

Aus dem Institut/der Klinik für Geburtsmedizin/Gynäkologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Abklärung von Infektionen durch humane Papillomaviren
und Zervixdysplasien bei schwangeren
Patient:innen mit einer HIV Infektion in Deutschland

Identification of human papillomavirus infections and
cervical dysplasia in pregnant patients
with HIV infection in Germany

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Charlotte Kalinka Sophie Metz

Datum der Promotion: 23.03.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	iii
Abbildungsverzeichnis.....	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	iv
Zusammenfassung	1
1. Einleitung.....	4
1.1 Humane Papillomavirus (HPV).....	4
1.2 Zervixkarzinom	5
1.3 Prävention des Zervixkarzinom in Deutschland.....	6
1.4 Humane Immundefizienz-Virus (HIV)	7
1.5 HIV und Schwangerschaft als Risikofaktoren für eine HPV Infektion.....	8
1.6 Fragestellung.....	9
2. Methodik.....	10
2.1 Patient:innen Kollektiv	10
2.2 Datenerhebung.....	10
2.3 Statistik.....	13
3. Ergebnisse	14
3.1 Studienpopulation.....	14
3.2 HPV Status.....	15
3.3 Risikofaktoren in Relation zum HPV Status.....	16
4. Diskussion	20
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse.....	20
4.2 Interpretation der Ergebnisse	21
4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand.....	23
4.4 Stärken und Schwächen der Studie	26
4.5 Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung	27
5. Schlussfolgerungen.....	28

Literaturverzeichnis	29
Eidesstattliche Versicherung	37
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen.....	38
Auszug aus der Journal Summary List	39
Druckexemplar der Publikation.....	43
Lebenslauf.....	55
Komplette Publikationsliste.....	56
Danksagung	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Charakteristika der Studienpopulation	14
Tabelle 2. HPV Prävalenz der Studienpopulation.....	15
Tabelle 3. Zytologische-, histologische- und kolposkopische Ergebnisse in der Studienpopulation in Relation zum HPV Status.....	17
Tabelle 4. Risikofaktoren für HPV Infektionen	18
Tabelle 5. Binär logistisches Regressionsmodell zu Detektion von Risikofaktoren für HR-, HHR- und multiplen HPV Infektionen.....	19

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Modifizierter schematischer zeitlicher Verlauf einer persistierenden HPV Infektionen sowie deren Übergang zu Zervixdysplasien bis zum Zervixkarzinom.....	6
Abbildung 2. HR-HPV Genotypisierung in 81 HIV-positiven schwangeren Frauen.....	16

Abkürzungsverzeichnis

ART	Antiretrovirale Therapie
ASCUS	Atypische glanduläre Zellen unklarer Signifikanz
BZgA	Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
CIN I	Zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad I
CIN II	Zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad II
CIN III	Zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad III
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ED	Erstdiagnose
HC2	Hybrid Capture 2
HHR-HPV	Hoch-hochrisiko-HPV
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papillomavirus
HR-HPV	Hochrisiko-HPV
HSIL	Hochgradige squamöse intraepitheliale Läsion
IFCPC	International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy
INI	Integrase-Inhibitor
IRB	Institutional Review Board
IQR	Interquartilsabstand
LR-HPV	Niederrisiko-HPV
LSIL	Geringgradige squamöse intraepitheliale Läsion
MPG	Multiplex Genotypisierung Assay
NRTI	Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NNRTI	Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor
Pap	Papanicolau

PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PI	Protease-Inhibitor
RKI	Robert Koch Institut
SD	Standardabweichung
STIKO	Ständige Impfkommission
VLP	Virus-Like-Particles
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Zusammenfassung

Hintergrund

Das Humane Papillomavirus (HPV) wird als eine der am häufigsten sexuell übertragbaren Geschlechtskrankheiten angesehen. HPV und insbesondere HPV Infektionen mit hochrisiko-HPV (HR-HPV) Genotypen können Auslöser für dysplastische Zellveränderungen im Bereich des Gebärmutterhalses bis hin zum Zervixkarzinom sein. Immunsupprimierende Faktoren wie eine HIV Infektion und eine Schwangerschaft erhöhen das Risiko für das Auftreten und Persistieren von HR-HPV Infektionen.

Methoden

Schwangere Frauen mit einer HIV Infektion wurden im Zeitraum zwischen Oktober 2017 und August 2021 in die Studie eingeschlossen. Die Proben und Daten wurden in der *Ambulanz für Suchterkrankungen und Infektionen in der Schwangerschaft* der Geburtsmedizin im Virchow Klinikum der Charité-Universitätsmedizin Berlin sowie der *Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe* der Ludwig-Maximilian Universität München eingeschlossen. Die Studienteilnehmer:innen erhielten einen personenbezogenen Anamnesebogen, anschließend wurde ein HPV Test, eine Zytologie und eine Kolposkopie durchgeführt. Kolposkopisch detektierte *Major Change* wurden zur histologischen Abklärung biopsiert. Die Daten wurden gespeichert und mittels chi²-Test oder Mann-Whitney-U-Test analysiert. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ gewertet (CI 95%). Zur Identifizierung assoziativer Risikofaktor für HR-, HHR- und multiple HPV Infektionen erfolgte die Berechnung eines multivariablen binär logistischen Regressionsmodells.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 81 Patient:innen in die Studie eingeschlossen. Die berechnete HR-HPV Prävalenz in der Studienpopulation betrug 45,7%. Bei 27,2% der Frauen konnten mindestens zwei HPV Genotypen (definiert als: multiple HPV Infektionen) nachgewiesen werden. Die häufigsten HR-HPV Genotypen waren HR-HPV16 mit 25,9% und HR-HPV52 mit 9,9%.

Zytologische Auffälligkeiten korrelierten signifikant mit dem Vorkommen von HR-HPV Infektionen. Wenn die Zytologie eine hochgradige squamöse intraepitheliale Läsion (HSIL) aufwies, war diese in 80% mit einem HR-HPV16 Genotyp und in 20% mit einem HR-HPV52 Genotyp assoziiert.

Eine HIV Viruslast ≥ 50 Kopien/ml erhöhte das Risiko für HR-HPV Infektionen. Eine CD4 T-Zell Zahl $< 350/\mu\text{l}$ war assoziiert mit der Detektion von multipler HPV Infektionen. Ein Alter ≥ 25 Jahre sowie eine positive Raucheranamnese zeigten sich als begünstigender Faktoren für das Vorkommen von HR-HPV Infektionen.

Fazit

Aufgrund der hohen HPV Prävalenz und dem damit einhergehenden Risiko für zervikale Dysplasien bis hin zum Zervixkarzinom bei schwangeren Frauen mit einer HIV Infektion, bedürfen diese Frauen einer besonderen Aufmerksamkeit und einer Betreuung in einem qualifizierten Zentrum. Ein Algorithmus zur Prävention des Zervixkarzinom bei schwangeren Frauen mit einer HIV Infektion sollte daher definiert werden. Hierfür sind jedoch noch weitere Studie erforderlich.

Abstract

Background

The Human Papillomavirus (HPV) is considered one of the most frequent sexually transmitted diseases. HPV and especially HPV infections with high-risk HPV genotypes (HR-HPV) can cause cervical dysplasia and even cervical carcinoma. Immunosuppressive factors such as HIV infection and pregnancy increase the risk for the occurrence and persistence of HR-HPV infections.

Methods

Between October 2017 and August 2021 pregnant women with HIV infection were included in the study. The samples and data were taken in the *Outpatient Clinic for Addictive Diseases and Infections in Pregnancy*, Department of Obstetrics at Virchow Klinikum, Charité-Universitätsmedizin Berlin and in the *Policlinic for Gynecology and Obstetrics* of Ludwig-Maximilian University Munich. The study participants received a personal medical

history form, followed by HPV test, cytology and colposcopy. Colposcopically detected *Major changes* were biopsied for histological clarification. Data were stored and analysed using the chi2-test or Mann-Whitney-U-test. A p-value ≤ 0.05 was considered statistically significant (CI 95%). A multivariable binary logistic regression model was calculated to identify risk factors for HR-, HHR- and multiple HPV infections.

Results

A total of 81 patients were included in the study. The calculated HR-HPV prevalence in the study population was 45.7%. In 27.2% of the women at least two HPV genotypes (defined as: multiple HPV infections) were found. HR-HPV16 with 25.9% and HR-HPV52 with 9.9% were the most frequent HR-HPV genotypes. Cytological abnormalities correlated significantly with the presence of HR-HPV infections. When the result in cytology showed high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) it was associated in 80% with HR-HPV16 genotype and in 20% with HR-HPV52 genotype.

An HIV viral load ≥ 50 copies/ml increased the risk for HR-HPV infections. A CD4 T-cell count $< 350/\mu\text{l}$ was associated with the detection of multiple HPV infections. Age ≥ 25 years and positive smoking anamnesis were favourable factors for the occurrence of HHR-HPV infections.

Conclusion

Due to the high prevalence of HPV and the associated risk of cervical dysplasia in pregnant women with HIV infection, these women require special attention and supervision in specialised centres or clinics. An algorithm for the prevention of cervical carcinoma in pregnant women with HIV infection should be defined. However, further studies are needed.

1 Einleitung

1.1 Humane Papillomavirus (HPV)

Das Humane Papillomavirus (HPV) ist ein unbehülltes, doppelsträngiges Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Virus. HPV stammt aus der Familie der Papillomaviridae. Das Kapsid des Virus enthält die Proteinen L1 und L2, deren L1 Variabilität vor allem für die Unterteilung in verschiedene Papillomaviridae Genotypen entscheidend ist [1]. Eine Abweichung von mindestens 10% in der L1 DNA-Sequenz ist entscheidend, um von einem neuen HPV Genotyp sprechen zu können [2, 3]. Bei einer Abweichung von lediglich 2 - 10% in der L1 Region zwischen zwei Papillomaviren, spricht man von Subtypen und bei einer Variabilität von < 2% von einer Variante desselben Typus [2].

Die Papillomaviren sind weltweit verbreitet und sehr Arten- und Gewebe spezifisch. Beim Menschen konnten bereits über 200 verschiedene HPV Genotypen, basierend auf der L1 Vielfalt, identifiziert werden [4]. Die beim Menschen vorkommenden mukosalen HPV Genotypen können grob in niedrigrisiko- und hochrisiko-HPV Genotypen (LR-HPV und HR-HPV) unterteilt werden.

Den mukosalen LR-HPV Genotypen wird im Gegensatz zu den HR-HPV Genotypen eher kein onkogenes Potenzial zugesprochen. Die LR-HPV Genotypen sind beispielweise Auslöser für genitale Warzen, sogenannte Condylomata acuminata. Condylomata acuminata sind gutartige, exophytische Papeln mit einem geringen Entartungspotenzial, die zu 90% durch LR-HPV6 und LR-HPV11 ausgelöst werden [5].

Den HR-HPV Genotypen wird hingegen ein neoplastisches und somit onkogenes Potenzial zugesprochen. Dieses onkogene Potenzial kann unter anderem an der Zervix zu zellulären Dysplasien, präkanzerös geringgradige- und hochgradige squamöse intraepitheliale Läsionen (LSIL, HSIL) bis hin zum Zervixkarzinom führen [6, 7].

Infektionen mit HPV sind weltweit verbreitet und gehören zu den am häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen. Über 80% der sexuell aktiven Frauen sind vermutlich mindestens einmal in ihrem Leben mit HPV in Kontakt und von einer HPV Infektion betroffen [8].

Eine HPV Infektion kann asymptomatisch verlaufen und wird bei etwa 90% der Betroffenen, innerhalb von sechs Monaten bis zwei Jahren, bei einer adäquaten Immunantwort

gänzlich vom Körper geheilt [9-11]. In jedoch rund 10% der Fälle, kann eine HPV Infektion nicht vom betroffenen Individuum geheilt werden und persistiert.

Allgemein bekannte Risikofaktoren für eine HPV Infektion und vor allem Persistenz sind: Promiskuität, früher erster Geschlechtsverkehr, genitale Infektionen, Nikotinabusus, Immunsuppression und hormonelle Verhütungsmethoden [12-17]. Basierend auf diesen individuellen Risikofaktoren, welche ebenfalls durch die verschiedenen sozioökonomischen und kulturellen Umstände der unterschiedlichen Länder der Welt mit beeinflusst und gesteuert werden, gibt es weltweit eine große Variabilität der HPV Prävalenzen in den verschiedenen Populationen. Doch nicht nur innerhalb der Populationen sondern auch innerhalb der verschiedenen Altersgruppen variieren die HPV Prävalenzen.

Eine HPV Erstinfektion tritt meist kurz nach Aufnahme der ersten sexuellen Aktivität auf. Laut einer repräsentativen Befragung der Jugendlichen in Deutschland zur Ihrer Sexualität, hatten in der Altersgruppe der 17 bis 18-jährigen Mädchen bereits 61% erste sexuelle Erfahrung gemacht. Ab einem Alter von 22 Jahren gaben 9 von 10 Frauen an Geschlechtsverkehr erlebt zu haben [18]. Ein erster HPV Prävalenz Peak ist in Deutschland demnach grob gesehen bei Frauen in den 20er Jahre zu erwarten (vgl. Abbildung 1.). Eine Populationsbasierte Querschnittsstudie zeigte 2010 eine HPV Prävalenz von 38,1% bei Frauen zwischen 20 und 25 Jahren in Deutschland [19]. Ab dem 35 Lebensjahr nimmt die HPV Prävalenz zunächst ab (vgl. Abbildung 1.) [20, 21].

Die weltweit unterschiedliche Verbreitung und Anwendung der HPV Impfstoffe scheint ebenfalls eine entscheidende Rolle in Bezug auf die HPV Prävalenz und das Vorkommen HPV assoziierter Erkrankungen weltweit haben. Ende 2019 sind in Deutschland unter den 15-jährigen Mädchen, 47,2% vollständig gegen HPV geimpft [22].

1.2 Zervixkarzinom

Das Zervixkarzinom ist global gesehen das vierthäufigste Karzinom weltweit [23]. Laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO), stellt das Zervixkarzinom in Entwicklungsländern, sogar das zweithäufigste Karzinom da [21]. In Deutschland erkranken jedes Jahr etwa 4.500 Frauen neu an einem Zervixkarzinom, pro Jahr versterben hieran um die 1.500 Frauen [24].

Bei mehr als 99% der Zervixkarzinome kann ein HR-HPV Genotyp im Gewebe nachgewiesen werden [6]. Kann ein Individuum eine HR-HPV Infektion nicht heilen, können mit

der Zeit Präkanzerosen entstehen, die zu HPV assoziierten Karzinomen wie dem Zervixkarzinom entarten können. In Abbildung 1. ist ein modifizierter schematischer zeitlicher Verlauf einer persistierenden HPV Infektion sowie deren Übergang zu Zervixdysplasien bis zum Zervixkarzinom dargestellt [21, 25].

Schematischer Verlauf der Prävalenzen weltweit

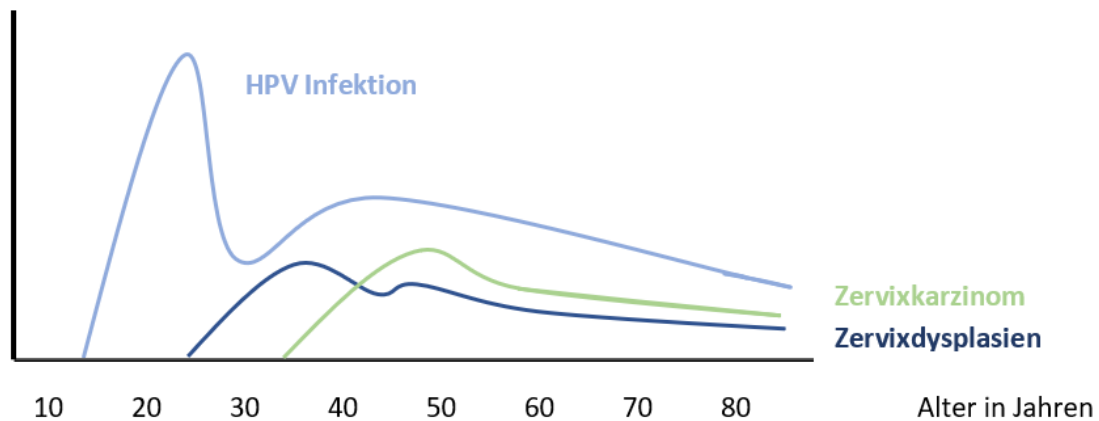


Abbildung 1. Modifizierter schematischer zeitlicher Verlauf einer persistierenden HPV Infektionen sowie deren Übergang zu Zervixdysplasien bis zum Zervixkarzinom (eigene Darstellung) [21, 25]

1.3 Prävention des Zervixkarzinom in Deutschland

Auf Grund der hohen Assoziation des Zervixkarzinom mit einer HR-HPV Infektion/Persistenz besteht in Deutschland, gemäß deutscher Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinom, die primäre Prävention in der Durchführung und Verbreitung der HPV Impfung. Die ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die zweimalige prophylaktische HPV Impfung vor Aufnahme des ersten sexuellen Kontaktes für Jungen und Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren [26, 27]. Es stehen in Deutschland drei zugelassene HPV Impfstoffe zur Verfügung, von denen der Gardasil9 Impfstoff mit sieben eingeschlossenen HR-HPV Genotypen (HR-HPV16, HR-HPV18, HR-HPV31, HR-HPV33, HR-HPV45, HR-HPV52, HR-HPV58) und zwei LR-HPV Genotypen (LR-HPV6, LR-HPV11) die meisten HPV Genotypen unter den HPV Impfstoffen umfasst [28]. Die Impfstoffe sind sehr wirksam und schützen zu fast 100% vor einer HPV Infektion [29]. Die HPV Impfstoffe bestehen aus Virus ähnlichen Partikel, sogenannten „Virus-Like-Particles“ (VLP). Die VLP lösen keine „echte“ HPV Infektion aus. Studien konnten zeigen, dass der HPV Antikörpertiter nach HPV Impfung deutlich höher liegt als nach einer durchgemachten „echten“ HPV Infektion [30-32].

Durch eine hohe Impfquote kann demnach das Vorkommen HPV assoziierter präkanzeröser Läsion an der Zervix deutlich vermindert werden [33]. Gemäß der deutschen Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinom umfasst die sekundäre Prävention bei Frauen zwischen 20 und 35 Jahren eine zytologische Untersuchung der Zervix einmal im Jahr. Diese kann mittels Papanicolau-Abstrich (Pap-Abstrich) oder mittels Dünnschichtzytologie erfolgen und muss zur adäquaten Beurteilung ausreichend Zellen der zervikalen Transformationszone enthalten [31]. Bei Frauen ab einem Alter von 35 Jahren ändert sich das sekundäre Screening. Seit Januar 2020 umfasst es die Kombination aus einem HPV Test und einer zytologischen Untersuchung in einem Intervall von drei Jahren. Der HPV Test hat hierbei die nach Meijer et al. definierten Kriterien zu erfüllen. Diese Kriterien umfassen folgende Aspekte: Der HPV Test muss mindestens 13 HR-HPV Genotypen umfassen, eine 90-prozentige Sensitivität sowie eine 98-prozentige Spezifität vorweisen und zu mindestens 90 Prozent reproduzierbar sein [31, 34]. Die Kolposkopie ist laut den deutschen Leitlinien zur Prävention des Zervixkarzinom kein standardmäßiger Bestandteil des Screenings [31]. Laut den European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening ist eine Kolposkopie der Zervix nur bei Folgendem indiziert: zur Abklärung dysplastischer Läsionen, bei Bedarf einer histologischen Sicherung durch Biopsie, zur Abklärung bei abnormaler Zytologie oder bei dem Vorhandensein einer zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) [35].

Immunsupprimierte Frauen haben, wie in den deutschen Leitlinien zur Prävention des Zervixkarzinom beschrieben, ein deutlich höheres Risiko für HPV assoziierte dysplastische Läsion bis hin zum Zervixkarzinom. Die deutsche Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinom empfiehlt daher, immunsupprimierte Frauen mit auffälligen Befunden in zertifizierten Dysplasiesprechstunden zu betreuen. Es gibt jedoch bisher keinen Leitlinien definierten Algorithmus bezüglich eines intensiveren Screening zur Prävention des Zervixkarzinom bei immunsupprimierten Frauen [31].

1.4 Humane Immundefizienz-Virus (HIV)

Laut der WHO leben weltweit im Jahr 2021, 38,4 Millionen Menschen mit einer HIV Infektion. Die afrikanischen Regionen sind nach wie vor, mit einem Anteil von zwei Drittel der weltweiten HIV Infektionen, am stärksten betroffen. Dort lebt fast jeder 25. Erwachsene mit HIV [36].

2021 wurden weltweit 1,5 Millionen HIV Neuinfektionen verzeichnet und 650.000 HIV bedingte Todesfälle [36].

Laut Schätzungen des Robert Koch Institut (RKI) (Stand: Ende 2021) leben über 90.800 Menschen in Deutschland mit einer HIV Infektion. Anteilig schätzt man, dass über 72.700 Männer und über 18.100 Frauen in Deutschland von HIV betroffen sind [37].

Bis Ende 2021 wurden 82.100 in Deutschland lebende Menschen mit HIV diagnostiziert. Man schätzt die Rate der nicht-diagnostizierten HIV Patienten:innen in Deutschland auf schätzungsweise 8.600 Fälle [37].

Von den in Deutschland bis Ende 2021 HIV diagnostizierten Patienten:innen, machen Menschen mit afrikanischer Herkunft den größten Anteil aus (circa 8.100 Patienten:innen). Menschen mit europäischer Herkunft stellen die zweitgrößte Population unter den HIV diagnostizierten Fällen in Deutschland da (circa 3.400 Patienten:innen)[37].

In Deutschland erhalten mehr als 96% der Patienten:innen mit einer HIV Infektion eine antiretrovirale Therapie (ART) (circa 79.100 Patienten:innen) [37]. Weltweit habe nur circa 75% der Patienten:innen mit einer HIV Infektion einen Zugang zur ART [36].

In Deutschland haben sich die HIV Neuinfektion gemäß der Datenerhebung des RKI zwischen 1975 bis 2021, nach einem HIV Inzidenz Peak im Jahre 1985, ab dem Jahr 2010 auf unter 3.000 Neuinfektionen pro Jahr eingependelt [37]. Im Jahr 2021 starben in Deutschland 640 Menschen an einer HIV Infektion [37].

1.5 HIV und Schwangerschaft als Risikofaktoren für eine HPV Infektion

Eine Schwangerschaft stellt einen Zustand erhöhter Vulnerabilität für das Immunsystem da. Daten eines systemischen Reviews, in welchem schwangere Frauen mit nicht-schwangere Frauen hinsichtlich ihrer HPV Prävalenz untersucht wurden, zeigte eine höhere HPV- und HR-HPV Prävalenz in der Population der Schwangeren [38]. Dies wird vor allem durch eine Schwangerschafts-induzierte Suppression des Immunsystems als auch durch einen erhöhten Steroid Spiegel, welcher einen regulatorischen Effekt auf die HR-HPV Transkription und Expression haben könnte, begründet [38].

Das Zervixkarzinom gehört zu den AIDS-definierenden Erkrankungen. Mehrere Studien haben bereits gezeigt, dass eine HIV Infektion die Prävalenz und Persistenz von HPV Infektionen sowie die Entwicklung von intraepithelialen Läsionen beeinflusst [39, 40]. Die meisten Studien begründen den Zusammenhang zwischen einer HIV Infektion und einer

erhöhter HPV- beziehungsweise HR-HPV Prävalenz mit der durch die HIV Infektion ausgelöste Immunsuppression. Darüber hinaus gib es jedoch auch Studien, die eine direkte molekulare Wechselwirkungen zwischen HIV und HPV nachweisen, welche einen regulierenden Einfluss auf die HR-HPV Expression und Transkription haben könnte [39-43]. Internationale Studien vorwiegend aus Brasilien und dem afrikanischen Kontinent konnten bereits zeigen, dass schwangeren Frauen mit einer HIV Infektion eine bedeutend hohe und im Vergleich zu HIV negativ schwangeren Frauen und HIV negativ nicht-schwangeren Frauen, höhere HPV und HR-HPV Prävalenz aufweisen [12, 13, 44, 45]. Studiendaten aus internationalen Studien können jedoch nicht direkt auf Deutschland übertragen werden, da es sich bei den angegebenen Studiengebieten um Hochrisiko-Gebiete für HIV und HPV mit einem erschwerten Zugang zur Gesundheitsversorgung handelt.

Ein weiterer Grund, der eine Übertragbarkeit und einen Datenvergleich der Studien erschwert, ist die erhebliche Variabilität der in den Studien verwendeten HPV Tests hinsichtlich Sensitivität und Spezifität [25].

Dennoch weisen die internationalen Studien auf das stark erhöhte Risiko für HPV Infektionen und zervikale Dysplasien bei schwangeren Frauen mit einer HIV Infektion hin.

1.5 Fragestellung

Es gibt in Deutschland bisher kein standardisiertes und erweitertes HPV- und Zervixdysplasie-Screening-Programm zur Prävention des Zervixkarzinom für Hochrisikopatient:innen. Dies ist auf die mangelnde Datenlage zu diesem Thema in Deutschland zurückzuführen.

Die Fragestellung dieser Promotionsarbeit lautet: Wie ist die HPV und HR-HPV Prävalenz bei schwangeren Frauen mit einer HIV Infektion in Deutschland? Welche Faktoren beeinflussen die HPV Prävalenz in dieser Population? Welche Konsequenz und klinische Relevanz haben diese Daten für das Screening zur Prävention des Zervixkarzinom?

2 Methodik

2.1 Patient:innen Kollektiv

Es handelt sich um eine prospektive Querschnittsstudie, welche an zwei medizinischen Zentren durchgeführt wurde. Die Studiendurchführung ist von der Ethikkommission Berlin (IRB Nummer EA4/098/19) sowie von der Ethikkommission München (IRB Nummer 20-1040) genehmigt worden. In der *Ambulanz für Suchterkrankungen und Infektionen in der Schwangerschaft* der Geburtsmedizin im Virchow Klinikum, Charité - Universitätsmedizin Berlin und in der *Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe* der Ludwig-Maximilian-Universität München konnten insgesamt 81 schwangere Frauen mit einer HIV Infektion in die Studie eingeschlossen werden. Im Zeitraum zwischen Oktober 2017 und August 2021 konnten 77 Frauen von den Studienärzt:innen der Charité - Universitätsmedizin Berlin rekrutiert werden und zwischen Februar 2021 und August 2021 vier Frauen von den Studienärzt:innen der Ludwig-Maximilian-Universität München. Alle schwangeren Frauen mit einer HIV Infektion, die sich im genannten Zeitraum in den beiden Zentren vorstellten, wurden über die Studie informiert. Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme waren HIV Negativität und nicht-Schwangerschaft sowie ein von Seiten der Patient:innen Ablehnen zur Studienteilnahme. Es erfolgte eine mündliche und schriftliche Studienaufklärung. Die Patient:innen erhielten zusätzlich ein Studieninformationsblatt. Bei Einschluss der Studienteilnehmer:innen wurde eine Einwilligungserklärung unterschrieben, in welcher sich die Studienteilnehmer:innen ebenfalls zur pseudonymisierten Veröffentlichung Ihrer Daten Einverstanden erklärten.

Alle 81 eingeschlossenen Patient:innen wurden in der statistischen Auswertung mitberücksichtigt. Keine Studienteilnehmer:in zog Ihre Einwilligungserklärung im Nachhinein zurück.

2.2 Datenerhebung

Zur Erfassung der klinischen- und HIV assoziierten Daten der Patient:innen wurde ein Anamnesebogen ausgehändigt und ausgefüllt. Der Anamnesebogen umfasste folgende Aspekte: Alter, Nationalität, Nationalität der Eltern, Aufenthaltsdauer in Deutschland, Muttersprache, Gravidität, Parität, Schwangerschaftswoche, Raucher Status, HPV Impfung,

Erstdiagnose (ED) HIV, HIV Viruslast, CD4 Zellzahl, Antiretrovirale Therapie (ART), Nebenerkrankungen (außerhalb von HIV), Medikamenteneinnahme (außerhalb der ART), alternative Therapiemethoden, Ergebnisse vorangegangener: -Konisation, -Zytologie, -Histologie, -HPV Test. Die HIV Daten der Patient:innen wurden nach Einholung der Einwilligung der Patient:innen meistens von den jeweils behandelnden ambulanten HIV Ärzt:innen übermittelt. Bei Studieneinschluss erhielten die Studienteilnehmer:innen eine zervikale Zytologie, einen HPV Test mit Genotypisierung und eine Kolposkopie. Die zytologische Untersuchung erfolgt gemäß Pap-Abstrich. Von einer abnormalen Zytologie wurde ab einem zytologischen Befund nach der Bethesda Nomenklatur mit atypischen glandulären Zellen unklarer Signifikanz (ASCUS), beziehungsweise nach der Münchner Nomenklatur ab einem Pap IIp gesprochen [46]. Die kolposkopische Beurteilung erfolgte standardisiert mittels mikroskopischer Begutachtung der Zervix unter 3%iger Essigsäure und Schillerscher Iodprobe mit 1%iger Lugollösung. Die kolposkopische Beurteilung umfasste, gemäß den 2011 von der International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) in Rio de Janeiro definierten Nomenklatur der Zervix, mehrere Graduierungs- und pathognomonische Zeichen der Zervix [47]. Die Graduierungszeichen umfassen folgende Merkmale: Mosaik (fein, grob), Punktierung (fein, grob), Dynamik (schnell, langsam), Essigreaktion (transparent, opak), Leukoplakie (ja/nein), Rand (unscharf, scharf), Transformationszone (TI, TII, TIII).

Die pathognomonischen Zeichen sind: Inner border Zeichen, Rag Zeichen, Ridge Zeichen und offene Drüsen [47].

Unter Berücksichtigung der Graduierungs- und pathognomonischen Zeichen wurde die Kolposkopie klassifiziert in: Normal, *Minor Change*, *Major Change* oder nicht aussagekräftig. Von einer abnormalen Kolposkopie wurde bei Detektion einer *Minor Change* oder *Major Change* gesprochen.

Ein *Minor Change* lag vor beim Vorhandensein eines der folgenden Merkmale: feine opake essigweiße Reaktion, feine Punktierung, feines Mosaik. Ein *Major Change* lag vor bei Detektion eines der folgenden Zeichen: intensive opake essigweiße Reaktion, grobe Punktierung, grobes Mosaik, prominente Drüsenausführungsgänge, scharfe Ränder, pathognomonische Zeichen. Eine nicht-aussagekräftige Kolposkopie lag vor, wenn die zervikalen Transformationszone nicht einsehbar oder suffizient zu beurteilen war (TIII-Zone).

Bei einer TIII Zone befindet sich die zu beurteilende zervikale Transformationszone intrazervikal, wodurch sie mikroskopisch nicht einsehbar ist und sich somit der kolposkopischen Beurteilung entzieht.

Im Falle eines kolposkopisch detektierten *Major Change* und dem Vorhandensein einer TI- oder TII Zone erfolgte eine kolposkopisch gesteuerte Biopsie zur histologische Abklärung [48].

Die histologische- und zytologische Auswertung erfolgte durch die pathologische Abteilung der Charité, Virchow Klinikum. Zytologie und Histologie wurden in der etablierten Münchner Nomenklatur III und dem Bethesda-System klassifiziert [49].

Zur Materialgewinnung für den HPV Test wurden Zellen mittels Medgyn Pap Cell Bürstchen (MedGyn Pap cell®, Illinois, USA) aus dem intrazervikal Kanal extrahiert und in einen Behälter mit Thinprep® PreservCyt® Medium (Hologic, Marlborough, MA, USA) ausgestrichen und die Zellen so fixiert.

Die HPV Testung sowie Genotypisierung erfolgte im Labor für gynäkologische Tumormimmunologie des Virchow Klinikum, unter der Leitung von Herrn PD. Dr. A. M. Kaufmann. Der HPV Test und die Genotypisierung erfolgte mittels des Multiplex Genotypisierung Assay (MPG). Der MPG Assay basiert auf einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) Methode unter Verwendung von BSGP5+/6+ Primern [50]. Die HPV Genotypisierung umfasste 20 HR- und potenzielle HR-HPV Genotypen: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68a, 68b, 70, 73, 82, und acht LR-HPV Genotypen: 6, 11, 42, 43, 54, 57, 72, 90 [48, 50]. Zweimal wurden die im Thinprep® PreservCyt® Medium fixierten Zellen mit dem AID Smart Lysis Tool (AID Autoimmun Diagnostika GmbH, Strassberg, Deutschland) lysiert. Anschließend wurden 5µl des Lysates für die PCR Methode eingesetzt. Der MPG Assay ist ein validierter und höchst sensibler HPV Test [34, 50]. Der MPG Assay gilt als hausinterner Test und wurde bereits mehrfach in epidemiologischen Studien, unter anderem des RKI eingesetzt [51].

Der MPG Assay erfüllt die Meijer'schen Kriterien und zeichnet sich durch seine hohe Sensitivität und Reproduzierbarkeit aus, was für seine Verwendung in epidemiologischen Studien spricht [34].

Im klinischen Kontext sind zur HPV Testung molekulare Techniken wie Target-Amplifikationsverfahren (PCR) und Signalamplifikationsverfahren wie Hybrid Capture 2 (HC2) derzeit der Goldstandard für den HPV Nachweis [52, 53].

2.3 Statistik

Die erhobenen Daten wurden in IBM® SPSS® Statistics Release 27.0 (SPSS Inc. an IBM Company, Chicago, Illinois, USA, 2020) übertragen und gespeichert. Die statistischen Berechnungen wurden ebenfalls hiermit durchgeführt. Die HR-HPV Genotypen: 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 konnten in vorherigen Studien am häufigsten in einem Zervixkarzinom nachgewiesen werden. Auf Grund ihres hoch onkogenen Potenzials wurden diese HPV Genotypen in unserer Studie zusätzlich als hoch-hochrisiko HPV (HHR-HPV) Genotypen zusammengefasst [54, 55]. Von multiplen HPV Infektionen wurde gesprochen, wenn in einem Individuum zwei oder mehr HPV Genotypen nachgewiesen werden konnten. Die Ergebnisse wurden in absoluten Zahlen und in Prozent angegeben. Für kontinuierliche Variablen wurde der Mittelwert mit der Standardabweichung (SD) oder der Median mit dem Interquartilsabstand (IQR) berechnet. Der chi²-Test wurde bei kategorischen Variablen verwendet während für kontinuierliche Variablen der Mann-Whitney-U-Test eingesetzt wurde. Ein p-Wert $\leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet (CI 95%). Zur Detektion assoziativer Risikofaktor für HR-, HHR- und multiple HPV Infektionen bei schwangeren Frauen mit einer HIV Infektion wurde ein multivariablen binär logistisches Regressionsmodell erstellt. Als potenzielle Risikofaktoren wurden folgende kategoriale Daten in das Modell integriert: Alter ≥ 25 Jahren, CD4-Zellzahl < 350 Zellen/ μ l, HIV Viruslast ≥ 50 Kopien/mL.

In der Auswertung und Darstellung der Daten wurden für einige Variablen Cut-offs gesetzt. Ein Alters Cut-off, < 25 versus ≥ 25 Jahren, wurde gewählt, da davon ausgegangen wird, dass die meisten Frauen mit 25 Lebensjahr bereits ihren ersten sexuellen Kontakt hatten und demnach ihren ersten potenziellen Kontakt mit HPV [47]. Zudem wird von der WHO das Screening zur Prävention des Zervixkarzinom bei Frauen mit einer HIV Infektion ab einem Alter von 25 Jahren empfohlen [56, 57]. Weitere Cut-offs erfolgten bei der HIV Viruslast (< 50 Kopien/ml versus ≥ 50 Kopien/ml) und den CD4 Zellzahlen ($\geq 350/\mu$ l versus $< 350/\mu$ l). Eine HIV Viruslast < 50 Kopien/ml sowie CD4-Zellzahl $\geq 350/\mu$ l stehen für eine nicht nachweisbare HIV Infektionen mit gutem Immunstatus [58]. 10 Jahren nach ED HIV mit adäquater ART konnte kein Effekt mehr auf das Immunsystem gesehen werden. Das Immunsystem war demnach vergleichbar mit dem einer HIV negativen Person. Daher erfolgte der Cut-off seit ED HIV bei < 10 Jahren versus ≥ 10 Jahren [59].

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Anhand des Anamnesebogens wurden die in Tabelle 1. *Charakteristika der Studienpopulation*, aufgeführten Daten der Patient:innen detektiert.

Tabelle 1. *Charakteristika der Studienpopulation (modifiziert nach Metz et al., 2023 [60])*

Variablen	n (%)
Mittleres Alter in Jahren \pm SD [Range]	n = 81 32,00 \pm 6,21 [18 – 42]
< 25	12 (14,8)
\geq 25	69 (85,2)
Herkunft	n = 81
Subsahara-Afrika	51 (63,0)
West Europa	19 (23,5)
Ost Europa/Russland	7 (8,6)
Asien	2 (2,5)
Südamerika	1 (1,2)
Naher Osten	1 (1,2)
Aufenthalt in Deutschland	n = 76
Seit Geburt	18 (23,7)
< 5 Jahre	36 (47,4)
\geq 5 Jahre	22 (28,9)
Muttersprache Deutsch	n = 81
Ja	18 (22,2)
Nein	63 (77,8)
Geburtsmedizinische/ Gynäkologische Anamnese	n = 81
Primipara	13 (16,0)
1 – 2 Para	44 (54,3)
\geq 3 Para	24 (29,6)
Mittlere Schwangerschaftswoche SD [Range]	n = 81 23,2 \pm 9,98 [6 – 40]
1. Trimester	16 (19,8)
2. Trimester	29 (35,8)
3. Trimester	36 (44,4)

Rauchen	n = 75
Positive Raucher Anamnese	7 (9,4)
HPV Impfung	n = 69
Nein	66 (95,7)
Konisation	n = 79
Ja	4 (5,1)
HIV Diagnose	n = 73
Zeitraum seit ED HIV in Jahren, Median [IQR]	4,0 [1,5 – 7,0]
Antiretrovirale Therapie	n = 81
	77 (95,1)
Keine Therapie	4 (4,9)
Zweifach Therapie	3 (3,7)
Dreifach Therapie	74 (91,4)
CD4 Zellzahlen/μl	n = 78
Mittlere CD4 Zellzahlen/ μ l [IQR]	500,5 [346,8 – 652,5]
< 350 Zellzahlen/ μ l	20 (25,6)
\geq 350 Zellzahlen/ μ l	58 (74,4)
HIV Viruslast	n = 80
Mittlere Viruslast Kopien/ml SD [Range]	7180,5 \pm 27983,7 [0 – 211000]
< 50 Kopien/ml	59 (73,8)
\geq 50 – < 10.000 Kopien/ml	13 (16,3)
\geq 10.000 Kopien/ml	8 (10)

3.2 HPV Status

Tabelle 2. HPV Prävalenz der Studienpopulation (modifiziert nach Metz et al., 2023 [60])

HPV Prävalenz	Studienteilnehmer:innen n = 81, n (%)
HPV Positivität (HR- und LR- HPV Genotypen)	44 (54,3)
Gesamt HR-HPV Positivität	37 (45,7)
Multiple HPV Infektionen (LR- und HR-HPV Genotypen)	22 (27,2)
Multiple HPV Infektionen	n = 22
Mindestens 1 HR-HPV Genotyp	22 (100)
HR-HPV Genotyp = 2	9 (40,9)
HR-HPV Genotyp \geq 3	11 (50,0)

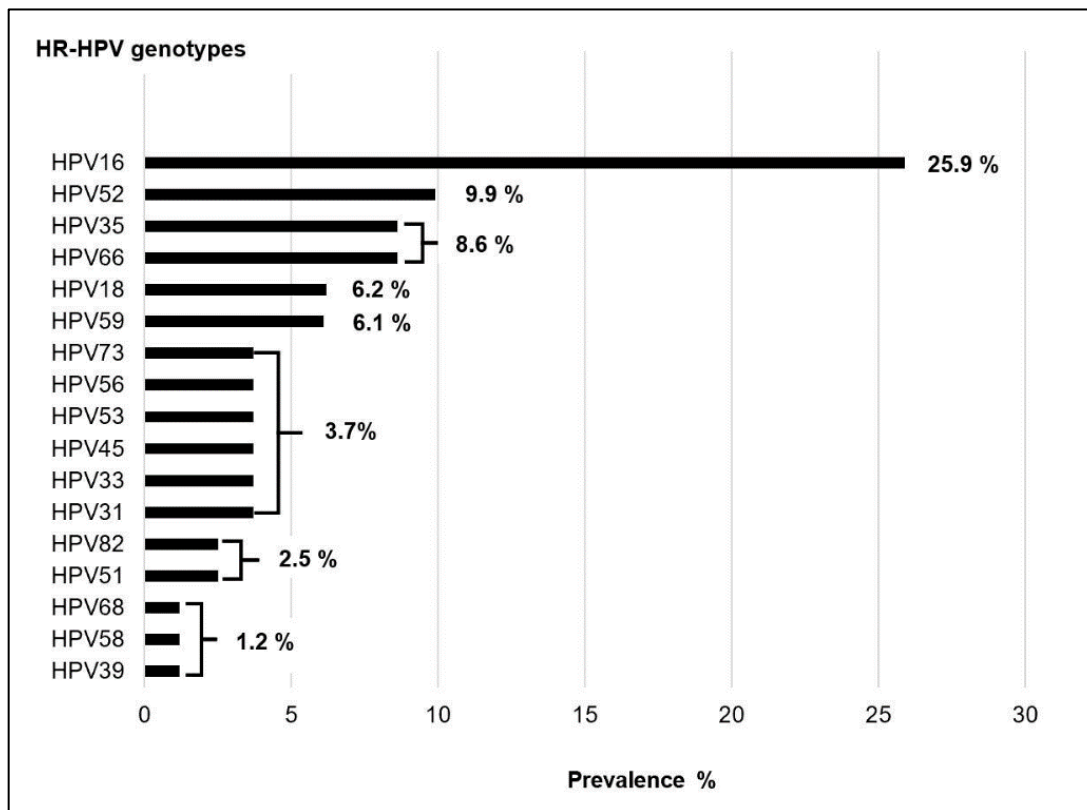


Abbildung 2. HR-HPV Genotypisierung in 81 HIV-positiven schwangeren Frauen. Dargestellt ist die Prävalenz der getesteten HPV Genotypen in Prozent. (aus Metz et al., 2023 [60])

3.2 Risikofaktoren in Relation zum HPV Status

Die zytologischen-, histologischen- und kolposkopischen Ergebnisse in der Studienpopulation in Relation zum HPV Status werden in Tabelle 3 dargestellt. In der Studienpopulation konnten 76 zytologische Ergebnisse gewonnen werden. Drei zytologische Abstriche konnte auf Grund von Schmerzen seitens der Patient:innen oder Ablehnung nicht gewonnen werden und aus zwei Abstrichen konnte mangels Qualität kein zytologisches Resultat erzielt werden. Die Kolposkopie wurde in 79 Patient:innen durchgeführt, von diesen waren 18 auf Grund einer T3 Transformationszone nicht auswertbar. In sieben Frauen wurde bei kolposkopisch detektierte *Major Change* eine Biopsie und somit eine histologische Untersuchung des Gewebes durchgeführt. Eine Studienpatientin verweigerte trotz kolposkopischer *Major Change* eine Biopsie.

Tabelle 3. Zytologische-, histologische- und kolposkopische Ergebnisse in der Studienpopulation in Relation zum HPV Status (modifiziert nach Metz et al., 2023 [60])

Variablen	Gesamt	HPV Status								
		HR-HPV Positivität n (%)	Kein HR-HPV n (%)	p-value	HHR-HPV Positivität n (%)	Kein HHR-HPV n (%)	p-value	Multiple HPV Infektionen n (%)	Keine Multiplen HPV Infektio- nen n (%)	p-value
Kolposkopie	n = 61	n = 29	n = 32		n = 20	n = 41		n = 16	n = 45	
Normal	43 (70,5)	18 (62,1)	25 (78,1)	0,170	14 (70,0)	29 (70,7)	0,953	12 (75,0)	31 (68,9)	0,645
Abnormal	18 (29,5)	11 (37,9)	7 (21,9)		6 (30,0)	12 (29,3)		4 (25,0)	14 (31,1)	
Minor Changes	10 (55,6)	6 (54,5)	4 (57,1)	0,387	3 (50,0)	7 (58,3)	0,943	3 (75,0)	7 (50,0)	0,633
Major Changes	8 (44,4)	5 (45,5)	3 (42,9)		3 (50,0)	5 (41,7)		1 (25,0)	7 (50,0)	
Zytologie	n = 76	n = 36	n = 40		n = 24	n = 52		n = 20	n = 56	
Normal	51 (67,1)	18 (50,0)	33 (82,5)	0,007	13 (54,2)	38 (73,1)	0,103	11 (55,0)	40 (71,4)	0,179
Abnormal	25 (32,9)	18 (50,0)	7 (17,5)		11 (45,8)	14 (26,9)		9 (45,0)	16 (28,6)	
ASCUS	9 (36,0)	5 (27,8)	4 (57,1)	0,010	2 (18,2)	7 (50,0)	0,054	2 (55,0)	7 (12,5)	0,244
LSIL	11 (44,0)	8 (44,4)	3 (42,9)		5 (45,5)	6 (42,9)		4 (20,0)	7 (12,5)	
HSIL	5 (20,0)	5 (27,8)	0 (0)		4 (36,4)	1 (7,1)		3 (15,0)	2 (3,6)	
Histologie	n = 7	n = 5	n = 2		n = 3	n = 4		n = 2	n = 5	
Normal	3	1	2	0,025	1	2	0,432	0	3	0,292
Abnormal	4	4	0		2	2		2	2	
Zervizitis	2	2	-	0,155	-	2	0,118	-	2	0,292
CIN I	-	-	-		-	-		-	-	
CIN II	-	-	-		-	-		-	-	
CIN III	2	2	-		2	-		2	-	

Tabelle 4. Risikofaktoren für HPV Infektionen (modifiziert nach Metz et al., 2023 [60])

Variablen	HPV Infektion								
	HR-HPV Positivität n (%)	Kein HR-HPV n (%)	p- value	HHR-HPV Positivität n (%)	Kein HHR-HPV n (%)	p-value	Multiple HPV Infektionen n (%)	Keine Multiplen HPV Infektionen n (%)	p-value
Alter	n = 37	n = 44		n = 26	n = 55		n = 22	n = 59	
< 25	5 (13,5)	7 (15,9)	0,762	1 (3,8)	11 (20)	0,056	0 (0)	12 (20,3)	0,022
≥ 25	32 (86,5)	37 (84,1)		25 (96,2)	44 (80,0)		22 (100)	47 (79,7)	
Nikotinabusus	n = 33	n = 42		n = 22	n = 53		n = 19	n = 56	
Ja	5 (15,2)	2 (4,8)	0,217	5 (22,7)	2 (3,8)	0,032	4 (21,1)	3 (5,4)	0,111
Trimester	n = 37	n = 44		n = 26	n = 55		n = 22	n = 59	
1. Trimester	7 (18,9)	9 (20,5)	0,939	3 (11,5)	13 (23,6)	0,036	4 (18,2)	12 (20,3)	0,359
2. Trimester	14 (37,8)	15 (34,1)		7 (26,9)	22 (40,0)		6 (27,3)	23 (39,0)	
3. Trimester	16 (43,2)	20 (45,5)		16 (61,5)	20 (36,4)		12 (54,5)	24 (40,7)	
HIV Diagnose	n = 32	n = 41		n = 23	n = 50		n = 19	n = 54	
Zeitraum seit ED HIV in Jahren Median [IQR]	2,0 [0,25 – 5,0]	4,0 [2,5 – 10,0]	0,050	2,0 [0 – 5,0]	2,0 [2,0 – 9,25]	0,043	2,0 [0– 5,0]	4,0 [2,0 – 9,0]	0,037
HIV ED < 10 Jahre	31 (96,9)	29 (70,7)	0,004	22 (95,7)	38 (76)	0,041	18 (94,7)	42 (77,8)	0,097
HIV ED ≥ 10 Jahre	1 (3,1)	12 (29,3)		1 (4,3)	12 (24)		1 (5,3)	12 (22,2)	
CD4 Zellen	n = 35	n = 43		n = 24	n = 54		n = 20	n = 58	

Median CD4 Zellen/ μ l [IQR]	480,0 [280,0 – 580,0]	520,0 [410 – 705,0]	0,092	429,0 [284,0 – 655,0]	512,5 [382,5 – 657,5]	0,267	399,50 [235,0 – 640,0]	512,5 [405,25 – 657,5]	0,110
< 350	13 (37,1)	7 (16,3)	0,036	9 (37,5)	11 (20,4)	0,110	9 (45,0)	11 (19,0)	0,021
\geq 350	22 (62,9)	36 (83,7)		15 (62,5)	43 (79,6)		11 (55,0)	47 (81,0)	
HIV Viruslast	N = 36	N = 44		N = 25	N = 55		N = 21	N = 59	
Mittlere Viruslast Kopien/ml SD [Range]	13600,7 \pm 40327,4 [0 – 211000]	1927,6 \pm 7226,4 [0 – 42400]	0,031	7769,8 \pm 22414,4 [0 – 94000]	6912,6 \pm 30366,1 [0 – 211000]	0,412	9529,6 \pm 24211,4 [0 – 94000]	6344,4 \pm 29356,0 [0 – 211000]	0,277
< 50 Kopien/ml	22 (61,1)	37 (84,1)	0,014	16 (64,0)	43 (78,2)	0,181	13 (61,9)	46 (78,0)	0,151
\geq 50 Kopien/ml	14 (38,9)	7 (15,9)		9 (36,0)	12 (21,8)		8 (38,1)	13 (22,0)	

Tabelle 5. Binär logistisches Regressionsmodell zur Detektion von Risikofaktoren für HR-, HHR- und multiplen HPV Infektionen (modifiziert nach Metz et al., 2023 [60])

Variablen	HR-HPV			HHR-HPV			Multiple HPV Infektionen		
	Odds Ratio	CI (95%)	p-value	Odds Ratio	CI (95%)	p-value	Odds Ratio	CI (95%)	p-value
Alter \geq 25	2,0	0,47 – 8,6	0,35	11,22	1,14 – 110,48	0,038	-	-	-*
CD4 T Zellen/μl < 350	2,2	0,71 – 6,83	0,17	2,16	0,67 – 6,93	0,197	3,79	1,09 – 13,14	0,036
HIV Viruslast Kopien/ml \geq 50	3,86	1,15 – 12,93	0,029	3,03	0,89 – 10,34	0,077	3,61	0,98 – 13,25	0,053

* Keine Daten, auf Grund fehlender Patient:innen in der Altersgruppe < 25 Jahre mit multiplen HPV Infektionen.

4. Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Studienteilnehmer:innen mit einem mittleren Alter von $32 \pm 6,21$ Jahren [Range: 18 – 42] befanden sich bei Studieneinschluss zu 35,8% (29/81) im zweiten- und zu 44,4% (36/81) im dritten Trimester der Schwangerschaft (Mittelwert Schwangerschaftswoche $23,2 \pm 9,98$ [Range 6 – 40]). Insgesamt waren 16% (13/81) der Frauen Erstgebärende. 54,3% der Frauen (44/81) hatten bereits ein bis zwei Kinder geboren. Der Großteil der Studienteilnehmer:innen, 63% (51/81), kamen ursprünglich aus Subsahara-Afrika. Westeuropa war mit 23,5% (19/81) und Osteuropa/Russland mit 8,6% (7/81) vertreten. Die restlichen 4,9% (4/81) verteilten sich auf die Herkunftsländer: Asien, Südamerika und den Nahen Osten. Es gaben 23,7% (18/76) der Frauen an, seit der Geburt in Deutschland zu leben. Eine positive Raucheranamnese zeigten 9,4% (7/75) der Studienteilnehmer:innen. Eine HPV Impfung wurde von 95,7% (66/69) Frauen sicher verneint.

95,1% der Studienteilnehmer:innen (77/81) erhielten eine ART, hiervon hatten 91,4% (74/81) eine adäquate Triple Therapie, basierend auf zwei Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) kombiniert in 20,3% (15/74) mit einem Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI), in 33,7% (25/74) mit einem Protease-Inhibitor (PI) und in 44,6% (33/74) mit einem Integrase-Inhibitor (INI). Eine Studienteilnehmer:in erhielt eine Triple Therapie mit einer Kombination aus NRTI, PI, INI und einem zusätzlichen Booster. Der Booster war in diesem Fall ein INI, Ritonavir. Vier Frauen, 4,9% (4/81), hatten auf Grund der HIV Erstdiagnose oder einer mangelnden Compliance bei Studieneinschluss keine ART. Der Großteil der Studienteilnehmer:innen hatte auf Grund einer adäquaten ART einen guten Immunstatus. In 73,8% (59/80) zeigte sich eine HIV Viruslast unter der Nachweisgrenze (< 50 Kopien/mL). Die mittlere HIV Viruslast lag bei $7180,5$ Kopien/ml $\pm 27983,7$ [Range 0 – 211000]. Die drei Studienteilnehmer:innen mit einer Zweifach Therapie sowie die vier Studienteilnehmer:innen ohne ART zeigten alle eine HIV Viruslast über der Nachweisgrenze. Die CD4 Zellzahlen lagen bei 74,4% (58/78) der Studienpatient:innen ≥ 350 Zellzahlen/ μ l. Der Median der CD4 Zellzahlen war $500,5$ Zellzahlen/ μ l [IQR: 346,8 – 652,5]. Die Studienteilnehmer:innen hatten im Median seit 4,0 [IQR: 1,5 – 7,0] Jahren die Diagnose HIV.

In der Studienpopulation zeigte sich inklusive aller getesteten LR- und HR-HPV Genotypen, eine hohe HPV Prävalenz von 54,3% (44/81). Die HR-HPV Prävalenz betrug 45,7% (37/81). Die häufigsten HR-HPV Genotypen in der Studienpopulation waren HR-HPV16 mit 25,9% (21/81) und HR-HPV52 mit 9,9% (8/81). Multiple HPV Infektionen konnten in 27,2% (22/81) der Patientin:innen nachgewiesen werden, hiervon wiesen alle mindestens einen HR-HPV Genotyp auf. Alle detektierten multiplen Infektionen wurden bei Studienteilnehmer:innen in der Altersgruppe ≥ 25 Jahre gefunden.

Eine abnormale Zytologie, definiert ab einem Befund \geq ASCUS, zeigten 32,9% (25/76) der Studienteilnehmer:innen. Eine hochgradige squamöse intraepitheliale Läsion (HSIL) konnte in fünf Patientin:innen detektiert werden, hiervon wiesen 80% den HR-HPV16 Genotyp und 20% den HR-HPV52 Genotyp auf.

Kolposkopische Auffälligkeiten wiesen 29,5% (18/61) der Studienpopulation auf. In sieben Fällen wurden die kolposkopisch auffälligen Arealen eines *Major Change* zur histologischen Abklärung biopsiert. Hierbei zeigte sich bei zwei Frauen histologisch eine Zervizitis und in zwei Frauen eine zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad III (CIN III) bei ebenfalls HR-HPV Positivität. Die zwei Studienteilnehmer:innen mit Zervizitis waren HR-HPV negativ. In drei Frauen zeigten sich trotz auffälliger Kolposkopie ein unauffälliges histologisches Ergebnisse.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

Die Beurteilung der ART erfolgte in der vorliegenden Studie gemäß der Deutsch-Österreichischen Leitlinie zur HIV Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV exponierten Neugeborenen. Hiernach sollte eine ART in der Schwangerschaft eine Dreifach Therapie umfassen. Diese sollte aus mindestens zwei Medikamenten unterschiedlicher Wirkstoffklassen bestehen [58]. Eine ART kann demzufolge aus beispielsweise zwei NRTI kombiniert mit einem NNRTI, einem PI oder INI bestehen. Zur Wirkungsverstärkung können zusätzliche Booster hinzugefügt werden [58].

Dennoch, gilt es zu beachten, dass es für den Großteil der ART Medikamente keine in der Schwangerschaft getesteten und ausreichend verifizierten Studien und Daten gibt. Daher muss immer eine Nutzen-Risiko Abwägung erfolgen.

Auf Grund von HIV Resistenzen, Unverträglichkeiten, Nebenwirkungen oder Mangel an Compliance kann von der Standard Empfehlung zur ART in der Schwangerschaft abgewichen werden [58].

Schwangere Frauen mit einer HIV Infektion in Deutschland wiesen in der vorliegenden Studie eine hohe gesamt HPV- und HR-HPV Prävalenz (54,3% beziehungsweise 45,7%) auf. Wie erwartet, korrelierte eine abnormale- Zytologie und Histologie mit dem Vorkommen der HR-HPV Positivität ($p= 0,007$ beziehungsweise $p= 0,025$). Keine Korrelation konnte zwischen einer abnormalen- Zytologie und Histologie und der HHR-HPV Positivität oder dem Vorkommen multipler HPV Infektionen detektiert werden ($p = 0,103$ beziehungsweise $p = 0,179$).

Trotz der geringen Anzahl der positiven Raucheranamnese in der Studienpopulation korrelierte der Nikotinabusus mit der HHR-HPV Positivität ($p = 0,032$). Zudem wies ein Alter ≥ 25 Jahre ein sechsfach höheres Risiko für eine HHR-HPV Positivität auf (OR: 0,16 [0,2 – 1,31]). Multiple HPV Infektionen wurden ebenfalls ausschließlich in der Altersgruppe der ≥ 25 -jährigen detektiert.

Den Einfluss des HIV Status betreffend, konnte gezeigt werden, dass die HIV Viruslast statistisch signifikant mit dem Vorkommen von HR-HPV Infektionen war ($p= 0,031$). Eine HIV Viruslast ≥ 50 Kopien/mL zeigte ein vermehrtes Vorkommen von HR-HPV Infektionen im Vergleich zu einer HIV Viruslast < 50 Kopien/mL ($p= 0,014$). Ein Cut-off der CD4 Zellzahlen, < 350 Zellzahlen/ μL und ≥ 350 Zellzahlen/ μL , zeigte eine Assoziation mit dem Vorkommen von HR-HPV- und multiplen HPV Infektionen ($p = 0,036$ beziehungsweise $p = 0,021$). Patient:innen mit CD4 Zellzahlen ≥ 350 Zellzahlen/ μL zeigten prozentual weniger HR-, HHR- und multiple HPV Infektionen. Zudem zeigte sich, dass die Anzahl der Jahre seit ED HIV signifikant mit dem Vorkommen von HR-HPV ($p= 0,050$), HHR-HPV ($p= 0,043$) und multiplen HPV Infektionen ($p= 0,037$) assoziiert war. Je länger die Frauen bereit mit HIV infiziert und therapiert waren, desto weniger HR- HHR- und multiple HPV Infektionen konnten gefunden werden.

Inwieweit der Zeitpunkt der Schwangerschaft Einfluss auf den HPV Status nimmt, konnte in dieser Studie nicht abschließend geklärt werden. Dennoch zeigte die Studie eine Korrelation zwischen der HHR-HPV Prävalenz und den Schwangerschaftstrimestern ($p =$

0,036). Die höchste HHR-HPV Prävalenz wurde bei Studienteilnehmer:innen im dritten Trimester der Schwangerschaft gefunden. Frauen im dritten Schwangerschaftstrimester machten jedoch auch mit 44,4% (36/81) den größten Teil der Studienteilnehmer:innen aus.

4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Vorangegangenen Studien aus unterschiedlichen Regionen Deutschlands, hatten die HR-HPV Prävalenz in Deutschland bisher mit einer Variabilität zwischen 6,3% - 23,7% kalkuliert [61-64]. In diesen Studien wurden schwangere Frauen explizit ausgeschlossen und der HIV Status nicht mitberücksichtigt.

Eine internationale Meta-Analyse mit insgesamt 194 Studien und einer Million eingeschlossener Frauen, in welcher eine HIV Positivität als Ausschlusskriterium gewertet wurde, kalkulierte eine weltweite HPV Prävalenz von 11,7%. In dieser Studie wurde eine Schwangerschaft nicht als Ausschlusskriterium gewertet. Die höchste HPV Prävalenz wurde in der Subsahara-Afrika mit 24% detektiert. Westeuropa wurde mit 9% angegeben [25]. Die Deutsche Leitlinie zur Prävention des Zervixkarzinom geht davon aus, dass mehr als 40% aller Patient:innen mit einer HIV Infektion ebenfalls mit HPV infiziert sind [31, 65]. Im Vergleich dazu zeigen die Ergebnisse unserer Studie trotz einer kleinen Studienpopulation eine höhere HPV und HR-HPV Prävalenz bei schwangeren Frauen mit einer HIV Infektion als bisher in Deutschland detektiert. Dies könnte darin begründet liegen, dass 63% der Studienteilnehmer:innen ursprünglich aus der Subsahara-Afrika stammten, welche mit einer der weltweit höchsten HPV- und HIV-Prävalenzen einen entscheidenden Einfluss auf unserer Daten genommen haben [12, 25, 45]. Internationale Studien zu HPV Infektionen bei schwangeren Frauen mit einer HIV Infektion aus Brasilien oder dem afrikanischen Kontinent zeigen HPV Prävalenzen zwischen 72,7% und 98,4% und HR-HPV-Prävalenz zwischen 79,8% und 85,5% [12, 13, 45, 66, 67]. Diese hohen Prävalenzen kommen vor allem dadurch zu Stande, dass es sich bei diesen Regionen um Hochrisiko Länder für HIV und HPV handelt.

Doch nicht nur die HPV Prävalenzen variieren je nach geographischer Region und Herkunft sondern auch die Prävalenz der einzelnen HR-HPV Genotypen. Laut eine weltwei-

ten Studie scheint der Genotyp HR-HPV16 auf fünf eingeschlossenen Kontinenten (Europa, Afrika, Nordamerika, Südamerika, Asien) der am häufigsten vorkommende HR-HPV Genotyp zu sein [25]. HR-HPV52 wird als der zweit häufigste HR-HPV Genotyp auf dem afrikanischen Kontinent nachgewiesen [25]. Während in Europa als zweithäufigster HR-HPV Genotyp der HR-HPV31 gefunden wird [38]. In unserer Studie zeigt sich der HPV-HR52 Genotyp gleichfalls als der Zweithäufigste HR-HPV Genotyp, was ebenfalls an dem hohen Anteil an Studienteilnehmer:innen aus der Subsahara-Afrika begründet zu sein scheint. Bei einer HPV Genotypisierung erscheint es daher sinnvoll die Herkunft der zu testenden Person stets mit zu berücksichtigen.

Die Vergleichbarkeit von Studien ist neben Unterschieden die geographischen Regionen betreffend zudem schwierig, da es gravierende Unterschiede bezüglich der Sensitivität und Spezifität der verschiedenen HPV Test Methoden, sowie der verwendeten Primer gibt. Es wurde beobachtet, dass sich bei Frauen aus derselben Population, die mit unterschiedlichen HPV Nachweisverfahren getestet wurden, die ermittelte HPV Prävalenz verdoppelt oder verdreifacht werden konnte [25].

Der Goldstandard zur HPV Detektion sind die PCR-, die HC2 Methode oder eine Kombination aus beiden. Die Sensitivität dieser Testverfahren variiert jedoch ebenfalls hinsichtlich der verschiedenen Primern.

Der HPV Nachweis mittels PCR kann entweder mit einer Einzelschritt PCR unter der Verwendung von beispielweise L1-Konsensus-Primer MY09/MY1, GP5+/GP6+, SPF10-Primer oder durch eine verschachtelte PCR mit Primer Kombinationen, durchgeführt werden. Auch die Verwendung von typspezifischer Primer- und Multiplex-Primer Systemen ist für den HPV Nachweis nutzbar [52, 53].

Darüber hinaus hat die Art und Weise der Probenentnahme, der Probentransport, die Probenlagerung, die Reaktions- und Verfahrensbedingungen, und das HPV Genotypisierungsprofil einen großen Einfluss auf die HPV Ergebnisse und ihre Reproduzierbarkeit [25].

Für eine bessere Vergleichbarkeit der HPV Daten ist es daher von entscheidender Bedeutung, die Verfahren und Techniken für den HPV Nachweis und die Genotypisierung bei epidemiologischen Fragestellungen weltweit zu standardisieren.

Die Studienpopulationen der verschiedenen Studien variieren zudem stark hinsichtlich ihres Immunstatus, welcher ebenfalls einen Einfluss auf die Variabilität der HPV Prävalenz mit sich bringt. Ein entscheidender Faktor ist dabei die Anwendung und Verbreitung der ART. Studien konnten zeigen, dass bei adäquater ART, das Immunsystem einer HIV positiven Person mit der Zeit vergleichbar mit dem einer HIV negativen Person wird [59]. Eine afrikanische Studie mit einer hohen HPV Prävalenz von 85,5% wies beispielsweise eine Studienpopulation auf, in welcher lediglich 13% der Frauen eine ART hatten [45].

Ob und in wieweit der Zeitraum seit der ED HIV und Beginn der ART, einen Einfluss auf die HPV Infektionen hat, ist ein kontrovers diskutiertes- und nicht abschließend geklärtes Thema.

In unserer Studie zeigte sich eine statistische Signifikanz zwischen dem Zeitraum seit ED HIV in Jahren und dem Vorkommen von HR-, HHR-, und multiplen HPV Infektionen. Hierbei war ein längerer Zeitraum seit ED HIV und Beginn der ART mit weniger HPV Infektionen assoziiert. Andere Studien fanden ebenfalls diesen Zusammenhang [68]. Gründe hierfür können in der Wiedererlangung der Immunstärke durch ART als auch in einem möglicherweise veränderten Sexualverhalten der HIV infizierten Personen nach ED HIV begründet liegen.

Vyankandondera et al. und Brandao et al., zwei Studien, welche in der aktuellen Literatur die höchsten HPV- und HR-HPV-Prävalenz bei schwangeren Frauen mit einer HIV Infektion detektierten (HPV: 98,4% beziehungsweise 96% und HR-HPV: 85,5% beziehungsweise 93,8%), zeigten Studienpopulationen, in welchen der Großteil der Frauen (83,3% beziehungsweise 56,9%) ihre ED HIV weniger als ein Jahr zuvor erhalten hatten [45, 66].

Neben einer adäquaten ART sind wichtige Faktoren zur Einschätzung des Immunstatus einer HIV positiven Person, die HIV Viruslast und die Höhe der CD4 Zellzahlen. In unserer Studie zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der HIV Viruslast und einer HR-HPV Positivität. Zudem korrelierten CD4 Zellzahlen < 350 Zellzahlen/ μ l mit der Prävalenz der HR-HPV- und multiplen HPV Infektionen. Mehrere Studien konnten diesen Zusammenhang, zwischen der HIV Viruslast und/oder den CD4 Zellzahlen in Bezug auf die HPV

Infektionen ebenfalls feststellen [13, 44, 67, 69, 70]. Andere Studien konnten dies nicht bestätigen [69, 71].

Inwieweit der Zeitpunkt der Schwangerschaft die HPV Prävalenz beeinflusst konnte mit der vorliegenden Studie nicht abschließend geklärt werden. Dennoch konnte eine Studie bereits zeigen, dass eine Variabilität bezüglich der HHR-HPV Prävalenz innerhalb der Schwangerschaftstrimester vorliegt [72]. Die höchste HHR-HPV Prävalenz konnte hierbei im zweiten Trimester der Schwangerschaft detektiert werden [72]. Andere Studien konnten diese Unterschiede nicht bestätigen [73, 74]. Wie andere Studien auch konnte unsere Studie ebenfalls Unterschiede in der HPV Prävalenz zwischen den Schwangerschaftstrimestern feststellen. Sie meiste HHR-HPV- und multiplen HPV Infektionen wurden in unserer Studienpopulation im dritten Schwangerschaftstrimester detektiert. Der Grund für den zunehmenden Nachweis von HPV Infektionen innerhalb der Schwangerschaftstrimestern ist noch unklar. Gründe dafür könnten sein, dass HPV erst eine gewisse Zeit braucht um nachweisbar zu werden. Zudem beeinflusst der Gewebeumbau sowie eine fortschreitende Immunsuppression gegen Ende der Schwangerschaft eine mögliche HPV Reaktivierung und Produktion [72].

Vergleicht man die vorliegende Studie mit der Studie bei Wagner et al., welche HPV Infektionen bei nicht-schwangeren Frauen mit einer HIV Infektion in Deutschland untersuchte, so zeigt sich eine höhere HR-HPV Prävalenz und ein vermehrtes Vorkommen multipler HPV Infektionen in unserer Studienpopulation der schwangeren Frauen mit einer HIV Infektion (54,3% versus 44% beziehungsweise 27,2% versus 25%) [75]. Inwieweit und ob die Schwangerschaft zu den höheren HPV Prävalenzen geführt hat, bleibt jedoch unklar.

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Es gibt bisher keine deutsche Studie, welche den HPV Status bei schwangeren Frauen mit einer HIV Infektion untersucht. Der gewählte HPV Test sowie die Genotypisierung weisen eine hohe Sensitivität und Spezifität auf. Die HPV Genotypisierung umfasst ein breites Spektrum, welches die häufigsten HR- und LR-HPV Genotypen miteinschließt. Es handelt sich um eine repräsentative Studie, da diese an zwei Zentren durchgeführt wurde.

Dennoch gibt es einige Einschränkungen der Studie. Es fehlt eine Kontrollgruppe. Hierdurch könnten Daten besser objektiviert und spezifiziert werden. Die Studienteilnehmer:innen wiesen auf Grund der weit verbreiteten ART in Deutschland einen guten Immunstatus auf, daher sind unserer Daten nicht auf alle Länder/Bevölkerungen übertragbar. Darüber hinaus ist anzumerken, dass nicht bei allen Studienteilnehmer:innen, auf Grund der Invasivität, eine histologische Untersuchung durchgeführt wurde. Größere Fallzahlen sowie größere nationale multizentrische Studien könnten die Aussagekraft der Ergebnisse verbessern und zusätzlich untermauern.

4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung

Die hohen HPV und HR-HPV Prävalenzen und das damit einhergehende Risiko für zervikale Läsionen bei schwangeren Frauen mit einer HIV Infektion in Deutschland bedarf einer besonderen Aufmerksamkeit im Rahmen der Prävention des Zervixkarzinom. Ärzt:innen sollten sich über das erhöhte Risiko von zervikalen Dysplasien durch eine HPV Infektion bei schwangeren Frauen mit einer HIV Infektion bewusst sein und diese Frauen zum Screening in ein spezialisiertes Zentrum überweisen. Die Prävention des Zervixkarzinom sollte bei Hochrisiko Patient:innen eine Kolposkopie, eine Zytologie und einen adäquaten HPV Test umfassen. Beim HPV Screening sollten klinische- und HIV-spezifische Risikofaktoren immer mitberücksichtigt werden. Größere Fallzahlen in zukünftigen Studien sowie größere nationale multizentrische Studien könnten die Aussagekraft der Ergebnisse verbessern und zusätzlich untermauern. Zur Beurteilung der HPV Persistenz bei schwangeren Frauen mit einer HIV Infektion wäre eine Follow-up Untersuchung nach sechs Monaten wichtig. In wie weit der Zustand und Zeitpunkt der Schwangerschaft eine HPV Infektion beeinflusst, ist noch unbekannt, weitere randomisierte Studien in Deutschland sind erforderlich.

5. Schlussfolgerungen

Die epidemiologischen Daten dieser Studie zeigen die Notwendigkeit eines intensiveren Screening bei schwangeren Frauen mit einer HIV Infektion in Bezug auf die Prävention des Zervixkarzinom. Es ist demzufolge wichtig diese Frauen intensiver und in spezialisierten Zentren zu behandeln. Ein Screening Algorithmus bei schwangeren Frauen mit einer HIV Infektion könnte helfen die Vorgehensweise zu standardisieren. Zur Untermauerung und Verifizierung der Daten sind jedoch weitere, größere, multizentrische Studien in Deutschland notwendig.

Literaturverzeichnis

1. International Committee on Taxonomy of Viruses. ICTV Ninth Report 2009. June 2009. Available from: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/dsdna-viruses-2011/w/dsdna_viruses/121/papillomaviridae. Access date: 10.11.2022
2. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17-27
3. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401(1):70-9
4. Karolinska Institut and Karolinska University. International Human Papillomavirus (HPV) Reference Center. August 2022. Available from: https://www.hpvcenter.se/human_reference_clones/. Access date: 12.10.2022
5. Gross GE, Werner RN, Becker JC, Brockmeyer NH, Esser S, Hampl M, Hommel S, Jongen J, Mestel DS, Meyer T, Petry KU, Plettenberg A, Püschel K, Schneede P, Schöfer H, Sotlar K, Weyandt G, Wieland U, Wiese-Posselt M, A. N. S2k-Leitlinie: HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus - Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut (Kurzfassung). *J Dtsch Dermatol Ges*. 2018;16(2):242-56
6. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9
7. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstetrics & Gynecology Journal*. 1992;79(3):328-37
8. Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE. The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014;41(11):660-4
9. Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, Kjaer SK, Palefsky J. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F24-33
10. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Xi LF, Cherne S, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA. Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2011;20(4):699-707
11. Stanley MA, Sterling JC. Host responses to infection with human papillomavirus. *Current Problems in Dermatology*. 2014;45:58-74

12. Banura C, Franceschi S, van Doorn LJ, Arslan A, Kleter B, Wabwire-Mangen F, Mbide EK, Quint W, Weiderpass E. Prevalence, incidence and clearance of human papillomavirus infection among young primiparous pregnant women in Kampala, Uganda. *International Journal of Cancer*. 2008;123(9):2180-7
13. Meyrelles ARI, Siqueira JD, Hofer CB, Costa TP, Azevedo AP, Guimaraes BV, Seunanez HN, Soares MA, Almeida G, Soares EA, Machado ES. HIV/HPV co-infection during pregnancy in southeastern Brazil: prevalence, HPV types, cytological abnormalities and risk factors. *Gynecologic Oncology Journal*. 2012;128(1):107-12
14. Minkoff H, Feldman JG, Strickler HD, Watts DH, Bacon MC, Levine A, Palefsky JM, Burk R, Cohen MH, Anastos K. Relationship between smoking and human papillomavirus infections in HIV-infected and -uninfected women. *J Infect Dis*. 2004;189(10):1821-8
15. Barton SE, Maddox PH, Jenkins D, Edwards R, Cuzick J, Singer A. Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change? *Lancet*. 1988;2(8612):652-4
16. Lam JU, Rebolj M, Dugue PA, Bonde J, von Euler-Chelpin M, Lynge E. Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. *J Med Screen*. 2014;21(1):38-50
17. Gadducci A, Cosio S, Fruzzetti F. Estro-progestin Contraceptives and Risk of Cervical Cancer: A Debated Issue. *Anticancer Res*. 2020;40(11):5995-6002
18. Scharmanski S, Hessling A. [Sexual and contraceptive behavior of adolescents and young adults in Germany. Current results of the representative survey "Youth Sexuality"]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2021;64(11):1372-81
19. Delere Y, Remschmidt C, Leuschner J, Schuster M, Fesenfeld M, Schneider A, Wichmann O, Kaufmann AM. Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis*. 2014;14:87
20. Hariri S, Unger ER, Sternberg M, Dunne EF, Swan D, Patel S, Markowitz LE. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health And Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *J Infect Dis*. 2011;204(4):566-73
21. World Health Organisation (WHO). Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer - Key facts. February 2022. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. Access date: 10.10.2022
22. Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin, Einfluss von Schulimpfprogrammen auf die HPV-Impfquote. May 2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/20_22.pdf?__blob=publicationFile. Access date: 10.11.2022

23. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *A Cancer Journal of Clinicians*. 2018;68(6):394-424
24. Robert Koch Institut (RKI). Zentrum für Krebsregisterdaten. Gebärmutterhalskrebs. September 2022. Available from: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Gebaermutterhalskrebs/gebaermutterhalskrebs_node.html. Access date: 25.10.2022
25. Bruni L, Diaz M, Castellsague X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjose S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789-99
26. Robert Koch Institut (RKI). Kurz & Knapp, Faktenblätter zum Impfen; HPV-Impfung. March 2019. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Faktenblaetter/HPV.pdf?__blob=publicationFile. Access date: 01.11.2022
27. Robert Koch Institut (RKI). Wissenschaftliche Begründung für die Empfehlung der HPV-Impfung für Jungen im Alter von 9 bis 14 Jahren 2018. June 2018. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/26/Art_01.html;jsessionid=C2680EB333937D8DB076525511DF07E8.internet071?nn=2375548. Access date: 25.10.2022
28. Paul-Ehrlich-Institut. Impfstoffe gegen HPV (humane Papillomaviren). November 2022. Available from: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/gebaermutterhalskrebs-hpv/hpv-node.html>. Access date: 01.12.2022
29. Robert Koch Institut (RKI). Humane Papillomviren. June 2018. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HP.V.html;jsessionid=BB43CE5E716C4AE994A3BE7E7ABD037F.internet122#doc11064408bodyText1. Access date: 01.11.2022
30. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G, GlaxoSmithKline HPV VSG. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9447):1757-65
31. AWMF LO (2020) S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms. March 2020. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-027OLI_Praevention_Zervixkarzinom_2020-03-verlaengert.pdf. Access date: 16.06.2022
32. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnett BM, Stoler MH, Ferenczy A, Harper DM, Tamms GM, Yu J, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser MT, Sings HL, Saah AJ, Barr E. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like

particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6(5):271-8

33. Brotherton JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. *Lancet.* 2011;377(9783):2085-92

34. Meijer CJ, Berkhof J, Castle PE, Hesselink AT, Franco EL, Ronco G, Arbyn M, Bosch FX, Cuzick J, Dillner J, Heideman DA, Snijders PJ. Guidelines for human papillomavirus DNA test requirements for primary cervical cancer screening in women 30 years and older. *Int J Cancer.* 2009;124(3):516-20

35. Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, Anttila A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology.* 2008;19(6):342-54

36. World Health Organisation (WHO). Global Health Observatory (GHO). HIV. July 2022. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids#:~:text=Globally%2C%2038.4%20million%20%5B33.9%E2%80%93,considerably%20between%20countries%20and%20regions>. Access date. 14.10.2022

37. Robert Koch Institut (RKI). HIV/AIDS in Deutschland - Eckdaten der Schätzung Stand: Ende 2021. November 2022. Available from: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Eckdaten/EckdatenDeutschland.pdf?__blob=publicationFile. Access date: 12.12.2022

38. Condrat CE, Filip L, Gherghe M, Cretoiu D, Suci N. Maternal HPV Infection: Effects on Pregnancy Outcome. *Viruses.* 2021;13(12)

39. Arany I, Tying SK. Systemic immunosuppression by HIV infection influences HPV transcription and thus local immune responses in condyloma acuminatum. *International Journal of STD & AIDS.* 1998;9(5):268-71

40. Dolei A, Curreli S, Marongiu P, Pierangeli A, Gomes E, Bucci M, Serra C, Degener AM. Human immunodeficiency virus infection in vitro activates naturally integrated human papillomavirus type 18 and induces synthesis of the L1 capsid protein. *Journal of General Virology.* 1999;80 (Pt 11):2937-44

41. Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Wright TC, Jr. Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *The new England Journal of Medicine.* 1997;337(19):1343-9

42. Levi JE, Kleter B, Quint WG, Fink MC, Canto CL, Matsubara R, Linhares I, Segurado A, Vanderborght B, Neto JE, Van Doorn LJ. 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):3341-5

43. Vernon SD, Hart CE, Reeves WC, Icenogle JP. The HIV-1 tat protein enhances E2-dependent human papillomavirus 16 transcription. *Virus Research*. 1993;27(2):133-45
44. Bollen LJ, Chuachoowong R, Kilmarx PH, Mock PA, Culnane M, Skunodom N, Chaowanachan T, Jetswang B, Neeyapun K, Asavapiriyant S, Roongpisuthipong A, Wright TC, Tappero JW. Human papillomavirus (HPV) detection among human immunodeficiency virus-infected pregnant Thai women: implications for future HPV immunization. *Sexually Transmitted Diseases*. 2006;33(4):259-64
45. Vyankandondera J, Wambua S, Irungu E, Mandaliya K, Temmerman M, Ryan C, Mohamed Y, Vanden Broeck D, Verhelst R, Chersich MF, Luchters S. Type-Specific Human Papillomavirus Prevalence, Incident Cases, Persistence, and Associated Pregnancy Outcomes Among HIV-Infected Women in Kenya. *Sexually Transmitted Diseases*. 2019;46(8):532-9
46. Griesser H MK, Jordan B, Kühn W, Neis K, Neumann H.H, Bollmann R, Pöschel B, Steiner M, Schenck U. *Münchener Nomenklatur III. FRAUENARZT*. 2013;54(11):1042-48
47. Quaas J, Reich O, Frey Tirri B, Kuppers V. Explanation and Use of the Colposcopy Terminology of the IFCPC (International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) Rio 2011. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013;73(9):904-7
48. Girardi F, Tirri Frey B, Küppers V, Menton M, Quaas J, Reich O. Neue kolposkopische IFCPC-Nomenklatur der Cervix uteri (Rio de Janeiro 2011). *Frauenarzt*. 2012;53(11):1064 - 6
49. Griesser H , Marquardt K, Jordan B, Kühn W, Neis K, Neumann H.H, Bollmann R, Pöschel B, Steiner M, Schenck U. (2013) *Münchener Nomenklatur III. FRAUENARZT* 54 (11): 1042 - 48
50. Schmitt M, Dondog B, Waterboer T, Pawlita M. Homogeneous amplification of genital human alpha papillomaviruses by PCR using novel broad-spectrum GP5+ and GP6+ primers. *J Clin Microbiol*. 2008;46(3):1050-9
51. Arbyn M, Depuydt C, Benoy I, Bogers J, Cuschieri K, Schmitt M, Pawlita M, Geraets D, Heard I, Gheit T, Tommasino M, Poljak M, Bonde J, Quint W. VALGENT: A protocol for clinical validation of human papillomavirus assays. *J Clin Virol*. 2016;76 Suppl 1:S14-S21
52. Garland SM, Tabrizi S. *Methods of HPV Detection: Polymerase Chain Reaction Assay*. 1 ed. Monsonego J, editor. Basel: Karger, S.; 2006. 276 p
53. Eide ML, Debaque H. HPV detection methods and genotyping techniques in screening for cervical cancer. *Annales de Pathology*. 2012;32(6):15-23, 401-9
54. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, Tous S, Felix A, Bravo LE, Shin HR, Vallejos CS, de Ruiz PA, Lima MA, Guimera N, Clavero O, Alejo M, Llombart-Bosch A, Cheng-Yang C, Tatti SA, Kasamatsu E, Iljazovic

E, Odida M, Prado R, Seoud M, Grce M, Usubutun A, Jain A, Suarez GA, Lombardi LE, Banjo A, Menendez C, Domingo EJ, Velasco J, Nessa A, Chichareon SC, Qiao YL, Lerma E, Garland SM, Sasagawa T, Ferrera A, Hammouda D, Mariani L, Pelayo A, Steiner I, Oliva E, Meijer CJ, Al-Jassar WF, Cruz E, Wright TC, Puras A, Llave CL, Tzardi M, Agorastos T, Garcia-Barriola V, Clavel C, Ordi J, Andujar M, Castellsague X, Sanchez GI, Nowakowski AM, Bornstein J, Munoz N, Bosch FX, Retrospective International S, Group HPVTTTS. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1048-56

55. Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, Bosch FX, de Sanjose S. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer.* 2012;7(1):38

56. World Health Organisation (WHO). WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition: use of mRNA tests for human papillomavirus (HPV). December 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240040434>. Access date: 14.10.2022

57. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA). Erste Ergebnisse der neuen Befragungswelle BZgA-Studie "Jugendsexualität". December 2020. Available from: <https://www.bzga.de/aktuelles/2020-12-03-erste-ergebnisse-der-neuen-befragungswelle-bzga-studie-jugendsexualitaet/>. Access date: 14.10.2022

58. Deutsche-Aids Gesellschaft eV (DAIG) - AWMF. Deutsch-Österreichische Leitlinie zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV exponierten Neugeborenen. September 2020. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/055-002I_S2k_HIV-Therapie-Schwangerschaft-und-HIV-exponierten_Neugeborenen_2020-10_01.pdf. Access date: 14.10.2022

59. van den Dries L, Claassen MAA, Groothuismink ZMA, van Gorp E, Boonstra A. Immune activation in prolonged cART-suppressed HIV patients is comparable to that of healthy controls. *Virology.* 2017;509:133-9

60. Metz CK, Skof AS, Sehoul J, Siedentopf JP, Gebert P, Weiss F, Alba Alexandre I, Heinrich-Rohr M, Weizsaecker K, Henrich W, Kaufmann AM, Rohr I. Assessment of high-risk human papillomavirus infections and associated cervical dysplasia in HIV-positive pregnant women in Germany: a prospective cross-sectional two-centre study. *Arch Gynecol Obstet.* 2023 Jul;308(1):207-218.

61. Schneider A, Hoyer H, Lotz B, Leistritza S, Kuhne-Heid R, Nindl I, Muller B, Haerting J, Durst M. 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):529-34

62. Petry KU, Luyten A, Justus A, Iftner A, Strehlike S, Schulze-Rath R, Iftner T. Prevalence of low-risk HPV types and genital warts in women born 1988/89 or 1983/84 - results of WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany. *BMC Infect Dis.* 2012;12:367

63. Radde K, Gottschalk A, Bussas U, Schulein S, Schriefer D, Seifert U, Neumann A, Kaiser M, Blettner M, Klug SJ. Invitation to cervical cancer screening does increase participation in Germany: Results from the MARZY study. *Int J Cancer*. 2016;139(5):1018-30
64. Petry KU, Menton S, Menton M, van Loenen-Frosch F, de Carvalho Gomes H, Holz B, Schopp B, Garbrecht-Buettner S, Davies P, Boehmer G, van den Akker E, Iftner T. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer*. 2003;88(10):1570-7
65. Petry KU. HIV infection and neoplasia. *Lancet*. 1996;348(9037):1317
66. Brandao VRA, Lacerda HR, Lucena-Silva N, Ximenes RA. Frequency and types of human papillomavirus among pregnant and non-pregnant women with human immunodeficiency virus infection in Recife determined by genotyping. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2009;104(5):755-63
67. Meyrelles AR, Siqueira JD, Santos PP, Hofer CB, Luiz RR, Seuanez HN, Almeida G, Soares MA, Soares EA, Machado ES. Bonafide, type-specific human papillomavirus persistence among HIV-positive pregnant women: predictive value for cytological abnormalities, a longitudinal cohort study. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2016;111(2):120-7
68. Ramautarsing RA, Phanuphak N, Chaithongwongwatthana S, Wit FW, Teeratakulpisarn N, Pankam T, Rodbamrung P, Wijgert JH, Lange JM, Phanuphak P, Sahasrabuddhe VV, Kerr S, Ananworanich J. Cervical and anal HPV infection: cytological and histological abnormalities in HIV-infected women in Thailand. *J Virus Erad*. 2015;1(2):96-102
69. Jalil EM, Duarte G, El Beitune P, Simoes RT, Dos Santos Melli PP, Quintana SM. High Prevalence of Human Papillomavirus Infection among Brazilian Pregnant Women with and without Human Immunodeficiency Virus Type 1. *International Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009;2009
70. Travassos AG, Brites C, Netto EM, Fernandes Sde A, Rutherford GW, Queiroz CM. Prevalence of sexually transmitted infections among HIV-infected women in Brazil. *Infectious Diseases Journal - BMC Journal*. 2012;16(6):581-5
71. Carriero C, Fascilla FD, Cramarossa P, Lepera A, Bettocchi S, Vimercati A. Colpocytological abnormalities in HIV infected and uninfected pregnant women: prevalence, persistence and progression. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;38(4):526-31
72. Kim YH, Park JS, Norwitz ER, Park JW, Kim SM, Lee SM, Park CW, Kim BJ, Koo JN, Oh IH, Song YS. Genotypic prevalence of human papillomavirus infection during normal pregnancy: a cross-sectional study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(1):200-7
73. Chan PK, Chang AR, Tam WH, Cheung JL, Cheng AF. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection: Comparison between pregnant women and non-pregnant controls. *Journal of Medical Virology*. 2002;67(4):583-8

74. Schmeink CE, Melchers WJ, Hendriks JC, Quint WG, Massuger LF, Bekkers RL. Human papillomavirus detection in pregnant women: a prospective matched cohort study. *Journal of Womens Health* 2012;21(12):1295-301
75. Wagner A, Skof AS, Sehouli J, Richter R, Henrich W, von Weizsacker K, Siedentopf JP, Chekerov 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;32(6):716-23

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, [Charlotte Kalinka Sophie Metz], versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Abklärung von Infektionen durch humane Papillomaviren und Zervixdysplasien bei schwangeren Patient:innen mit einer HIV Infektion in Deutschland; Identification of human papillomavirus infections and cervical dysplasia in pregnant patients with HIV infection in Germany] 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.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

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) 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

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

[Metz, Charlotte Kalinka Sophie] hatte folgenden Anteil an folgender Publikation:

Publikation 1: [Autoren: Charlotte K. Metz, Anna S. Skof, Jalid Sehouli, Jan-Peter Siedentopf, Pimrapat Gebert, Fabian Weiss, Irene Alba Alejandre, Michaela Heinrich-Rohr, Katharina Weizsaecker, Wolfgang Henrich, Andreas M. Kaufmann, Irena Rohr],

[Titel: Assessment of high-risk Human Papillomavirus infections and associated cervical dysplasia in HIV-positive pregnant women in Germany: A prospective cross-sectional two-centre study], [Zeitschrift: Archives of Gynecology and Obstetrics], [Erscheinungsjahr: 2023]

Beitrag im Einzelnen:

Frau Charlotte Kalinka Sophie Metz ist alleinige Erstautorin oben genannten Publikation. Frau Charlotte Kalinka Sophie Metz war als Studienärztin mitverantwortlich für die Rekrutierung beziehungsweise den Einschluss der Studienpatient:innen. Neben den Studienärzten:innen Frau Dr. Dr.med. Irena Rohr, Frau Dr. med. Katharina von Weizsäcker, Herr Dr.med. Jan-Peter Siedentopf, Frau Dr. med. Irene Alba-Alejandre und Herr Dr. med. Fabian Weiß, war Frau Charlotte Kalinka Sophie Metz bei Studieneinschluss der Patient:innen für die Ausfüllung des Studien-Anamnesebogens und die Abstrichentnahme zuständig. Frau Charlotte Kalinka Sophie Metz führte alle Daten in einer SPSS Tabelle zusammen und war primär verantwortlich für die statistische Auswertung. Tabelle 1 bis 5 der oben genannten Publikation sowie des vorliegenden Manteltextes wurden selbstständig und alleine von Frau Charlotte Kalinka Sophie Metz erstellt. Abbildung 1 bis 3 der oben genannten Publikation wurden ebenfalls selbstständig und alleine von Frau Charlotte Kalinka Sophie Metz erstellt. Abbildung 1 und Abbildung 2 des vorliegenden Manteltextes wurden gleichermaßen von Frau Charlotte Kalinka Sophie Metz erstellt. Frau Charlotte Kalinka Sophie Metz ist Verfasserin der oben genannten wissenschaftlichen Publikation sowie des vorliegenden Manteltextes.

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: 2021 Selected Editions: SCIE,SSCI Selected Categories: "OBSTETRICS and GYNECOLOGY" Selected Category Scheme: WoS Gesamtanzahl: 85 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
1	HUMAN REPRODUCTION UPDATE	13,382	17.179	0.01012
2	AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	54,703	10.693	0.05204
3	American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM	1,530	8.679	0.00445
4	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	19,564	8.678	0.01922
5	OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	42,351	7.623	0.04661
6	FERTILITY AND STERILITY	48,454	7.490	0.03026
7	BJOG-AN INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY	22,107	7.331	0.02382
8	Human Reproduction Open	1,037	7.130	0.00320
9	HUMAN REPRODUCTION	40,879	6.353	0.02673
10	GYNECOLOGIC ONCOLOGY	31,104	5.304	0.02524
11	MATURITAS	10,776	5.110	0.00967
12	Journal of Gynecologic Oncology	2,658	4.756	0.00364
13	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER	10,569	4.661	0.01049
14	REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE	10,553	4.567	0.00919
15	ACTA OBSTETRICIA ET GYNECOLOGICA SCANDINAVICA	11,253	4.544	0.01140
16	MOLECULAR HUMAN REPRODUCTION	6,617	4.518	0.00340
17	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGY & OBSTETRICS	13,114	4.447	0.01451

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
18	Journal of Minimally Invasive Gynecology	6,392	4.314	0.00661
19	BEST PRACTICE & RESEARCH CLINICAL OBSTETRICS & GYNAECOLOGY	5,477	4.268	0.00600
20	BREAST	7,219	4.254	0.00861
21	Reproductive Medicine and Biology	1,392	4.009	0.00200
22	Journal of Lower Genital Tract Disease	1,825	3.842	0.00235
23	International Breastfeeding Journal	1,852	3.790	0.00222
24	JOURNAL OF ASSISTED REPRODUCTION AND GENETICS	8,954	3.357	0.01048
25	Women and Birth	3,265	3.349	0.00454
26	INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL PATHOLOGY	3,106	3.326	0.00247
27	SEMINARS IN PERINATOLOGY	4,937	3.311	0.00519
28	MENOPAUSE-THE JOURNAL OF THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY	7,726	3.310	0.00802
29	Breast Cancer	3,329	3.307	0.00388
30	PLACENTA	12,076	3.287	0.00668
31	INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRIC ANESTHESIA	2,163	3.282	0.00201
32	PRENATAL DIAGNOSIS	7,598	3.242	0.00744
33	Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology	2,162	3.228	0.00171
34	Journal of Perinatology	10,330	3.225	0.01059
35	BMJ Sexual & Reproductive Health	481	3.219	0.00092

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
36	BMC Pregnancy and Childbirth	17,058	3.105	0.02507
37	PAEDIATRIC AND PERINATAL EPIDEMIOLOGY	4,097	3.103	0.00372
38	BIRTH-ISSUES IN PERINATAL CARE	2,998	3.081	0.00238
39	AMERICAN JOURNAL OF PERINATOLOGY	6,604	3.079	0.00969
40	CONTRACEPTION	7,686	3.051	0.00936
41	CLIMACTERIC	3,560	3.024	0.00345
42	JOURNAL OF WOMENS HEALTH	8,283	3.017	0.01089
43	OBSTETRICAL & GYNECOLOGICAL SURVEY	2,672	3.015	0.00180
44	Reproductive Sciences	6,217	2.924	0.00604
45	OBSTETRICS AND GYNECOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA	2,363	2.838	0.00246
46	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	14,731	2.831	0.01366
47	GEBURTSHILFE UND FRAUENHEILKUNDE	1,521	2.754	0.00164
48	BMC Womens Health	4,682	2.742	0.00646
49	GYNECOLOGIC AND OBSTETRIC INVESTIGATION	2,970	2.729	0.00182
50	JOURNAL OF PERINATAL MEDICINE	3,654	2.716	0.00332
51	EARLY HUMAN DEVELOPMENT	8,400	2.699	0.00530
52	HYPERTENSION IN PREGNANCY	1,564	2.698	0.00134
53	JOURNAL OF HUMAN LACTATION	2,875	2.665	0.00280
54	CLINICS IN PERINATOLOGY	3,467	2.642	0.00276
55	International Journal of Womens Health	2,906	2.590	0.00337

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfaktor
56	JOURNAL OF PERINATAL & NEONATAL NURSING	1,053	2.522	0.00091
57	Pregnancy Hypertension-An International Journal of Womens Cardiovascular Health	2,227	2.494	0.00420
58	ARCHIVES OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS	10,358	2.493	0.01061
59	Twin Research and Human Genetics	2,320	2.470	0.00231
60	Breastfeeding Medicine	2,906	2.335	0.00336
61	Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	14,564	2.323	0.01867
62	GYNECOLOGICAL ENDOCRINOLOGY	6,017	2.277	0.00530
63	Breast Journal	3,894	2.269	0.00389
64	Breast Care	1,465	2.268	0.00179
65	CURRENT OPINION IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	2,883	2.211	0.00226
66	FETAL DIAGNOSIS AND THERAPY	3,095	2.208	0.00298
67	Human Fertility	1,112	2.186	0.00100
68	Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction	1,271	2.156	0.00244
69	Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology	2,970	2.046	0.00323
70	JOGNN-JOURNAL OF OBSTETRIC GYNECOLOGIC AND NEONATAL NURSING	3,598	2.042	0.00238
71	CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY	3,506	1.966	0.00353
72	Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology	2,892	1.944	0.00297
73	INTERNATIONAL UROGYNECOLOGY JOURNAL	8,757	1.932	0.00846

Druckexemplar der Publikation

Metz CK, Skof AS, Sehouli J, Siedentopf JP, Gebert P, Weiss F, Alba Alexandre I, Heinrich-Rohr M, Weizsaecker K, Henrich W, Kaufmann AM, Rohr I. Assessment of high-risk human papillomavirus infections and associated cervical dysplasia in HIV-positive pregnant women in Germany: a prospective cross-sectional two-centre study. *Arch Gynecol Obstet.* 2023 Jul;308(1):207-218.

<https://doi.org/10.1007/s00404-022-06890-w>

Lebenslauf

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

Komplette Publikationsliste (Stand 31.01.2023)

- Hochberger J, Wedi E, Kruse E, Köhler P, Metz C, Sportes A. Tunneltechniken und flächige Resektionen im Oesophagus – Einsatzgebiete, Ergebnisse und Perspektiven. Endoskopie heute. 2014;27(1):10-16. IF 0,1
- Metz CK, Hinkson L, Gebauer B, Henrich W. Embolization of uterine artery pseudoaneurysm during pregnancy: case report and review of the literature. Case Reports in Perinatal Medicine. 2023;12(1):20220010. IF 0,05
- Metz CK, Skof AS, Sehouli J, Siedentopf JP, Gebert P, Weiss F, Alba Alexandre I, Heinrich-Rohr M, Weizsaecker K, Henrich W, Kaufmann AM, Rohr I. Assessment of high-risk Human Papillomavirus infections and associated cervical dysplasia in HIV-positive pregnant women in Germany: A prospective cross-sectional two-centre study. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2023 Jul;308(1):207-218. IF 2,49

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinen Betreuern Herr PD Dr. Andreas M. Kaufmann und Frau Dr. Dr. med. Irena Rohr. Herr PD Dr. Andreas Kaufmann dessen Wissen, Support und Engagement sowie Feedback eine unvergleichliche Stütze und Hilfe in all den Jahren waren. Frau Dr. Dr. med. Irena Rohr deren Vertrauen in mich und unser Projekt mich niemals haben Zweifeln lassen. Ihre unermüdliche Passion für Ihre Arbeit, meine Liebe zur Geburtsmedizin/Gynäkologie und Forschung geweckt haben und mich in jeder erdenklichen Hinsicht dort hingehend gefördert und unterstützt hat.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jalid Sehouli und Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Henrich für Ihre Unterstützung, ohne die eine Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre.

Ein besonderer Dank geht an Frau Anna S. Skof. Ohne Ihre Arbeit im Labor, unsere Zusammenarbeit und Freundschaft hätte diese Studie nicht vollbracht werden können.

Ich danke von Herzen allen Studienärzten:innen, Frau Dr. med. Katharina von Weizsäcker, Herr Dr. med. Jan-Peter Siedentopf, Frau Dr. med. Irene Alba Alejandre und Herr Dr. med. Fabian Weiss für Ihre Zeit und Geduld bei der Rekrutierung der Patient:innen, ohne deren Unterstützung dieses einzigartige Patient:innen Kollektiv niemals zu Stande gekommen wäre.

Ein großer Dank gilt Frau MPH Pimrapat, Gebert und Frau Dr. rer. medic. Michaela Heinrich-Rohr, die mich bei der statistischen Auswertung unterstützt haben.

Einen herzlichen Dank an die ehemalige Leiterin der Ambulanz für Suchterkrankungen und Infektionen in der Schwangerschaft der Geburtsmedizin des Virchow Klinikum, Frau Sabine Gericke und die Leitung der Schwangerenambulanz der Geburtsmedizin des Virchow Klinikum, Frau Julia Modrow ohne deren tiefes Wissen über die Patient:innen und das Archiv sowie die Assistenz bei der Abstrichentnahme, die Studiendurchführung nicht möglich gewesen wäre.

Zu guter Letzt möchte ich einen großen Dank an meinen Partner Herr Gabriele Maron aussprechen, dessen Vertrauen und Liebe mich immer auffangen und an meine Familie, die mich in allen Phasen der Arbeit unterstützt haben und immer an mich glauben.