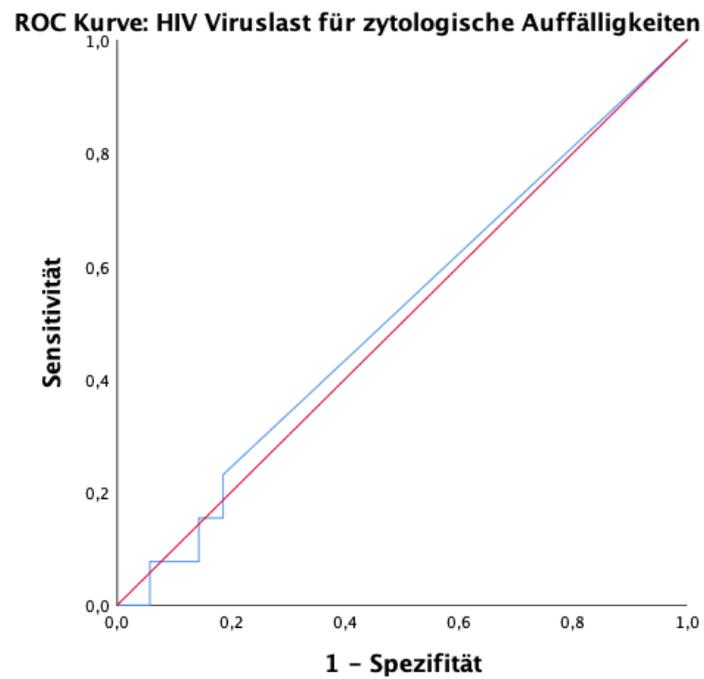


Abbildung 5: ROC Kurve - HI-Viruslast für zytologische Auffälligkeiten (eigene Darstellung)

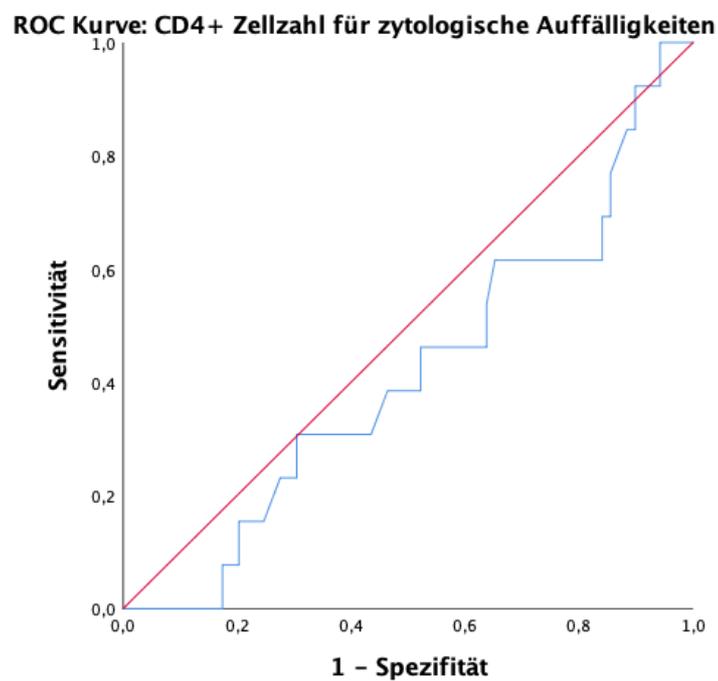


Abbildung 6: ROC Kurve - CD4+ Zellzahl für zytologische Auffälligkeiten (eigene Darstellung)

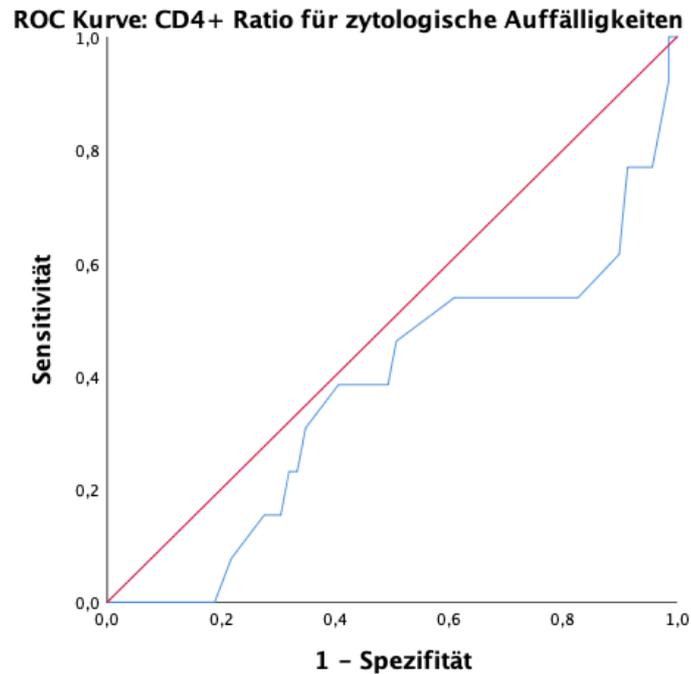


Abbildung 7: ROC Kurve - CD4+ Ratio für zytologische Auffälligkeiten (eigene Darstellung)

### 3.4 Risikofaktoren für HPV-assoziierte prämaligne und maligne Läsionen

Es zeigte sich eine Koinzidenz zwischen Alter <35 und zytologischen Auffälligkeiten (30,8% vs. 10,3% bei  $\geq 35$  Jahren,  $p=0.028$ ). Das mediane Alter der Patientinnen mit zytologischen Auffälligkeiten lag bei 32,5 (17-43) Jahren, vs. 42,0 (23-62) Jahre bei Patientinnen ohne zytologische Auffälligkeiten (Abbildung 8). Wir haben keine weiteren signifikanten Assoziationen zwischen Risikofaktoren und HPV Prävalenz oder Genotyp-Verteilung sowie zytologischen und kolposkopischen Befunden gefunden [42].

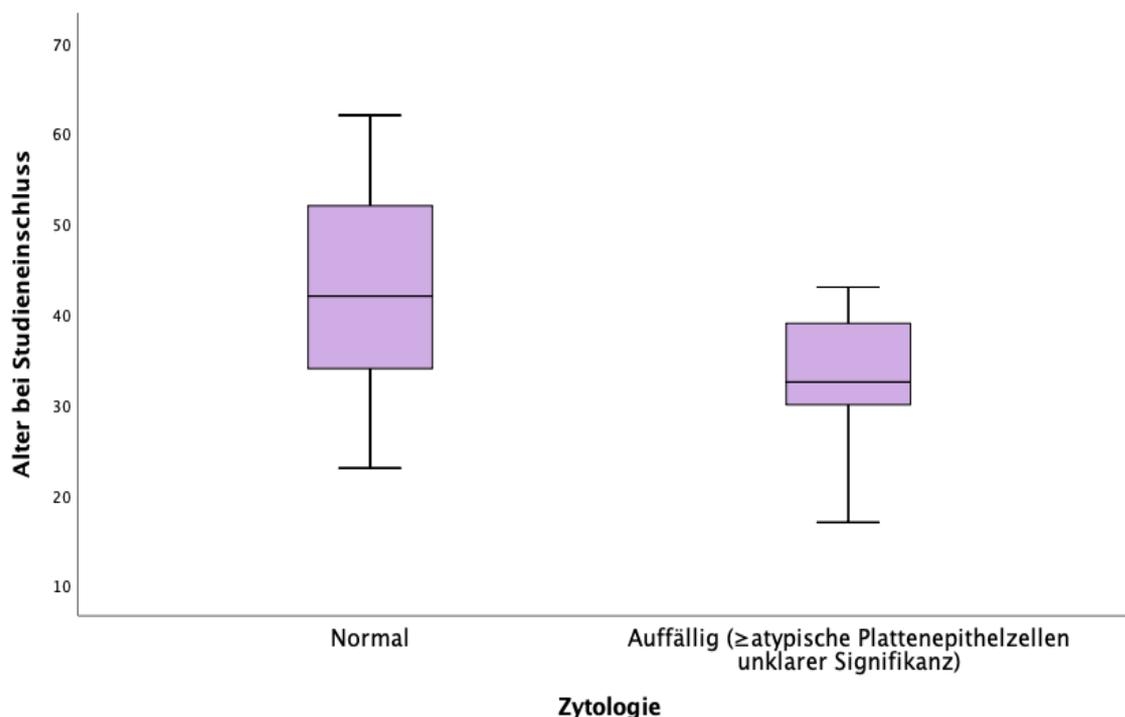


Abbildung 8: Altersverteilung anhand zytologischer Befunde (eigene Darstellung)

### 3.5 Stellenwert der Herkunft im Zervixkarzinomscreening

Um den Stellenwert des geographischen Kontinents der Herkunft zu ermitteln, haben wir unsere Untersuchungsergebnisse nach Ethnizität ausgewertet. Wir haben uns auf Patientinnen aus sub-Sahara Afrika und Westeuropa beschränkt, da sie gemeinsam 88% unserer Studienpopulation ausmachten. Es gab keine signifikanten Altersunterschiede in beiden Gruppen (Medianes Alter der Westeuropäerinnen 45,5 Jahre [17-62], vs. 39,0 [23-58] bei Patientinnen aus sub-Sahara Afrika,  $p=0.103$ ). Westeuropäische Frauen waren eher Raucherinnen (50,0% vs. 11,9%,  $p=0.001$ ) und Frauen aus sub-Sahara Afrika hatten eine höhere Geburtenrate (2,0 vs. 0,81,  $p<0.001$ , Abbildung 9). Wir konnten keine Unterschiede in der Genotyp-spezifischen HPV-Prävalenz und Verteilung, in Zytologie, Kolposkopie, Pathologie, sowie in antiretroviraler Therapie inklusive Regime und Immunstatus verzeichnen [42].

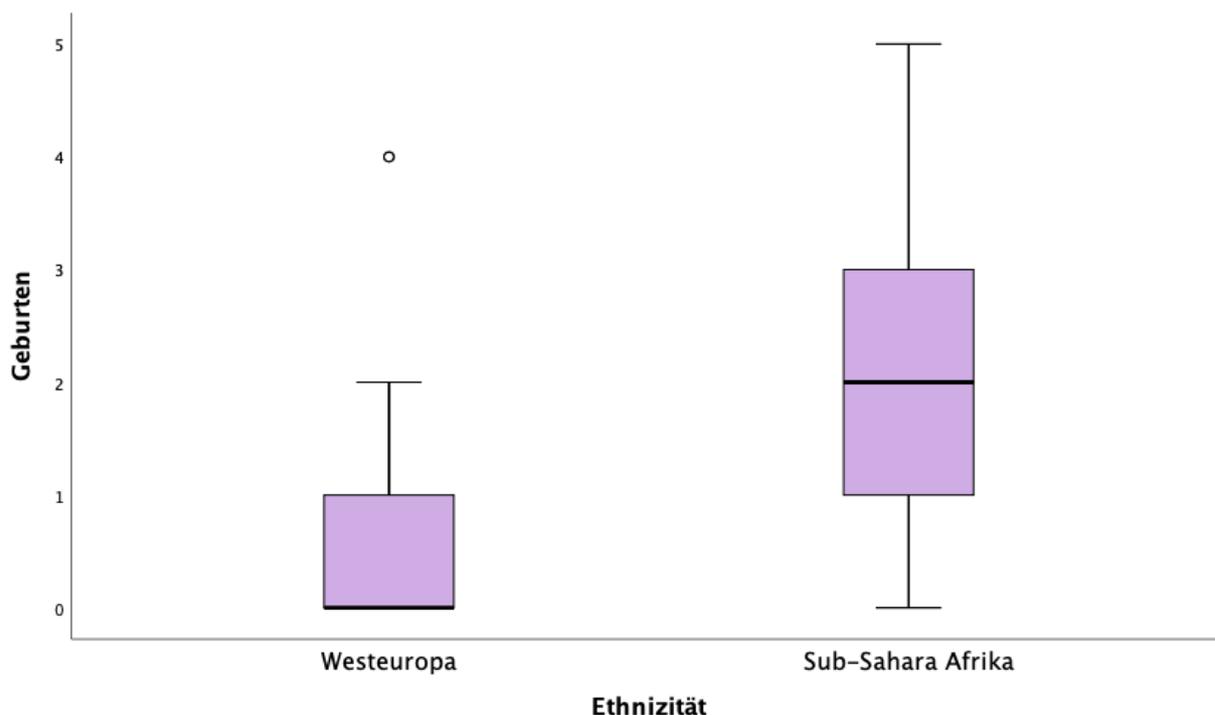


Abbildung 9: Geburtenzahl nach Ethnizität (eigene Darstellung)

### 3.6 Logistische Regression zur definition relevanter Risikofaktoren

Wir haben eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt, um die relevantesten Risikofaktoren für zytologische Auffälligkeiten in unserer Kohorte zu ermitteln. Es wurde ein schrittweises logistisches Regressionsmodell verwendet. Die abhängige Variable waren zytologische Auffälligkeiten. Die unabhängigen Variablen, die eingeschlossen wurden, waren HPV16 (Schritt 1), Alter <35 Jahre (Schritt 2) und Rauchen (Schritt 3). Das Vorliegen einer HPV16 Infektion war der signifikanteste Risikofaktor für zytologische Auffälligkeiten (OR 8,559; 95%CI 2,15-34,13;  $p=0.002$ ). Ebenfalls ein signifikanter Risikofaktor war ein Alter <35 Jahre (OR 4,96; 95% CI 1,23-19,61;  $p=0.033$ ). Tabakkonsum zeigte einen Trend zur Signifikanz (OR 3,944; 95%CI 0,98-15,88;  $p=0.053$ ) (Tabelle 3) [42].

Tabelle 3: Logistische Regressionsanalyse zur Ermittlung der Risikofaktoren für zytologische Auffälligkeiten (Aus Wagner et al., *International Journal of Gynecological Cancer*, 2022 [42]).

	Signifikanz	Odd's Ratio	95% Konfidenzintervall für Odd's Ratio
Schritt 1			
HPV 16 (1	0.002	7.152	2.072 – 24.685

	Signifikanz	Odd's Ratio	95% Konfidenzintervall für Odd's Ratio
Konstante	0.000	0.102	
<b>Schritt 2</b>			
HPV 16 (1)	0.003	7.526	2.033 – 27.888
Alter < 35 (1)	0.033	4.114	1.120 – 15.112
Konstante	0.000	0.056	
<b>Schritt 3</b>			
HPV 16 (1)	0.002	8.559	2.146 – 34.131
Rauchen (1)	0.053	3.922	0.980 – 15.875
Alter < 35 (1)	0.023	4.956	1.234 – 19.605
Konstante	0.000	0.029	

---

HPV= Humanes Papillomvirus

---

### 3.7 Testgüte der angewandten HPV-Nachweisverfahren

Wir haben die Sensitivität und Spezifität des verwendeten HPV-Testverfahrens (Multiplexed Genotyping) in verschiedenen Gruppierungen (HR-HPV, HHR-HPV, HPV16) für zytologische Auffälligkeiten bestimmt. HR-HPV und HHR-HPV Detektion haben die höchste Sensitivität (78,6%, vs 57,1% bei HPV 16) gezeigt. Die HHR-HPV-Detektion hatte den größten negative Vorhersagewert (NPV, 94,5% vs. 93,6% bei HR-HPV und 90,8% bei HPV16). Die HPV16 Detektion hatte die höchste Spezifität (84,3% vs. 73,3% bei HHR-HPV und 62,9% bei HR-HPV) für zytologische Auffälligkeiten. Der positive Vorhersagewert (PPV) war 29,7% vs. 39,7% vs. 42,1% bei HR-HPV, HHR-HPV und HPV16.

## **4. Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Dies ist die erste Querschnittstudie, die die Genotyp-spezifische Prävalenz einzelner und multipler HPV-Infektionen, deren klinische Signifikanz und das Zervixkarzinomrisikoprofil bei Frauen mit HIV-Infektion in Deutschland untersucht hat. Zudem sind wir die ersten, die Sensitivität und Spezifität von unserer HPV Testmethode für zytologische Auffälligkeiten bei Frauen mit HIV-Infektion in Deutschland bestimmt haben. Frauen mit HIV-Infektion in Deutschland sind in gutem Immunstatus und adhärent zu ihrer antiretroviralen Therapie und der Zervixkarzinomvorsorge. Allerdings sind nur wenige Patientinnen gegen HPV immunisiert, und 31% sind Raucherinnen. Die HR-HPV-Prävalenz ist hoch, und Hoch-hochrisiko-HPV Infektionen, insbesondere mit HPV16, koinzidieren mit einer hohen Inzidenz von zytologischen Auffälligkeiten. Die Hauptrisikofaktoren für zytologische Auffälligkeiten bei WLWH in Deutschland sind HPV16 Infektionen, Rauchen und ein Alter unter 35 Jahren.

### **4.2 Interpretation der Ergebnisse und Einbettung in den bisherigen Forschungsstand**

Die Frauen in unserer Kohorte sind adhärent zu ihrer antiretroviralen Therapie und der Zervixkarzinomvorsorge, und in gutem Immunstatus (gemessen an der HI-Viruslast und CD4+ Zellzahl). Wir halten diese Ergebnisse für höchst relevant, da hierin der größte Unterschied zu den meisten vorbeschriebenen Kohorten von Frauen mit HIV-Infektion (in Europa und in strukturschwachen Regionen) liegt. In einer Metaanalyse zur weltweiten Zervixkarzinomlast die HIV zuzurechnen ist, konnten 85% der HIV-assoziierten Zervixkarzinome den strukturschwachen Gebieten auf dem afrikanischen Kontinent zugeordnet werden. Insbesondere Gegenden mit hoher Zervixkarzinomlast hatten kaum strukturierte Vorsorgeprogramme, und wenn doch dann nur eine geringe Screeningabdeckung [14]. Auch in einer Schweizer Kohorte von Frauen mit HIV-Infektion haben 20-30% der Patientinnen berichtet, vor Studieneinschluss nie ein Zervixkarzinomscreening durchgeführt zu haben, mit einer Koinzidenz einer mangelnden Vorsorge mit dem Auftreten von Zervixkarzinomen [43]. Mehrere Studien konnten zeigen, dass das HSIL-Risiko von Patientinnen mit HIV-Infektion bereits nach 2 Jahren strukturiertem Zervixkarzinomscreening

deutlich abfällt [44] und dass Zervixkarzinome bei Patientinnen mit HIV-Infektion in strukturierten Screeningprogrammen sehr selten sind [45]. Die hohe Adhärenz zum Zervixkarzinomscreening in unserer Kohorte kann durch das strukturierte Angebot einer gynäkologischen Vorsorge von Frauen mit HIV-Infektion in einem universitären Setting bedingt sein, und unterstreicht die Notwendigkeit strukturierter Zervixkarzinomscreeningmöglichkeiten für Frauen mit HIV-Infektion. Trotz der hohen Adhärenz zur sekundären Zervixkarzinomprophylaxe waren lediglich 2.4% unserer Patientinnen mittels Impfung gegen HPV immunisiert. Bisher wird nur in einem Bruchteil aller Länder weltweit die Primärprophylaxe mittels Impfung angeboten [14]. In Deutschland ist die HPV-Immunsierung empfohlen für Mädchen und Jungen bis zum 17. Lebensjahr [30]. Die WHO empfiehlt eine HPV-Vakzination von HIV-Patientinnen bis zu einem Alter von 26 Jahren [33], und die Internationale Papillomvirus Gesellschaft empfiehlt die Impfung von Risikogruppen unabhängig des Alters [46]. Wir führen die niedrige Impfquote in unserer Kohorte auf die Altersverteilung unserer Patientinnen zurück. Die HPV-Impfung wird in Deutschland in der Regel vor allem bis zum 17. Lebensjahr als Kassenleistung übernommen, und die Empfehlung zur Impfung von Risikogruppen unabhängig des Alters hat sich nicht flächendeckend durchgesetzt und wird nur teilweise liquidiert.

In einer Metaanalyse waren 2018 nur 40% der eingeschlossenen Patientinnen mit HIV-Infektion und Zervixkarzinom unter ART [14]. Auch im Schweizer HIV-Register hatten 50% der Patientinnen keine antiretrovirale Therapie [43]. Es gibt zahlreiche Daten, die den Zusammenhang einer adhärennten ART-Einnahme, insbesondere bei frühem Beginn und nach Einnahme  $\geq 2$  Jahren mit einem reduzierten Risiko für HSIL und Zervixkarzinomen bei Frauen mit HIV-Infektion belegen [21, 43, 47, 48]. Ähnliche Daten gibt es zum CD4+ Status: Ein niedriger CD4+ Nadir und eine niedrige CD4+ Zellzahl ist mit einem erhöhten Risiko für HPV-Infektionen, HSIL und Zervixkarzinomen bei WLWH assoziiert [43]. Laut WHO leben 2/3 aller Menschen mit HIV-Infektion in Afrika. Trotz erhöhter HIV-Prävalenz scheint die relative Abdeckung mit ART und die virale Suppression ähnlich zu Europa [49], allerdings mit großen interregionalen Unterschieden. In Deutschland erhielten 2018 ca. 80% der Menschen mit HIV-Infektion eine ART, im Vergleich zu 67% in sub-Sahara Afrika [50, 51]. Wir führen die hohe Rate an ART Adhärenz in unserer Kohorte auf die enge Zusammenarbeit mit den HIV-Behandler\*innen in unserer spezialisierten

Sprechstunde zurück. Zudem kann das standardmäßige HIV-Screening bei schwangeren Frauen in Deutschland zur Detektion von HIV-Infektionen bei Frauen beitragen, und somit den Zugang zur Therapie erleichtern [52].

Die Hochrisiko-HPV Prävalenz in unserer Kohorte war 44% und liegt somit deutlich höher als in der weiblichen Gesamtbevölkerung in Deutschland (auf 7.8% geschätzt) [53]. In der Literatur wird die HPV-Prävalenz europäischer Frauen mit HIV-Infektion mit 23% bis 26.4% beschrieben [22, 48, 54-57]. Die erhöhte Prävalenz bei WLWH in unserer Kohorte kann durch die hohe Sensitivität unserer HPV-Nachweismethode (Multiplexed Genotyping), sowie durch die Ergänzung unserer Hochrisiko-HPV Definition um die vier potenziellen Hochrisiko-HPV Typen (HPV 26, 53, 73, 82) zu den durch die WHO definierten HR-HPV Typen bedingt sein. Die Genotypenverteilung ist vergleichbar mit im Vorfeld veröffentlichten Daten zu europäischen Frauen mit HIV-Infektion [22]. Weltweit liegt die HPV-Prävalenz bei Frauen mit HIV-Infektion zwischen 23% und 80%, mit großen interregionalen Variationen. Insbesondere in strukturschwachen Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen ist die HPV Prävalenz hoch, mit ebenfalls breiter Genotypen-Verteilung und oft multiplen simultanen HPV-Infektionen [22, 32, 42]. Die höchste HPV-Prävalenz wurde bisher bei WLWH in sub-Sahara Afrika beschrieben [25]. Die Frauen in diesen Kohorten sind in der Regel deutlich jünger, sind deutlich seltener antiretroviral therapiert (65-70%) und haben deutlich seltener im Vorfeld ein Zervixkarzinomscreening in Anspruch genommen (22-50%) als in unserer Kohorte in Deutschland [32, 42].

Die Prävalenz multipler HR-HPV Infektionen lag in unserer Kohorte bei 25%, und ist damit konsistent mit bestehenden Daten, die ein gehäuftes Vorkommen multipler Infektionen bei Frauen mit HIV-Infektion beschreiben [22, 58]. Bisher gibt es noch keine belegte Assoziation zwischen dem Vorliegen multipler HR-HPV Infektionen und hochgradigen Krebsvorstufen oder Zervixkarzinomen bei WLWH [59], allerdings ist eine signifikant höhere Rate an multiplen HPV-Infektionen in HSIL bei Frauen mit HIV-Infektion im Vergleich zu immunkompetenten Patientinnen beschrieben [22]. Bei immunkompetenten Frauen führt die simultane Infektion mit mehreren HR-HPV Typen zu einem erhöhten Risiko für zervikale Läsionen [60, 61]. Bei multiplen simultanen HPV-Infektionen sind hochgradige squamöse intraepitheliale Neoplasien und Zervixkarzinome molekulargenetisch in der Regel durch einen spezifischen HR-HPV Typen verursacht [62, 63]. Wir haben eine signifikante Assoziation zwischen dem Vorliegen multipler Infektionen und zytologischen

Auffälligkeiten gesehen – allerdings waren alle Patientinnen mit multiplen Infektionen und zytologischen Auffälligkeiten mit mindestens einem HHR-HPV Typen infiziert. Unsere Ergebnisse unterstützen eine Dominanztheorie eines spezifischen HR-HPV-Typen bei multiplen HPV-Infektionen. Ob die Infektion mit zusätzlichen HR-HPV Typen bei WLWH zum Dysplasierisiko beiträgt, bleibt unklar.

Infektionen insbesondere mit Hoch-hochrisiko-HPV Subtypen, haben eine signifikante Koinzidenz zu zytologischen Auffälligkeiten gezeigt. Hoch-hochrisiko HPV Typen (führend HPV 16, 18 und 45) sind verantwortlich für einen Großteil der Zervixkarzinome bei Frauen mit HIV-Infektion. Andere Hochrisiko-HPV Subtypen kommen eher in prämaligen Läsionen vor [25, 42]. Bei Frauen mit HIV-Infektion unterscheidet sich die Karzinogenität der HR-HPV Typen zu immunkompetenten Patientinnen, und vor Allem Hochrisiko-HPV Typen abgesehen von HPV16 verhalten sich transformativer als bei immunkompetenten Patientinnen. HPV16 hat bei Frauen mit HIV-Infektion und unauffälliger Zytologie eine geringere Prävalenz als andere HR-HPV-Typen [26]. Allerdings nimmt die HPV16 Prävalenz mit der Progression über zervikale intraepitheliale Neoplasien bis hin zum Zervixkarzinom zu, und bleibt der häufigste HPV Genotyp in Zervixkarzinomen bei Frauen mit HIV-Infektion [42]. HPV16 ist der karzinogenste HPV Genotyp bei Frauen mit HIV-Infektion weltweit [25], und Frauen mit HIV-Infektion und HPV16-Infektion haben selbst bei unauffälliger Zytologie ein hohes Risiko für prämaligene intraepitheliale Neoplasien [64]. In unserer Kohorte war HPV16 der häufigste Genotyp und war der größte Risikofaktor für zervikale Dysplasie. Unserer Ergebnisse unterstreichen daher das hohe transformative Potenzial von HPV16 bei Patientinnen mit HIV-Infektion.

Auch HPV51 Infektionen waren signifikant mit zytologischen Auffälligkeiten koinzident. HPV51 kommt bei Frauen mit HIV-Infektion selten in Zervixkarzinomen vor [25], ist aber gängig in intraepithelialen Neoplasien. In unserer Kohorte kam HPV51 ausschließlich in multiplen Infektionen mit zusätzlichen Hochrisiko-HPV Typen vor. In der Normalbevölkerung treten HPV51-Infektionen sowohl alleine als auch in multiplen Infektionen auf. Das ausschließliche Auftreten von HPV51 in multiplen Infektionen werten wir als Zufallsbefund, der durch die hohe Prävalenz multipler Infektionen in unserer Kohorte gut erklärbar ist. Aufgrund der kleinen Fallzahl unserer Studie konnten wir keine Genotyp-spezifischen synergistischen Effekte bei multiplen HPV-Infektionen auf die zytologischen Befunde evaluieren [42]. Die Korrelation von HPV51 Infektionen und zytologischen Auffälligkeiten in

unserer Kohorte kann auf eine transformative Bedeutung von nicht-HPV16 HR-HPV Subtypen bei Patientinnen mit HIV-Infektion in Deutschland hinweisen, und ist konsistent mit der Literatur, die eine erhöhte Prävalenz dieser HPV-Subtypen (insbesondere HPV51 und 52) in hochgradigen intraepithelialen Neoplasien bei Frauen mit HIV-Infektion beschreibt [22].

Die HPV-Prävalenz generell und im Besonderen von non-HPV16 Genotypen steigt mit abnehmendem Immunstatus [65]. Bei Patientinnen mit niedriger CD4+ Zellzahl, niedrigem CD4+ Nadir [43] und einer Einnahmedauer der antiretroviralen Therapie von  $\leq 2$  Jahren [43] ist zudem eine erhöhte Prävalenz von hochgradigen intraepithelialen Neoplasien und Zervixkarzinomen beschrieben. Im Gegensatz zu einigen vorangegangenen Studien konnten wir kaum eine Korrelation zwischen dem Immunstatus (gemessen an der HI-Viruslast und der CD4+ Zellzahl), ART, Therapieregime und dem HR-HPV Status oder klinischen Anzeichen für zervikale Dysplasien innerhalb unserer Kohorte zeigen. Lediglich HPV52 schien statistisch mit einer HI-Viruslast  $\geq 50$  cop/ml zu koinzidieren. Wir führen diese Ergebnisse auf einen Selektionsbias zurück. Unsere Kohorte war insgesamt in gutem Immunstatus, und die Adhärenz zur antiretroviralen Therapie war hoch. Zudem war die Fallzahl gering. Dennoch kann die Koinzidenz von HPV52 und einer Viruslast  $\geq 50$  cop/ml auf eine erhöhte Prävalenz von non-HPV16 Subtypen bei immunologisch schlecht eingestellten Frauen mit HIV-Infektion in Deutschland hinweisen. Der o.g. Selektionsbias kann auch die geringe Rate zytologischer Auffälligkeiten und die geringe Assoziation von non-HPV16 Genotypen mit zytologischen Auffälligkeiten erklären. Ein positiver Effekt der ART auf HR-HPV Prävalenz und Dysplasien bei WLWH ist vorbekannt [21, 66]: Eine adhärente antiretrovirale Therapie vermindert das Risiko einer akuten HR-HPV Infektion und Persistenz, sowie das Risiko einer Progression zu HSIL und ICC [21, 48, 67, 68].

Neben der Infektion mit HPV16 waren die relevantesten Risikofaktoren für zytologische Auffälligkeiten in unserer Kohorte ein Alter  $< 35$  Jahre und Tabakkonsum. Die HR-HPV Prävalenz ist altersabhängig. Frauen unter 30 Jahren haben nach der Aufnahme der Sexualität eine hohe HPV-Prävalenz, in der Regel aufgrund transienter Infektionen [69], und oft niedrig- oder hochgradige zervikale intraepitheliale Neoplasien [42]. Allerdings ist die spontane Regressionsrate, sowohl der HPV Infektionen als auch der intraepithelialen Neoplasien, hoch [4]. Junge Frauen mit HIV-Infektion haben eine höhere Rate an persistie-

renden hochrisiko-HPV Infektionen [70], und somit ein höheres Risiko für zervikale Dysplasien und Zervixkarzinome im Vergleich zu Frauen ohne HIV-Infektion [71]. Zervixkarzinome sind bei Patientinnen mit HIV-Infektion unter 30 Jahren selten, allerdings ist das Risiko im Vergleich mit immunkompetenten Patientinnen erhöht [11]. Die WHO empfiehlt die Initiierung eines HPV-basierten Screenings bei HIV-Patientinnen mit 25 Jahren [11, 42]. Im Vergleich dazu ist die Empfehlung der deutschen Leitlinie, wie bei der Normalbevölkerung, die Durchführung eines zytologischen Screenings bis zum 35. Lebensjahr, und erst dann die kombinierte Vorsorge [30]. Da wir als primären Endpunkt in unserer logistischen Regressionsanalyse zytologische Auffälligkeiten gewählt haben, unterstreichen unsere Ergebnisse die in der Literatur vorhandenen Daten zur hohen HPV-Prävalenz und den konsekutiven (vermutlich transienten) zytologischen Auffälligkeiten bei jungen Frauen generell, und jungen Frauen mit HIV-Infektion im Besonderen. Ob junge Frauen mit HIV-Infektion im Vergleich zu Frauen  $\geq 35$  Jahren in Deutschland ein erhöhtes Risiko für HSIL oder Zervixkarzinome haben bleibt unklar.

Der Anteil an Raucherinnen in unserer Kohorte ist vergleichbar mit bereits publizierten Daten zu Menschen mit HIV-Infektion [72, 73]. HIV ist ein Risikofaktor für Zigarettenrauch-assoziierte Tumore [74]. Im Tabakkonsum sind Karzinogene (unter Anderem Benzpyren) enthalten, die eine Immunsuppression verursachen, und somit die Primärinfektion mit HPV bei Menschen mit HIV-Infektion unterstützen. Zudem tragen die Karzinogene zur genetischen Instabilität HPV-infizierter Zellen bei und führen dadurch zu einem erhöhten Progressionsrisiko [75]. Zigarettenrauchen ist bei Frauen mit HIV-Infektion mit einer höheren Inzidenz und Prävalenz von Hochrisiko-HPV und hochgradigen intraepithelialen Neoplasien assoziiert [42, 73]. Unsere Daten zeigen eine mit 31% hohe Prävalenz eines beeinflussbaren zusätzlichen Risikofaktors für HPV-assoziierte Tumore bei Frauen mit HIV-Infektion in Deutschland. Bisher gibt es keine klare Leitlinien-Empfehlungen zum Umgang mit Raucherinnen, insbesondere bei Patientinnen mit HIV-Infektion, im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings [11, 30].

Wir haben die Ergebnisse des Zervixkarzinomscreenings und die erhobenen Zervixkarzinomrisikofaktoren nach Ethnizität ausgewertet, um zu sehen, ob es aufgrund der bekannten regional unterschiedlichen Prävalenzen von HPV, HSIL und Zervixkarzinomen signifikante Unterschiede anhand des geographischen Kontinents der Herkunft gibt. In unserer Kohorte gab es keine signifikanten Unterschiede der Genotyp-spezifischen HPV

Prävalenz und im zytologischen Screening, sowie dem Immunstatus und der ART-Adhärenz. Allerdings konnten wir zeigen, dass je nach geographischem Kontinent der Herkunft unterschiedliche Zervixkarzinomrisikofaktoren für bei Frauen mit HIV-Infektion aus Westeuropa und sub-Sahara Afrika vorliegen [42]. In der Literatur werden hochsignifikante Unterschiede der HPV-Prävalenz, Genotypen-Verteilung und des Zervixkarzinomrisikos nach geographischer Herkunft beschrieben [22, 31]. Insbesondere in sub-Sahara Afrika ist die Inzidenz und Mortalität des Zervixkarzinoms deutlich höher als in Europa [14, 22, 31]. Neben Ungleichheiten im Zugang zu und dem Beginn der ART und damit niedrigeren CD4+-Nadirwerten wurde in der Vergangenheit der Zugang zu einer effektiven Zervixkarzinomvorsorge und der Therapie von Krebsvorstufen als Ursache diskutiert [31]. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass migrierte Patientinnen aus Subsahara-Afrika durch den Zugang und die Adhärenz zu ART und Zervixkarzinomscreeningprogrammen in Deutschland bezüglich ihres HPV-, HSIL- und Zervixkarzinomrisikos profitieren.

Wir haben die Testgüte des verwendeten HPV-Nachweisverfahrens (Multiplexed Genotyping) in unterschiedlichen Konstellationen für zytologische Auffälligkeiten bestimmt. HR-HPV und HHR-HPV Detektion haben die höchste Sensitivität gezeigt, die etwas geringer ausfiel als zuletzt in der Literatur bei Frauen aus sub-Sahara Afrika berichtet [32]. Die HHR-HPV-Detektion hatte den größten negativen Vorhersagewert. Die Spezifität stieg mit fortschreitender Genotypen-Restriktion (HPV16 > HHR-HPV > HR-HPV) und war vergleichbar zu Kohorten aus überwiegend sub-Sahara Afrika [76]. Da in unserer Analyse ein hochoempfindliches HPV-Nachweisverfahren verwendet wurde und die Testgüte für zytologische Auffälligkeiten (Zytologie  $\geq$  atypische squamöse Zellen unklarer Signifikanz) ausgewertet wurde sind die Ergebnisse kaum vergleichbar mit der Literatur – hier wurden in der Regel standardisierte HPV-Nachweisverfahren (z.B. Hybrid capture2 [13 HR-HPV Typen], careHPV [HR-14 HPV Typen], OncoE6 Cervical Test [2 HR-HPV Typen])[32, 76]) hinsichtlich ihrer Testgüte für histologisch gesicherte (Goldstandard) HSIL ausgewertet. Daher können wir anhand unserer Ergebnisse keine Aussage zu Unterschieden in der Testperformance in unserer Kohorte im Vergleich zu sub-Sahara Afrika machen. In der Literatur wurde zuletzt eine Restriktion der HPV-Detektion auf HHR-HPV Genotypen diskutiert, um die Spezifität des Screenings für HSIL bei Frauen mit HIV-Infektion zu erhöhen und somit die Rate an unnötigen Überweisungen zur Abklärung zu senken [32]. Wir halten ein solches Vorgehen insbesondere in ressourcenstarken Gebieten für nicht vertretbar, da durch die Genotypenrestriktion HPV-Infektionen und Erkrankung, die durch

weniger karzinogene HPV Genotypen auch ausgelöst werden, und somit vereinzelt HSIL oder Karzinome, verpasst werden können. Allerdings legen unsere Ergebnisse nahe, dass ein Fokus auf HHR-Infektionen im Zervixkarzinomscreening bei Frauen mit HIV-Infektion sinnvoll sein kann.

### 4.3 Stärken und Schwächen der Studie

Eine Stärke unserer Arbeit ist die Anwendung eines hochsensitiven genotypisierenden HPV-Nachweisverfahrens, mit dem wir detailliert die Genotyp-spezifischen singulären und multiplen HPV-Infektionen und deren Bedeutung für zervikale Veränderungen in unserer Kohorte darlegen konnten. Zudem sind wir die Ersten, die Zervixkarzinomrisikoprofile anhand immunologischer und soziokultureller Parameter bei Frauen mit HIV-Infektion in Europa beschreiben und Screeningergebnisse nach Ethnizität stratifizieren, um den Einfluss des geographischen Herkunftscontinents bei Frauen mit HIV-Infektion in Europa zu bestimmen. Außerdem sind wir die Ersten, die die Sensitivität und Spezifität von HPV Testmethoden für zytologische Auffälligkeiten bei Frauen mit HIV-Infektion in Deutschland bestimmt haben.

Unsere Studie hat folgende Limitationen: Diese Zwischenauswertung ist zunächst eine beobachtende Querschnittsanalyse ohne Kontrollgruppe. Da die Studie in einem universitären unizentrischen Setting stattgefunden hat, kann ein Bias durch das unizentrische Kollektiv nicht ausgeschlossen werden: unsere Patientinnenkohorte hatte einen guten Immunstatus. Die Frauen waren adhärent zur antiretroviralen Therapie und zum Zervixkarzinomscreening, und einige waren bereits im Vorfeld aufgrund zervikaler intraepithelialer Neoplasien behandelt worden. Wir haben keine Analysen bezüglich der Dauer der antiretroviralen Therapie durchgeführt. Dies könnte zu einem Bias bezüglich des Immunstatus führen, da der Effekt der antiretroviralen Therapie auf HPV-assoziierte intraepitheliale Neoplasien erst nach  $\geq 2$  Jahren klinisch relevant wird [43]. Zudem könnten wir die Rate der intraepithelialen Neoplasien in unserer Kohorte unterschätzt haben. Aufgrund des Ethikvotums, welches Bedenken gegenüber standardmäßiger Probenentnahmen geäußert hat, haben wir als primären Endpunkt zytologisch detektierte Auffälligkeiten bestimmt. Wir haben keine blinden Biopsien gemacht, sondern histologische Proben ausschließlich bei klinischer Indikation erhoben. Daher war es nicht möglich, histologisch gesicherte hochgradige Läsionen als Goldstandard Referenztest zu verwenden. Somit

können wir okkulte Läsionen verpasst haben. Dementsprechend können unsere Ergebnisse nicht ohne Limitationen in andere Kohorten oder Settings übersetzt werden [42, 43].

#### **4.4 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung**

Frauen mit HIV-Infektion in Deutschland haben trotz adäquatem Immunstatus und Inanspruchnahme der antiretroviralen Therapie und des Zervixkarzinomscreenings eine hohe HPV-Prävalenz. (Hoch-)Hochrisiko-HPV Infektionen koinzidieren mit zytologischen Auffälligkeiten. Daher halten wir ein HPV-basiertes Screening aktuell für die sinnvollste Zervixkarzinomscreeningmethode für WLWH – hierbei kann ein Fokus auf hoch-Hochrisiko HPV Typen für Frauen mit HIV-Infektion vorteilhaft sein um diejenigen Patientinnen mit höchsten Dysplasierisiko zu identifizieren. Wir empfehlen einen Screeningalgorithmus mit vollständiger oder zumindest partieller Genotypisierung von hoch-Hochrisiko HPV Typen [42].

Da insbesondere HPV16 mit zytologischen Auffälligkeiten koinzidiert und der häufigste Genotyp und größte Risikofaktor für zytologische Auffälligkeiten in unserer Kohorte ist, halten wir eine HPV16 Genotypisierung bei WLWH für essenziell, um gefährdete Patientinnen zu detektieren. HPV16 hat bei Patientinnen mit HIV-Infektion ein hohes transformatives Potenzial [64], daher sollten WLWH mit HPV16-Infektion engmaschig überwacht werden. Longitudinale Studien sind dringend nötig, um die Screeningfrequenz von WLWH mit HPV16 Infektion, insbesondere bei unauffälliger Triage, in Deutschland zu definieren.

Die Koinzidenz von HPV51 mit zytologischen Auffälligkeiten legt nahe, dass auch non-HPV16 Genotypen bei Frauen mit HIV-Infektion nicht unterschätzt werden sollten. Einige Studien haben eine signifikant höhere Prävalenz von non-HPV16 Genotypen bei WLWH im Vergleich zu immunkompetenten Frauen gezeigt [22], insbesondere bei supprimiertem Immunstatus. Auch hierfür kann eine (partielle) Genotypisierung von HHR-HPV Genotypen sinnvoll sein, um das individuelle Risiko bei WLWH bei Infektion mit non-HPV16 Genotypen einschätzen zu können.

Hoch-hochrisiko HPV Infektionen sind durch Immunisierung mit dem nonavalenten HPV-Impfstoff (Gardasil9) vermeidbar [77]. Da die Patientinnen in unserer Kohorte eine hohe HHR-HPV Prävalenz haben, wir eine signifikante Koinzidenz von HHR-HPV und zytologischen Auffälligkeiten gesehen haben und die Impfquote sehr gering ist, muss das strukturierte Angebot zur Impfung in der Routinevorsorge von erwachsenen Frauen mit HIV-Infektion in Deutschland diskutiert werden. Die Sicherheit und Effektivität (bzgl. Serokonversion) von bi- und quadrivalenten Impfstoffen bei Frauen mit HIV-Infektion ist belegt [78] - allerdings gibt es limitierte Daten bezüglich des Präventionspotentials höhergradiger intraepithelialer Dysplasien oder Zervixkarzinomen bei insbesondere erwachsenen Frauen mit HIV-Infektion [79, 80] und keinerlei Daten zum nonavalenten Impfstoff bei WLWH. In der Normalbevölkerung erbrachte eine HPV Vakzinierung nach dem Alter von 26 Jahren keinen Nutzen bezüglich einer Effektivität gegenüber intraepithelialen Neoplasien [81]. Die WHO empfiehlt die HPV Vakzinierung für Frauen mit HIV-Infektion bis zu einem Alter von 26 Jahren [82], und die Internationale Papillomvirusgesellschaft spricht sich für die Impfung von Risikogruppen, inklusive Frauen mit HIV-Infektion, in jeder Altersgruppe aus [46]. Wir halten die Impfung erwachsener Frauen mit HIV-Infektion anhand der Empfehlung der internationalen Papillomvirusgesellschaft für sinnvoll. Weiterführende Daten bezüglich des präventiven Potentials insbesondere des nonavalenten Impfstoffs bei erwachsenen Frauen mit HIV-Infektion sind dringend nötig, um eine generelle Empfehlung aussprechen zu können.

Wir haben gezeigt, dass Patientinnen in einem strukturierten Setting eine hohe Adhärenz zu ART und Zervixkarzinomvorsorge zeigen. Wir halten die enge Zusammenarbeit von HIV-Behandler\*innen und Gynäkolog\*innen beim Zervixkarzinomscreening von Frauen mit HIV-Infektion für essenziell, um das Risiko für HPV-Infektionen, HSIL und Zervixkarzinome zu verringern und die Inanspruchnahme des Screenings zu optimieren. Insbesondere ein früher ART-Beginn und hoher CD4+-Nadir scheinen sich positiv auf HPV-, HSIL- und Zervixkarzinomprävalenz auszuwirken [43]. Wir empfehlen, dass immunologische Risikofaktoren erhoben und Zervixkarzinomscreeningbefunde in den Kontext mit dem immunologischen Status bei Frauen mit HIV-Infektionen gesetzt werden.

Bisher gibt es noch keine eindeutige Datenlage zum von der WHO empfohlenen Beginn eines HPV-basierten Screenings mit 25 Jahren bei Frauen mit HIV-Infektion [11]. Auch unsere Ergebnisse spiegeln lediglich die erhöhte Anzahl an HPV-Infektionen in jungem

Alter mit konsekutiver zytologischer Anomalie wider. Die Empfehlung zum früheren HPV-basierten Screeningbeginn könnte durch longitudinale Daten junger Frauen mit HIV-Infektion untermauert werden.

Wir halten Tabakkonsum für einen wichtigen zusätzlichen Risikofaktor für HPV-assoziierte zervikale Läsionen bei WLWH, der im Rahmen des Zervixkarzinomscreenings mit abgefragt werden sollte. Raucherinnen sollten über das erhöhte Zervixkarzinomrisiko informiert werden, und sollten zur Reduktion des Tabakkonsums ermutigt werden, um ihr Risiko für HPV-Infektionen, HSIL, Zervixkarzinome und weitere HPV-assoziierte prä-maligne und maligne Läsionen zu senken. Um dies wissenschaftlich zu belegen könnte eine interventionelle Fall-Kontroll-Studie, die den longitudinalen Einfluss von Tabakreduktionsmaßnahmen auf HPV-, HSIL- und Zervixkarzinomprävalenz untersucht, sinnvoll sein.

Daten zur Testgüte von HPV-Nachweisverfahren bei Frauen mit HIV-Infektion zeigen aufgrund der hohen HPV-Prävalenz eine geringe Spezifität für die Detektion von HSIL [76, 83-87]. Der Großteil der verfügbaren Daten zu Screeningverfahren bei Patientinnen mit HIV-Infektion stammt aus strukturschwachen Ländern. Da unsere Kohorte sich Anhand der ART- und Screeningadhärenz sowie dem Immunstatus deutlich von Kohorten in LMIC unterscheidet, halten wir eine Evaluation der gängigen HPV-Nachweismethoden bei WLWH in Deutschland bezüglich ihrer Testgüte, insbesondere der Spezifität für HSIL anhand der Histologie (Goldstandard), für sinnvoll. Nur mit dem Wissen um die Testgüte in der vorhandenen Kohorte können Screeningbefunde sinnvoll interpretiert werden.

Da es bisher keine etablierte Screeningmethode gibt, die klar zwischen relevanten und irrelevanten HPV-Infektionen bei Patientinnen mit HPV-Infektion unterscheiden kann, möchten wir im nächsten Schritt evaluieren, ob die Bestimmung der Expression von zellulären Biomarkern und Virusonkogenen eine höhere Spezifität für höhergradige Dysplasien gegenüber dem alleinigen HPV-Testverfahren bei WLWH in Deutschland hat. Bisher gibt es wenige Hinweise zur Verbesserung der Screeningspezifität durch mRNA - Bestimmungen des Onkoproteins E6 von HPV 16, 18 und 45 in Hochprävalenzkohorten [88-92], allerdings auf Kosten der Sensitivität bei WLWH [76]. Die zusätzliche Bestimmung der Expression von Tumorsuppressorgenen, Onkogenen, Proliferations-, Invasions- und Tumormarkern und der viralen Onkogene E6 und E7 könnte zu einer besseren

Testperformance durch die Detektion klinisch relevanter HR-HPV Infektionen führen [93-96].

## 5. Schlussfolgerungen

Wir halten eine Fokussierung auf hoch-Hochrisiko HPV (im Sinne einer Genotypisierung und engmaschigerer Kontrolle bei Patientinnen mit Positivität für mindestens einen HHR-HPV Typen) für sinnvoll beim Zervixkarzinomscreening von Frauen mit HIV-Infektion. Zudem sollten bei Frauen mit HIV-Infektion soziokulturelle Risikofaktoren wie Raucherinnenstatus und Ethnizität und klinische Faktoren wie Immunstatus und HIV Krankheitsgeschichte evaluiert werden. Um die Screeningergebnisse zu verbessern, sollten an die Risikofaktoren angepasste Screeningprogramme etabliert werden. Die HIV-Behandlung und das Zervixkarzinomscreening sollten verflochten werden. Randomisierte kontrollierte Studien zur Effektivität der HPV-Immunisierung mittels Gardasil9 bei (erwachsenen) WLWH sind dringend nötig. Unsere Ergebnisse sind die Basis für die Entwicklung eines differenzierten Zervixkarzinomvorsorgeprogramms für Frauen mit HIV-Infektion in Deutschland. Im nächsten Schritt sollten Triagestrategien evaluiert werden die klinisch relevante von irrelevanten HPV-Infektionen bei WLWH in Deutschland unterscheiden sollen.

## Literaturverzeichnis

1. Ho, G.Y., R. Bierman, L. Beardsley, C.J. Chang, and R.D. Burk, *Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women*. N Engl J Med, 1998. **338**(7): p. 423-8.
2. Schiffman, M., P.E. Castle, J. Jeronimo, A.C. Rodriguez, and S. Wacholder, *Human papillomavirus and cervical cancer*. Lancet, 2007. **370**(9590): p. 890-907.
3. Grainge, M.J., R. Seth, L. Guo, K.R. Neal, C. Coupland, P. Vryenhoef, J. Johnson, and D. Jenkins, *Cervical human papillomavirus screening among older women*. Emerg Infect Dis, 2005. **11**(11): p. 1680-5.
4. Rodríguez, A.C., M. Schiffman, R. Herrero, S. Wacholder, A. Hildesheim, P.E. Castle, D. Solomon, and R. Burk, *Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections*. J Natl Cancer Inst, 2008. **100**(7): p. 513-7.
5. García-Piñeres, A.J., A. Hildesheim, R. Herrero, M. Trivett, M. Williams, I. Atmetlla, M. Ramírez, M. Villegas, M. Schiffman, A.C. Rodriguez, R.D. Burk, M. Hildesheim, E. Freer, J. Bonilla, C. Bratti, J.A. Berzofsky, and L.A. Pinto, *Persistent human papillomavirus infection is associated with a generalized decrease in immune responsiveness in older women*. Cancer Res, 2006. **66**(22): p. 11070-6.
6. Kjaer, S.K., K. Frederiksen, C. Munk, and T. Iftner, *Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence*. J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(19): p. 1478-88.
7. Clifford, G., S. Franceschi, M. Diaz, N. Munoz, and L.L. Villa, *Chapter 3: HPV type-distribution in women with and without cervical neoplastic diseases*. Vaccine, 2006. **24 Suppl 3**: p. S3/26-34.
8. Smith, J.S., L. Lindsay, B. Hoots, J. Keys, S. Franceschi, R. Winer, and G.M. Clifford, *Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update*. Int J Cancer, 2007. **121**(3): p. 621-32.
9. Guan, P., R. Howell-Jones, N. Li, L. Bruni, S. de Sanjose, S. Franceschi, and G.M. Clifford, *Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer*. Int J Cancer, 2012. **131**(10): p. 2349-59.
10. Li, N., S. Franceschi, R. Howell-Jones, P.J. Snijders, and G.M. Clifford, *Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide: Variation by geographical region, histological type and year of publication*. Int J Cancer, 2011. **128**(4): p. 927-35.
11. World health Organization.  
*WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention Second edition*. 2021 6th July 2021 [cited 2021 16th July ]; Second edition [Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>].
12. Sung, H., J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, and F. Bray, *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA Cancer J Clin, 2021. **71**(3): p. 209-249.
13. Arbyn, M., E. Weiderpass, L. Bruni, S. de Sanjosé, M. Saraiya, J. Ferlay, and F. Bray, *Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis*. The Lancet. Global health, 2020. **8**(2): p. e191-e203.

14. Stelzle, D., L.F. Tanaka, K.K. Lee, A. Ibrahim Khalil, I. Baussano, A.S.V. Shah, D.A. McAllister, S.L. Gottlieb, S.J. Klug, A.S. Winkler, F. Bray, R. Baggaley, G.M. Clifford, N. Broutet, and S. Dalal, *Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV*. The Lancet. Global health, 2021. **9**(2): p. e161-e169.
15. Massad, L.S., X. Xie, R. Burk, M.J. Keller, H. Minkoff, G. D'Souza, D.H. Watts, J. Palefsky, M. Young, A.M. Levine, M. Cohen, and H.D. Strickler, *Long-term cumulative detection of human papillomavirus among HIV seropositive women*. Aids, 2014. **28**(17): p. 2601-8.
16. Rowhani-Rahbar, A., S.E. Hawes, P.S. Sow, P. Toure, Q. Feng, A. Dem, B. Dembele, C.W. Critchlow, I. N'Doye, and N.B. Kiviat, *The impact of HIV status and type on the clearance of human papillomavirus infection among Senegalese women*. J Infect Dis, 2007. **196**(6): p. 887-94.
17. Ghebrey, R.G., S. Grover, M.J. Xu, L.T. Chuang, and H. Simonds, *Cervical cancer control in HIV-infected women: Past, present and future*. Gynecologic Oncology Reports, 2017. **21**: p. 101-108.
18. *1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults*. MMWR Recomm Rep, 1992. **41**(Rr-17): p. 1-19.
19. De Vuyst, H., N.R. Mugo, M.H. Chung, K.P. McKenzie, E. Nyongesa-Malava, V. Tenet, J.W. Njoroge, S.R. Sakr, C.M. Meijer, P.J. Snijders, F.S. Rana, and S. Franceschi, *Prevalence and determinants of human papillomavirus infection and cervical lesions in HIV-positive women in Kenya*. Br J Cancer, 2012. **107**(9): p. 1624-30.
20. Firnhaber, C., H. Van Le, A. Pettifor, D. Schulze, P. Michelow, I.M. Sanne, D.A. Lewis, A.L. Williamson, B. Allan, S. Williams, A. Rinas, S. Levin, and J.S. Smith, *Association between cervical dysplasia and human papillomavirus in HIV seropositive women from Johannesburg South Africa*. Cancer Causes Control, 2010. **21**(3): p. 433-43.
21. Kelly, H., H.A. Weiss, Y. Benavente, S. de Sanjose, and P. Mayaud, *Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis*. Lancet HIV, 2018. **5**(1): p. e45-e58.
22. Clifford, G.M., M.A. Goncalves, and S. Franceschi, *Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis*. Aids, 2006. **20**(18): p. 2337-44.
23. Strickler, H.D., J.M. Palefsky, K.V. Shah, K. Anastos, R.S. Klein, H. Minkoff, A. Duerr, L.S. Massad, D.D. Celentano, C. Hall, M. Fazzari, S. Cu-Uvin, M. Bacon, P. Schuman, A.M. Levine, A.J. Durante, S. Gange, S. Melnick, and R.D. Burk, *Human papillomavirus type 16 and immune status in human immunodeficiency virus-seropositive women*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(14): p. 1062-71.
24. Massad, L.S., X. Xie, R.D. Burk, G. D'Souza, T.M. Darragh, H. Minkoff, C. Colie, P. Burian, J. Palefsky, J. Atrio, and H.D. Strickler, *Association of cervical precancer with human papillomavirus types other than 16 among HIV co-infected women*. Am J Obstet Gynecol, 2016. **214**(3): p. 354.e1-6.
25. Clifford, G.M., S. Tully, and S. Franceschi, *Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer*. Clin Infect Dis, 2017. **64**(9): p. 1228-1235.
26. Clifford, G.M., H. de Vuyst, V. Tenet, M. Plummer, S. Tully, and S. Franceschi, *Effect of HIV Infection on Human Papillomavirus Types Causing Invasive Cervical Cancer in Africa*. Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999), 2016. **73**(3): p. 332-339.

27. Huh, W.K., E.A. Joura, A.R. Giuliano, O.E. Iversen, R.P. de Andrade, K.A. Ault, D. Bartholomew, R.M. Cestero, E.N. Fedrizzi, A.L. Hirschberg, M.H. Mayrand, A.M. Ruiz-Sternberg, J.T. Stapleton, D.J. Wiley, A. Ferenczy, R. Kurman, B.M. Ronnett, M.H. Stoler, J. Cuzick, S.M. Garland, S.K. Kjaer, O.M. Bautista, R. Haupt, E. Moeller, M. Ritter, C.C. Roberts, C. Shields, and A. Luxembourg, *Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial*. *Lancet*, 2017. **390**(10108): p. 2143-2159.
28. Kyrgiou, M., M. Arbyn, C. Bergeron, F.X. Bosch, J. Dillner, M. Jit, J. Kim, M. Poljak, P. Nieminen, P. Sasieni, V. Kesic, J. Cuzick, and M. Gultekin, *Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC)*. *Br J Cancer*, 2020. **123**(4): p. 510-517.
29. Koliopoulos, G., V.N. Nyaga, N. Santesso, A. Bryant, P.P. Martin-Hirsch, R.A. Mustafa, H. Schünemann, E. Paraskevaidis, and M. Arbyn, *Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. **8**(8): p. Cd008587.
30. Onkologie, L. *S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms, Langversion 1.1–März 2020, AWMF-Registernummer 015/027OL*. [National guideline ] 2020 03/2020 [cited 2021 15/06/2021]; Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/015-027OLI\\_Praevention\\_Zervixkarzinom\\_2020-03-verlaengert.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-027OLI_Praevention_Zervixkarzinom_2020-03-verlaengert.pdf).
31. Rohner, E., L. Bütikofer, K. Schmidlin, M. Sengayi, M. Maskew, J. Giddy, K. Taghavi, R.D. Moore, J.J. Goedert, M.J. Gill, M.J. Silverberg, G. D'Souza, P. Patel, J.L. Castilho, J. Ross, A. Sohn, F. Bani-Sadr, N. Taylor, V. Paparizos, F. Bonnet, A. Verbon, J.J. Vehreschild, F.A. Post, C. Sabin, A. Mocroft, F. Drona, N. Obel, S. Grabar, V. Spagnuolo, E. Quiros-Roldan, C. Mussini, J.M. Miro, L. Meyer, B. Hasse, D. Konopnicki, B. Roca, D. Barger, G.M. Clifford, S. Franceschi, M. Egger, and J. Bohlius, *Cervical cancer risk in women living with HIV across four continents: A multicohort study*. *International journal of cancer*, 2020. **146**(3): p. 601-609.
32. Kelly, H.A., A. Chikandiwa, B. Sawadogo, C. Gilham, P. Michelow, O.G. Lompo, T. Omar, S. Zan, P. Magooa, M. Segondy, N. Nagot, N. Meda, S. Delany-Moretwe, P. Mayaud, and H.S.G. for the, *Diagnostic accuracy of cervical cancer screening and screening–triage strategies among women living with HIV-1 in Burkina Faso and South Africa: A cohort study*. *PLOS Medicine*, 2021. **18**(3): p. e1003528.
33. Robert Koch Institut, G.d.e.K.i.D.e.V.G. *HIV in Deutschland - Eckdaten der Schätzung Stand: Ende 2020* 2020 [cited 2022 16.01.2022]; Available from: <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Eckdaten/EckdatenDeutschland.pdf?blob=publicationFile>.
34. Quaas, J., O. Reich, and V. Küppers, *Explanation and Use of the Rio 2011 Colposcopy Nomenclature of the IFCCP (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy): Comments on the general colposcopic assessment of the uterine cervix: adequate/inadequate; squamocolumnar junction; transformation zone*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2014. **74**(12): p. 1090-1092.
35. Griesser, H., K. Marquardt, and B. Jordan, *Remarks on the "Comments on the Publication of Munich Nomenclature III by the Cytology Coordination Conference" by A. Schneider and P. Hillemanns (Geburtsh Frauenheilk 2014; 74: 242-243)*. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2014. **74**(7): p. 636.

36. Schmitt, M., B. Dondog, T. Waterboer, and M. Pawlita, *Homogeneous amplification of genital human alpha papillomaviruses by PCR using novel broad-spectrum GP5+ and GP6+ primers*. Journal of clinical microbiology, 2008. **46**(3): p. 1050-1059.
37. Meijer, C.J., J. Berkhof, P.E. Castle, A.T. Hesselink, E.L. Franco, G. Ronco, M. Arbyn, F.X. Bosch, J. Cuzick, J. Dillner, D.A. Heideman, and P.J. Snijders, *Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older*. Int J Cancer, 2009. **124**(3): p. 516-20.
38. Arbyn, M., C. Depuydt, I. Benoy, J. Bogers, K. Cuschieri, M. Schmitt, M. Pawlita, D. Geraets, I. Heard, T. Gheit, M. Tommasino, M. Poljak, J. Bonde, and W. Quint, *VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays*. J Clin Virol, 2016. **76 Suppl 1**: p. S14-s21.
39. de Sanjose, S., W.G.V. Quint, L. Alemany, D.T. Geraets, J.E. Klaustermeier, B. Lloveras, S. Tous, A. Felix, L.E. Bravo, H.-R. Shin, C.S. Vallejos, P.A. de Ruiz, M.A. Lima, N. Guimera, O. Clavero, M. Alejo, A. Llombart-Bosch, C. Cheng-Yang, S.A. Tatti, E. Kasamatsu, E. Iljazovic, M. Odida, R. Prado, M. Seoud, M. Grce, A. Usubutun, A. Jain, G.A.H. Suarez, L.E. Lombardi, A. Banjo, C. Menéndez, E.J. Domingo, J. Velasco, A. Nessa, S.C.B. Chichareon, Y.L. Qiao, E. Lerma, S.M. Garland, T. Sasagawa, A. Ferrera, D. Hammouda, L. Mariani, A. Pelayo, I. Steiner, E. Oliva, C.J.L.M. Meijer, W.F. Al-Jassar, E. Cruz, T.C. Wright, A. Puras, C.L. Llave, M. Tzardi, T. Agorastos, V. Garcia-Barriola, C. Clavel, J. Ordi, M. Andújar, X. Castellsagué, G.I. Sánchez, A.M. Nowakowski, J. Bornstein, N. Muñoz, and F.X. Bosch, *Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study*. The Lancet Oncology, 2010. **11**(11): p. 1048-1056.
40. Serrano, B., L. Alemany, S. Tous, L. Bruni, G.M. Clifford, T. Weiss, F.X. Bosch, and S. de Sanjosé, *Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease*. Infectious Agents and Cancer, 2012. **7**(1): p. 38.
41. McGrath, C.J., R. Garcia, T.T. Trinh, B.A. Richardson, G.C. John-Stewart, E. Nyongesa-Malava, N.R. Mugo, E.H. Glynn, S.R. Sakr, H. De Vuyst, and M.H. Chung, *Role of p16 testing in cervical cancer screening among HIV-infected women*. PLoS One, 2017. **12**(10): p. e0185597.
42. Wagner, A., A.S. Skof, J. Sehouli, R. Richter, W. Henrich, K. von Weizsäcker, J.P. Siedentopf, R. Chekerov, A.M. Kaufmann, and I. Rohr, *Genotype-specific high-risk human papillomavirus infections and risk factors for cervical dysplasia in women with human immunodeficiency virus in Germany: results from a single-center cross-sectional study*. Int J Gynecol Cancer, 2022.
43. Clifford, G.M., S. Franceschi, O. Keiser, F. Schoni-Affolter, M. Lise, S. Dehler, F. Levi, M. Mousavi, C. Bouchardy, A. Wolfensberger, K.E. Darling, C. Staehelin, B. Bertisch, E. Kuenzli, E. Bernasconi, M. Pawlita, and M. Egger, *Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study*. Int J Cancer, 2016. **138**(7): p. 1732-40.
44. Massad, L.S., X. Xie, G. D'Souza, T.M. Darragh, H. Minkoff, R. Wright, C. Colie, L. Sanchez-Keeland, and H.D. Strickler, *Incidence of cervical precancers among HIV-seropositive women*. Am J Obstet Gynecol, 2015. **212**(5): p. 606.e1-8.
45. Massad, L.S., E.C. Seaberg, D.H. Watts, N.A. Hessel, S. Melnick, P. Bitterman, K. Anastos, S. Silver, A.M. Levine, and H. Minkoff, *Low incidence of invasive cervical*

- cancer among HIV-infected US women in a prevention program.* AIDS, 2004. **18**(1): p. 109-113.
46. Garland, S.M., J.M.L. Brotherton, A.B. Moscicki, A.M. Kaufmann, M. Stanley, N. Bhatla, R. Sankaranarayanan, S. de Sanjosé, J.M. Palefsky, and Ipv, *HPV vaccination of immunocompromised hosts.* Papillomavirus research (Amsterdam, Netherlands), 2017. **4**: p. 35-38.
47. Minkoff, H., Y. Zhong, R.D. Burk, J.M. Palefsky, X. Xue, D.H. Watts, A.M. Levine, R.L. Wright, C. Colie, G. D'Souza, L.S. Massad, and H.D. Strickler, *Influence of adherent and effective antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women.* J Infect Dis, 2010. **201**(5): p. 681-90.
48. Kelly, H.A., B. Sawadogo, A. Chikandiwa, M. Segondy, C. Gilham, O. Lompo, T. Omar, M.N. Didelot, N. Nagot, N. Meda, H.A. Weiss, S. Delany-Moretlwe, and P. Mayaud, *Epidemiology of high-risk human papillomavirus and cervical lesions in African women living with HIV/AIDS: effect of anti-retroviral therapy.* Aids, 2017. **31**(2): p. 273-285.
49. Organization, W.h. *Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021.* 2021 [cited 2022 18.06.2022]; Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240027077>.
50. Institut, R.K. *Epidemiologisches Bulletin.* 2021 [cited 2022 18.06.2022]; Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/47\\_21.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/47_21.pdf?blob=publicationFile).
51. Marsh, K., J.W. Eaton, M. Mahy, K. Sabin, C.S. Autenrieth, I. Wanyeki, J. Daher, and P.D. Ghys, *Global, regional and country-level 90-90-90 estimates for 2018: assessing progress towards the 2020 target.* Aids, 2019. **33 Suppl 3**(Suppl 3): p. S213-s226.
52. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., Ö.A.G. *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion.* [Guideline ] 2020 03.09.2020 [cited 2021 04.12.]; Available from: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/055-001I\\_Antiretrovirale\\_Therapie\\_der\\_HIV\\_Infektion\\_2021-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-001I_Antiretrovirale_Therapie_der_HIV_Infektion_2021-06.pdf).
53. Schneider, A., H. Hoyer, B. Lotz, S. Leistritza, R. Kuhne-Heid, I. Nindl, B. Muller, J. Haerting, and M. Durst, *Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy.* Int J Cancer, 2000. **89**(6): p. 529-34.
54. Konopnicki, D., Y. Manigart, C. Gilles, P. Barlow, J. De Marchin, F. Feoli, M. Delforge, N. Clumeck, and S. De Wit, *High-risk human papillomavirus genotypes distribution in a cohort of HIV-positive women living in Europe: epidemiological implication for vaccination against human papillomavirus.* Aids, 2016. **30**(3): p. 425-33.
55. Kojic, E.M., S. Cu-Uvin, L. Conley, T. Bush, J. Onyekwuluje, D.C. Swan, E.R. Unger, K. Henry, J.H. Hammer, E.T. Overton, T.M. Darragh, J.M. Palefsky, C. Vellozzi, P. Patel, and J.T. Brooks, *Human papillomavirus infection and cytologic abnormalities of the anus and cervix among HIV-infected women in the study to understand the natural history of HIV/AIDS in the era of effective therapy (the SUN study).* Sex Transm Dis, 2011. **38**(4): p. 253-9.
56. Thorsteinsson, K., M. Storgaard, T.L. Katzenstein, S. Ladelund, F.F. Ronsholt, I.S. Johansen, G. Pedersen, L. Hashemi, L.N. Nielsen, L. Nilas, N. Obel, J. Bonde, and A.M. Lebech, *Prevalence and distribution of cervical high-risk human*

- papillomavirus and cytological abnormalities in women living with HIV in Denmark - the SHADE*. BMC Cancer, 2016. **16**(1): p. 866.
57. Clifford, G.M., S. Tully, and S. Franceschi, *Carcinogenicity of Human Papillomavirus (HPV) Types in HIV-Positive Women: A Meta-Analysis From HPV Infection to Cervical Cancer*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2017. **64**(9): p. 1228-1235.
  58. Chaturvedi, A.K., L. Myers, A.F. Hammons, R.A. Clark, K. Dunlap, P.J. Kissinger, and M.E. Hagensee, *Prevalence and Clustering Patterns of Human Papillomavirus Genotypes in Multiple Infections*. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2005. **14**(10): p. 2439-2445.
  59. Levi, J.E., B. Kleter, W.G.V. Quint, M.C.S. Fink, C.L.M. Canto, R. Matsubara, I. Linhares, A. Segurado, B. Vanderborght, J.E. Neto, and L.-J. van Doorn, *High Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) Infections and High Frequency of Multiple HPV Genotypes in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women in Brazil*. Journal of Clinical Microbiology, 2002. **40**(9): p. 3341-3345.
  60. Wentzensen, N., M. Schiffman, T. Dunn, R.E. Zuna, M.A. Gold, R.A. Allen, R. Zhang, M.E. Sherman, S. Wacholder, J. Walker, and S.S. Wang, *Multiple human papillomavirus genotype infections in cervical cancer progression in the study to understand cervical cancer early endpoints and determinants*. International journal of cancer, 2009. **125**(9): p. 2151-2158.
  61. Schmitt, M., C. Depuydt, I. Benoy, J. Bogers, J. Antoine, M. Arbyn, M. Pawlita, and V.S. Group, *Multiple human papillomavirus infections with high viral loads are associated with cervical lesions but do not differentiate grades of cervical abnormalities*. Journal of clinical microbiology, 2013. **51**(5): p. 1458-1464.
  62. Quint, W., D. Jenkins, A. Molijn, L. Struijk, M. van de Sandt, J. Doorbar, J. Mols, C. Van Hoof, K. Hardt, F. Struyf, and B. Colau, *One virus, one lesion—individual components of CIN lesions contain a specific HPV type*. The Journal of Pathology, 2012. **227**(1): p. 62-71.
  63. van der Marel, J., J. Berkhof, J. Ordi, A. Torné, M. Del Pino, R. van Baars, M. Schiffman, N. Wentzensen, D. Jenkins, and W.G.V. Quint, *Attributing Oncogenic Human Papillomavirus Genotypes to High-grade Cervical Neoplasia: Which Type Causes the Lesion?* The American Journal of Surgical Pathology, 2015. **39**(4): p. 496-504.
  64. Keller, M.J., R.D. Burk, L.S. Massad, I.E. Eltoun, N.A. Hessol, P.E. Castle, K. Anastos, X. Xie, H. Minkoff, X. Xue, G. D'Souza, L. Flowers, A.M. Levine, C. Colie, L. Rahangdale, M.A. Fischl, J.M. Palefsky, and H.D. Strickler, *Cervical Precancer Risk in HIV-Infected Women Who Test Positive for Oncogenic Human Papillomavirus Despite a Normal Pap Test*. Clin Infect Dis, 2015. **61**(10): p. 1573-81.
  65. Castle, P.E., R.D. Burk, L.S. Massad, I.E. Eltoun, C.B. Hall, N.A. Hessol, K. Anastos, X. Xie, H. Minkoff, X. Xue, G. D'Souza, L. Flowers, C. Colie, L. Rahangdale, M.A. Fischl, J.M. Palefsky, and H.D. Strickler, *Epidemiological evidence that common HPV types may be common because of their ability to evade immune surveillance: Results from the Women's Interagency HIV study*. Int J Cancer, 2020. **146**(12): p. 3320-3328.
  66. Menon, S., R. Rossi, N. Zdraveska, M. Kariisa, S.D. Acharya, D. Vanden Broeck, and S. Callens, *Associations between highly active antiretroviral therapy and the presence of HPV, premalignant and malignant cervical lesions in sub-Saharan Africa, a systematic review: current evidence and directions for future research*. BMJ Open, 2017. **7**(8): p. e015123.

67. Liu, G., M. Sharma, N. Tan, and R.V. Barnabas, *HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer*. *Aids*, 2018. **32**(6): p. 795-808.
68. Konopnicki, D., Y. Manigart, C. Gilles, P. Barlow, J. de Marchin, F. Feoli, D. Larsimont, M. Delforge, S. De Wit, and N. Clumeck, *Sustained viral suppression and higher CD4+ T-cell count reduces the risk of persistent cervical high-risk human papillomavirus infection in HIV-positive women*. *J Infect Dis*, 2013. **207**(11): p. 1723-9.
69. de Sanjosé, S., M. Diaz, X. Castellsagué, G. Clifford, L. Bruni, N. Muñoz, and F.X. Bosch, *Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis*. *The Lancet Infectious Diseases*, 2007. **7**(7): p. 453-459.
70. Nagata, N., K. Watanabe, T. Nishijima, K. Tadokoro, K. Watanabe, T. Shimbo, R. Niikura, K. Sekine, J. Akiyama, K. Teruya, H. Gatanaga, Y. Kikuchi, N. Uemura, and S. Oka, *Prevalence of Anal Human Papillomavirus Infection and Risk Factors among HIV-positive Patients in Tokyo, Japan*. *PLoS One*, 2015. **10**(9): p. e0137434.
71. Mpunga, T., A. Znaor, F.R. Uwizeye, A. Uwase, C. Munyanshongore, S. Franceschi, and G.M. Clifford, *A case-control study of HIV infection and cancer in the era of antiretroviral therapy in Rwanda*. *Int J Cancer*, 2018. **143**(6): p. 1348-1355.
72. Park, L.S., R.U. Hernández-Ramírez, M.J. Silverberg, K. Crothers, and R. Dubrow, *Prevalence of non-HIV cancer risk factors in persons living with HIV/AIDS: a meta-analysis*. *Aids*, 2016. **30**(2): p. 273-91.
73. Minkoff, H., J.G. Feldman, H.D. Strickler, D.H. Watts, M.C. Bacon, A. Levine, J.M. Palefsky, R. Burk, M.H. Cohen, and K. Anastos, *Relationship between smoking and human papillomavirus infections in HIV-infected and -uninfected women*. *J Infect Dis*, 2004. **189**(10): p. 1821-8.
74. Hessol, N.A., B.W. Barrett, J.B. Margolick, M. Plankey, S.K. Hussain, E.C. Seaberg, and L.S. Massad, *Risk of smoking-related cancers among women and men living with and without HIV*. *AIDS*, 2021. **35**(1).
75. Alli, B.Y., R.D. Burk, M. Fatahzadeh, J. Kazimiroff, R.M. Grossberg, R.V. Smith, T.J. Ow, M. Wiltz, J. Polanco, M.C. Rousseau, B. Nicolau, and N.F. Schlecht, *HIV Modifies the Effect of Tobacco Smoking on Oral Human Papillomavirus Infection*. *J Infect Dis*, 2020. **222**(4): p. 646-654.
76. Kelly, H., P. Mayaud, M. Segondy, N. Pant Pai, and R.W. Peeling, *A systematic review and meta-analysis of studies evaluating the performance of point-of-care tests for human papillomavirus screening*. *Sex Transm Infect*, 2017. **93**(S4): p. S36-s45.
77. Joura, E.A., A.R. Giuliano, O.E. Iversen, C. Bouchard, C. Mao, J. Mehlsen, E.D. Moreira, Jr., Y. Ngan, L.K. Petersen, E. Lazcano-Ponce, P. Pitisuttithum, J.A. Restrepo, G. Stuart, L. Woelber, Y.C. Yang, J. Cuzick, S.M. Garland, W. Huh, S.K. Kjaer, O.M. Bautista, I.S. Chan, J. Chen, R. Gesser, E. Moeller, M. Ritter, S. Vuocolo, and A. Luxembourg, *A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(8): p. 711-23.
78. Denny, L., B. Hendricks, C. Gordon, F. Thomas, M. Hezareh, K. Dobbelaere, C. Durand, C. Hervé, and D. Descamps, *Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomised placebo-controlled study*. *Vaccine*, 2013. **31**(48): p. 5745-53.

79. Bergman, H., B.S. Buckley, G. Villanueva, J. Petkovic, C. Garritty, V. Lutje, A.X. Riveros-Balta, N. Low, and N. Henschke, *Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019(11).
80. Staadegaard, L., M.M. Rönn, N. Soni, M.E. Bellerose, P. Bloem, M. Brisson, M. Maheu-Giroux, R.V. Barnabas, M. Drolet, P. Mayaud, S. Dalal, and M.C. Boily, *Immunogenicity, safety, and efficacy of the HPV vaccines among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis*. EClinicalMedicine, 2022. **52**: p. 101585.
81. Drolet, M., É. Bénard, N. Pérez, M. Brisson, and H.P.V.V.I.S. Group, *Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis*. Lancet (London, England), 2019. **394**(10197): p. 497-509.
82. *Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017-Recommendations*. Vaccine, 2017. **35**(43): p. 5753-5755.
83. Firnhaber, C., N. Mayisela, L. Mao, S. Williams, A. Swarts, M. Faesen, S. Levin, P. Michelow, T. Omar, M.G. Hudgens, A.-L. Williamson, B. Allan, D.A. Lewis, and J.S. Smith, *Validation of Cervical Cancer Screening Methods in HIV Positive Women from Johannesburg South Africa*. PLOS ONE, 2013. **8**(1): p. e53494.
84. Chung, M.H., K.P. McKenzie, H. De Vuyst, B.A. Richardson, F. Rana, R. Pamnani, J.W. Njoroge, E. Nyongesa-Malava, S.R. Sakr, G.C. John-Stewart, and N.R. Mugo, *Comparing Papanicolaou smear, visual inspection with acetic acid and human papillomavirus cervical cancer screening methods among HIV-positive women by immune status and antiretroviral therapy*. Aids, 2013. **27**(18): p. 2909-19.
85. Giorgi-Rossi, P., S. Franceschi, and G. Ronco, *HPV prevalence and accuracy of HPV testing to detect high-grade cervical intraepithelial neoplasia*. Int J Cancer, 2012. **130**(6): p. 1387-94.
86. Mapanga, W., B. Girdler-Brown, S.A. Feresu, T. Chipato, and E. Singh, *Prevention of cervical cancer in HIV-seropositive women from developing countries through cervical cancer screening: a systematic review*. Syst Rev, 2018. **7**(1): p. 198.
87. De Vuyst, H., P. Claeys, S. Njiru, L. Muchiri, S. Steyaert, P. De Sutter, E. Van Marck, J. Bwayo, and M. Temmerman, *Comparison of pap smear, visual inspection with acetic acid, human papillomavirus DNA-PCR testing and cervicography*. Int J Gynaecol Obstet, 2005. **89**(2): p. 120-6.
88. Adamson, P.C., M.J. Huchko, A.M. Moss, H.F. Kinkel, and A. Medina-Marino, *Acceptability and Accuracy of Cervical Cancer Screening Using a Self-Collected Tampon for HPV Messenger-RNA Testing among HIV-Infected Women in South Africa*. PloS one, 2015. **10**(9): p. e0137299-e0137299.
89. Ting, J., N. Mugo, J. Kwatampora, C. Hill, M. Chitwa, S. Patel, H. Gakure, J. Kimani, V.J. Schoenbach, C. Poole, and J.S. Smith, *High-risk human papillomavirus messenger RNA testing in physician- and self-collected specimens for cervical lesion detection in high-risk women, Kenya*. Sex Transm Dis, 2013. **40**(7): p. 584-9.
90. Nakalembe, M., P. Makanga, F. Mubiru, M. Swanson, J. Martin, and M. Huchko, *Prevalence, correlates, and predictive value of high-risk human papillomavirus mRNA detection in a community-based cervical cancer screening program in western Uganda*. Infectious agents and cancer, 2019. **14**: p. 14-14.

91. Chibwasha, C.J., B. Frett, K. Katundu, A.C. Bateman, A. Shibemba, S. Kapambwe, M.H. Mwanahamuntu, S. Banda, C. Hamusimbi, P. Polepole, and G.P. Parham, *Clinical Performance Validation of 4 Point-of-Care Cervical Cancer Screening Tests in HIV-Infected Women in Zambia*. J Low Genit Tract Dis, 2016. **20**(3): p. 218-23.
92. Rodrigues, L.C., N.M. Speck, G.R. Focchi, M.A. Schimidt, R.M. Marques, and J.C. Ribalta, *Immunoexpression of HPV 16/18 E6 and E7 oncoproteins in high-grade cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-positive women*. Genet Mol Res, 2016. **15**(1).
93. Perez Castro, S., A. Iñarrea Fernández, M.J. Lamas González, M.T. Sarán Diez, A. Cid Lama, M.J. Alvarez Martín, M. Pato Mosquera, I. López-Miragaya, N. Estévez, J. Torres Piñón, and M. Oña Navarro, *Human papillomavirus (HPV) E6/E7 mRNA as a triage test after detection of HPV 16 and HPV 18 DNA*. Journal of Medical Virology, 2013. **85**(6): p. 1063-1068.
94. Hong, D., J. Liu, Y. Hu, X. Lu, B. Li, Y. Li, D. Hu, W. Lu, X. Xie, and X. Cheng, *Viral E6 is overexpressed via high viral load in invasive cervical cancer with episomal HPV16*. BMC Cancer, 2017. **17**(1): p. 136.
95. Sahasrabuddhe, V.V., P. Luhn, and N. Wentzensen, *Human papillomavirus and cervical cancer: biomarkers for improved prevention efforts*. Future microbiology, 2011. **6**(9): p. 10.2217/fmb.11.87.
96. Wang, W., Y. Li, N. Liu, Y. Gao, and L. Li, *MiR-23b controls ALDH1A1 expression in cervical cancer stem cells*. BMC Cancer, 2017. **17**: p. 292.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Alexandra Wagner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Genotype-specific clinical relevance of single and multiple high-risk human papillomavirus infections in women infected with human immunodeficiency virus/ Klinische Relevanz Genotyp-spezifischer mono- und multipler Infektionen mit Humanen Papillomviren bei Humanes Immundefizienzvirus-infizierten Frauen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Alexandra Wagner

## **Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen**

Alexandra Wagner hatte folgenden Anteil an den genannten Publikationen:

### **Publikation 1:**

Wagner A, Skof AS, Sehouli J, Richter R, Henrich W, Weizsäcker K, Siedentopf JP, Cherkov R, Kaufmann AM, Rohr I. Genotype-specific high-risk human papillomavirus infections and risk factors for cervical dysplasia in women with human immunodeficiency virus in Germany: Results from a single-center cross-sectional study. Int J Gynecol Cancer, 2022, Impact factor: 3.437.

Beitrag im Einzelnen: Schreiben des Ethikantrags, Rekrutierung des Patientinnenkollektivs, Datenaquirierung, Datenauswertung, Literaturrecherche, Schreiben des ersten Manuskriptentwurfs, harmonische Integration der Beiträge der Co-Autor\*innen in das Manuskript, Einreichen beim Journal, Überarbeitung des Manuskripts nach der peer-review Beurteilung. Alle Tabellen (1 und 2) und alle Abbildungen (1 bis 3) wurden von mir selbst erstellt.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

---

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2020** Selected Editions: SCIE,SSCI  
 Selected Categories: **"OBSTETRICS and GYNECOLOGY"** Selected Category  
 Scheme: WoS

**Gesamtanzahl: 83 Journale**

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	HUMAN REPRODUCTION UPDATE	12,334	15.610	0.011270
2	AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	53,459	8.661	0.049680
3	OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	41,531	7.661	0.051180
4	FERTILITY AND STERILITY	45,818	7.329	0.033050
5	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	18,164	7.299	0.018820
6	HUMAN REPRODUCTION	38,871	6.918	0.028240
7	BJOG-AN INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY	21,740	6.531	0.022260
8	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	29,012	5.482	0.027670
9	BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL OBSTETRICS & GYNAECOLOGY	4,933	5.237	0.006300
10	Journal of Gynecologic Oncology	2,237	4.401	0.003890
11	BREAST	6,643	4.380	0.010160
12	MATURITAS	9,715	4.342	0.010850
13	Breast Cancer	2,704	4.239	0.003840
14	Journal of Minimally Invasive Gynecology	5,911	4.137	0.007630
15	MOLECULAR HUMAN REPRODUCTION	6,585	4.025	0.003540
16	PAEDIATRIC AND PERINATAL EPIDEMIOLOGY	4,004	3.980	0.004310
17	REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE	9,200	3.828	0.008910

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
18	BIRTH-ISSUES IN PERINATAL CARE	3,059	3.689	0.002870
19	ACTA OBSTETRICIA ET GYNECOLOGICA SCANDINAVICA	10,543	3.636	0.008970
20	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY & OBSTETRICS	11,969	3.561	0.013430
21	PLACENTA	11,792	3.481	0.008380
22	International Breastfeeding Journal	1,583	3.461	0.001940
23	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	9,207	3.437	0.009680
24	CLINICS IN PERINATOLOGY	3,264	3.430	0.003640
25	JOURNAL OF ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS	7,604	3.412	0.009740
26	CONTRACEPTION	7,706	3.375	0.010640
27	SEMINARS IN PERINATOLOGY	4,430	3.300	0.005540
28	Reproductive Medicine and Biology	1,014	3.239	0.001600
29	Women and Birth	2,771	3.172	0.004890
30	Reproductive Sciences	5,273	3.060	0.007010
31	PRENATAL DIAGNOSIS	7,537	3.050	0.007960
32	BMC Pregnancy and Childbirth	14,325	3.007	0.025330
33	CLIMACTERIC	3,220	3.005	0.004220
34	MENOPAUSE-THE JOURNAL OF THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY	6,655	2.953	0.008100
35	Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology	2,085	2.949	0.001340
36	GEBURTSHILFE UND FRAUENHEILKUNDE	1,426	2.915	0.001910



## **Druckexemplar der Publikation**

Wagner A, Skof AS, Sehouli J, et al: Genotype-specific high-risk human papillomavirus infections and risk factors for cervical dysplasia in women with human immunodeficiency virus in Germany: results from a single-center cross-sectional study

International Journal of Gynecologic Cancer 2022;32:716-723.

<https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003327>

Wagner A, Skof AS, Sehouli J, et al: Genotype-specific high-risk human papillomavirus infections and risk factors for cervical dysplasia in women with human immunodeficiency virus in Germany: results from a single-center cross-sectional study

International Journal of Gynecologic Cancer 2022;32:716-723.

<https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003327>

Wagner A, Skof AS, Sehouli J, et al: Genotype-specific high-risk human papillomavirus infections and risk factors for cervical dysplasia in women with human immunodeficiency virus in Germany: results from a single-center cross-sectional study

International Journal of Gynecologic Cancer 2022;32:716-723.

<https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003327>

Wagner A, Skof AS, Sehouli J, et al: Genotype-specific high-risk human papillomavirus infections and risk factors for cervical dysplasia in women with human immunodeficiency virus in Germany: results from a single-center cross-sectional study

International Journal of Gynecologic Cancer 2022;32:716-723.

<https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003327>

Wagner A, Skof AS, Sehouli J, et al: Genotype-specific high-risk human papillomavirus infections and risk factors for cervical dysplasia in women with human immunodeficiency virus in Germany: results from a single-center cross-sectional study

International Journal of Gynecologic Cancer 2022;32:716-723.

<https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003327>

Wagner A, Skof AS, Sehouli J, et al: Genotype-specific high-risk human papillomavirus infections and risk factors for cervical dysplasia in women with human immunodeficiency virus in Germany: results from a single-center cross-sectional study

International Journal of Gynecologic Cancer 2022;32:716-723.

<https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003327>

Wagner A, Skof AS, Sehouli J, et al: Genotype-specific high-risk human papillomavirus infections and risk factors for cervical dysplasia in women with human immunodeficiency virus in Germany: results from a single-center cross-sectional study

International Journal of Gynecologic Cancer 2022;32:716-723.

<https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003327>

Wagner A, Skof AS, Sehouli J, et al: Genotype-specific high-risk human papillomavirus infections and risk factors for cervical dysplasia in women with human immunodeficiency virus in Germany: results from a single-center cross-sectional study

International Journal of Gynecologic Cancer 2022;32:716-723.

<https://doi.org/10.1136/ijgc-2021-003327>

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Komplette Publikationsliste

### Originalarbeiten

Wagner A, Skof AS, Sehouli J, Richter R, Henrich W, Weizsäcker K, Siedentopf JP, Cherkov R, Kaufmann AM, Rohr I. Genotype-specific high-risk human papillomavirus infections and risk factors for cervical dysplasia in women with human immunodeficiency virus in Germany: Results from a single-center cross-sectional study. *Int J Gynecol Cancer*, 2022.

### Fallberichte

Wagner A, Arsenić R, David M, Sehouli J, Vidosavljević D, Rohr I. Peritoneal and upper genital tract tuberculosis. *Med Glas (Zenica)* 2020; 17(1):86-91.

### Buchbeiträge

1. A. duBois, A. Wagner, Second-line -Therapie des Ovarialkarzinoms, In: Sehouli J (Hrsg) und Pietzner K (Hrsg): Update Gyn-Onko 2020-Neues Wissen von den wichtigsten internationalen Kongressen, AHMedCom Verlag; Berlin Nov. 2020
2. Wagner A, Eber S, Folsäure- und Vitamin-B12-Mangel-Anämie In: Kreuzer: Referenzwerk für die Hämatologie, Thieme Verlag, 2017
3. Wagner A, Eber S, Pharmakogenetik, Therapiebegleitende Diagnostik und genetische Disposition bei hämatologischen Erkrankungen: Enzymopathien, Hämoglobinopathien, Membranopathien und Hämoblastosen. In: Rupprecht W, Klein H, Rost I, (Hrsgbr), Pharmakogenetik- therapiebegleitende Diagnostik und genetische Disposition. De Gruyter Verlag, 2017
4. Wagner A, Eber S, Lymphknotenschwellungen. In: Jäger-Roman E, Rodens K, Fegeler U (Hrsgbr), Praxishandbuch der pädiatrischen Grundversorgung. Elsevier Verlag, 2017

### Abstracts und Kongressbeiträge

1. Präsentation auf dem Deutsch-Österreichischen AIDS-Kongress 2019: High-risk Human Papillomavirus-associated cytologic abnormalities among non-pregnant

women with Human Immunodeficiency Virus (HIV) at Charité-Universitätsmedizin Berlin: preliminary results

2. Posterpräsentation 10th international Charité Mayo Conference 2019: High risk Human Papillomavirus (HR-HPV) prevalence and clinical findings among women with Human Immunodeficiency Virus (HIV) treated at Charité-Universitätsmedizin Berlin: preliminary results
3. Präsentation International conference on HIV/AIDS, STD's & STI's 2018: High-risk HPV DNA genotyping for primary cervical cancer screening compared with cytology and Colposcopy in HIV-positive women: preliminary results
4. Posterpräsentation 62. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe 2018 – DGGG'18, Single-Pill ART-therapy may improve compliance to ART in pregnant women with HIV-infection: a case report

## Danksagung

Zuerst möchte ich mich herzlichst bei meinem Doktorvater PD Dr. Andreas M. Kaufmann für die sehr bereichernde und gründliche Betreuung bedanken. Vielen Dank für die Heranführung an einen Themenkomplex, der mich seit unserer Zusammenarbeit maßgeblich beschäftigt und der mich sowohl wissenschaftlich als auch klinisch noch viele Jahre begleiten wird. Danke für die Möglichkeit, mit dir zusammenzuarbeiten, und danke für die Geduld und Unterstützung die du mir entgegengebracht hast.

Bei Dr. Dr. Irena Rohr möchte ich mich ebenfalls ganz herzlich für die Einladung in die Thematik der Zervixkarzinomvorsorge bei sensiblen Patientinnengruppen bedanken. Vielen, vielen Dank für die Betreuung der Arbeit und für die Möglichkeit, wissenschaftlich und klinisch in der Ambulanz für Infektionen in der Schwangerschaft zu arbeiten. Du bist mir ein großes Vorbild, und ich schätze die Zusammenarbeit mit dir sehr. Auch dir danke ich für deine Geduld und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt PD Dr. Radoslav Chekerov für die intensive Unterstützung bei dieser Arbeit. Vielen Dank für deine stetige Förderung und dein Vertrauen in meine Fähigkeiten. Ich habe sowohl wissenschaftlich als auch klinisch große Stücke von dir gelernt, und hoffe auch in der Zukunft noch viel von dir lernen zu dürfen. Du hast einen großen Teil meiner bisherigen Entwicklung begleitet, mich inspiriert und mir Mut gemacht. Die Zusammenarbeit mit dir hat meine wissenschaftliche Neugier geweckt, und mich darin bestärkt, meine Vorhaben umzusetzen. Dafür danke ich dir von ganzem Herzen.

Auch Prof. Dr. Jalid Sehouli möchte ich an dieser Stelle ganz herzlich danken. Vielen Dank für die Aufnahme in Ihr Team, und danke dafür, dass Sie mir die nötigen Mittel und Wege zur Verfügung gestellt haben, um diese Arbeit voranzubringen und abzuschließen. Danke für die Möglichkeit, kreativ in Ihrer Klinik zu arbeiten, und danke für die stetige Inspiration und den Raum, meinem Interesse nachzugehen.

Ein großer Dank gilt auch Prof. Dr. Wolfgang Henrich für meine Einstellung an der Charité, und die Möglichkeit, in seiner Klinik wissenschaftliche Arbeit zu verrichten.

Danke an Dr. Katharina von Weizsäcker und Dr. Jan-Peter Siedentopf, für die Möglichkeit, in der Ambulanz für Infektionen in der Schwangerschaft klinische und wissenschaftliche Arbeit zu verrichten, sowie für die Mitwirkung bei der Patientinnenrekrutierung.

Für ihren statistischen Beistand und ihre Geduld möchte ich Dr. Rolf Richter und insbesondere Carsten Jäger herzlichst danken.

Außerdem möchte ich allen Mitarbeitenden der Ambulanz für Infektionen in der Schwangerschaft, insbesondere Frau Sabine Gericke, für ihre stetige Unterstützung danken.

Ein großer Danke gilt zudem den Patientinnen, die uns zu dieser Arbeit motiviert haben und die so bereitwillig an der Arbeit mitgewirkt haben.

Weiterhin möchte ich meinen Kolleginnen und Kollegen einen herzlichen Dank aussprechen. Ihr seid meine Vorbilder und Weggefährt\*innen, und habt mich stets angespornt und mir beigestanden. Ich schätze die Zusammenarbeit mit euch sehr, und hoffe, dass wir uns weiter so tatkräftig gegenseitig unterstützen können.

Zuletzt möchte ich mich bei meinen Freund\*innen in Nähe und Ferne und meiner Familie für die immerwährende Unterstützung bedanken. Ihr habt stets an mich geglaubt und mir jeweils auf unterschiedlichste Weise Mut gemacht. Ich fühle mich privilegiert, euch an meiner Seite zu wissen. Ich danke euch allen sehr für eure großen und kleinen Worte und Taten, und hoffe mich irgendwann revanchieren zu können.