

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik IV
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Martin Reincke

Der Einfluss der Humanen Papilloma Virus Infektion auf die Entwicklung
von intraepithelialen Läsionen der Zervix bei Frauen mit und ohne
Infektion mit dem Humanen Immundefizienz Virus in Tansania

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Mona Judick

aus
Wilhelmshaven

2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Hölscher
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Theresa Kolben PD Dr. Dr. Angelika Riemer
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	Dr. Arne Kroidl
Dekan:	Prof. Dr. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	27.02.2025

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	v
Tabellenverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
Zusammenfassung	xi
Abstract.....	xiii
1. Einleitung	1
1.1 Humane Papilloma Viren	2
1.1.1 Definition	2
1.1.2 Epidemiologie	2
1.1.3 Prävention und Bekämpfung.....	3
1.2 Das Zervixkarzinom.....	5
1.2.1 Pathophysiologie und Behandlung.....	5
1.2.2 Epidemiologie	6
1.2.3 Prävention	6
1.3 Das Humane Immundefizienz Virus	8
1.3.1 Prävalenz und Dynamik	8
1.3.2 Risiken.....	9
1.4 Verläufe von HR-HPV-Infektionen, klinische Korrelate und die Relevanz von HIV	10
1.5 Ausblick	11
2. Fragestellungen und Ziel der Untersuchung	13
2.1 Fragestellungen	13
2.2 Auswirkungen	13
3. Methoden	14
3.1 Studiendesign	14
3.2 Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen, Ein- und Ausschlusskriterien	14

3.3	Studienablauf.....	14
3.4	Untersuchungstechniken	15
3.5	Methodik	16
3.5.1	Querschnitterhebung	16
3.5.2	Verlaufserhebungen	18
3.6	Datenmanagement.....	19
3.7	Statistische Methoden	19
3.8	Ethische Grundsätze, Freiwilligkeit, Datenschutz	21
4.	Ergebnisse	22
4.1	Rekrutierung und Studienverlauf	22
4.2	Demographische Daten der Studiengruppe mit Verlaufsdaten	23
4.3	HPV-Infektionen	27
4.3.1	HPV-Infektionen bei Studieneinschluss	27
4.3.2	HPV-Infektionen im Verlauf.....	29
4.3.3	Persistieren und nicht-persistieren der HPV-Infektionen.....	30
4.4	Klinische Untersuchungsergebnisse.....	33
4.4.1	HPV-Infektionen und Untersuchungsbefunde	37
4.5	Interventionen	39
4.6	Risikoanalyse für das Auftreten von pathologischen Befunden der Zervix..	41
4.6.1	Verlaufsanalyse der HIV-positiven Gruppe	41
4.6.2	Analyse der persistierenden HR-HPV der HIV-positiven und -negativen Teilnehmerinnen	43
5.	Diskussion	46
5.1	Zusammenfassung und Kontext der Studie.....	46
5.2	Diskussion und Interpretation der Ergebnisse.....	46
5.2.1	HPV-Prävalenzen im Gruppenvergleich.....	46
5.2.2	HPV-Inzidenzen und -Persistenzen im Gruppenvergleich.....	47

5.2.3	Pathologien der Zervix bei Einschluss und im Verlauf.....	48
5.2.4	Assoziationen von HPV-Persistenz und Klinik	49
5.2.5	Risikofaktoren für HPV-Persistenz und Klinik.....	51
5.2.6	Interventionsmöglichkeiten und Verläufe klinischer Befunde.....	51
5.2.6.1	Beeinflussung der Interventionen auf die Studienergebnisse.....	52
5.2.7	Auswirkungen auf Präventions- und Screeningprogramme.....	52
5.2.8	Einfluss der Studie auf Kapazitätsbildung im Sinne von diagnostischen Möglichkeiten, Infrastruktur und Ausbildung.....	54
5.3	Limitationen und Stärken der Studie.....	54
5.4	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	56
6.	Anhang	58
	Literaturverzeichnis	69
	Publikationsliste.....	75
	Affidavit.....	76
	Danksagung.....	77

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienverlauf	23
Abbildung 2: HPV Ko-Infektionen	27
Abbildung 3: HR-HPV-Prävalenzen der häufigsten nachgewiesenen HR-HPV bei 240 HIV-positiven und 198 HIV-negativen Teilnehmerinnen zum Einschlusszeitpunkt	28
Abbildung 4A: Verlauf von HPV 16, HIV-positiv	32
Abbildung 4B: Verlauf von HPV 16, HIV-negativ	32
Abbildung 5A: HIV-positive Teilnehmerinnen und ihre Befunde im Verlauf	35
Abbildung 5B: HIV-negative Teilnehmerinnen und ihre Befunde im Verlauf	35
Abbildung 6A: Verlauf von HPV 18, HIV-positiv	58
Abbildung 6B: Verlauf von HPV 18, HIV-negativ	58
Abbildung 7A: Verlauf von HPV 31, HIV-positiv	59
Abbildung 7B: Verlauf von HPV 31, HIV-negativ	59
Abbildung 8A: Verlauf von HPV 33, HIV-positiv	60
Abbildung 8B: Verlauf von HPV 33, HIV-negativ	60
Abbildung 9A: Verlauf von HPV 35, HIV-positiv	61
Abbildung 9B: Verlauf von HPV 35, HIV-negativ	61
Abbildung 10A: Verlauf von HPV 39, HIV-positiv	62
Abbildung 10B: Verlauf von HPV 39, HIV-negativ	62
Abbildung 11A: Verlauf von HPV 45, HIV-positiv	63
Abbildung 11B: Verlauf von HPV 45, HIV-negativ	63
Abbildung 12A: Verlauf von HPV 51, HIV-positiv	64
Abbildung 12B: Verlauf von HPV 51, HIV-negativ	64
Abbildung 13A: Verlauf von HPV 52, HIV-positiv	65
Abbildung 13B: Verlauf von HPV 52, HIV-negativ	65
Abbildung 14A: Verlauf von HPV 56, HIV-positiv	66
Abbildung 14B: Verlauf von HPV 56, HIV-negativ	66
Abbildung 15A: Verlauf von HPV 58, HIV-positiv	67
Abbildung 15B: Verlauf von HPV 58, HIV-negativ	67

Abbildung 16A: Verlauf von HPV 66, HIV-positiv	68
Abbildung 16B: Verlauf von HPV 66, HIV-negativ.....	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Demografische Informationen der 438 Studienteilnehmerinnen.....	25
Tabelle 2: Weiterführende gynäkologische Anamnese der Teilnehmerinnen.....	26
Tabelle 3: Nicht-persistierende und persistierende Infektionen von HR-HPV	30
Tabelle 4: Untersuchungsbefunde der Teilnehmerinnen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses	33
Tabelle 5: Persistierende HPV-Infektionen und klinische Befunde der Zervix im Verlauf.....	38
Tabelle 6: HIV-spezifische Informationen und klinische Befunde der Zervix im Verlauf.....	39
Tabelle 7: Interventionen im Verlauf.....	40
Tabelle 8A: Komplette multivariate Analyse der HIV-positiven Teilnehmerinnen mit allen longitudinalen Variablen (HR-HPV, CD4-Zellzahl und Viruslast) in Bezug auf pathologische Befunde der Zervix im Verlauf.....	42
Tabelle 8B: Finales Modell der multivariaten Analyse der Verlaufsvariablen in Bezug auf pathologische Befunde der Zervix nach stufenweisem Ausschluss nicht-signifikanter Variablen	43
Tabelle 9A: Komplette multivariate Analyse aller Teilnehmerinnen mit allen berücksichtigten Variablen (HR-HPV, HIV-Status) in Bezug auf pathologische Befunde der Zervix im Verlauf	44
Tabelle 9B: Finales Modell der multivariaten Analyse persistierender HR-HPV- Infektionen und HIV-Status in Bezug auf den pathologischsten Befund der Zervix im Beobachtungs-zeitraum nach stufenweisem Ausschluss nicht- signifikanter Variablen	45

Abkürzungsverzeichnis

AIDS Akquiriertes Immundefizienz Syndrom

AIS Adenocarcinoma in situ

AGC engl. Atypical Glandular Cells

ASC-US engl. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance

ART Antiretrovirale Therapie

ca. circa

CCS engl. Cervical Carcinoma Screening

CCSC engl. Cervical Carcinoma Screening Clinic

CD4 engl. Cluster of Differentiation 4

CIN engl. Cervical Intraepithelial Neoplasia (zervikale intraepitheliale Neoplasie)

CIS Carcinoma in situ

CTC engl. Care and Treatment Center (Versorgungs- und Behandlungszentrum)

DNA Desoxyribonukleinsäure

ELISA engl. Enzyme-linked Immunosorbent Assay

engl. Englisch

EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer

FIGO franz. Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

franz. französisch

Hb Hämoglobin

HIC engl. High-income Country

HIV Humanes Immundefizienz Virus

HPV Humanes Papilloma Virus, Humane Papilloma Viren

HR-HPV engl. High-risk Human Papilloma Virus

HSIL engl. High-grade Intraepithelial Lesion

IARC Internationale Agentur für Krebsforschung der WHO

ICC engl. Invasive Cervical Cancer

insg. insgesamt

IQR Interquartilsabstand

IRB engl. Institutional Review Board

LEEP engl. Loop Electrosurgical Excision Procedure (Schlingen-Konisation)

LMIC engl. Low-and-middle-income Country

LMU Ludwig-Maximilians-Universität

LR-HPV engl. Low-risk Human Papilloma Virus

LSIL engl. Low-grade Intraepithelial Lesion

MMRC engl. Mbeya Medical Research Center

MZRH engl. Mbeya Zonal Referral Hospital

NA engl. not applicable, nicht zutreffend

neg. negativ

NIMR engl. National Institute of Medical Research

ORCI engl. Ocean Road Cancer Institute

pos. positiv

PCR engl. Polymerase Chain Reaction

PLHIV engl. People Living with HIV (mit HIV lebende Menschen)

RNA Ribonukleinsäure

SCC engl. Squamous Cell Carcinoma

SOP engl. Standard Operating Procedure

SSA Sub-Sahara Afrika

TAH Totale abdominale Hysterektomie

USA engl. United States of America

VCT engl. Voluntary Counselling and Testing (freiwillige Beratung und Testung)

vgl. vergleiche

VIA engl. Visual Inspection with Acetic Acid (visuelle Inspektion mit Essigsäure)

VILI engl. Visual Inspection with Lugol's Iodine (visuelle Inspektion mit Jodlösung)

vs. versus

WHO engl. World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

WLHIV engl. Woman Living with HIV (mit HIV lebende Frauen)

z.B. zum Beispiel

Zusammenfassung

Zielsetzung der Arbeit: Die *2H Studie* (2H für Humane Papilloma Viren – HPV – und Humanes Immundefizienz Virus – HIV) verfolgte den Zweck, ein Zervixkarzinom Screening von Frauen in der südwestlichen Region Tansanias über mehrere Jahre durchzuführen. Die vorliegende Arbeit befasst sich mit einem Teil dieser Studie, den Verläufen der HPV-Infektionen und mögliche klinische Korrelate.

Hintergrund: Weltweit ist die HPV-Infektion die am häufigsten sexuell übertragbare Erkrankung. Persistierende Infektionen mit high-risk-HPV (HR-HPV) können zur Entwicklung eines Zervixkarzinoms führen. Tansania ist eines der Länder mit der höchsten Rate von Zervixkarzinomen weltweit. Präventionsmaßnahmen wie die Durchimpfung von Jugendlichen laufen langsam an. Ein Screeningangebot zeigt bisher keine große Verbreitung im Land. Ebenso herrscht in der betroffenen Region Tansanias eine hohe Prävalenz von HIV-Infektionen. Die Interaktion von HPV- und HIV-Infektionen ist aufgrund ihrer weitreichenden Folgen stetiger Forschung unterworfen. HIV-positive Frauen haben ein größeres Risiko, an HPV-Infektionen und an einem Zervixkarzinom zu erkranken.

Methoden: Das Angebot eines jährlichen gynäkologischen Screenings erfolgte in der Mbeya Region in Tansania. Die Studienaufnahme erfolgte bei auffälligem pathologischen Befund sowie zufällig, bei unauffälligem pathologischen Befund. Teilnehmerinnen wurden jährlich bis zu sechs Jahre lang zu Verlaufsuntersuchungen eingeladen. Im Rahmen dessen wurden HPV-Typisierungen sowie Histopathologien der Zervix bestimmt. Anschließend erfolgten die Untersuchungen der Verläufe von HR-HPV-Infektionen und ihre Assoziation mit Befunden der Zervix mittels multivariater Analyse.

Ergebnisse: In der *2H Studie* wurden über sieben Jahre hinweg 857 Frauen an jährlichen Terminen zur gynäkologischen Vorsorge untersucht. Die am häufigsten prävalenten HR-HPV während der Verlaufsuntersuchungen waren die Subtypen 16, 18, 35 und 58. HIV-positive Frauen zeigten mehr HPV-Infektionen, mehr Ko-Infektionen, mehr persistierende, aber auch mehr nicht-persistierende Infektionen, weniger Interventionen und mehr pathologische Befunde der Zervix. Drei HIV-negative und sechs HIV-positive Frauen entwickelten ein Zervixkarzinom im Verlauf der Studie.

Schlussfolgerungen: HIV-positive Frauen bedürfen besonderer Aufmerksamkeit bezüglich gynäkologischer Vorsorgeuntersuchungen und stellen somit eine vulnerable Gruppe dar. Aber auch HIV-negative Frauen würden von einer systematischen

Durchführung eines Screeningprogramms in Tansania profitieren, vor allem bis Impfkampagnen ihre Wirkung zeigen.

Abstract

Objective: The *2H study* (2H for human papilloma virus – HPV – and human immunodeficiency virus – HIV) conducted a cervical carcinoma screening with follow up of women in the southwestern region of Tanzania. One part of the study, the assessment of courses of HPV infections and their associations with pathological observations of the cervix, is subject to this text.

Introduction: HPV infections are the most common sexually transmitted diseases in the world. If persistent, a high-risk HPV (HR-HPV) infection can lead to the development of cervical cancer. Tanzania is among the countries with the highest rates of cervical cancer. Measures of prevention like vaccination campaigns of teenagers are only slowly and infrequently being started. Systematic screening remains scarce. The respective region of Tanzania also has the highest burden of HIV infections in the country. HPV und HIV coinfection stays a frequent subject of studies due to their sweeping consequences. HIV positive women have a higher risk to develop cervical cancer in their lifespan.

Methods: Roll-out of a yearly gynecological screening in Mbeya region, Tanzania. Enrolment to the study follows a pathological swap or by chance with normal histocytology. HPV genotyping and examination of cervical specimen were taking place over several years. Subsequently, analyses of HPV courses and their association with pathologies of the cervix were done.

Results: The *2H Study* examined 857 women on yearly appointments for up to six years. Most prevalent HR-HPV in the follow up period were subtypes 16, 18, 35, and 58. HIV-positive women had more HPV infections, more co-infections, more persistent infections, but also more infections which cleared, less interventions and more pathological findings of the cervix. Three HIV-negative women and six HIV-positive women developed cervical carcinoma over the course of the study.

Conclusion: HIV-positive women are in need of special attention regarding gynecological screening. However, HIV-negative women would just as much profit from a systematic approach to cervical carcinoma screening in Tanzania, foremost until vaccination campaigns can show their effect.

1. Einleitung

Die Forschung um die Frauengesundheit ist ein aktuelles Thema des 21. Jahrhunderts. Erst seit wenigen Jahrzehnten thematisiert die Wissenschaft die Unterschiede zwischen den Geschlechtern und deren Auswirkungen auf Erkrankungen, Medikamente und Behandlungen. In diesem kurzen Zeitraum beginnen wir erst zu verstehen, welche Bedeutung es hat, wenn Einschlusskriterien einer Studie beinhalten männlich, mittleren Alters, normalgewichtig und rechtshändig zu sein.

Leider spielt oft auch die ethnische Herkunft eine Rolle bei der Repräsentanz in (nicht nur) medizinischen Forschungsarbeiten. Während in den USA Forschungserkenntnisse über die Afro-Amerikanische oder Schwarze Bevölkerung langsam Einzug in die medizinische Praxis erhalten, fehlen Kenntnisse über Belange nicht-weißer Menschen im deutschsprachigen Raum meist gänzlich. Ursachen hierfür sind nicht zwangsläufig Ignoranz oder Desinteresse, sondern eher systematische Lücken in Lehrmaterialien, fehlende Ressourcen betreffender Forschungsbelange und eingeschränkter Zugang der Betroffenen zum Gesundheitssystem. Die wesentlichen Unterschiede der globalen gesundheitlichen Versorgung stellen eine Relevanz für alle Menschen dar in einer Zeit, in der die Welt näher zusammenwächst, ob es Migration betrifft oder zum Beispiel auch Studienerkenntnisse, die aus menschlicher Solidarität niemals exklusiv bleiben können. Die Durchführung einer Studie an einer nicht-weißen Bevölkerungsgruppe ist mit ihren Auswirkungen in der heutigen Zeit auch eine politische Entscheidung und sollte im Interesse aller liegen.

Im globalen Süden, vor allem in Sub-Sahara Afrika (SSA), sind Infektionen mit Humanen Papilloma Viren (HPV) mit potentieller Folge eines Zervixkarzinoms (CC) eine Bedrohung mit hoher Mortalitätsrate für die weibliche Bevölkerung. Trotz möglicher Präventionsmaßnahmen wie Impfung und Screening sowie Behandlungsmöglichkeiten sind die Fallzahlen weiterhin hoch. Im Folgenden sollen die Hintergründe der HPV-Infektion, des Zervixkarzinoms, sowie der Zusammenhang mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV) im Kontext der aktuellen Forschungslage betrachtet werden.

1.1 Humane Papilloma Viren

Seit erstmalig der Zusammenhang zwischen einer HPV-Infektion und der Entwicklung eines Karzinoms bewiesen wurde [1], hat die diesbezügliche Forschung große Entwicklungen durchlaufen, insbesondere in den letzten zehn Jahren.

1.1.1 Definition

HPV zählen zur Gruppe der DNA-Viren ohne Hülle [2]. Es werden inzwischen mehr als 100 Genotypen unterschieden. Die Übertragung erfolgt meist direkt, vor allem sexuell, ist aber auch über kontaminierte Gegenstände bei generell hoher Kontagiosität möglich. Bei vorbestehender genitaler Infektion oder Gewebsschädigung besteht ein erhöhtes Risiko einer Ansteckung, ebenso bei einer Immunsuppression z.B. durch HIV-Infektion oder Chemotherapie.

HPV-Infektionen entstehen in Haut oder Schleimhäuten, meistens an der Cervix uteri, können aber ebenso in der anogenitalen Region und der des Kopfes und Halses lokalisiert sein [3]. Nach einer Primärinfektion persistieren die HPV in den Basalzellen der Haut und konvertieren meist nach 1-2 Jahren, sodass die Infektion in Abstrichen nicht mehr nachgewiesen werden kann. Nicht-kanzerogene HPV-Subtypen können Hautwarzen oder Kondylome verursachen. Die *Internationale Agentur für Krebsforschung* der WHO (IARC) hat mindestens dreizehn der HPV-Subtypen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66) als kanzerogen eingestuft [2]. Derzeitige Forschungen identifizieren die Subtypen 16 und 18 als häufigste Infektionen und häufigste Ursache eines Zervixkarzinoms [4, 5].

1.1.2 Epidemiologie

1.1.2.1 Globale Betrachtung

Die HPV-Infektion ist die weltweit häufigste sexuell übertragbare Erkrankung [2]. Es herrscht jedoch eine regionale Variabilität bezüglich der verschiedenen Subtypen. Metaanalysen aus verschiedenen Teilen der Erde zeigen unterschiedliche Prävalenzen auf [6, 7]. Während auf dem europäischen Kontinent die absolute Prävalenz bis 2007 bei 6,6% lag und damit die niedrigste weltweit war, betraf die höchste, mit 22,9%, den

afrikanischen Kontinent [2, 6]. HPV 16 ist der häufigste Subtyp in allen Regionen. Anschließend unterscheiden sich die Prävalenzen bezüglich weiterer Subtypen – während in Afrika HPV 52 an zweiter und HPV 18 an dritter Stelle steht, folgt in Europa HPV 31 auf HPV 18 [8].

1.1.2.2 SSA und Tansania

Eine Metaanalyse von HPV-Daten aus afrikanischen Ländern aus dem Jahr 2015 zeigte die höchste Prävalenz von HPV-Subtypen in südlichen Regionen Afrikas (57,3%) [4]. Danach folgten östliche mit 42,2%, westliche mit 27,8% und nördliche Regionen mit 12,8%. Die vier HPV-Subtypen mit den höchsten Prävalenzen stellten HPV 16, 18, 52 und 35 dar, wobei dies Frauen ohne zytologisch auffälligen Befund, sowie Frauen mit niedrig- und höhergradigen Läsionen der Zervix betraf. Bei Frauen mit invasivem Zervixkarzinom (ICC) war anstelle des Subtypen 52 der Subtyp 45 in ähnlicher Häufigkeit vertreten. Im Jahr 2021 wurden in einer Untersuchung in SSA unabhängig des zytologischen Befunds bei HIV-positiven Frauen (WLHIV engl. women living with HIV) die HPV-Subtypen 16, 52, 53, 35 und 66 am häufigsten detektiert [9].

In Tansania finden sich bei Frauen ohne Läsionen der Zervix die höchsten Prävalenzen für die HPV-Subtypen 52, 16, 51 und 35 [10]. Untersuchungen in verschiedenen Teilen Tansanias haben auch national abweichende Prävalenzen aufgedeckt. So fanden sich im Norden, in der Mwanza Region, die höchsten Prävalenzen in einer Gruppe von WLHIV für die HPV-Subtypen 52, 58, 35 und 16 [11]. Ebenso im Norden und im Osten, in der Kilimanjaro Region und Dar es Salaam, wurden die höchsten Prävalenzen in einer Gruppe von Frauen für die HPV-Subtypen 52, 16, 58 und 18 gefunden [12].

1.1.3 Prävention und Bekämpfung

Obwohl bis dato keine ursächliche Behandlung für die Infektion mit HPV existiert, sind bisweilen verschiedene Ansätze diskutiert und untersucht worden. Neben eines begünstigenden Effekts einer bestimmten Zusammensetzung des vaginalen Mikrobioms könnten auch Behandlungen mit pflanzlichen Heilstoffen oder Interferonen sowie Probiotika eine positive Rolle in der Ausheilung der HPV-Infektion spielen [13, 14]. Auch die Vermeidung prädisponierender Faktoren im Sinne von Nikotinkarenz, Hautpflege gefährdeter Regionen oder Hygienemaßnahmen und die generelle Aufklärung über die Infektionswege sind von Bedeutung [15, 16]. Die Zirkumzision des Mannes und

regelmäßiger Kondomgebrauch können eine HPV-Infektion zusätzlich verhindern [2, 17, 18].

Seit 2006 besteht die Möglichkeit der Impfung gegen einige HPV-Subtypen. Es handelt sich um Totimpfstoffe entweder bivalent gegen die Subtypen 16 und 18 (z.B. Cervarix®), tetravalent gegen die Subtypen 6, 11 (assoziiert mit Genitalwarzen), 16 und 18 (z.B. Gardasil-4®) oder, seit 2014, nonavalent zusätzlich gegen die Subtypen 31, 33, 45, 52 und 58 (z.B. Gardasil-9®). In den letzten Jahren hat sich die prophylaktische Wirksamkeit der HPV- Impfstoffe bestätigt und die verbreitete Empfehlung dieser Impfungen durchgesetzt. Seitdem sind zunehmend nationale Impfkampagnen und -programme gestartet worden, um die flächendeckende Impfung von Mädchen und auch Jungen zu erreichen [19]. Während dies die Infrastruktur in sogenannten HIC (engl. high-income countries, von der Weltbank evaluierte Länder mit hohem Pro-Kopf-Einkommen) meist erlaubt, besteht in sogenannten LMIC (engl. low- and middle-income countries, von der Weltbank evaluierte Länder mit niedrigem oder mittlerem Pro-Kopf-Einkommen) oft eine größere Diskrepanz zwischen der geplanten Implementierung eines Programms und der tatsächlichen Etablierung und Erreichung der Bevölkerung. Nicht zuletzt hat die weltweite Covid-19 Pandemie diesen Prozess global zurückgeworfen [20]. Neben der Notwendigkeit Impfprogramme konsequent in allen Ländern einzuführen ist die Wiederaufnahme suspendierter oder die Intensivierung bestehender Programme von Bedeutung. Dabei wären finanzielle Investitionen, bessere Impfstoffverfügbarkeit und ausreichende einmalige Dosisgabe, sowie eine mögliche Verabreichung an Schulen wichtige Ansatzpunkte [21].

1.1.3.1 In Tansania

In Tansania ist seit 2014 die HPV-Impfkampagne angelaufen. 2018 wurde die HPV-Impfung Teil der national empfohlenen Routine-Impfungen. In einem Report des *Ministry of Health of Tanzania* und der *Weltgesundheitsorganisation* (WHO) aus dem Jahr 2020 wurde das Ziel verabschiedet, bis 2024 85% der Mädchen bis zu einem Alter von 14 Jahren gegen HPV zu impfen [22]. Eine Fall-Kontroll-Studie aus der Kilimanjaro Region aus dem Jahr 2018 zeigte vielversprechende Zahlen bezüglich der Abdeckung der Impfung von Mädchen im Alter von neun Jahren und älter mit zwei Impfdosierungen im Rahmen einer zweiwöchigen Kampagne an Schulen, wo Personalmangel eine maßgebliche Hürde in der Umsetzung darstellte [23]. Allerdings wird weiter ausgeführt,

dass die Kilimanjaro Region nicht zwangsläufig mit anderen Regionen Tansanias bezüglich des Verhältnisses von Gesundheitspersonal zu Population vergleichbar ist.

Die Implementierung und Planung der Impfkampagne in Tansania sieht sich den Hindernissen fehlender Infrastruktur und hoher Kosten, bei generell hoher Akzeptanz der Impfung, gegenübergestellt [24]. 2020 hatten laut dem *HPV Information Centre* berechnete 82% der Mädchen die erste und 58% die zweite Dosis der HPV-Impfung erhalten [10].

Bis heute haben nicht alle Länder in SSA ein nationales Impfprogramm gegen HPV beschlossen. Weniger als 30% der Länder hatten bis 2020 nationale Impfkampagnen implementiert [16, 25]. Jede fehlende Impfung ist jedoch ein vermeidbares zukünftiges Risiko für die betroffene Frau. Barrieren zum Zugang zu Impfdosen sind vor allem finanzieller und logistischer Natur [19].

1.2 Das Zervixkarzinom

1.2.1 Pathophysiologie und Behandlung

Das Zervixkarzinom entsteht über eine Dysplasie des Zervixepithels meist beginnend in der Transformationszone, wo Plattenepithel und Zylinderepithel zusammentreffen [15]. Der größte Teil der Karzinome entsteht über eine Infektion mit einem HR-HPV-Subtyp, aber auch Infektionen mit HIV oder Chlamydien können einen begünstigenden Faktor bilden [16]. Im Falle einer persistierenden HPV-Infektion kann der Übergang einer Dysplasie in ein Karzinom induziert werden. Durch die Integration der Virus-DNA in das Genom der befallenen Zelle kommt es zur zervikalen intraepithelialen Neoplasie (CIN) [2]. Dabei kann sich z. B. ein Befund einer CIN Grad 3 rasch, d.h. in 2-3 Jahren, insbesondere bei jungen Frauen, entwickeln.

Früh detektierte pathologische Befunde der Zervix können mit Kryotherapie oder Konisation (z.B. mittels Schlinge, LEEP, engl. loop electrosurgical excision procedure) behandelt werden. In fortgeschrittenen Stadien erfolgt die Hysterektomie. Bei Invasivität bleiben meist nur Chemotherapie oder Bestrahlung als Behandlungsoptionen.

Im Rahmen der Behandlung einer CIN, z.B. mit Kryotherapie, Konisation oder einer totalen abdominalen Hysterektomie (TAH), wird davon ausgegangen, die HPV-Infektion zu sanieren. Trotzdem kann es zum Sistieren der Infektion in verbleibenden Zellen

kommen, weshalb die Behandlung einer CIN nicht mit der Behandlung einer HPV-Infektion gleichzusetzen ist.

1.2.2 Epidemiologie

Weltweit ist das Zervixkarzinom das vierthäufigste Karzinom (nach Mamma-, kolorektalem und Lungenkarzinom) bei Frauen: Im Jahr 2020 gab es ca. 604 000 neue Fälle und 342 000 Todesfälle [26]. 90% der neu aufgetretenen Fälle und Todesfälle assoziiert mit dem Zervixkarzinom traten 2020 in LMIC auf.

Frauen in SSA, besonders in Ostafrika, sind am stärksten betroffen. In einer weltweit erhobenen Metaanalyse von 86 Studien an HIV-positiven Frauen aus dem Jahr 2017 zeigte sich mit 33% die höchste Rate an ICC-Fällen in afrikanischen Ländern [27]. In SSA handelt es sich beim Zervixkarzinom um das zweithäufigste Karzinom nach dem Mammakarzinom und die zweithäufigste Todesfolge einer Krebserkrankung bei Frauen [28]. In Ostafrika ist das Zervixkarzinom das häufigste Karzinom und sogar das Malignom mit der führenden Mortalität [5, 16]. Dabei sind HPV verantwortlich für 90-100% der Zervixkarzinome, insbesondere bei Frauen unter 35 Jahren [5].

Für tansanische Frauen ist die Gefahr eines Zervixkarzinoms folglich aktueller denn je: laut der *2020 Globocan Cancer Statistics* sind 40% aller neuauftretenden Fälle eines Karzinoms der Frau das der Zervix [29]. Im Jahr 2020 gab es in Tansania 10.241 neue Fälle, dies machte dort 25% aller Krebsneudiagnosen (beide Geschlechter) aus. Diese Zahl ist höher als Erhebungen aus vorherigen Jahren, welches jedoch auch durch eine verbesserte diagnostische Erfassung im Rahmen von weiter verbreiteten Screeningprogrammen erklärt werden könnte. Von 19.306 prävalenten Fällen eines Zervixkarzinoms (auf 5 Jahre bezogen) war das Zervixkarzinom für 6.525 Todesfälle verantwortlich. Tansania steht damit an vierter Stelle weltweit bezüglich der Inzidenz des Zervixkarzinoms [22]. Tansanische Frauen mit höhergradiger Läsion oder Zervixkarzinom werden meist positiv getestet auf die HPV-Subtypen 16, 18, 52 oder 45, wobei die Subtypen 16 und 18 für die meisten Fälle von Zervixkarzinomen verantwortlich sind (68%) [10].

1.2.3 Prävention

Das Zervixkarzinom ist beinahe gänzlich verhinderbar, da HPV-Impfung und Screening in den letzten Jahrzehnten ihre Effektivität bewiesen haben [16]. Obwohl in vielen

Ländern, darunter auch in LMIC, Programme auf nationaler Basis implementiert wurden um diese Maßnahmen einzusetzen, ist die praktische Umsetzung aus verschiedensten Gründen noch nicht vollständig. In SSA (länderweise erhobene Daten über 13 Jahre) erhielten zwischen 0,9 und 50,8% der Frauen über 15 Jahre bisher einmalig ein Screening auf ein Karzinom der Zervix [30]. In Tansania sind laut IARC 2021 keine Daten über die tatsächliche Reichweite und Abdeckung hierzu verfügbar, obwohl eine Empfehlung des Screenings für Frauen im Alter von 30-50 Jahren in einem Intervall von drei Jahren ausgesprochen wurde [31]. Laut Kostenanalyse der WHO in Tansania wurde ein Screening mit VIA (engl. visual inspection with acetic acid) bei nur 11% der Frauen in diesem Alter bis Dezember 2018 durchgeführt [22]. In der Mwanza Region in Tansania absolvierten 44 (14,3%) von 307 Teilnehmerinnen einer Studie ein gynäkologisches Vorsorgescreening [32]. In Tansania bietet die zugrundeliegende Infrastruktur in 136 der 169 Distrikte ein obengenanntes Screening an. Für die Jahre 2020-24 ist ein Screening für mindestens 35% der weiblichen Bevölkerung geplant. HIV-positive Frauen im Alter von 15-49 Jahren sollen alle drei Jahre, HIV-negative Frauen im Alter von 30-49 Jahren alle fünf Jahre Zugang zu einem Screening haben [22]. Obwohl in Tansania ein nationales Präventionsprogramm bezüglich des Zervixkarzinoms verabschiedet wurde, verhindern Barrieren durch Unterfinanzierung, mangelnde Infrastruktur sowie nicht ausreichendes Personal ein suffizient durchgeführtes Screening, um diese Vorgaben zu erfüllen [33, 34]. Ein 1-Tages-Training im Norden Tansanias mit Fachkräften des Gesundheitssektors zeigte großes Interesse seitens des Personals an Problematik und Durchführung der Zervixkarzinom-Vorsorge [35]. Gleichzeitig wurde als weiterer Ansatzpunkt die nicht ausreichende Fokussierung auf onkologische Thematiken in der Ausbildung dieser Fachkräfte deutlich. In Tansania werden als größte Barrieren Lücken in der Versorgung beschrieben, sowohl durch fehlende Ressourcen, aber auch durch fehlende Überweisungen zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken in die jeweiligen Fachdisziplinen [34, 35].

Auch in der Methodik des Screenings herrschen Diskrepanzen. VIA und VILI (engl. visual inspection with Lugol's iodine), die visuelle Inspektion mittels Essigsäure oder Lugolscher Lösung, lassen sich am ehesten in Regionen mit wenig Ressourcen durchführen und VILI bietet dabei alternativ zur Zytologie die besten Ergebnisse [36]. Die Empfehlung der WHO ist inzwischen jedoch die HPV-Testung aus Abstrichen, da so längere Intervalle (5-10 Jahre) zwischen Untersuchungen möglich wären, gegenüber der Empfehlung eines Screenings im Abstand von drei Jahren mittels VIA oder Zytologie

[37]. In der Realität ist in den genannten Regionen, wenn ein Screening durchgeführt wird, bisher VIA das Mittel der Wahl, da es in der Durchführung günstig und das Ergebnis schnell verfügbar ist [33].

Im Alltag vieler tansanischer Frauen bilden Isolation infolge von Stigma, fehlender Zugang zum Screening und zur weiterführenden Versorgung, sowie wenig verfügbare Informationen die größten Schwierigkeiten in der Prävention [38]. Die weitgreifende Aufklärung über das Zervixkarzinom sollte somit ein weiterer Ansatzpunkt in der Bekämpfung sein. Mabelele et al. fanden heraus, dass Frauen am ehesten über die Thematik informiert waren, wenn jemand in ihrer Umgebung betroffen war [32]. Vor allem Frauen in ländlichen Regionen stellen eine Risikogruppe dar, welche einerseits keinen ausreichenden Zugang zu Präventionsmöglichkeiten hat bei andererseits möglicher weniger Bewusstheit für die Erkrankung [39].

Im Jahr 2020 hat die WHO die globale Strategie zur Eliminierung des Zervixkarzinoms deklariert, das heißt das Auftreten eines Zervixkarzinoms auf 4 Fälle pro 100 000 Frauen zu senken. Diese beinhaltet, 90% der Mädchen bis zum 15. Lebensjahr gegen HPV zweimalig zu impfen, 70% der Frauen im Alter zwischen 35 und 45 Jahren mindestens einmal einem gynäkologischen Screening zugeführt zu haben und 90% der Frauen, bei denen eine Präkanzerose oder ein Zervixkarzinom detektiert wurde, zu behandeln [40].

1.3 Das Humane Immundefizienz Virus

1.3.1 Prävalenz und Dynamik

Im Jahr 2021 lebten 38,4 Millionen Menschen mit HIV (PLHIV, engl. people living with HIV), wobei 54% davon Mädchen und Frauen waren [41]. Davon haben 1,5 Millionen Menschen sich im genannten Jahr neu infiziert.

Die größte Last der HIV-Epidemie fällt auf die östlichen und südlichen Teile SSAs. 2021 lebten dort 20,6 Millionen Menschen mit HIV. Davon hatten 16,2 Millionen Zugang zu einer antiretroviralen Therapie (ART). Die westlichen und zentralen Teile SSAs waren mit 5 Millionen PLHIV weniger betroffen [41].

In SSA betreffen sechs von sieben Neuinfektionen die Gruppe der 15 bis 19-jährigen Mädchen. Das heißt Mädchen und junge Frauen im Alter von 15 bis 24 Jahren haben ein doppelt so hohes Risiko wie Jungen und Männer dieses Alters, sich zu infizieren.

1.3.1.1 Situation in Tansania

Im *Tanzania HIV Impact Survey* (THIS) 2019 ist die Prävalenz von HIV landesweit mit 5% angegeben [42]. Dabei sind im Süden des Landes die höchsten Prävalenzen zu verzeichnen. In der Mbeya Region liegt die Prävalenz bei 9,3%, und ist damit eine der höchsten des Landes. Frauen sind stärker von HIV betroffen als Männer (insgesamt 6,5 vs. 3,5%).

Im Jahr 2014 hat die WHO die „90-90-90 Ziele“ zur Eindämmung und Beendigung der HIV-Epidemie bis 2020 publiziert [43]. Im Jahr 2019 waren diese Ziele in Tansania noch nicht erreicht: HIV-positive Frauen waren nur zu 64,9% über ihren HIV-Status informiert. Bezüglich der festgelegten Teilziele, wie beispielsweise Zugang zu ART, ergibt sich eine erfreulichere Statistik. 95,3% der (getesteten) HIV-positiven Frauen haben Zugang zu ART, wobei in 88,6% die Behandlung mit viraler Suppression mittels ART suffizient anschlägt [42]. Der Fokus muss also weiterhin auf dem Screening liegen, um die Betroffenen über ihren Status aufzuklären, damit die anschließenden Versorgungsmechanismen greifen können. Inzwischen wurden die Ziele der WHO auf 95-95-95 bis 2025 geändert und weitere, darauf aufbauende, Ziele formuliert [44].

1.3.2 Risiken

Durch ART ist es HIV-positiven Menschen möglich, ein normales Leben zu führen. Bei konsequenter Behandlung kann die Viruslast dauerhaft supprimiert, eine schwere Immundefizienz vermieden und AIDS-definierende Erkrankungen verhindert werden. PLHIV können eine normale Lebenserwartung haben. Behandlungs- und Präventionskonzepte wirken sich maßgeblich auf die durchschnittliche Lebenserwartung aus, sodass alterungsbedingte Komplikationen, denen sich ebenso die HIV-negative Bevölkerung ausgesetzt sieht, vermehrt auftreten. Weiterhin ergibt sich im Rahmen einer erforderlichen ART der Bedarf eines geschulten Managements von Ansprechen auf mögliche andere Therapien, Präventionsmöglichkeiten oder -notwendigkeiten. Diesem sollte eine besondere Aufmerksamkeit zukommen, da es sich durch die Grunderkrankung per definitionem um eine vulnerable Gruppe handelt. Beispielsweise zeigt sich die HPV-Impfung weniger effektiv bei HIV-positiven Mädchen und Jungen und die WHO empfiehlt mindestens zwei, jedoch besser drei Impfdosen für diese Bevölkerungsgruppe [45-47].

1.4 Verläufe von HR-HPV-Infektionen, klinische Korrelate und die Relevanz von HIV

Der natürliche Verlauf einer HPV-Infektion ist zumeist limitiert und Winer et al. befanden, ähnlich zum IARC, dass 90% der initial nachgewiesenen HPV-Infektionen nach maximal zwei Jahren nicht wieder detektiert werden konnten [48]. Eine Studie in Ghana zeigte persistierende HR-HPV-Infektionen in 6,7% der untersuchten Teilnehmerinnen. In den verschiedenen Altersgruppen gab es jedoch keine signifikante Assoziation zwischen den verschiedenen Verläufen der Infektion (nicht-persistieren, persistieren oder reinfizieren). Diese Arbeit von Krings et al. geht von einem nicht identifizierten Suszeptibilitätsfaktor aus, da sie beobachteten, dass Frauen von einigen HPV-Infektionen zwar nicht genesen waren, aber dennoch keine zervikale Läsion erworben hatten [49].

Bekannter Einflussfaktor auf den Verlauf einer HPV-Infektion ist die Immundefizienz, z.B. bei gleichzeitig vorliegender HIV-Infektion. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Frauen, die mit HIV leben eine höhere Rate an HPV-Infektionen, an persistierenden HPV-Infektionen und an HPV-Ko-Infektionen aufweisen [50-52]. Ko-Infektionen oder Kombinationen von bestimmten HPV-Subtypen zeigen sich nicht signifikant zusammenhängend bezüglich bestimmter Subtypen [53, 54]. HPV- und HIV-Infektion zeigen sich jedoch synergistisch, sodass HIV-positive Frauen etwa doppelt so viele HPV-Infektionen aufweisen und die Rate der Frauen, die nicht-persistierende HPV-Infektionen zeigen, halb so groß ist wie in einer HIV-negativen Vergleichsgruppe [55].

Persistierende HR-HPV-Infektionen bergen die Gefahr, innerhalb von 7 Jahren zu histopathologischen Auffälligkeiten von CIN Grad 2 und mehr (CIN2+) zu führen [56]. Der Verlauf von HPV-Infektionen spiegelt sich aber nicht zwangsläufig in klinischen Befunden wider. Travassos et al. fanden in WLHIV in Brasilien keine Assoziation zwischen nicht-persistierenden HR-HPV-Infektionen und dem Ausbleiben eines abnormen Befunds in der Zytologie [57]. Allerdings war der Befund einer höhergradigen Läsion (engl. high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL) in HIV-positiven Probandinnen in allen Fällen mit der Präsenz eines HR-HPV zu Studienbeginn assoziiert. Die Präsenz eines HR-HPV war ebenso assoziiert mit fehlender ART oder kurzer Zeit seit Therapiebeginn beziehungsweise HIV-Erstdiagnose. CD4-Zellzahlen von mehr als 500 Zellen/ μ l zeigten eine signifikant höhere Rate von nicht-persistierenden HR-HPV-Infektionen.

Erhebungen in Burkina Faso und Südafrika zeigten die Entwicklung von CIN2+ mit bestehenden HR-HPV-Infektionen und persistierenden Infektionen assoziiert [58]. Ebenso war CIN2+ eher zu finden bei Frauen mit kürzerer Dauer der ART oder ohne ART im Gegensatz zu Frauen mit langjähriger ART. Eine spanische Studie an 67 HIV-positiven Probandinnen mit bis zu 17 Jahren Beobachtungszeit konnte die Entwicklung einer HSIL bei vorhandener HR-HPV-Infektion darstellen und besonders Frauen mit weniger Adhärenz bezüglich ART hatten ein erhöhtes Risiko für ein CC [59].

Insgesamt zeigen WLHIV eine höhere Rate an Präkanzerosen der Zervix [50, 60, 61]. In einer longitudinalen Studie von Lofgren et al. zeigten WLHIV Rekonvaleszenz eines pathologischen Zervixbefunds, ohne Intervention, mit einer Rate von 40% [62]. In 4-8% der Fälle schritt der Befund jedoch fort.

Eine bestehende HIV-Infektion ist auch im Management der Behandlung eines malignen Befunds zu berücksichtigen. Therapiemöglichkeiten können durch niedrige CD4-Zellzahlen, Leukopenie oder Medikamenteninteraktionen limitiert sein. In WLHIV zeigen sich andere HR-HPV-Profile, sodass bei Erwägen einer Impfung als Prävention auch mögliche andere prävalente HPV-Subtypen in Betracht gezogen werden müssen. So wurde in Fällen von ICC bei WLHIV weniger HPV 16, dafür aber mehr HPV 18, 45 und 35 im Vergleich zu HIV-negativen Frauen festgestellt [63]. In genannter Studie war die Zuordnung des ICC zu einem bestimmten HR-HPV nicht möglich, da sich viele der nicht HPV 16-positiven ICC als positiv für mehrere HR-HPV gleichzeitig zeigten. Besteht letztendlich ein Zervixkarzinom, unterscheidet sich der Verlauf bezüglich Progredienz nicht nach HIV-Status [64].

1.5 Ausblick

In Ostafrika trifft die hohe Prävalenz von HIV mit HPV zusammen und führt aufgrund obengenannter Mechanismen zu einer höheren Rate an Zervixkarzinomen als in anderen Teilen der Welt.

Die *2H Studie* (2H für HIV und HPV) wurde mit der Absicht geplant, einen Beitrag zum Zervixkarzinom Screening (CCS) im Süden Tansanias zu leisten, dem ersten systematisch angelegten Programm dieser Art in dieser Region. Über die Vernetzung mit bereits bestehenden Strukturen vor Ort wie der HIV-Klinik, konnte besonders diese Gruppe erreicht werden. Über die Zeit der Studie sollten die Verläufe von HPV-Infektionen und ihr mögliches klinisches Korrelat beobachtet werden.

Tansania hat in den letzten zwei Jahrzehnten eine stetig steigende Anzahl an Publikationen bezüglich HPV-Infektionen und Zervixkarzinom-Entwicklung zu verzeichnen. Nicht immer unterscheiden Studien zwischen HIV-positivem und HIV-negativem Status, wobei bereits deutlich wurde, dass dieser Problematik eine besondere Bedeutung zukommt. In den vergangenen Jahren wurden die ersten Studien veröffentlicht, die einen längeren Beobachtungszeitraum einschließen [49, 56, 59].

2. Fragestellungen und Ziel der Untersuchung

Die *2H Studie* hatte das Ziel, HPV-Infektionen im südwestlichen Landesteil Tansanias zu untersuchen und ihre dortige Relevanz in der Genese des Zervixkarzinoms zu ergründen. Studienteilnehmerinnen wurden hierbei hinsichtlich einer HIV-Ko-Infektion stratifiziert, um ein besseres Verständnis der Interaktionen der beiden Infektionen zu erlangen.

Es handelt sich hierbei um eine Beobachtungsstudie, welche Teilnehmerinnen bis zu sechs Jahre hinweg begleitete. Dies sollte ermöglichen, HPV-Infektionen in ihren Verläufen zu bewerten und ein klinisches Korrelat, sofern dieses beobachtet werden konnte, zu detektieren. Sodann konnten Teilnehmerinnen einer Behandlung zugeführt werden. Erhebungen einer allgemeinen sowie einer gynäkologischen Anamnese gaben Hinweise auf Risikofaktoren.

Die vorliegende Arbeit beruht auf den Verlaufsuntersuchungen der *2H Studie*. Die spezifische Zielsetzung dieser Arbeit ist es, HPV-Verläufe zu analysieren und Rückschlüsse auf Befundkonstellationen zu ziehen. Besondere Berücksichtigung liegt auf der Gruppe der HIV-positiven Teilnehmerinnen.

2.1 Fragestellungen

- Welche HPV-Subtypen sind am häufigsten prävalent in der Mbeya Region? Unterscheiden sich die Prävalenzen zwischen der Querschnitt- und der Verlaufsuntersuchung?
- Welche Infektionen zeigen sich persistierend oder nicht-persistierend? Wird ein klinisches Korrelat entsprechend des Verlaufs der Infektion deutlich?
- Unterscheiden sich HIV-negative von HIV-positiven Teilnehmerinnen in Verläufen der HPV-Infektionen und der klinischen Manifestation?

2.2 Auswirkungen

Die *2H Studie* ermöglichte ein Screeningangebot in einer bisher unterversorgten Region. Es ergaben sich Training für Fachpersonal, Akquirierung von Ressourcen und Bereitstellung von Behandlungsangeboten. Mehr als 2000 Frauen konnten informiert, ein Teil davon begleitet und im besten Fall kurativ behandelt werden.

3. Methoden

3.1 Studiendesign

Zur Grundlage der vorliegenden Arbeit dient die *2H Studie*. Diese Studie ist eine prospektive, beobachtende Fall-Kontroll-Studie, in der von April 2013 bis Februar 2020 Frauen aus Mbeya, Tansania und der Umgebung bis zu 6 Jahre lang untersucht und begleitet wurden. Teilnehmerinnen mit einem bei Studieneinschluss diagnostizierten Zervixkarzinom oder einer HSIL wurden als Fall, Teilnehmerinnen ohne Läsion oder mit niedriggradiger squamöser intraepithelialer Läsion (LSIL) wurden als Kontrolle definiert. Die Fall-Kontroll Gruppen wurden weiterhin hinsichtlich des HIV-Status stratifiziert.

3.2 Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen, Ein- und Ausschlusskriterien

Die Rekrutierung der Studienteilnehmerinnen erfolgte in den *Cervical Carcinoma Screening Clinics* (CCSC) und dem *Meta Gynecological Outpatient Department* im *HIV Care and Treatment Center* (CTC) des *Mbeya Zonal Referral Hospital* (MZRH), sowie im *Matema Lutheran Hospital* und weiteren medizinischen Versorgungseinrichtungen in und um Mbeya.

Eingeschlossen wurden Frauen von mindestens 18 Jahren, die sich freiwillig auf HIV testen ließen, keine schwerwiegenden anderen Erkrankungen hatten und einer Weiterführung der Teilnahme mit Anrufen und Hausbesuchen zustimmten. Für alle Maßnahmen im Rahmen der Studie wurde die schriftliche Zustimmung zum Studienprotokoll erhoben. Frauen, bei denen eine Vereinbarkeit mit den Anforderungen des Studienprotokolls nicht gegeben war, wurden nach diesen Kriterien von den Verlaufserhebungen der Studie ausgeschlossen. Selbiges galt für Frauen, die mit immunsuppressiven Medikamenten behandelt wurden, sowie Frauen, bei denen eine Blutabnahme aufgrund eines $Hb \leq 9,5\text{g/dl}$ nicht vorgenommen werden konnte. Schwangere konnten nach der Schwangerschaft eingeschlossen werden.

3.3 Studienablauf

Bei einem Besuch im CCSC wurde Frauen eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung angeboten. Gleichzeitig erhob geschultes Personal die Zustimmung zur Studie und prüfte

die Kriterien zur Teilnahme. Ein Fragebogen zu demografischen Daten, Aspekten des Lebensstils und gynäkologischer Historie wurde erhoben. Mit einer Urinprobe wurde auf eine Schwangerschaft getestet. Bestand diese, wurde das weitere Verfahren verschoben. Mit einer Blutprobe wurde der HIV-Status erhoben sowie bei Frauen mit positivem HIV-Status die CD4-Zellzahl und die HI-Viruslast. Danach erfolgte eine gynäkologische Untersuchung mit anschließender Inspektion der Zervix und Abnahme von zwei Abstrichen mittels Cytobrush Abstrichbürsten, zur Bestimmung der Zytologie mithilfe des Papanicolaou-Tests, sowie zur molekularen HPV-Typisierung. Abschließend erfolgte die visuelle Inspektion – zuerst mit Essigsäure (VIA) und anschließend mit Applikation von Kalium-Iodid-Lösung (VILI). Bei einer bestehenden Entzündung der Zervix, einer Zervizitis, wurde ein Kontrolltermin mit gleichem Verfahren nach sechs Wochen angestrebt, da diese nicht suffizient beurteilt werden konnte. Falls makroskopisch pathologische Veränderungen detektiert wurden, wurde zusätzlich eine Biopsie zur histologischen Untersuchung und Klassifizierung der CIN sowie gegebenenfalls zur immunhistochemischen Untersuchung durchgeführt.

Basierend auf den Ergebnissen des Screenings erfolgte die Gruppenzuteilung in klinische Fälle (Zervixkarzinom, HSIL), Kontrollen (keine Läsionen, LSIL) und hinsichtlich des HIV-Status (HIV-positiv, HIV-negativ). Für Frauen mit klinisch pathologischem Befund wurden nach Bedarf Kontroll- oder Behandlungstermin vereinbart. Anschließend wurde für Studienteilnehmerinnen, sowohl mit auffälligen als auch mit unauffälligen Untersuchungsergebnissen, ein Verlaufstermin nach zwölf Monaten angestrebt.

Ab Aufnahme erfolgten somit in 12-Monats-Intervallen Kontrolltermine für die gesamte Dauer der Studie, sodass Studienteilnehmerinnen einmal im Jahr eine gynäkologische Vorsorgeuntersuchung erhielten.

3.4 Untersuchungstechniken

Die gynäkologische Untersuchung wurde im CCSC im MZRH gemäß den zum Zeitpunkt der Studie gültigen nationalen Richtlinien von geschulten und zertifizierten Untersucherinnen (engl. Study Nurses, Study Doctors) durchgeführt.

Die HIV-Testung erfolgte nach dem national eingesetzten Algorithmus zur HIV-Testung (engl. Voluntary Counseling and Testing, VCT HIV test algorithm). Laborchemisch erfolgte zu Beginn ein Schnelltest zum Screening und bei positivem Erstbefund ein zweiter Schnelltest zur Bestätigung. War der erste Test negativ, galt die Person als HIV-

negativ, waren Erst- und Zweittest positiv, galt die Person als HIV-positiv. Bei einem negativen Zweittestergebnis trotz positivem Erstergebnis wurde mit einer Blutprobe im Labor eine *ELISA* und bei weiterbestehenden diskordanten Ergebnissen ein *western blot assay* für die finale Diagnose durchgeführt.

Hämatologische Labortests, wie beispielsweise CD4-Zellzahl und HIV-RNA-Bestimmung, HPV-Diagnostik, darunter HPV-Typisierung und immunologische Bestimmungen, sowie zytologische und histologische Untersuchungen wurden im Hauptlabor des *Mbeya Medical Research Center* (MMRC) in Mbeya durchgeführt. Dabei hielt sich das Studienpersonal an die geltenden standardisierten operationalen Prozeduren (SOP) des MZRH. Immunhistochemische Untersuchungen wurden in Zusammenarbeit der Abteilung für Pathologie des MZRH in Mbeya und dem immunologischen Labor der LMU in München vorgenommen.

Die CD4-Zellzahl wurde mit dem *Becton Dickinson MultiSET System* bestimmt. Die HI-Viruslast wurde mit dem *Cobas Taqman HIV-1 Test* von Roche gemessen. HPV-Typisierung erfolgte aus Proben der Ektozervix, der Endozervix oder der vaginalen Mukosa, mittels PCR-basierten (engl. polymerase chain reaction) Amplifikationen von Ziel-DNA. Die Detektionen von 37 verschiedenen HPV-Subtypen mittels *Linear Array HPV genotyping test* von Roche Molecular Systems waren dadurch möglich.

3.5 Methodik

3.5.1 Querschnitterhebung

HIV-negative und positive Frauen wurden fortlaufend in die Studie aufgenommen. Frauen mit klinisch auffälligem Befund in der gynäkologischen Untersuchung wurden, wenn möglich, in jedem Fall eingeschlossen. Frauen mit unauffälligem Befund wurden zufällig ausgewählt. Eine ungefähr gleiche Anzahl an Studienteilnehmerinnen mit auffälligen sowie mit unauffälligen Untersuchungsbefunden wurden jeweils für die HIV-negative und die HIV-positive Gruppe angestrebt. Die Untersuchungsbefunde wurden zunächst makroskopisch evaluiert und anschließend zytologisch oder ggfs. histologisch verifiziert. Bei Unklarheit wurde gegebenenfalls ein Kontrollabstrich durchgeführt. Unklarheiten stellten inkongruente Befunde dar oder im Falle einer Zervizitis die mögliche Verfälschung oder Unkenntlichkeit des eigentlichen Befunds. Gleichzeitig wurden Proben zur HPV-Typisierung entnommen.

Zu Beginn eines jeden Besuchs einer potentiellen Studienteilnehmerin wurde eine HIV-Testung durchgeführt. War eine Teilnehmerin bereits bekannt HIV-positiv, entfiel diese Testung. Bei einer neu festgestellten HIV-Infektion erfolgte eine Aufklärung über die Erkrankung und ihre Behandlung. Um den Abstand zwischen Diagnose und Beginn einer ART so gering wie möglich zu halten, wurde ein Therapiebeginn am gleichen Tag empfohlen. Bei Zustimmung der Studienteilnehmerin erfolgte sogleich die Initiierung der Therapie. Danach und auch bei Teilnehmerinnen, bei denen ein sofortiger Behandlungsbeginn nicht möglich war, wurde ein zeitnahe Verlaufstermin vereinbart. Außerdem wurden aus den abgenommenen Blutproben die CD4-Zellzahl und die Viruslast bestimmt. Im Rahmen des Verlaufstermins wurde bei allen HIV-positiven Studienteilnehmerinnen die HIV-Historie erhoben, in welcher statusbezogene Daten wie das Datum der Erstdiagnose, das WHO-Stadium der Erkrankung, CD4-Zellzahlen und Therapieinformationen abgefragt wurden.

Zur Einteilung der Untersuchungsbefunde diente die Bethesda-Klassifikation zur Beurteilung von zervikalen und vaginalen Zytologien von atypischen Zellen und intraepithelialen Läsionen [65]. Als auffällige Befunde galten Abstriche mit einer HSIL, einem Plattenepithelkarzinom (engl. squamous cell carcinoma, SCC) oder einem Adenokarzinom. Weitere Befunde waren Abstriche mit atypischen squamösen Zellen unklarer Signifikanz (engl. Atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-US) oder LSIL. Ein unauffälliger Abstrich zeigte keinerlei zytologische Veränderungen. Wenn möglich, bei makroskopisch auffälligem Befund und infolge dessen einer bioptischen Probenentnahme, wurde die zytologische Diagnose mit dem histologischen Befund abgeglichen und gegebenenfalls korrigiert. Eine LSIL spiegelte sich hier in einer CIN Grad 1 wider, während sich eine HSIL, je nach Ausprägung der Dysplasie, als eine CIN Grad 2 oder 3 darstellte. Eine CIN Grad 3 schloss ein Carcinoma in situ (CIS) mit ein.

Handelte es sich um einen auffälligen Untersuchungsbefund, bestand die Möglichkeit der Behandlung mittels Kryotherapie gemäß einer detektieren-und-behandeln (engl. see and treat) Herangehensweise, wie sie in den Nationalen Richtlinien beschrieben wird. Bei ausgedehntem Befund erhielt die Studienteilnehmerin eine Überweisung und einen Termin in der gynäkologischen Abteilung des *Meta Maternity Hospital Mbeya*, in der eine Konisation (LEEP) oder eine TAH vorgenommen werden konnte. War dies keine Therapieoption, erhielt die Patientin gegebenenfalls eine weitere Überweisung an das

Ocean Road Cancer Institute (ORCI) in Dar es Salaam, an welchem Bestrahlungs- und Chemotherapie angeboten werden.

3.5.2 Verlaufserhebungen

Frauen mit einem auffälligen Ergebnis im Screening wurden bei Einverständnis in die Verlaufsstudie aufgenommen. Bei unauffälligem Ergebnis wurde zufällig entschieden, ob ein Studieneinschluss angeboten wird. Am Termin des Studieneinschlusses erhielten die Studienteilnehmerinnen bereits einen zeitlichen Hinweis für den Verlaufstermin, sodass diese sich nach 12 Monaten erneut im CTC vorstellen konnten. Gab es darüber hinaus einen Bedarf für eine Konsultation, beispielsweise aufgrund akuter gynäkologischer Beschwerden, war dies jederzeit möglich.

Bei einem Verlaufstermin wurde das Verfahren gleich dem Ersttermin durchlaufen (siehe oben).

Erschienen Teilnehmerinnen nicht erneut nach spätestens 14 Monaten und hatten sich telefonisch nicht gemeldet, erhielten sie einen Telefonanruf. Bei Antwort wurden sie erneut eingeladen oder, wenn ein Besuch in absehbarer Zeit nicht möglich war, zum Beispiel aufgrund von persönlichen oder finanziellen Gründen, überprüft, ob sie generell weiterhin an der Studie teilnehmen wollten. Blieben mehrere Anrufe in Folge unbeantwortet, wurde die Teilnehmerin auf einer Liste zur Nachverfolgung (engl. Tracing) vermerkt. Bei nächstmöglicher Gelegenheit wurde die Teilnehmerin dann an ihrer angegebenen Adresse aufgesucht. Wurde sie angetroffen, wurde sie erneut eingeladen oder es wurde vermerkt, falls sie einen Grund angab, weshalb sie nicht in der Studie verbleiben wollte oder konnte.

Teilnehmerinnen konnten jederzeit ihr Einverständnis zurückziehen und ihre Studienteilnahme beenden. Änderungen in der Aktivität der Studienteilnehmerin wurden in einem Dokument festgehalten. Neben dem Austritt konnten weitere Gründe für das Ausscheiden aus der Studie, wie gesundheitlicher Natur, ein Umzug aus dem Einzugsgebiet, die Unklarheit über den Verbleib der Person, der Todesfall oder anderes angegeben werden.

Im Falle eines Todesfalls wurde, wenn möglich, eine Fremdanamnese mit Familie, Freunden oder Nachbarn durchgeführt, um Informationen über die Todesursache und den Todeszeitpunkt sowie eventuelle Behandlungen zu erhalten.

Für jeden Verlaufstermin wurde den Teilnehmerinnen eine Kostenerstattung in Höhe von 15.000, - Tansanischen Schillingen (TZS, umgerechnet ca. 6 Euro) für Fahrtkosten geleistet.

3.6 Datenmanagement

Für die Verarbeitung der Studiendaten wurden sämtliche SOPs zum Datenmanagement des MMRC befolgt. Klinisch erhobene Daten wurden schriftlich festgehalten, wobei mittels verschiedener standardisierter Transkripte die Daten an die Dateneingabestelle übermittelt wurden. Die Transkripte erhielten lediglich die pseudonymisierte Teilnehmer-ID, nicht aber persönliche Kennzeichen wie den Namen der Teilnehmerin. Die Dateneingabe erfolgte zweifach. Ein interner Daten-Monitor überprüfte Konsistenz und Fehler der Daten. Ursprungsdokumente und Transkripte wurden anschließend in den Studienteilnehmerinnen zugehörigen Ordnern in abgeschlossenen Schränken aufbewahrt. Die Datenbank wurde von IT- und Daten-Spezialisten und -Spezialistinnen am MMRC in Mbeya und an der LMU München betreut.

3.7 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung des Datensatzes erfolgte mit dem Statistikprogramm *Stata Version 14.2* (*StataCorp LLC 1985-2015, 4905 Lakeway Drive, College Station, TX-77845, USA*).

Daten zu demografischer Information, zum Verhalten und zur gynäkologischen Historie wurden zusammengefasst um die Charakteristiken der untersuchten Gruppe deskriptiv darzustellen. Für vergleichende Analysen wurden Häufigkeiten und prozentuale Anteile errechnet. Bei kontinuierlichen Variablen wie z.B. dem Alter wurden der Mittelwert und der Interquartilsabstand (IQR) ausgerechnet. Mithilfe des unabhängigen t-Tests wurden die kontinuierlichen Variablen der untersuchten Gruppen verglichen und das Signifikanzniveau mit dem p-Wert angegeben. Bei binären Variablen wurden die beiden Gruppen mithilfe des Chi²-Tests, bei kleiner Fallzahl mittels des exakten Tests nach Fisher, verglichen. Kategorische Variablen wurden in Häufigkeitszählungen und Prozentsätzen zusammengefasst. In der Übersicht wurden 95% Konfidenzintervalle mit einem Signifikanzniveau von 5% berechnet.

Für die longitudinale Analyse wurde der Datensatz manuell sortiert. Daten einer Intervention folgend wurden gegebenenfalls ausgeschlossen, wenn in der gegebenen Analyse diese Daten nicht als solche kenntlich gemacht werden konnten und den natürlichen Kurs der HPV-Infektion beeinflusst und somit die Analyse verfälscht hätten. HPV-Datensätze nach einer TAH blieben unberücksichtigt.

HPV-Verläufe wurden als persistierend eingeordnet, wenn sich ein Abstrich auf einen HPV-Subtyp mehrfach folgend positiv zeigte, auch wenn zwischen den Besuchen mehrere Jahre Abstand lagen. Eine nicht-persistierende Infektion wurde durch einen negativen Befund einem positiven Befund folgend (in den meisten Fällen einmalig positiv) definiert. In seltenen Fällen wurde eine Infektion als nicht-persistierend eingeordnet, wenn auf zwei positive Ergebnisse ein negatives Ergebnis folgte. Positive Ergebnisse ohne ein darauffolgendes Ergebnis wurde als inzidentes Ereignis gewertet und weder zu persistierenden noch zu nicht-persistierenden Infektionen gezählt.

Die deskriptive Darstellung der HPV-Verläufe erfolgte mittels *Heatmap*, bei der auf der x-Achse die zeitliche Komponente, auf der y-Achse die Teilnehmer-ID definiert ist. Die Ausprägung einer dritten Komponente, z.B. der HPV-Infektion oder der klinischen Befunde, spiegelt sich in der Farbgebung wider.

Im Anschluss erfolgte die Untersuchung der Korrelationen für die HIV-positive Gruppe zwischen den HR-HPV, HIV-spezifischen Informationen wie Viruslast und CD4-Zellzahl und den klinischen Untersuchungsergebnissen. Hierfür wurden geordnete logistische Modelle mit zufälligen Effekten zur univariaten- und multivariaten logistischen Regression zur Berechnung herangezogen. Dabei stellte die Teilnehmer-ID den Zufallseffekt dar. Diese Berechnung formte ein zwei-Level Modell mit Zeit- und Teilnehmer-ID spezifischen Variablen. Für die Analyse der Modelle wurde der *Stata*-Befehl *xtologit* (longitudinale Daten) und *ologit* (Querschnittsdaten) verwandt. In der univariaten Analyse wurde ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,1$ festgelegt. Die im Anschluss durchgeführte multivariate Analyse erfolgte adjustiert, wobei alle Ergebnisse mit einer statistischen Signifikanz in der univariaten Analyse von $p \leq 0,2$ eingeschlossen wurden. Die Ergebnisse wurden in relativen Verhältniszißern (Odds Ratios) ausgedrückt. Ein Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ wurde für die multivariate Analyse festgelegt. Nach schrittweisem Ausschluss von Variablen wurde das am besten passende Modell mit dem Likelihood-Ratio-Test bewertet.

3.8 Ethische Grundsätze, Freiwilligkeit, Datenschutz

Die Studie folgte der *Declaration of Helsinki for Research* [66]. Das Studienprotokoll und die Einverständniserklärung wurden vom *Mbeya Institutional Review Board* (IRB), dem tansanischen Ethikkomitee des *National Institute for Medical Research* (NIMR) sowie von der Ethikkommission der LMU München geprüft und bestätigt.

Frauen, die nicht in die Studie eingeschlossen werden konnten oder wollten, erhielten gemäß der CCS-Routine weitere Beratung und Behandlung.

Beim ersten Besuch des CTC wurde den Studienteilnehmerinnen die Studie, ihr Zweck und ihre Zielsetzung erklärt sowie Fragen beantwortet. Dabei wurde darauf hingewiesen, dass die Teilnahme freiwillig erfolgt und jede Teilnehmerin zu jedem Zeitpunkt ihr Einverständnis ohne Befürchtung von Nachteilen und ohne Begründung zurückziehen könnte. Danach wurde eine Einverständniserklärung zur Unterschrift vorgelegt. Für schreibunkundige Teilnehmerinnen bestand die Möglichkeit, mit Fingerabdruck zu unterzeichnen. Dabei war ein unabhängiger Zeuge oder eine unabhängige Zeugin zugegen. Diese Prozedur erfolgte vor jeder weiteren Verlaufsuntersuchung und -befragung erneut. Eine Kopie der Erklärung verblieb am Ort in einem abgeschlossenen Schrank, die zweite Kopie erhielt die Studienteilnehmerin.

Zum Datenschutz wurde jeder Studienteilnehmerin ein einzigartig numerischer Identifizierungscode gegeben, mit dem sämtliche Fragebögen, Proben und andere Personen-bezogene Information versehen wurden, sodass eine Anonymisierung gewährleistet war. In der Datenbank trat keine persönliche Kennung auf und Papierakten unterlagen dem strikten Zugang des Studienpersonals und den lokalen Administrierenden.

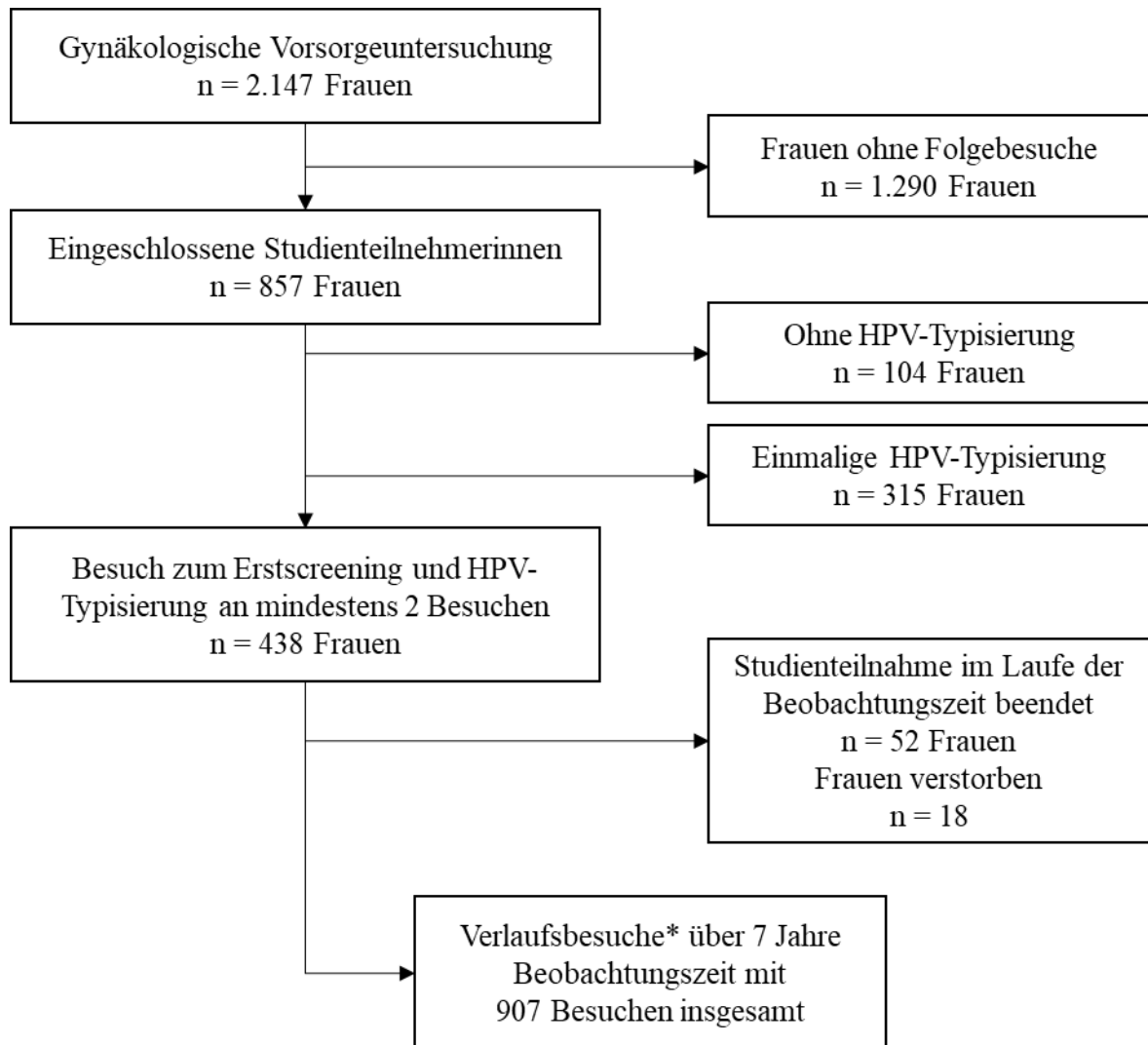
4. Ergebnisse

4.1 Rekrutierung und Studienverlauf

Über einen Zeitraum von 7 Jahren, von März 2013 bis April 2020, wurden 2.147 Frauen am MZRH und an peripheren Untersuchungszentren im Rahmen eines gynäkologischen Screenings in die *2H Studie* aufgenommen. Eine ausführliche Darstellung und Beschreibung der erhobenen Daten aller gescreeenten Frauen zum Ausgangszeitpunkt wurde von Mcharo et al. veröffentlicht [67]. In die anschließende Verlaufsbeobachtung wurden 857 (48% davon HIV-positiv) Frauen eingeschlossen, welche in 12-monatigen Intervallen geplant war. Die Analyse der HPV-Daten im Verlauf konnte schließlich für 438 Teilnehmerinnen erfolgen. Der genaue Verlauf der Studie ist in **Abbildung 1** ersichtlich.

Über den Beobachtungszeitraum beendeten 52 (12% von 438) Teilnehmerinnen frühzeitig die Studie. Zum Beispiel zogen 8% der Teilnehmerinnen im Verlauf ihr Einverständnis zurück. Andere Gründe waren aus gesundheitlicher Natur, aufgrund der Unmöglichkeit der Kontaktaufnahme zur Teilnehmerin oder ein Umzug (4%). Im Verlauf verstarben 18 (4%) Teilnehmerinnen.

Nach Berücksichtigung des Teilnehmerinnenstatus und der verfügbaren HPV-Typisierungsdaten absolvierten 438 Teilnehmerinnen eine kumulative Beobachtungszeit von 1.213 Jahren mit insgesamt 907 Verlaufsbesuche.



*Verlaufsbesuche waren zu jedem Termin möglich, z.B. auch nachdem ein Termin nicht wahrgenommen wurde, angestrebt wurden Besuche nach 12, 24, 36, 48, 60 und 72 Monaten.

Abbildung 1: Studienverlauf

4.2 Demographische Daten der Studiengruppe mit Verlaufsdaten

Von 438 Teilnehmerinnen mit HPV-Verlaufsdaten waren 240 (55%) HIV-positiv und 198 (45%) HIV-negativ. Die demografischen Charakteristika der Studiengruppe und HIV-spezifische Informationen der HIV-positiven Gruppe sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Das mediane Alter lag bei 41 Jahren, wobei die Teilnehmerinnen der HIV-negativen Gruppe durchschnittlich älter waren. Nur 6% waren älter als 60 Jahre. Mehr als die Hälfte war verheiratet. Während in der HIV-positiven Gruppe 30% der Frauen verwitwet waren, waren es in der HIV-negativen Gruppe 15%. Insgesamt hatten 17% der Frauen keinerlei

Schulbildung erhalten, zeigten teilweise jedoch Literalität, 73% der Frauen hatten die Grundschule besucht.

Für 55 (23% von 240 HIV-positiven Frauen) Teilnehmerinnen erfolgte die Erstdiagnose einer HIV-Infektion beim ersten Besuch. Bei 185 (77%) Frauen war die Infektion für die Dauer zwischen einem und zwanzig Jahren vorbekannt. Eine ART wurde von 88% der Frauen der HIV-positiven Gruppe eingenommen, während 28 (12%) Frauen ohne ART verblieben. Für 4% der Teilnehmerinnen fehlten bezüglich ART und der HIV-Historie Daten. Zu jedem Verlaufstermin wurde den Teilnehmerinnen der Beginn einer ART angeboten, sollte diese bisher nicht initiiert worden sein. An 556 (87% von 642) Besuchen der HIV-positiven Teilnehmerinnen wurde die CD4-Zellzahl erhoben.

Ergebnisse einer gynäkologischen Anamnese sind in **Tabelle 2** aufgeführt. Im Mittel hatten die Teilnehmerinnen vier Kinder geboren und einen Abort durchlebt. HIV-positive Frauen hatten mehr Beziehungen innerhalb der letzten sechs Monate vor Befragung mit Partnern, die bekannt HIV-positiv waren. Insgesamt gaben 357 (82%) Frauen an, niemals mit einem Kondom zu verhüten. Andere Formen der Verhütung wurden von weniger als 10% der Teilnehmerinnen genutzt, wobei Mehrfachnennungen möglich waren.

Tabelle 1: Demografische Informationen der 438 Studienteilnehmerinnen

	Alle (n = 438)	HIV-positiv (n = 240)	HIV-negativ (n = 198)
Durchschnittliches Alter (IQR)¹	41 (34 - 47)	40 (34 - 45)	43 (34 - 50)
Altersgruppen¹, n (%)			
< 40 Jahre	208 (48%)	123 (51%)	85 (43%)
40-60 Jahre	202 (46%)	113 (47%)	89 (45%)
> 60 Jahre	27 (6%)	4 (2%)	23 (12%)
Familienstand¹, n (%)			
-alleinstehend	29 (7%)	15 (6%)	14 (7%)
-verheiratet	273 (62%)	126 (53%)	147 (75%)
-geschieden/getrennt	33 (8%)	27 (11%)	6 (3%)
-verwitwet	102 (23%)	72 (30%)	30 (15%)
Schulbildung, n (%)			
-keine, jedoch Literalität möglich	76 (17%)	41 (17%)	35 (18%)
-Grundschule	318 (73%)	180 (75%)	138 (70%)
-weiterführende Schule oder Hochschule	44 (10%)	19 (8%)	25 (13%)
HIV-Diagnose, n (%)			
- Erstdiagnose beim Screening	-	55 (23%)	-
- bekannte HIV-Infektion	-	185 (77%)	-
ART², n (%)			
- keine ART	-	28 (12%)	-
- ART Beginn im letzten Jahr	-	62 (27%)	-
- ART seit länger als einem Jahr	-	140 (58%)	-
CD4-Zellzahl im Verlauf³, Mittelwert⁴ (IQR)		466 (205-727)	-

Aufgrund von Rundungen der Prozentwerte kann ihre Summe geringfügig von 100% abweichen. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtheit beziehungsweise die Gruppengesamtheit (HIV-positiv und HIV-negativ).

¹ Angabe fehlend für eine Teilnehmerin.

² Angabe fehlend für 10 Teilnehmerinnen.

³ Angabe fehlend für 2 Teilnehmerinnen.

⁴ Angabe in Zellen/ μ l.

Tabelle 2: Weiterführende gynäkologische Anamnese der Teilnehmerinnen

	Alle (n = 438)	HIV-positiv (n = 240)	HIV-negativ (n = 198)
Anzahl Schwangerschaften, n (IQR)	4 (2 - 5)	4 (2 - 5)	5 (3 - 6)
Anzahl Geburten, n (IQR)	4 (2 - 5)	3 (2 - 4)	4 (3 - 5)
Anzahl Aborte, n (IQR)	1 (0 - 1)	1 (0 - 1)	1 (0 - 1)
Alter bei erstem Geschlechtsverkehr, n (IQR)¹	18 (16 - 19)	17 (16 - 19)	18 (17 - 20)
Beziehungen mit HIV-positivem Partner in den letzten 6 Monaten, n (%)²			
-ja	77 (18%)	74 (31%)	3 (2%)
-nein	260 (59%)	101 (42%)	159 (80%)
-unklar	99 (23%)	65 (27%)	34 (17%)
Partner beschnitten, n (%)			
-nein	92 (21%)	41 (17%)	51 (26%)
-ja	183 (42%)	103 (43%)	80 (40%)
-unklar	163 (37%)	96 (40%)	67 (34%)
Benutzung von Kondomen, n (%)			
-niemals	357 (82%)	174 (73%)	183 (92%)
-manchmal	46 (11%)	37 (15%)	9 (5%)
-meistens oder immer	35 (8%)	29 (12%)	6 (3%)
Andere Verhütungsmethoden, n (%)³			
-Intrauterinpessar	3 (1%)	1 (<0,5%)	2 (1%)
-orales Kontrazeptivum	15 (3%)	10 (4%)	5 (3%)
-subkutan Implantat	13 (3%)	4 (2%)	9 (5%)
-injizierbares Kontrazeptivum	24 (5%)	13 (5%)	11 (6%)
-Tubenligatur	16 (4%)	4 (2%)	12 (6%)

Aufgrund von Rundungen der Prozentwerte kann die Summe geringfügig von 100% abweichen. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtheit beziehungsweise die Gruppengesamtheit (HIV-positiv und HIV-negativ).

¹ Angabe fehlend für eine Teilnehmerin.

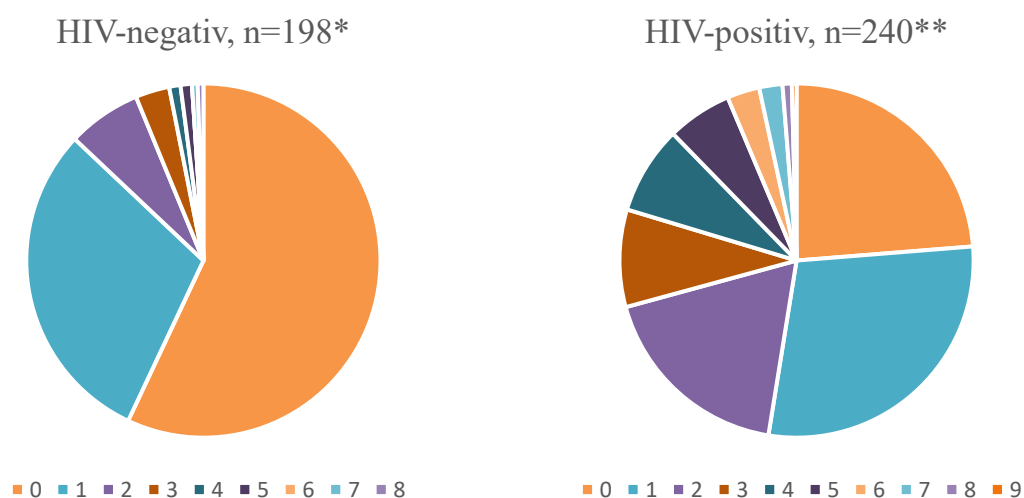
² Angabe fehlend für zwei Teilnehmerinnen.

³ Mehrfachnennungen möglich.

4.3 HPV-Infektionen

4.3.1 HPV-Infektionen bei Studieneinschluss

Zum Einschlusszeitpunkt wurde bei 263 (60%) Frauen eine oder mehrere **HPV-Infektionen** diagnostiziert. HPV-Infektionen wurden signifikant häufiger, nämlich bei 180 (68% von 263) HIV-positiven Teilnehmerinnen im Vergleich zu 83 (32%) HIV-negativen Teilnehmerinnen nachgewiesen ($p < 0,001$). Die Verteilung der Anzahlen aller HPV-Infektionen sind in **Abbildung 2** dargestellt.



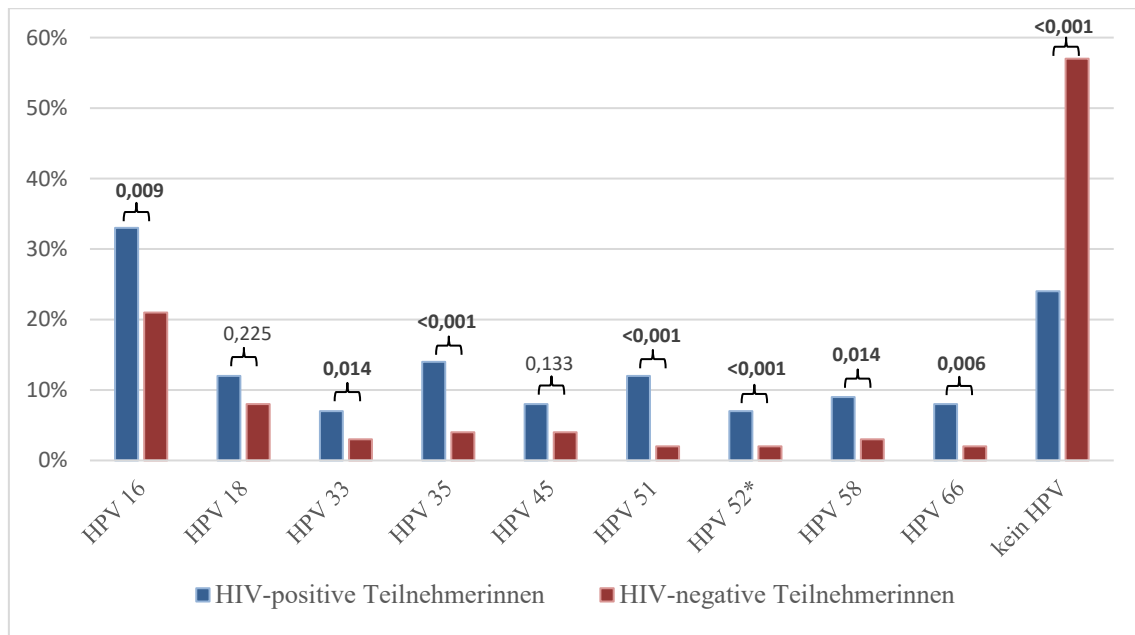
Maximale Anzahl präsenter HPV zum Einschlusszeitpunkt der jeweiligen Teilnehmerin.

*Daten für 5 Teilnehmerinnen fehlend.

**Daten für 4 Teilnehmerinnen fehlend.

Abbildung 2: HPV Ko-Infektionen

Betreffend der **HR-HPV Infektionen** wurde bei 244 (56%) Teilnehmerinnen eine Infektion mit einem oder mehreren HR-HPV diagnostiziert. Auch HR-HPV Infektionen wurden signifikant häufiger, nämlich bei 166 (68% von 244) HIV-positiven im Vergleich zu 78 (32%) HIV-negativen Frauen nachgewiesen ($p < 0,001$). Die Häufigkeit und Verteilung für die HR-HPV Subtypen mit den höchsten Prävalenzen in der HIV-positiven und der HIV-negativen Gruppe ist in **Abbildung 3** dargestellt. Für die meisten HR-HPV zeigte sich hierbei eine signifikant höhere Prävalenz in HIV-positiven im Vergleich zu HIV-negativen Teilnehmerinnen.



P-Werte des Vergleichs von HIV-positiver und -negativer Gruppe sind über der Spange des jeweiligen HPV-Subtyps angegeben.

Teilnehmerinnen präsentierten meist mehr als eine HPV-Infektion. Die karzinogenen HPV-Subtypen 31, 39, 56, 59 und die potentiell karzinogenen HPV-Subtypen 26, 53, 68, 73, 82, IS39 und alle LR-HPV zeigten eine Prävalenz von < 7% in beiden Gruppen, außer LR-HPV 62. In der Gruppe der HIV-positiven Teilnehmerinnen wurde eine Prävalenz von 7% (17 Frauen) für HPV 62 erhoben. Falls in der HIV-positiven Gruppe die Prävalenz bei > 6% lag ist der Wert der anderen Gruppe ebenso dargestellt.

*HPV 52: angegeben ist die niedrigste mögliche Prävalenz, jedoch sind Prävalenzen bis zu 7% (HIV-negative Teilnehmerinnen) bzw. 27% (HIV-positive Teilnehmerinnen) durch Kreuzreaktivität mit HPV 33, 35, 58 in der Detektion möglich.

Abbildung 3: HR-HPV-Prävalenzen der häufigsten nachgewiesenen HR-HPV bei 240 HIV-positiven und 198 HIV-negativen Teilnehmerinnen zum Einschlusszeitpunkt

Hinsichtlich der Anzahl der nachgewiesenen HR-HPV Subtypen zeigten sich ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen HIV-positiven und HIV-negativen Teilnehmerinnen. Durchschnittlich wurden bei HIV-negativen Frauen 0,6 (Spannbreite 0-6) HR-HPV-Subtypen und bei HIV-positiven Frauen durchschnittlich 1,3 (Spannbreite 0-7) HR-HPV-Subtypen zum Einschlusszeitpunkt nachgewiesen ($p < 0,001$). Während 115 (58% von 198) HIV-negative Teilnehmerinnen **keine** HR-HPV Infektion aufwiesen, war dies der Fall für 70 (29% von 240) der HIV-positiven Teilnehmerinnen. Die meisten Teilnehmerinnen, nämlich 83 (35%) in der HIV-positiven Gruppe, zeigten sich positiv auf nur **einen** HR-HPV, während es in der HIV-negativen Gruppe 59 (30%) Teilnehmerinnen waren. In der HIV-negativen Gruppe zeigten sich 19 (10%) Frauen

positiv auf eine Anzahl zwischen 2-6 HR-HPV, in der HIV-positiven Gruppe waren es 83 (35%) Frauen, die positiv getestet wurden auf eine Anzahl zwischen 2-7 HR-HPV.

4.3.2 HPV-Infektionen im Verlauf

Für 438 Teilnehmerinnen erfolgte die HPV-Typisierung an mindestens einem Verlaufstermin. Falls möglich, wurde ein Abstrich auch nach Intervention abgenommen, das heißt auch nach einer LEEP oder TAH konnten Daten zur HPV-Typisierung erhoben worden sein. Zur Beurteilung der natürlichen HPV-Verläufe wurden diese Ergebnisse zwar nicht herangezogen, sind aber in der deskriptiven Statistik mit angeführt und dort als interventionell gekennzeichnet. Gründe für fehlende HPV-Daten trotz Besuchen im Verlauf konnten fehlende Proben oder Probenanalysen sein.

In den Verlaufsuntersuchungen infizierten sich insgesamt 58 (13%) Frauen mit mindestens einem weiteren HPV-Subtyp, und davon 44 (10%) mit einem HR-HPV. Hinsichtlich des HIV-Status wurden keine Unterschiede bei HPV-Neuinfektionen gesehen, welche bei 31 (53% von 58) HIV-negativen und 27 (47% von 58) HIV-positiven Frauen detektiert wurden ($p = 0,010$).

Eine Neuinfektion erfolgte am häufigsten, in 9%, mit **HPV 58** (22 HIV-positive und 17 HIV-negative Frauen) und **HPV 16** (28 HIV-pos. und 10 HIV-neg. Frauen, $p = 0,014$), gefolgt von 6% **HPV 66** (15 HIV-pos. und 11 HIV-neg. Frauen), 6% **HPV 62** (15 HIV-pos. und 10 HIV-neg. Frauen), 5% **HPV 52** (16 HIV-pos. und 6 HIV-neg. Frauen), 5% **HPV 35** (15 HIV-pos. und 7 HIV-neg.) und 5% **HPV 53** (15 HIV-pos. und 5 HIV-neg. Frauen).

HPV-Daten waren für insgesamt 1.294 Besuche der 438 Teilnehmerinnen verfügbar. Am häufigsten prävalent zeigte sich **HPV 16**, in 231 (18 % von 1.294) Besuchen, wobei 166 (72%) Besuche auf HIV-positive Teilnehmerinnen und 65 (28%) Besuche auf HIV-negative Teilnehmerinnen entfielen ($p < 0,001$). **HPV 58** war mit 100 (8% von 1.294) Besuchen zweithäufigster prävalenter HPV, von denen 76 Besuche auf HIV-positive und 24 Besuche auf HIV-negative Frauen entfielen ($p < 0,001$). **HPV 18** war mit 89 (7%) Besuchen dritthäufigster, und **HPV 35** mit 85 (6%) vierthäufigster HPV.

Ko-Infektionen von verschiedenen Subtypen gleichzeitig traten am häufigsten auf in der Kombination **16 mit 35** sowie **56 mit 66**, wobei 22 bzw. 19 von jeweils insgesamt 24 Besuchen auf HIV-positive Frauen entfielen (insgesamt 2% der 1.294 Besuche). **HPV 16 mit 58** fand sich an 23 Besuchen (2%) und **16 mit 66** an 21 Besuchen (2%).

4.3.3 Persistieren und nicht-persistieren der HPV-Infektionen

Von 438 Frauen mit verfügbaren HPV-Verlaufsdaten hatten im Studienverlauf 114 (26%) eine Intervention erhalten. Die Analyse der HPV-Verlaufsdaten erfolgte für 324 Teilnehmerinnen.

Nicht-persistierende HR-HPV-Infektionen, das heißt Infektionen, die nach einem oder zwei Besuchen nicht wieder detektiert werden konnten, wurden für 88 (51% von 172) der HIV-positiven und für 42 (28% von 152) der HIV-negativen Frauen ohne Intervention dokumentiert ($p < 0,001$). Dabei konnte eine Frau nicht-persistierende Verläufe mehrerer HPV-Subtypen aufweisen.

Persistierende HR-HPV-Infektionen, das heißt Infektionen mit positivem Abstrich an mindestens zwei Besuchen, wurde für 73 (42%) der HIV-positiven und für 19 (13%) der HIV-negativen Frauen ohne Intervention nachgewiesen ($p < 0,001$). Auch diese Frauen konnten mehrere persistierende Infektionen verschiedener HPV-Subtypen zeigen.

In **Tabelle 3** sind Anzahl und Rate persistierender und nicht-persistierender Infektionen für HR-HPV für HIV-positive und -negative Teilnehmerinnen dargestellt. Somit hatten HIV-positive Frauen signifikant häufiger persistierende Infektionen mit HPV 16, HPV 33 und HPV 51 im Vergleich zu HIV-negativen Frauen.

Tabelle 3: Nicht-persistierende und persistierende Infektionen von HR-HPV

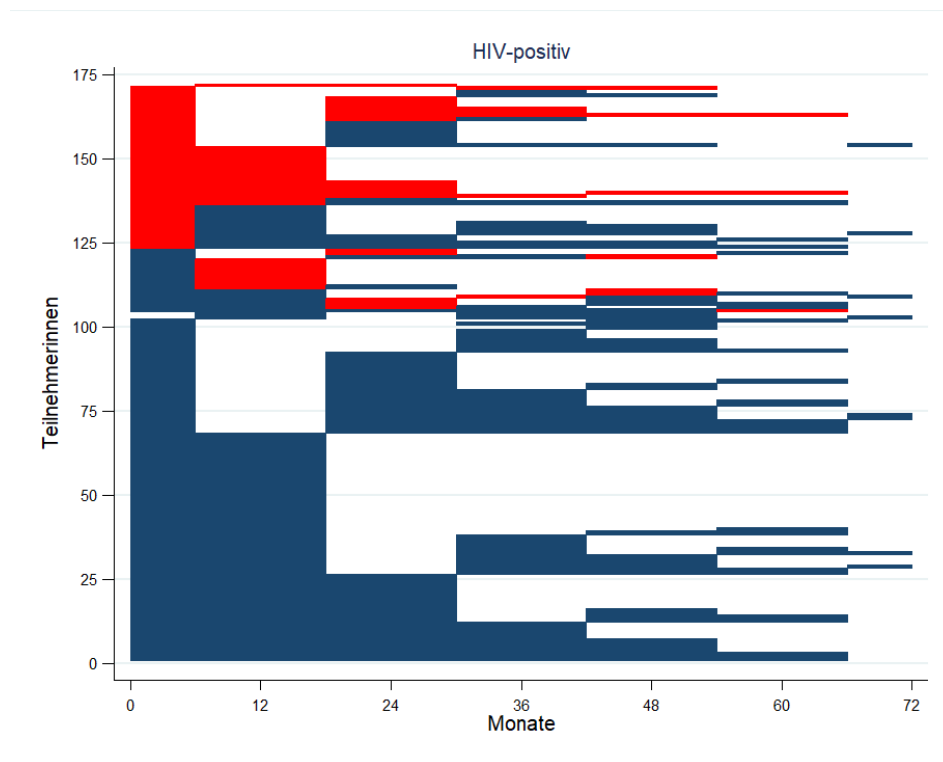
	HIV-positive Teilnehmerinnen						HIV-negative Teilnehmerinnen						HIV+ vs. HIV- p-Wert
	Infektionen insgesamt		Persistierende HPV-Infektionen		Nicht- persistierende HPV-Infektionen		Infektionen insgesamt		Persistierende HPV-Infektionen		Nicht- persistierende HPV-Infektionen		
	%*	N	%**	N	%**	N	%*	N	%**	N	%**	N	
HPV16	35	56	46	26	54	30	17	25	20	5	80	20	<0,05
HPV18	9	15	60	9	40	6	7	11	27	3	73	8	0,219
HPV31	5	9	67	6	33	3	3	5	20	1	80	4	0,182
HPV33	12	20	25	5	75	15	3	4	0	0	100	4	<0,05
HPV35	10	17	41	7	59	10	5	7	29	2	71	5	0,162
HPV39	6	10	20	2	80	8	1	2	0	0	100	2	0,089
HPV45	8	14	50	7	50	7	5	8	38	3	62	5	0,471
HPV51	16	24	25	8	75	18	3	4	0	0	100	4	<0,05
HPV52	10	16	56	9	44	7	5	7	57	4	43	3	0,224
HPV56	6	10	20	2	80	8	3	5	80	4	20	1	0,058
HPV58	12	20	45	9	55	11	9	13	8	1	92	12	0,054
HPV66	11	18	33	6	67	12	5	7	14	1	86	6	0,1

* Prozente beziehen sich auf die jeweilige gesamte Gruppe, abgezogen die Infektionen, die keine Verlaufserhebung haben.

** Prozente beziehen sich auf die Gesamtanzahl der Infektionen.

Insgesamt herrschte eine große Variabilität für das Persistieren und Nicht-Persistieren verschiedener Subtypen. So konnte die Infektion eines Subtyps über Besuche hinweg persistieren während eine andere dies gleichzeitig nicht tat. Insgesamt 83 (26%) Teilnehmerinnen zeigten nur nicht-persistierende HPV-Infektionen, davon waren 51 (61%) Frauen HIV-positiv. Nur persistierende Infektionen fanden sich in 45 (14%) Teilnehmerinnen, von denen 36 (80%) Frauen HIV-positiv waren. Und 47 (15%) Frauen zeigten beides, sowohl persistierende als auch nicht-persistierende Verläufe von HPV-Infektionen, davon 37 (79%) mit HIV-positivem Status.

Beispielhaft sind in **Abbildung 4A** und **Abbildung 4B** die Verläufe von HPV 16 longitudinal zur Veranschaulichung dargestellt. Hierbei ist ein Besuch mit einem farblichen Rechteck abgebildet, eine Zeile steht für die aufeinanderfolgenden Besuche einer Teilnehmerin. Die Darstellung ist zur besseren Vergleichbarkeit der beiden Gruppen der Größe der HIV-positiven Gruppe angepasst. Im Anhang sind in **Abbildung 6A** bis **Abbildung 16B** die Verläufe der restlichen HR-HPV longitudinal dargestellt.



■ HPV 16-negativ ■ HPV 16-positiv

Abbildung 4A: Verlauf von HPV 16, HIV-positiv

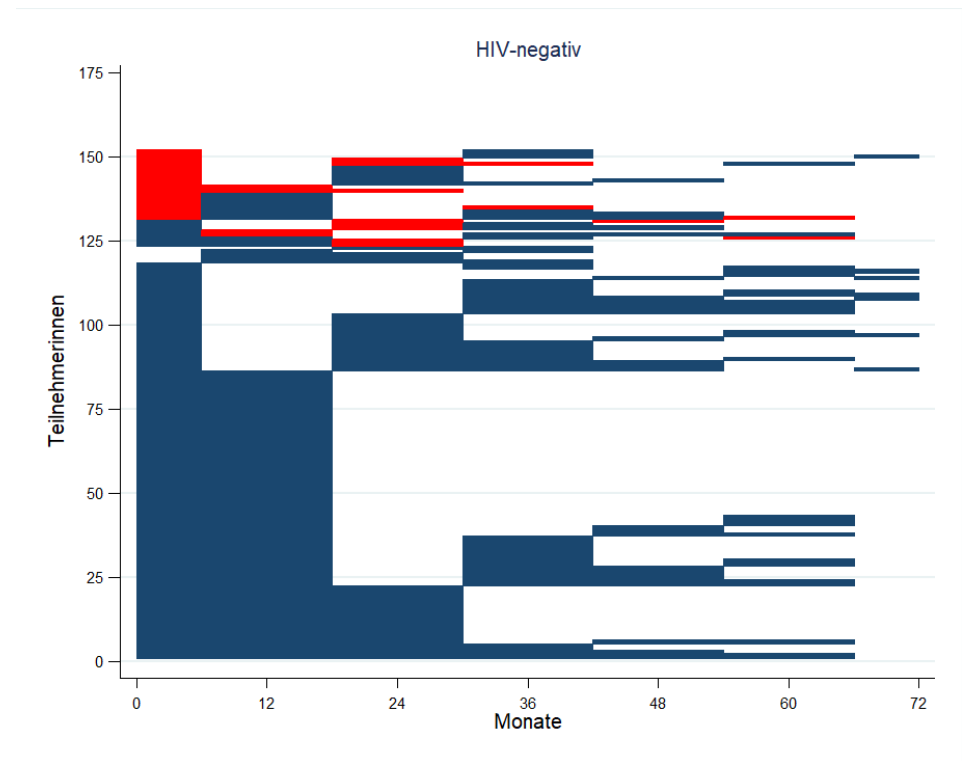


Abbildung 4B: Verlauf von HPV 16, HIV-negativ

Die x-Achse repräsentiert den zeitlichen Verlauf, während die y-Achse die Nummern der Teilnehmerinnen zeigt. Die Farbgebung eines Feldes repräsentiert den HPV-Status. Eine Zeile spiegelt die Verlaufstermine einer Teilnehmerin wider.

4.4 Klinische Untersuchungsergebnisse

Zum Zeitpunkt des jeweils ersten Screenings zeigten insgesamt 233 (53% von 438) Frauen einen unauffälligen Untersuchungsbefund, 53 (12%) eine LSIL (87% HIV-positiv und 13% HIV-negativ, $p < 0,001$) und 43 (10%) eine HSIL (65% HIV-positiv und 35% HIV-negativ, $p = 0,024$). Ein Adenokarzinom wurde bei 5 (1%), ein SCC bei 71 (16%) Frauen, ein Adenokarzinom in situ (AIS), ASC-US und atypische Drüsenzellen (engl. atypical glandular cells – AGC) in jeweils einer (jeweils $< 1\%$) Teilnehmerin diagnostiziert.

Die Erstuntersuchungsergebnisse sind in **Tabelle 4** dargestellt.

Tabelle 4: Untersuchungsbefunde der Teilnehmerinnen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses

	HIV-positive Teilnehmerinnen	HIV-negative Teilnehmerinnen	Insgesamt**
Unauffällig	108 (45%)	125 (63%)	233 (53%)
LSIL	46 (19%)	7 (4%)	53 (12%)
HSIL	28 (12%)	15 (8%)	43 (10%)
Karzinom	41 (17%)	35 (18%)	76 (17%)
AIS/AGC/ASC-US	2 (1%)	1 (0,5%)	3 (1%)
Unbekannt*	15 (6%)	15 (8%)	30 (7%)
Gesamt**	240 (55%)	198 (45%)	438 (100%)

Prozente beziehen sich auf Spalten falls nicht anders angegeben, durch Rundung kann es zu ca. 100% kommen.

* Unbekannt: Ergebnis des Abstrichs aufgrund nicht eindeutigen Ergebnisses oder fehlender Probe unbekannt zum Einschlusszeitpunkt.

** Prozente beziehen sich auf die Reihe.

Im Gesamtverlauf verblieben insgesamt 244 (56%) Teilnehmerinnen in den Kontrolluntersuchungen ohne pathologischen Befund, davon 136 (56%) HIV-negativ und 108 (44%) HIV-positiv.

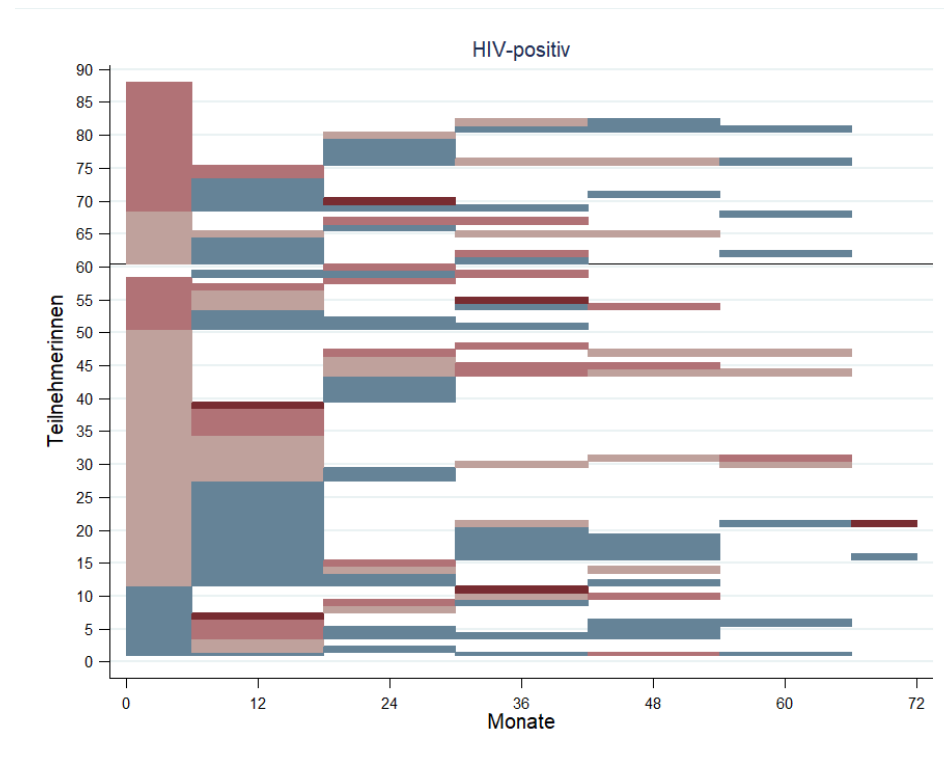
In der HIV-negativen Gruppe von Frauen ohne angegebene Intervention im Verlauf ($n = 152$) zeigten 3 (2%) Teilnehmerinnen mit einer LSIL am Screening eine spontane Regredienz der Klinik im Verlauf, 1 (1%) Teilnehmerin einen konstanten Befund und

eine (1%) Teilnehmerin eine Verschlechterung im Sinne einer HSIL im Verlauf. In der gleichen Gruppe konnte bei 3 (2%) Frauen mit einer initialen HSIL eine Regredienz zu einem unauffälligen Befund beobachtet werden. In dieser Gruppe entwickelten zwei (1%) Frauen ohne pathologischen Befund zu Studienbeginn im Verlauf ein Karzinom.

In der HIV-positiven Gruppe von Frauen ohne angegebene Intervention im Verlauf (n = 172) zeigten 18 (10%) Teilnehmerinnen mit einer initialen LSIL und 10 (6%) Teilnehmerinnen mit einer initialen HSIL eine spontane Regredienz. Jeweils 8 (5%) Frauen zeigten persistierend eine LSIL, 6 (3%) Frauen eine HSIL. Bei 2 (1%) Teilnehmerinnen progredierte der Befund zu einer LSIL, bei 8 (5%) Teilnehmerinnen zu einer HSIL. In dieser Gruppe entwickelten jeweils zwei (1%) Frauen ohne pathologischen Befund und zwei (1%) Frauen mit einer LSIL sowie eine (1%) Frau mit einer HSIL zu Studienbeginn im Verlauf ein Karzinom.

Bei insgesamt niedriger Fallzahl in der HIV-negativen Gruppe, waren die Unterschiede im Verlauf der Befunde (Regredienz, Sistieren oder Progredienz) der beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0,382$). Allerdings zeigten sich die Unterschiede der Prävalenzen der Befunde signifikant ($p < 0,001$).

Abbildung 5A und **Abbildung 5B** stellen die Befunde der Abstriche über die Dauer der Studie hinweg jeweils für die HIV-negative und HIV-positive Gruppe dar. Berücksichtigt sind auch Teilnehmerinnen mit einer Intervention (oberhalb der horizontal gezeichneten Linien), nicht aber Frauen ohne Läsionen der Zervix im Verlauf oder mit malignem Befund zum Studieneinschluss. Der Maßstab ist zur übersichtlicheren Vergleichbarkeit der HIV-positiven Gruppe angeglichen. In der HIV-positiven Gruppe (n = 88) erhielten Teilnehmerinnen 1-60 im Verlauf keine, Teilnehmerinnen 61-88 erhielten eine Intervention. In dieser Gruppe sind 152 Frauen nicht mit aufgeführt (110 Frauen ohne pathologischen Befund im Verlauf, 42 mit Karzinom zur Erstuntersuchung). In der HIV-negativen Gruppe (n = 24) erhielten Teilnehmerinnen 1-12 im Verlauf keine, Teilnehmerinnen 13-24 erhielten eine Intervention. In dieser Gruppe sind 176 Frauen nicht mit aufgeführt (140 Frauen ohne pathologischen Befund im Verlauf, 36 mit Karzinom zur Erstuntersuchung).



keine Läsion LSIL HSIL Karzinom

Abbildung 5A: HIV-positive Teilnehmerinnen und ihre Befunde im Verlauf

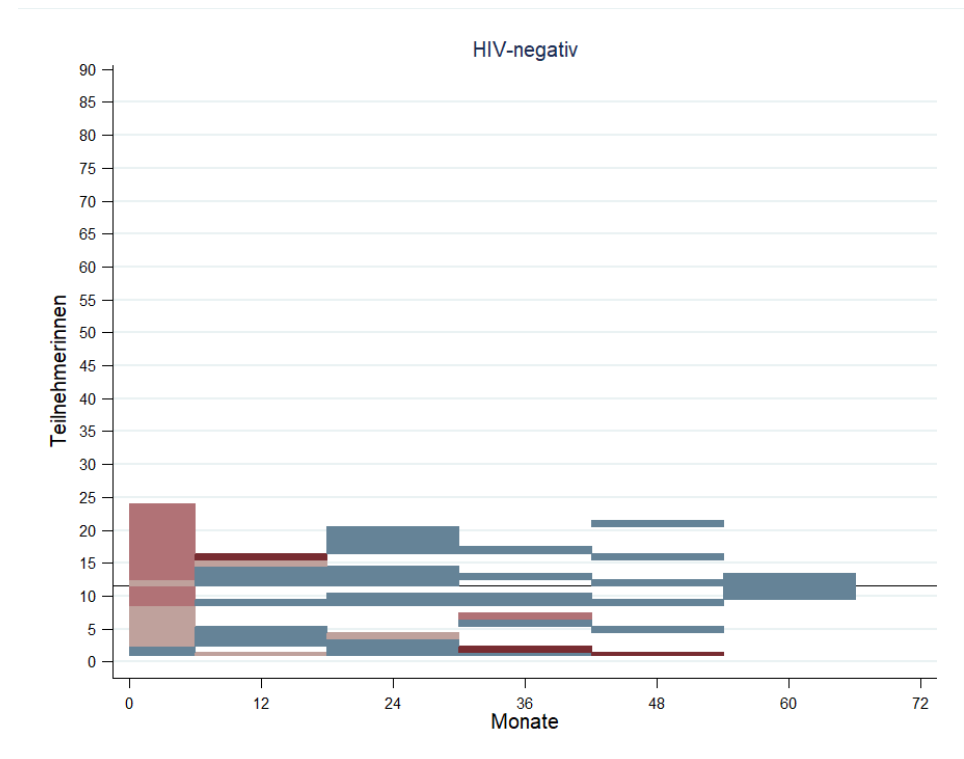


Abbildung 5B: HIV-negative Teilnehmerinnen und ihre Befunde im Verlauf

Ein Rechteck repräsentiert einen Besuch. Eine Zeile spiegelt die Besuche einer Teilnehmerin im Verlauf wider. Die Farbgebung repräsentiert den Untersuchungsbefund.

Über die Dauer der Studie wurde für insgesamt 9 (2%) Teilnehmerinnen ein Zervixkarzinom diagnostiziert. Für die HIV-negativen Teilnehmerinnen betraf dies 3 Fälle (2%) wobei in 2 Fällen zuvor mindestens ein HR-HPV während der vorausgegangenen Visiten nachgewiesen worden war. Bei einer 55-jährigen Frau (persistierend positiv auf HPV **33**) trat das Zervixkarzinom in Folge des Befunds einer HSIL im Vorbesuch auf, welche aus unklaren Gründen nicht therapiert worden war. Diese Teilnehmerin erhielt im Verlauf Chemotherapie. Bei zwei weiteren HIV-negativen Frauen (Alter zum Diagnosezeitpunkt 50 und 39 Jahre) trat das Karzinom nach vier bzw. drei Jahren nach weitestgehend unauffälligen klinischen Vorbefunden auf. HPV **35** konnte bei der erstgenannten Teilnehmerin erstmalig im Jahr der Karzinomdiagnose detektiert werden. Bei letztgenannter Teilnehmerin konnte kein HPV in den Abstrichen während der Vorbesuche nachgewiesen werden.

In der HIV-positiven Gruppe entwickelten 6 (3%) Frauen im Verlauf ein Zervixkarzinom. Bei einer 39-jährigen Teilnehmerin fanden sich persistierende Infektionen von HPV **45** und **52**, jedoch auch eine nicht-persistierende Infektion mit HPV **16** und **39**, wobei das Karzinom nach 36 Monaten nach einer HSIL sowie einer LSIL in den zwei vorangegangenen Besuchen detektiert wurde. Eine 35-Jährige wies ebenso eine nicht-persistierende Infektion mit HPV **16** sowie persistierende Infektionen von HPV **31** und **35** auf, dabei wurde das Karzinom nach 36 Monaten nach einem unauffälligen Befund beim initialen Screening festgestellt. Die dritte Teilnehmerin (40 Jahre) zeigte eine persistierende Infektion mit HPV **58** sowie nicht-persistierende Infektionen von HPV **51** und **35**. Das Karzinom wurde bei dieser Teilnehmerin nach 72 Monaten nach sowohl unauffälligen Befunden, als auch LSIL in den Vorbesuchen, entdeckt. Bei einer 42-jährigen Teilnehmerin entwickelte sich das Zervixkarzinom nach 12 Monaten in Folge einer LSIL im Vorbesuch bei persistierender Infektion mit HPV **31**. Die fünfte Teilnehmerin (37 Jahre) präsentierte nicht-persistierende Infektionen von HPV **31** und **51** sowie eine persistierende Infektion mit HPV **16** und nach 24 Monaten nach einer HSIL und einem unauffälligen Befund ein Zervixkarzinom. Diese Teilnehmerin wurde im weiteren Verlauf hysterektomiert. Bei der letzten Teilnehmerin (44 Jahre alt) wurde ein Zervixkarzinom nach 12 Monaten nach unauffälligem Befund am Screening bei simultan erstmalig festgestellter Infektion mit HPV **16**, **18**, **35** und **52** detektiert. Somit wiesen alle HIV-positiven Teilnehmerinnen, bis auf eine, die im Verlauf der Studie ein

Zervixkarzinom entwickelten, eine oder mehrere persistierende HR-HPV-Infektionen auf.

4.4.1 HPV-Infektionen und Untersuchungsbefunde

Vollständige Informationen über Verläufe von klinischen Untersuchungsbefunden und assoziierten HPV-Infektionen für Teilnehmerinnen ohne Interventionen konnten für insgesamt 321 Frauen dargestellt werden. In **Tabelle 5** sind Teilnehmerinnen ohne pathologische Befunde Teilnehmerinnen mit pathologischen Befunden in den Besuchen in Bezug auf HPV-Verläufe gegenübergestellt. Im Verhältnis war die Anzahl der HIV-positiven Teilnehmerinnen mit persistierenden HPV-Infektionen für beide Kategorien höher im Vergleich zu HIV-negativen Teilnehmerinnen. Pathologische Untersuchungsbefunde bei HIV-negativen Teilnehmerinnen wurden insgesamt deutlich seltener gesehen als bei HIV-positiven Frauen, welches bei entsprechend geringer Fallzahl eine ungenügende statistische Aussagekraft hinsichtlich der Vergleichbarkeit zur Folge hatte. Bei fast der Hälfte der HIV-positiven Teilnehmerinnen mit pathologischen Befunden war der Befund durch persistierende Infektionen von HPV 16, 18, 35 oder 58 verursacht.

Für die HIV-positiven Teilnehmerinnen waren pathologische Befunde hinsichtlich von HIV-Surrogatmarkern mit einem Trend für neudiagnostizierte HIV-Fälle und einer ausgeprägten Immunsuppression mit CD4-Zellzahlen $< 200/\mu\text{L}$ assoziiert. Eine signifikante Assoziation zeigte sich für Frauen, welche keine ART zum Zeitpunkt der klinischen Diagnose einnahmen. Weitere Details sind in **Tabelle 6** aufgeführt.

Tabelle 5: Persistierende HPV-Infektionen und klinische Befunde der Zervix im Verlauf

	Ohne pathologische Befunde n = 233 (73%)			LSIL, HSIL oder Malignom n = 88 (27%)		
	HIV-neg. n = 135 (58%)	HIV-pos. n = 98 (42%)	p-Wert ²	HIV-neg. n = 16 (18%)	HIV-pos. n = 72 (82%)	p-Wert ²
- ohne HR-HPV Infektion	73 (54%)	22 (22%)	<0,001	4 (25%)	2 (3%)	0,009
- mit persistierenden HR-HPV Infektionen	10 (7%)	21 (21%)	0,002	9 (56%)	52 (72%)	0,210
- persistierender HPV 16	3 (2%)	7 (7%)	0,067	2 (13%)	19 (26%)	0,238
- persistierende HPV 16 & 18 ¹	5 (4%)	10 (10%)	0,046	3 (19%)	24 (33%)	0,253
- persistierende HPV 16, 18, 45 ¹	6 (4%)	12 (12%)	0,028	5 (31%)	28 (39%)	0,568
- persistierende HPV 16, 18, 35, 58 ¹	6 (4%)	12 (12%)	0,028	5 (31%)	34 (47%)	0,245

Prozente beziehen sich auf die jeweiligen Gesamtheiten.

¹ Persistierende Infektionen konnten einzeln, gleichzeitig oder zeitlich versetzt auftreten. Angabe in der betreffenden Gruppe setzte die Prävalenz von mindestens einer persistierenden HR-HPV-Infektion der aufgeführten HR-HPV voraus.

² P-Wert im Vergleich von HIV-negativen zu HIV-positiven Teilnehmerinnen und jeweilige HPV-Infektionen (oder keine HPV-Infektion, erste Reihe) und dem Gegensatz der jeweiligen untersuchten Konstellation.

Tabelle 6: HIV-spezifische Informationen und klinische Befunde der Zervix im Verlauf

	Ohne pathologische Befunde n = 98 (57%)	LSIL, HSIL oder Malignom n = 72 (42%)	p-Wert
HIV-Diagnose, n (%)			
- am Screening	19 (19%)	20 (28%)	0,199
- länger als 1 Jahr her	79 (81%)	52 (72%)	
ART*, n (%)			
- ohne ART	7 (8%)	14 (19%)	0,024
- aktuelle ART	85 (92%)	58 (81%)	
CD4-Zellzahl**, n (%)			
< 200 Zellen/ μ l	15 (15%)	19 (28%)	0,051
$\geq$ 200 Zellen/ μ l	82 (84%)	49 (72%)	

*Angabe fehlend für 6 Teilnehmerinnen.

** Angabe fehlend für 5 Teilnehmerinnen.

4.5 Interventionen

Von 438 Teilnehmerinnen wurde im Verlauf bei 114 (26 %) eine Intervention vorgenommen (23% HIV-negativ, 28% HIV-positiv, $p = 0,226$). Diese beinhaltete für 18 (4%) Frauen eine Kryotherapie im Anschluss an die Screeninguntersuchung. Alle weiteren Frauen wurden an die gynäkologische Meta-Klinik des MZRH überwiesen, wobei dort bei 20 (5%) Teilnehmerinnen eine LEEP vorgenommen und bei 35 (8%) eine TAH durchgeführt wurde. Weiterhin wurden 41 (9%) Frauen mit einem diagnostizierten Zervixkarzinom an das ORCI in Dar es Salaam für eine Radio- und/oder Chemotherapie überwiesen. Eine Auflistung der Interventionen nach HIV-Status ist in **Tabelle 7** dargestellt.

Tabelle 7: Interventionen im Verlauf

	Kryotherapie	LEEP	TAH	Radio- /Chemotherapie
Unauffällig				
- HIV-negativ	-	-	1 (1%) ³	-
- HIV-positiv	8 (3%) ¹	1 (0,5%) ²	1 (0,5%) ⁴	-
LSIL				
- HIV-negativ	-	-	-	-
- HIV-positiv	5 (2%)	1 (0,5%)	-	-
HSIL				
- HIV-negativ	2 (1%)	6 (3%)	3 (2%)	-
- HIV-positiv	2 (1%)	11 ⁵ (5%)	8 (3%)	-
Karzinom				
- HIV-negativ	-	-	9 (5%)	23 (12%)
- HIV-positiv	-	1 (0,5%)	12 (5%)	18 (8%)
Unklare Histologie				
- HIV-negativ	-	-	1 (1%)	-
- HIV-positiv	-	-	-	-
Insgesamt				
- HIV-negativ	3 (2%)	6 (3%)	14 (7%)	23 (12%)
- HIV-positiv	15 (6%)	14 (6%)	21 (9%)	18 (8%)

Pathologiebefunde zeigen den im Verlauf der Beobachtungszeit festgestellten pathologischsten Befund. Prozentzahlen sind auf die Gruppengesamtheiten (HIV-negativ, n = 198 bzw. HIV-positiv, n = 240) bezogen.

¹Alle Teilnehmerinnen, bis auf eine, zeigten sich positiv in der VIA oder VILI und erhielten am gleichen Tag eine Kryotherapie. Eine Teilnehmerin zeigte mehrfach unklare Pathologiebefunde.

²Eine Teilnehmerin berichtete über einen extern festgestellten pathologischen Untersuchungsbefund und eine anschließende TAH.

³Eine Teilnehmerin zeigte Condylomata acuminata und erhielt im weiteren Verlauf eine LEEP.

⁴Eine Teilnehmerin erhielt eine TAH, Notizen über den Grund sind im Datensatz nicht aufgeführt.

⁵Eine Teilnehmerin mit einem AIS.

4.6 Risikoanalyse für das Auftreten von pathologischen Befunden der Zervix

4.6.1 Verlaufsanalyse der HIV-positiven Gruppe

Die multivariate Regressionsanalyse der Verlaufsdaten untersuchte die Beziehungen der unabhängigen Variablen HR-HPV-Infektionen, Viruslast und CD4-Zellzahl zu der abhängigen Variablen der pathologischen Befunde. Aufgrund der insgesamt kleinen Fallzahl der HIV-negativen Gruppe von Frauen mit vollständigen Verlaufsdaten, das heißt Pathologie- sowie HPV-Befunde, erfolgte diese Analyse für die HIV-positive Gruppe. Daten für Fälle mit Interventionen wurden im Anschluss einer Intervention ausgeschlossen. Das gesamte Modell, mit allen einbezogenen Variablen, ist zur besseren Übersicht dem finalen Modell in **Tabelle 8A** vorangestellt. In den **Tabellen 8A bis 9B** umfassen die *Abschnitte 1-3* mit ihrem Regressionskoeffizienten in *Abschnitt 1* Teilnehmerinnen mit LSIL, in *Abschnitt 2* Teilnehmerinnen mit einer HSIL und in *Abschnitt 3* Teilnehmerinnen mit einem Karzinom, mit der Vergleichsgruppe der Teilnehmerinnen ohne Läsionen. Im Weiteren wurden bestimmte HPV-Subtypen, Viruslast und CD4-Zellzahl stufenweise, basierend auf der Signifikanz im multivariaten Modell, ausgeschlossen, sodass sich die Ergebnisse des finalen Modells in **Tabelle 8B** ergaben. Während des stufenweisen Ausschlusses der nicht signifikanten Variablen wurde die Vergleichbarkeit der Modelle mit einem Likelihood-Ratio-Test überprüft.

Das finale Modell zeigte für die Prävalenz von HPV 16, 18, 35 und 39 signifikant höhere Odds für die Teilnehmerinnen im Verlauf eine höhergradige Pathologie zu präsentieren.

Tabelle 8A: Komplette multivariate Analyse der HIV-positiven Teilnehmerinnen mit allen longitudinalen Variablen (HR-HPV, CD4-Zellzahl und Viruslast) in Bezug auf pathologische Befunde der Zervix im Verlauf

Kovariablen	Regressionskoeffizient	Standard Error	Angepasste Odds Ratio	95 % KI der OR	p-Wert
Abschnitt 1	2,53	0,51	-	-	-
Abschnitt 2	4,27	0,66	-	-	-
Abschnitt 3	6,03	0,85	-	-	-
HPV 16	2,07	0,55	7,92	2,70-23,23	<0,001
HPV 18	1,45	0,75	4,27	0,98-18,62	0,054
HPV 31	0,04	0,83	1,04	0,21-5,26	0,962
HPV 33	1,45	0,85	4,24	0,81-22,35	0,088
HPV 35	1,58	0,82	4,87	0,98-24,08	0,052
HPV 39	2,78	1,19	16,19	1,57-166,66	0,019
HPV 45	0,4	0,89	1,49	0,26-8,43	0,655
HPV 51	0,68	0,74	1,97	0,46-8,43	0,361
HPV 52	0,93	0,93	2,54	0,41-15,86	0,319
HPV 56	2,81	1,4	16,62	1,08-256,78	0,044
HPV 58	0,27	0,84	1,31	0,25-6,82	0,745
HPV 59	-0,01	0,97	0,99	0,15-6,62	0,992
HPV 66	-2,78	1,1	0,06	0,01-0,54	0,012
CD4 < 200	1,02	0,61	2,78	0,84-9,23	0,095
Viruslast <400 Kopien/ml	0,24	0,67	1,27	0,34-4,70	0,720
>400 Kopien/ml	0,20	0,52	1,22	0,44-3,38	0,697

Tabelle 8B: Finales Modell der multivariaten Analyse der Verlaufsvariablen in Bezug auf pathologische Befunde der Zervix nach stufenweisem Ausschluss nicht-signifikanter Variablen

Kovariable	Regressionskoeffizient	Standard Error	Angepasste Odds Ratio	95 % KI der OR	p-Wert
Abschnitt 1	1,84	0,39	-	-	-
Abschnitt 2	3,57	0,47	-	-	-
Abschnitt 3	5,46	0,63	-	-	-
HPV 16	1,47	0,47	4,35	1,71-11,09	0,002
HPV 18	1,51	0,70	4,53	1,17-17,52	0,029
HPV 35	1,58	0,62	4,86	1,45-16,31	0,010
HPV 39	2,15	1,03	8,56	1,13-64,86	0,038
CD4 < 200	0,8	0,53	2,22	0,79-6,22	0,129

4.6.2 Analyse der persistierenden HR-HPV der HIV-positiven und -negativen Teilnehmerinnen

Eine multivariate Regressionsanalyse aller Teilnehmerinnen in Bezug auf persistierende HR-HPV-Befunde erfolgte mittels geordneter logistischer Modelle. Die Verlaufsdaten wurden manuell bezüglich des Verlaufs einer HR-HPV-Infektion sowie in Hinblick auf den pathologischsten Befund einer Teilnehmerin im Verlauf evaluiert. Dadurch entstanden aus dem zuvor longitudinalen Datensatz wiederum Querschnittsdaten, die mittels *Stata*-Befehl *ologit* analysiert werden konnten. Abschnitte beziehen sich wie oben genannt auf die geordneten Ergebnisse LSIL (*Abschnitt 1*), HSIL (*Abschnitt 2*) und Karzinom (*Abschnitt 3*).

Tabelle 9A stellt das ursprüngliche, gesamte Modell mit allen einbezogenen Variablen dar, **Tabelle 9B** das finale Modell nach stufenweisem Ausschluss der nicht-signifikanten Variablen.

Das finale Modell zeigte für persistierende Infektionen mit den HR-HPV-Subtypen 16, 31, 33 und 52 signifikant höheren Odds für eine Teilnehmerin im Verlauf einen

pathologischen Befund der Zervix zu präsentieren. Dies galt ebenso für den HIV-positiven-Status.

Tabelle 9A: Komplette multivariate Analyse aller Teilnehmerinnen mit allen berücksichtigten Variablen (HR-HPV, HIV-Status) in Bezug auf pathologische Befunde der Zervix im Verlauf

Kovariable	Regressionskoeffizient	Standard Error	Angepasste Odds Ratio	95 % KI der OR	p-Wert
Abschnitt 1	1,89	0,23	-	-	-
Abschnitt 2	2,67	0,26	-	-	-
Abschnitt 3	4,83	0,38	-	-	-
HIV-positiv	1,00	0,28	2,73	1,57-4,74	<0,001
HPV 16	1,16	0,35	3,18	1,59-6,35	0,001
HPV 18	0,71	0,58	2,03	0,65-6,31	0,223
HPV 31	2,11	0,61	8,24	2,49-27,3	0,001
HPV 33	1,85	0,69	6,36	1,66-24,38	0,007
HPV 35	0,74	0,57	2,1	0,69-6,41	0,194
HPV 39	1,11	1,13	3,03	0,33-27,75	0,328
HPV 45	0,78	0,73	1,08	0,26-4,55	0,916
HPV 51	0,77	0,61	2,16	0,65-7,21	0,209
HPV 52	1,38	0,52	3,98	1,44-11,02	0,008
HPV 56	-0,18	0,95	0,84	0,13-5,37	0,851
HPV 58	1,02	0,50	2,77	1,03-7,43	0,043
HPV 59	0,47	0,97	1,6	0,24-10,64	0,626
HPV 66	0,26	0,68	1,29	0,34-4,9	0,705

Tabelle 9B: Finales Modell der multivariaten Analyse persistierender HR-HPV-Infektionen und HIV-Status in Bezug auf den pathologischsten Befund der Zervix im Beobachtungs-zeitraum nach stufenweisem Ausschluss nicht-signifikanter Variablen

Kovariable	Regressionskoeffizient	Standard Error	Angepasste Odds Ratio	95 % KI der OR	p-Wert
Abschnitt 1	1,82	0,23	-	-	-
Abschnitt 2	2,58	0,25	-	-	-
Abschnitt 3	4,72	0,37	-	-	-
HIV-positiv	1,14	0,27	3,14	1,84-5,36	<0,001
HPV 16	1,15	0,34	3,17	1,62-6,18	0,001
HPV 31	2,27	0,59	9,71	3,06-30,86	<0,001
HPV 33	2,22	0,64	9,17	2,62-32,12	0,001
HPV 52	1,4	0,52	4,04	1,47-11,11	0,007

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung und Kontext der Studie

Die *2H Studie* war eine longitudinale Beobachtungsstudie, die ab 2013 über sieben Jahre hinweg, mehr als 2.000 Frauen gynäkologisch screenete und mehr als 800 Teilnehmerinnen jährlich erneut untersuchte. Für die vorliegende Arbeit konnte ein Datensatz einer Verlaufskohorte von 400 Teilnehmerinnen ausgewertet werden. Die Initiierung der Studie fand gleichzeitig mit der ersten Implementierung des nationalen Zervixkarzinom Programms statt. Der Rahmen des Screenings ermöglichte zudem eine systematische HIV-Testung. Etwas mehr als die Hälfte der Kohorte war HIV-positiv und knapp ein Viertel der HIV-positiven Teilnehmerinnen konnte zum ersten Mal über ihren HIV-Status aufgeklärt und gleichzeitig einer Versorgungsstruktur zugeführt werden.

Die Auswertung der Verlaufsdaten ergab eine höhere Prävalenz an HR-HPV-Infektionen, HPV-Ko-Infektionen sowie persistierenden Infektionen in HIV-positiven Frauen. Auch zeigte diese Gruppe mehr pathologische Befunde der Zervix als die HIV-negative Gruppe.

Über die Dauer der Studie trat bei neun Frauen, davon sechs HIV-positiv und drei HIV-negativ, ein Karzinom auf. Über den Zeitraum der Beobachtung hinweg verstarben 18 Teilnehmerinnen, fast alle davon an den Folgen eines Zervixkarzinoms.

5.2 Diskussion und Interpretation der Ergebnisse

Die Daten der *2H Studie* sind Beobachtungsdaten einer heterogenen Gruppe. Aufgrund der Einschlusskriterien sind die Verlaufsdaten zwar keine stichprobenartige Darstellung der Bevölkerung, bleiben jedoch für die respektive Gruppe repräsentativ.

5.2.1 HPV-Prävalenzen im Gruppenvergleich

Im Gesamtzeitraum der Studie wurde bei ungefähr drei Viertel der Verlaufskohorte eine HPV-Infektion detektiert. Auffallend und übereinstimmend mit anderen Studienergebnissen ist die große Zahl der HPV-Infektionen in der Gruppe der HIV-positiven Frauen [58, 68]. Circa dreimal so viele HIV-positive Frauen wie HIV-negative Frauen präsentierten mindestens eine HPV-Infektion. Nur ein Viertel der

Teilnehmerinnen ohne HPV-Infektion waren HIV-positiv. HIV-positive Frauen zeigten auch mehr HPV-Ko-Infektionen gleichzeitig.

HPV 16 war in der vorliegenden Untersuchung der am häufigsten prävalente HPV-Subtyp. Die häufigsten HR-HPV-Subtypen in der HIV-positiven Gruppe waren HPV 16, 18, 35, 45, 51, 58 und 66. In der HIV-negativen Gruppe wurden am häufigsten HPV 16 und 18 detektiert. Ein ähnliches Studiendesign von Blitz et al. mit einer Kohorte aus Kanada zeigte vergleichbare Verteilungen in WLHIV die HR-HPV-Infektionen betreffend: HPV 16 war zwar stark vertreten, andere HR-HPV-Subtypen waren jedoch im Vergleich mit den HIV-negativen Teilnehmerinnen der Studie auffallend häufiger [69].

Mcharo et al. analysierten in der Querschnitterhebung der *2H Studie* eine etwas anders zusammengesetzte Kohorte mit einem Augenmerk auf die HPV-Subtypen, die die jeweiligen Läsionen verursachten [67]. Sie stellten fest, dass HPV 16, 18 oder 45 zumeist bei höhergradigen Läsionen präsent waren, während Frauen mit LSIL sowie Frauen ohne Läsionen häufig zusätzlich positiv getestet wurden auf HPV 51, 58, 35, 33, 66 und 68. Diese Ergebnisse stimmen weitestgehend mit denen der Verlaufsdaten überein. Zum einen zeigten sich unberücksichtigt der Histopathologie über den Verlauf hinweg vor allem HPV 16, 18, 35 und 58 prävalent. HPV 45 hingegen war weniger vertreten. Bemerkenswert in diesem Kontext ist, dass die häufigste HPV-Ko-Infektion in HIV-positiven Frauen in den Verlaufsdaten HPV 16 mit 35 war, da Mcharo et al. bereits diskutierten ob HPV 35 von einem präkanzerösen Milieu profitieren könnte und daher so häufig mit anderen HR-HPV-Subtypen gefunden wurde. Viele der aus der Querschnitterhebung hervorgehenden Häufigkeiten der HPV waren in den Verlaufsdaten außerdem persistierend.

5.2.2 HPV-Inzidenzen und -Persistenzen im Gruppenvergleich

Anders als die Querschnitterhebungen vermuten lassen, war die häufigste Neuinfektion im Verlauf die mit HPV 58, allerdings dicht gefolgt von HPV 16. Dass regionale Unterschiede in den Prävalenzen einiger HPV-Subtypen herrschen, ist bereits bekannt. Auch auf dem afrikanischen Kontinent lassen sich verschiedene Häufigkeiten finden, teilweise sogar die unterschiedlichen Regionen eines Landes betreffend [49, 70].

Generell waren Infektionen eher nicht-persistierend, in der HIV-positiven Gruppe aber häufiger als in der HIV-negativen. Namentlich für die Infektionen mit HPV 18, 31, 45

und 52 zeigten sich mehr persistierende als nicht-persistierende Infektionen. Die anderen HR-HPV hatten mehr nicht-persistierende Verläufe. Signifikante Unterschiede in den Raten der nicht-persistierenden und persistierenden Infektionen im Gruppenunterschied von HIV-negativen und HIV-positiven Teilnehmerinnen lagen jedoch nur für die HR-HPV 16, 33 und 51 vor. Allerdings waren die persistierenden und die meisten der nicht-persistierenden Infektionen in der HIV-negativen Gruppe niedrig prävalent, sodass dies zu einer geringeren statistischen Aussagekraft führen konnte.

Der Unterschied im Verhältnis von nicht-persistierenden Infektionen zwischen HIV-negativen und HIV-positiven Teilnehmerinnen konnte ähnlich wie in einer Verlaufsstudie aus dem Jahr 2007 im Senegal festgestellt werden. In der genannten Studie wurden maßgeblich Frauen mit HR-HPV-Infektionen zum Einschlusszeitpunkt beobachtet und aufgrund des Zeitpunktes hatte keine HIV-positive Probandin Zugang zu ART, im Unterschied zu unserem Design [71].

Persistierende HR-HPV-Infektionen betrafen zu 42% HIV-positive Frauen und zu 13% HIV-negative Frauen. Die zuvor bereits genannte Studie von Blitz et al. [69] führte ebenso hohe Zahlen für wiederkehrende Positivität für einen gefundenen HR-HPV in WLHIV an, hatte allerdings im Design kürzere Beobachtungszeiten als unsere Studie, nämlich durchschnittlich zwei Jahre.

Insgesamt zeigten sich HPV-Infektionen in ihrer Prävalenz und in ihrem Verlauf sehr variabel. Es ließen sich keine Muster einer bestimmten Ko-Infektion oder ähnliche Verläufe zweier HPV-Subtypen klar erkennen. Persistierende und nicht-persistierende Infektionen konnten gleichzeitig und zeitlich versetzt auftreten und dies war bei einer großen Zahl der Teilnehmerinnen der Fall.

5.2.3 Pathologien der Zervix bei Einschluss und im Verlauf

Es herrschte eine größere Variabilität in den klinischen Befunden der HIV-positiven Gruppe. Mehr HIV-positive als HIV-negative Teilnehmerinnen zeigten bereits zu Studienbeginn eine LSIL oder HSIL. Ein maligner Befund lag zu diesem Zeitpunkt bereits bei 17% der Frauen vor, hier in beiden Gruppen jedoch in ähnlicher Häufigkeit. Verlaufsdaten von Frauen mit einem Karzinom zur Erstvorstellung sind im Detail von Glasmeyer et al. [72] veröffentlicht.

Die wenigen Läsionen der HIV-negativen Gruppe zeigten sich in den meisten Fällen regredient. Auch in der HIV-positiven Gruppe ließen sich regrediente Befunde in der

Hälfte der Fälle beobachten. Jeweils bei einem Viertel der Gruppe sistierte und progredierte der Befund. Die meisten Frauen, die im Verlauf einen nicht vorbekannten prämaligen oder malignen Befund (HSIL oder Karzinom) präsentierten, waren somit HIV-positiv.

Auch im Verlauf blieben die Unterschiede bestehen, deutlich mehr HIV-positive Teilnehmerinnen hatten Fluktuationen der bestehenden Befunde der Zervix. Diese Beobachtungen ähneln einer Studie aus Nigeria, in der WLHIV höhere Prävalenzen für Läsionen der Zervix zeigten und zwei Frauen, die ein ICC präsentierten, beide HIV-positiv waren [73]. In unserer Studie entwickelten zweimal so viele HIV-positive wie HIV-negative Teilnehmerinnen ein Zervixkarzinom.

5.2.4 Assoziationen von HPV-Persistenz und Klinik

Fast 50% der HIV-positiven Teilnehmerinnen mit pathologischen Befunden wurden persistierend positiv getestet auf HPV 16, 18, 35 oder 58. Durch die kleinen Fallzahlen der HIV-negativen Gruppe ließen statistische Vergleiche der beiden Gruppen Tendenzen erahnen, blieben aber vor allem die Teilnehmerinnen mit Läsionen betreffend nicht signifikant.

Wie oben bereits angeklungen, fand Mcharo et al. in der Querschnitterhebung der *2H Studie* heraus, dass HSIL und CC zumeist durch einen HPV-Subtyp (anstatt mehrerer) verschuldet wurde und diese meist HPV 16, 18 oder 45 waren [67]. Im weiteren Verlauf der Studie entwickelte sich bei neun Frauen ein Zervixkarzinom. Von diesen neun zeigten sich sechs Frauen (fünf HIV-positiv, eine HIV-negativ) persistierend positiv am Datum der Diagnose oder in den Besuchen davor auf HPV 16, 31, 35, 45, 52 und 58. Von den übrigen drei Frauen (eine HIV-positiv, zwei HIV-negativ) hatten zwei einmalig detektierte Infektionen von HPV 16, 18, 35 und 52 und bei einer HIV-negativen Frau ließ sich überhaupt keine HPV-Infektion nachweisen. Auch Frauen mit LSIL oder HSIL waren häufig persistierend positiv auf mehrere HPV-Subtypen. Dies erschwerte es, die genaue Kausalität an einem HPV-Subtypen für Läsionen festzumachen. Clifford et al. berichten in ihrer Metaanalyse, dass WLHIV mit ICC im Vergleich weniger häufig positiv auf HPV 16, dafür aber vermehrt auf andere HR-HPV-Subtypen getestet werden [63]. Sie merken ebenso an, dass sich dadurch die genaue Attribuierung von ICC zu einem einzigen HPV-Subtyp in dieser Gruppe schwierig gestaltet.

In Bezug auf die Querschnitterhebungen der *2H Studie* lassen sich durch die Unterschiede zu den Verlaufsdaten vermuten, dass das karzinogene Risiko der HPV-Subtypen sich insofern unterscheidet, als dass sich die Entwicklung eines Karzinoms kürzer darstellen könnte und sodann beim Erstbesuch bereits zugegen war, falls diese Frauen bisher kein Screening durchlaufen konnten. Die große Zahl an fortgeschrittenen Karzinomen (84% $\geq$ FIGO IIB) zum Zeitpunkt der Erstkonsultation beschrieben von Glasmeyer et al. wäre ein weiterer Hinweis für diese Vermutung [72]. Im Weiteren bedeutet dies, dass sich HPV mit weniger karzinogenem Potential, z.B. HPV 58, über längere Zeiträume prävalent zeigen könnten, aber subklinisch in der Präsentation verblieben. Unsere Ergebnisse zeigen sich im Einklang mit einer weiteren Metaanalyse von Clifford et al. bezüglich des karzinogenen Risikos einiger HR-HPV [27].

Im weiteren Vergleich zeigten sich in einer Querschnitt-Studie aus Korea von Park et al. HPV 16, 18, 31, 33, 58 assoziiert mit HSIL+ [74]. In genannter Studie gibt es keine Angaben darüber, ob Teilnehmerinnen der Studie HIV-positiv waren. Im Vergleich fanden sich in unseren longitudinalen Daten signifikante Assoziationen von HPV 16, 18, 35 und 39 mit auffälligen Befunden der Zervix für die Gruppe der HIV-positiven Frauen und von persistierenden Infektionen mit HPV 16, 31, 33 und 52 für alle Teilnehmerinnen.

Unsere Ergebnisse sprechen für die Kanzerogenität der bereits bekannten HR-HPV und bestätigen Ergebnisse bisheriger ähnlich angelegter Studien. HR-HPV-Infektionszahlen und klinisch detektierbare Läsionen waren häufiger als in einer Studie mit ähnlicher Beobachtungszeit in Ghana und einer Studie in Spanien, wobei in Spanien die Verlaufsbeobachtung mit einem Zeitintervall von bis zu 17 Jahren später stattfand [49, 59]. Läsionen gingen jedoch nicht zwangsläufig mit der Detektion von persistierenden Infektionen von HPV einher, wie zuvor von Winer et al. festgestellt [48]. Winer et al. merkten außerdem an, dass eine LSIL eine häufig gesehene klinische Manifestation einer HPV-Infektion im folgenden ersten Jahr war, die meisten dieser Läsionen sich im Anschluss regredierend zeigten und somit vermutlich keinen eindeutig pathologischen Stellenwert besäßen. In unserer Studie blieben viele HPV-Infektionen sowohl in der HIV-positiven als auch in der HIV-negativen Gruppe scheinbar ohne weitere klinische Folgen, zumindest über den Zeitraum unserer Studie hinweg.

5.2.5 Risikofaktoren für HPV-Persistenz und Klinik

Für alle Teilnehmerinnen galt, dass ein signifikant höheres Risiko für einen pathologischen Befund der Zervix im Verlauf mit einer HIV-Infektion sowie persistierenden HPV-Infektionen der Subtypen 16, 31, 33 oder 52 assoziiert war. Für die HIV-positiven Teilnehmerinnen bestand ein signifikant höheres Risiko am folgenden Termin mit einer höhergradigen Läsion der Zervix zurückzukehren, wenn sie sich zuvor mit einer HPV-Infektion der Subtypen 16, 18, 35 oder 39 präsentierten. Es sei angemerkt, dass sich in den Analysen ein breiteres 95%-Konfidenzintervall für die Subtypen 39 sowie 31 und 33 ergab, welches durch die niedrige Prävalenz von < 3% persistierender Infektionen erklärbar wäre.

Unsere Erkenntnisse bezüglich HIV-Erstdiagnose und ART sind vergleichbar mit Kellys Erkenntnissen in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2017: Mehr WLHIV mit pathologischen Befunden waren erst kürzlich im Rahmen der Studie HIV-positiv getestet worden [68]. Es lässt vermuten, dass diese Frauen bei unbekannt beständiger Infektion keine ART einnahmen, was die HPV-Infektion und damit die Entwicklung eines Befunds erleichtern konnte. Dementsprechend waren Teilnehmerinnen, die auch im Verlauf keine ART einnahmen, signifikant mehr vertreten in der Gruppe mit pathologischen Befunden.

5.2.6 Interventionsmöglichkeiten und Verläufe klinischer Befunde

Die Gruppe der HIV-negativen Frauen mit auffälligen Untersuchungsbefunden wurde zur Hälfte mit einer Intervention behandelt. Hingegen erhielt nur knapp ein Drittel der HIV-positiven Frauen mit auffälligen Untersuchungsbefunden eine Intervention. Behandelt wurde mit Kryotherapie, LEEP oder TAH, einige Teilnehmerinnen wurden für eine Chemo- oder Radiotherapie überwiesen. Die Umstände und Möglichkeiten der Behandlungsmodalitäten sollten hier besondere Beachtung finden. Während eine Kryotherapie in gleicher Sitzung mit dem Screening erfolgen konnte, wurde für LEEP oder TAH an ein anderes Krankenhaus in Mbeya überwiesen. Bei Chemo- oder Radiotherapie erwies sich das Verfahren als komplizierter: Hierfür mussten die meist schwer erkrankten Frauen eine weite und strapaziöse Reise nach Dar es Salaam auf sich nehmen, da die Therapien nur dort am ORCI angeboten werden. Zwar gab es Möglichkeiten der finanziellen Unterstützung bei zum Beispiel einer Überweisung zur Chemotherapie. Aber eine Therapie am ORCI konnte nur begonnen werden, wenn der Patientin eine Begleitperson während der Anreise und des Aufenthalts in Dar es Salaam zur Seite stand. Die möglichen Konsequenzen eines Screenings stellen sich also im

Vergleich zu anderen Teilen der Welt ganz anders dar. Bei Überweisung an das ORCI wurde die Teilnehmerin mit Informationen über eine Anlaufstelle für die Bereitstellung einer Begleitperson und finanzielle Unterstützung bedacht.

LSIL und HSIL entstanden und bildeten sich aber auch spontan zurück, teilweise unabhängig von einem HPV-Status oder einer Intervention, ähnlich zu den Funden von Lofgren et al. [62]. Es zeigte sich kein Hinweis für einen schlechteren Verlauf aufgrund einer hohen Anzahl an HPV-Ko-Infektionen, wie auch in der Querschnitterhebung angedeutet [67]. Bei generell hoher Anzahl von HPV-Infektionen in Sequenzen, simultan oder persistierend kam es in zwei Prozent zum Fortschreiten bis zur Diagnose eines Malignoms. In sechs von neun Fällen ereignete sich diese Entwicklung trotz Untersuchung im Vorjahr, ähnlich haben dieses Phänomen der kurzen Latenz Elfegren et al. beschrieben, da sie feststellten, dass engmaschigere Kontrollen nicht dazu führten, CIN2+ zu verhindern und im Gegensatz die Gefahr bargen, dass Frauen bei zu häufigen Kontrollen nicht mehr erschienen [56].

5.2.6.1 Beeinflussung der Interventionen auf die Studienergebnisse

Eine Intervention bedeutete für die Analyse der Studienergebnisse, dass sie nur mit Kenntlichmachung dieser mit einbezogen werden konnten, da sie sonst den natürlichen Verlauf der HPV-Infektion verfälschten und somit falsche Rückschlüsse produziert hätten. Natürlich ist es positiv zu bewerten, dass vielen Frauen mit auffälligen Befunden im Rahmen des Screenings eine Intervention zugänglich gemacht werden konnte. Bei der kritischen Bewertung der HPV-Verlaufsdaten und auch der Funde bezüglich pathologischer Klinik sollte dies aber Beachtung finden.

5.2.7 Auswirkungen auf Präventions- und Screeningprogramme

Die *2H Studie* trägt einen Teil zur weiteren Kartographierung unterschiedlicher HPV-Profile in den verschiedenen Regionen in SSA bei. Die Relevanz dessen wird deutlich, wenn sowohl die im Vergleich zu anderen Regionen Tansanias vorherrschenden Zahlen von HIV berücksichtigt werden (9,3% in der Mbeya Region) als auch die allgemein hohe Prävalenz des Zervixkarzinoms in Tansania (Tansania steht weltweit an vierter Stelle bezüglich der Inzidenz des Zervixkarzinoms) [22, 42]. Es spielt somit eine bedeutende Rolle für tansanische Frauen, die genauen HPV-Prävalenzen zu erfassen, um Prävention und Intervention auf die Bedürfnisse dieser Bevölkerungsgruppe abzustimmen.

Besonders erwähnt werden sollten auch die Umstände der Planung und Durchführung dieser Studie, da diese im Gesamtkontext von Bedeutung sind. Da Frauen fernab der Stadt Mbeya ebenso erreicht und für eine hohe Adhärenz zum Studienprotokoll das Angebot so niedrigschwellig wie möglich organisiert werden sollte, war die Anpassung der Erhebung an die Lebensrealität tansanischer Frauen wichtig. Nicht allen war es möglich, die teilweise weite Reise nach Mbeya mehrfach für Verlaufsbesuche auf sich zu nehmen, sei es aus finanziellen Gründen (die entgeltliche Entschädigung deckte bei weiter Anreise meist nur einen Teil der Fahrtkosten oder des zeitlichen Aufwands mit gleichzeitigem Arbeitsausfall) oder aufgrund der sozialen Lebensumstände (erfahrenes Stigma oder Diskriminierung aufgrund von Erkrankung) [38, 75]. Die *2H Studie* versuchte diesen möglichen Erschwernissen mit einer mobilen Klinik sowie dem Tracing von Teilnehmerinnen, die nicht zum verabredeten Verlaufsbesuch erschienen waren, entgegenzuwirken.

Im Vergleich mit anderen Studien sollten die doch oft unterschiedlichen Fragestellungen berücksichtigt werden. Zwar sind die Ergebnisse der *2H Studie* durchaus vergleichbar mit anderen Erhebungen die HPV-Prävalenzen in tansanischen Regionen betreffend. Es können sich aber vor allem Studiendesign (Querschnitt vs. longitudinal) oder Stratifizierung bezüglich pathologischer Befunde substantiell unterscheiden [76-78]. Außerdem zeigen unsere Ergebnisse ähnlich zu einem Review über 20 Jahre in SSA, dass Resultate zum Thema HPV ohne Stratifizierung nach HIV-Status nicht repräsentativ sind für HIV-positive Frauen [9]. Dies betrifft anschließende Rückschlüsse über Screeningintervalle, mögliche Impfungen und generell notwendige ärztliche Konsultationen. HIV-positive Frauen mit pathologischem Befund könnten von engmaschigen Screenings profitieren, würde sich eine höhere Anzahl an persistierenden Befunden herausstellen. Hingegen erscheint ein längeres Intervall für HIV-negative Frauen ohne HPV-Infektion und ohne Läsion der Zervix durchaus sinnvoll; dies unterstreicht die Empfehlungen der WHO [37].

Unsere Untersuchungen zeigen die Notwendigkeit, das gynäkologische Screening im Fokus zu behalten und auszubauen, um den betroffenen Frauen über die nächsten Dekaden die bestmögliche Gesundheitsversorgung zu gewährleisten, bis die präventiven Impfungen in ihrer Gänze greifen können. Aber auch hier wird die Impfung nur eine Teillösung des Problems sein: Für unseren Beobachtungszeitraum würde dies im Falle des nonavalenten Impfstoffes fünf der acht häufigsten HPV-Subtypen abdecken. Mujuni

et al. erwogen 2016, quadrivalenten Impfstoff mit nonavalentem generell in SSA in der Verwendung zu ersetzen, da hier die HIV-Endemie höhere Prävalenzen nicht abgedeckter HR-HPV herbeiführt [11]. Auch in unserer Studiengruppe wäre dies somit eine sinnvolle Erweiterung gewesen.

5.2.8 Einfluss der Studie auf Kapazitätsbildung im Sinne von diagnostischen Möglichkeiten, Infrastruktur und Ausbildung

Die Durchführung der *2H Studie* ermöglichte das Ausbauen und Etablieren lokaler Strukturen. Die räumliche Nähe zum CTC im MZRH machte eine enge Zusammenarbeit möglich und war vor allem für die ganzheitliche Versorgung der HIV-positiven Teilnehmerinnen von Bedeutung. Ebenso von Vorteil zeigten sich die kurzen Wege zum MMRC, wo die meisten Analysen der Proben stattfinden konnten. Die Ausbildung von Studienpersonal und die generelle Öffentlichkeitsarbeit trugen zum besseren Bewusstsein der Bevölkerung zum Thema Zervixkarzinom Screening bei, was bereits in vorherigen Studien in Tansania ein Fokus von Untersuchungen war [32, 35]. Beide stellen wichtige Faktoren für die nachhaltige Prävention dar.

5.3 Limitationen und Stärken der Studie

Die *2H Studie* wurde mit einem langen Beobachtungszeitraum angelegt und generierte so Informationen, wie bisher in wenigen anderen Studien. Verlaufsdaten zu einer Querschnitterhebung zu sammeln, birgt immer die Gefahr der Datenlücken. Unser Ziel war es, möglichst vollständige HPV-Profile über Jahre erstellen zu können, um Folgerungen über das Persistieren und Nicht-Persistieren von Infektionen ziehen zu können. Dennoch konnten leider nicht immer vollständige Datenreihen gesammelt werden. Dies führte zu langen Latenzen und unbekannten Zeiträumen, die mögliche Rückschlüsse erschwerten. Auch konnte durch diese Weise der Beobachtung auf die herbeiführenden Gründe einer klinischen Präsentation nicht sicher geschlossen werden. Bei auftretenden Pathologien konnten durch fehlende Daten Kausalitäten teilweise erahnt, aber nicht zwangsläufig belegt werden.

Auch die Einordnung der persistierenden und nicht-persistierenden Infektionen müssen im Vergleich zur medizinischen Realität kritisch betrachtet werden. Bei limitierten Daten und dem Versuch der Analyse mussten zwangsläufig Bezeichnungen für einige Sonderfälle gefunden werden, die dem tatsächlichen Verlauf der Infektion

möglicherweise nicht entsprachen. Das heißt, Abfolgen des HPV-Infektionsstatus die nicht eindeutig einer Persistenz oder einer Ausheilung zuzuordnen waren, mussten dennoch eingeordnet werden. Es wurde versucht, die Definition annähernd einer vorherigen Studie mit ähnlichem Design zu halten [79]. In dieser Studie hatten El-Zein et al. die Ausheilung einer Infektion als einen negativen Abstrich nach einer beliebigen Anzahl vorheriger positiver Abstriche gewertet.

Einen nicht unwesentlichen Anteil machten Besuche mit Infektionen aus, auf die keine anschließenden Besuche folgten und bei denen somit keine Informationen über ihren Verlauf verfügbar waren. Diese konnten in der abschließenden Analyse nicht berücksichtigt werden. Auch die Methoden der Probenentnahme, die Datenerhebungen und Dateneintragen bargen Möglichkeiten des Datenverlusts. Die Probenentnahmen und zytologischen Analysen konnten möglicherweise einen in einer Läsion präsenten HPV nicht ausreichend unterscheiden. Das heißt, zytologisch konnten sich verschiedene HPV-Subtypen zeigen, ohne den auslösenden HPV-Subtyp letztlich klar in einer Probe abzugrenzen.

Eine naturgemäße Limitation ergab sich aus der Notwendigkeit der Behandlung bei bestehender Läsion der Zervix. Dies schloss eine Reihe von Daten aus, sodass der natürliche Verlauf einer HPV-Infektion und seine Auswirkungen auf bestehende Pathologien nur bedingt mit dargestellt werden konnte. Es könnte so ein Bias zugunsten physiologischer Befunde bestehen.

Die kleine Fallzahl von Pathologien in der HIV-negativen Gruppe spiegelte sich in einer niedrigen statistischen Aussagekraft wider. Obwohl sich ein Trend für die HIV-positive Gruppe erkennen ließ, beispielsweise bei den hohen Prävalenzen der persistierenden HPV-Infektionen und der klinischen Befunde, blieben diese im Vergleich zur HIV-negativen Gruppe nicht signifikant durch eine Fallzahl bedingte niedrige statistische Power.

Dennoch hat die *2H Studie* eine Möglichkeit der Versorgung und Analyse in einer Region gegeben, in der dies bisher nicht durchgeführt werden konnte. Bei insgesamt durchaus erfolgreicher Teilnehmerinnenanzahl am Screening konnten vor allem Frauen in die Studie aufgenommen werden, die aufgrund von Komorbiditäten von engmaschigen Kontrollen und eventueller Weiterversorgung besonders profitierten. Für die jeweiligen untersuchten Subgruppen liefern unsere Daten valide und repräsentative Anhaltspunkte für weitere Untersuchungen.

Eine Stärke unserer Studie bildete auch das Spektrum der untersuchten Frauen. Durch gute Anknüpfungspunkte vorheriger durchgeführter Studien des MMRC konnten Frauen in vulnerablen Arbeitsumfeldern (sogenannte „bar workers“) erreicht werden. Auch die Art der Nachverfolgung und das Angebot einer mobilen Klinik erreichte Frauen an abgelegenen Orten. Insgesamt hat die *2H Studie* dazu beigetragen, dass viele Frauen, die sonst vermutlich keine Anlaufstelle gehabt hätten, gescreent und bei Bedarf zur weiteren Behandlung überwiesen wurden.

5.4 Schlussfolgerungen und Ausblick

Es bleibt offen, welche Fälle von Karzinomen in den Verlaufsbeobachtungen tatsächlich verhindert worden wären, wären die betroffenen Frauen geimpft gewesen. Hier sei bemerkt, dass eine der respektiven drei HIV-negativen Frauen mit Karzinomentwicklung im Beobachtungszeitraum einen von einer nonavalenten Impfung abgedeckten HPV-Subtypen (HPV 33) trug. Andererseits testeten fünf der sechs HIV-positiven Frauen mit Karzinomentwicklung positiv auf mindestens einen HR-HPV (HPV 35, 39, 51), der nicht von einer nonavalenten Impfung abgedeckt wäre, allerdings zeigten alle diese Frauen gleichzeitig auch Infektionen, die durch eine Impfung verhindert worden wären (HPV 16, 18, 31, 45, 52, 58). Wie in der Regressionsanalyse veranschaulicht, sollte hier vor allem für HIV-positive Frauen mit Infektionen von HPV 35 oder 39 (also nicht von einer Impfung abgedeckt) eine praktisch ausführbare Strategie gefunden werden, diese Infektionen weiter zu verfolgen, bis sie nicht mehr zu detektieren sind, im Einklang mit den Empfehlungen der WHO („Screen, Triage and Treat Approach“) [37]. Dazu passen die Erkenntnisse von Riibe et al. aus dem Jahr 2021, die schlussfolgerten, dass Frauen mit einem positiven HPV-Test mit weiteren Screenings begleitet werden sollten, bis sie sich negativ für diesen HPV zeigten [80]. Ansätze der Selbsttestung und An- und Eingliederung zur HIV-Versorgung könnten diesen Ansatz umsetzbarer machen [81]. Gleichzeitig würden auch HIV-negative Frauen von diesem Ansatz profitieren können, da durch die unterschiedlichen Prävalenzen der HR-HPV in den verschiedenen Regionen auch Subtypen erfasst werden könnten, die von der nonavalenten Impfung nicht abgedeckt wären. Letztlich kann die flächendeckende Impfung das Screening nicht ersetzen, darf aber bei gleichzeitigen Kampagnen, vor allem in den nächsten Dekaden, nicht vernachlässigt werden.

Für Tansania bedeute dies, die oben genannten verschiedenen Herangehensweisen fortlaufend zu evaluieren: welche Impfung verwandt werden sollte, welche Screeningmodalität und in welchen Abständen. Wie in einem Kommentar von Tsu et al. 2018 vorgeschlagen, wäre der Ausbau von eigenständiger Forschung und Testung in Tansania und HPV-Testung als Screeningmethode kostenintensiv im Anlauf, auf lange Sicht könnte sich dies aber rentieren und in längeren Intervallen zwischen Konsultationen münden [33]. Dokumente zu Implementierungsstrategien in Tansania werden regelmäßig aktualisiert und Veränderungen umgesetzt, sodass sich auch in der letzten Dekade seit Beginn der *2H Studie* einiges getan hat [22, 82].

Die Ziele der WHO zur Eliminierung des Zervixkarzinoms aus dem Jahr 2020 zu erreichen, erfordert einen umfassenden Ansatz. Dieser stellt sich facettenreich dar, wie zum Beispiel in Aufklärungskampagnen der Bevölkerung, im systematischen Ausbau von Ressourcen mit Verbesserung der medizinischen Infrastruktur oder im konsequenten Durchimpfen und der Entwicklung der nachhaltigsten Screeningstrategien.

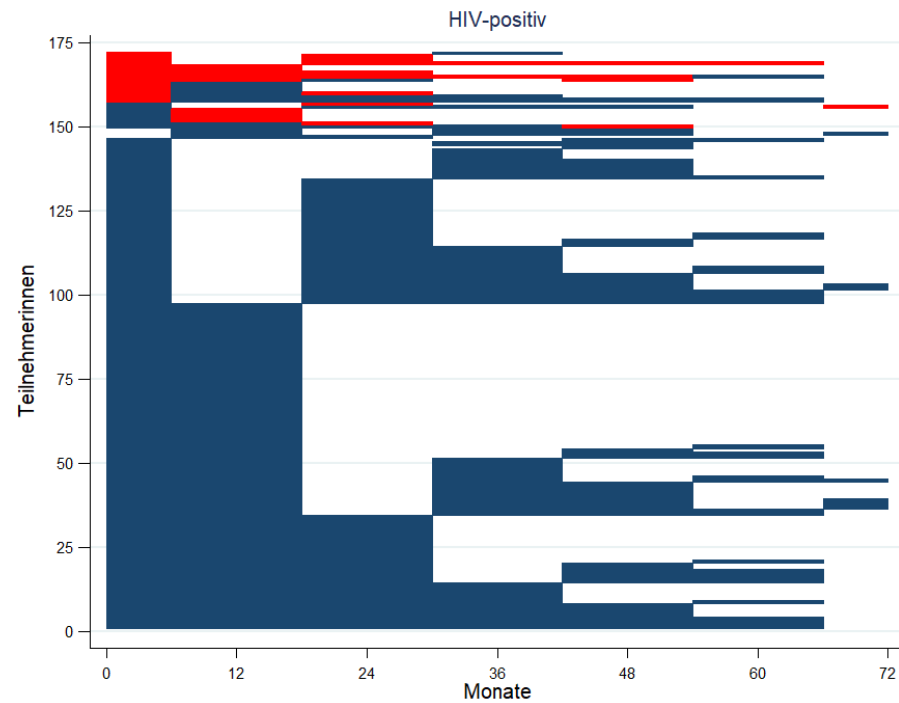
Die Verlaufsuntersuchungen der *2H Studie* haben weitere Erkenntnisse erbracht, die die Querschnittuntersuchung im Kontext besser verstehen lassen. Prospektive Untersuchungen sollten darauf angelegt werden, Frauen mit HPV-Infektionen zu begleiten, um etwaige Kofaktoren herauszuarbeiten, die zu einer Persistenz und eventuell zu einem malignen Befund der Zervix führen.

Die hervorragende Prävention mittels Impfung und deren systematische Durchführung ist ein unwiederbringlicher Gewinn. Auf lange Sicht wird dies maßgeblich die Prävalenzen beeinflussen. Auf kurze Sicht ist es jedoch ebenso von essentiellstem Wert, die HPV-Profile einer bestimmten Region zu erfassen, um adäquat darauf reagieren zu können. Dabei sollte nicht vergessen werden, dass eine HIV-positive Bevölkerungsgruppe meist von Infektionen anderer HPV-Subtypen betroffen ist. Mit repräsentativen Erhebungen der endemisch prävalenten HPV-Subtypen kann ein passendes HPV-Vakzin eruiert werden. Zwar haben sich über Jahre der HPV-Forschung Risikofaktoren und Korrelationen herausgestellt, dennoch sollten Fragestellungen weiterer Forschungen spezifische Suszeptibilitätsfaktoren betreffen. Beobachtungsstudien über einen langen Zeitraum wären weiterhin notwendig, um herausstellen zu können, warum einige HPV-Subtypen in manchen Individuen persistent bleiben und so in manchen Fällen eine CIN auslösen und in einigen anderen nicht.

Letztendlich wären weitere Untersuchungen und permanente Screeningangebote für betroffene Frauen von großem Mehrwert. Die *2H Studie* half bei der Etablierung des Screeningprogramms nach den nationalen Richtlinien. Im Hinblick auf die steigenden Fallzahlen, Überweisungen und Behandlungen ist die nachhaltige Etablierung eines feststehenden Programms in dieser sowie vielen anderen Regionen mit bisher keinem Screeningangebot von essentieller Bedeutung. Deutlich wurde, dass das Screening in seiner Funktion in keinem Fall vernachlässigt werden darf.

Bis die Erforschung der Interaktionen von HPV-Infektionen in ihren Einzelheiten gänzlich bekannt sind, somit HPV-Infektionen verhinderbar werden und Impfkampagnen ihre Erfolge zeigen, werden Jahrzehnte vergehen. Um dieser Entwicklung entgegenzuwirken sind weitere, spezifische Forschungsstudien und politische Lösungsansätze erforderlich.

6. Anhang



■ HPV 18-negativ ■ HPV 18-positiv

Abbildung 6A: Verlauf von HPV 18, HIV-positiv

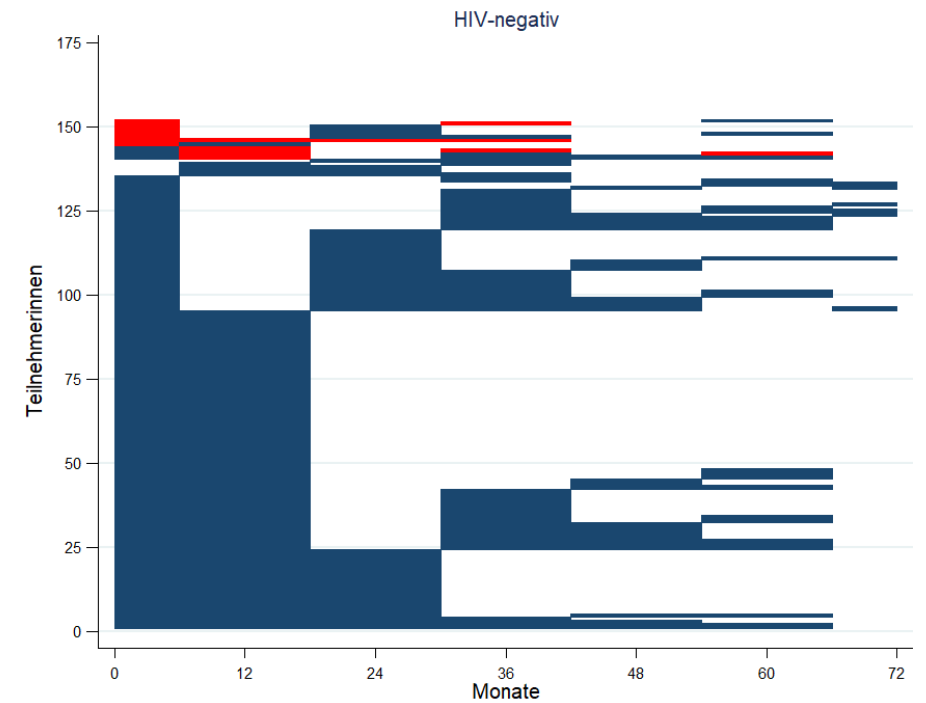
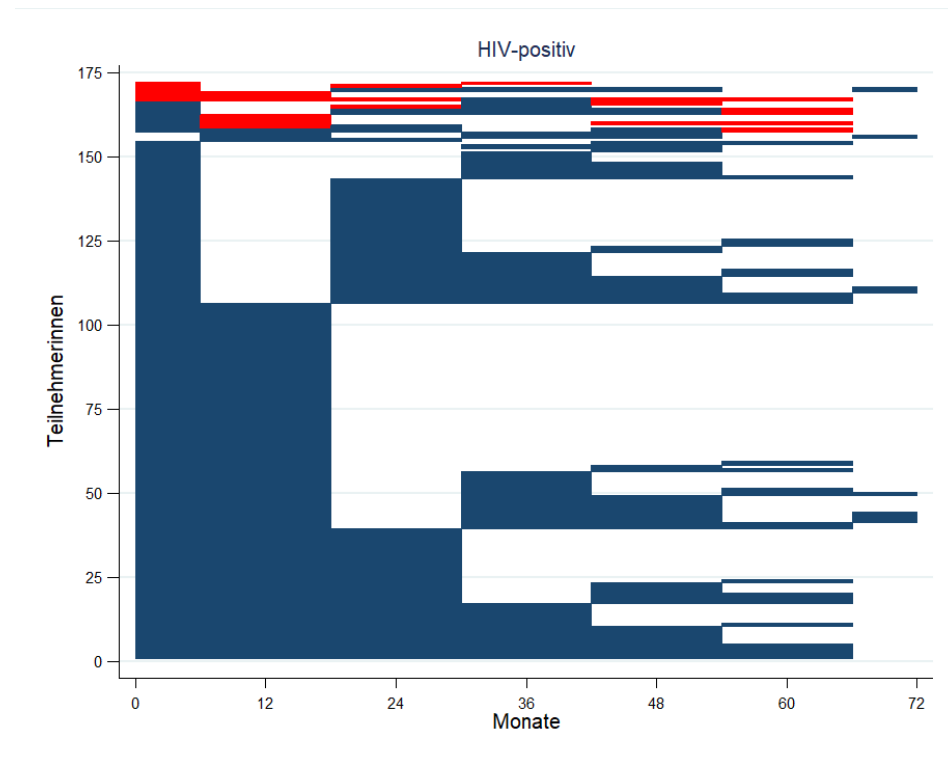


Abbildung 6B: Verlauf von HPV 18, HIV-negativ



■ HPV 31-negativ ■ HPV 31-positiv

Abbildung 7A: Verlauf von HPV 31, HIV-positiv

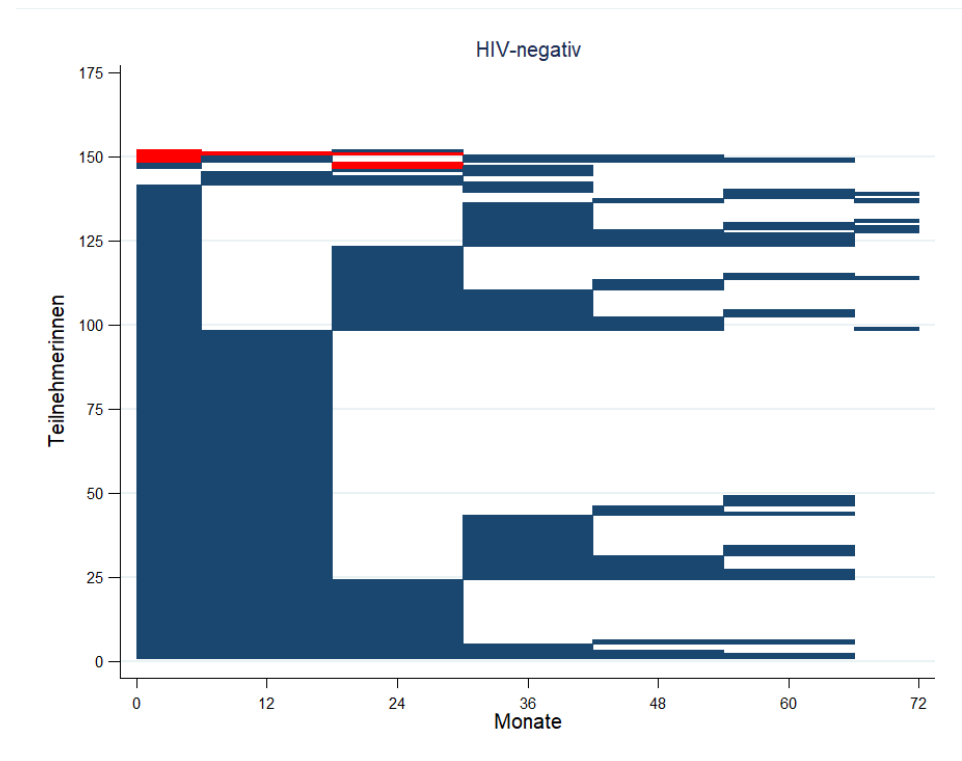
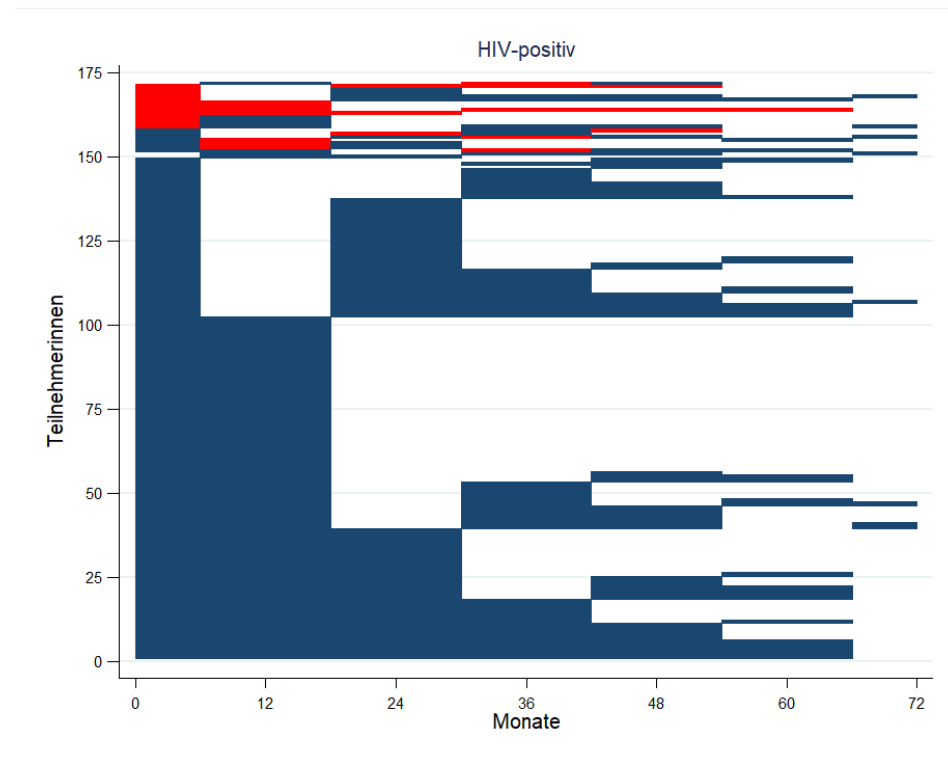


Abbildung 7B: Verlauf von HPV 31, HIV-negativ



■ HPV 33-negativ ■ HPV 33-positiv

Abbildung 8A: Verlauf von HPV 33, HIV-positiv

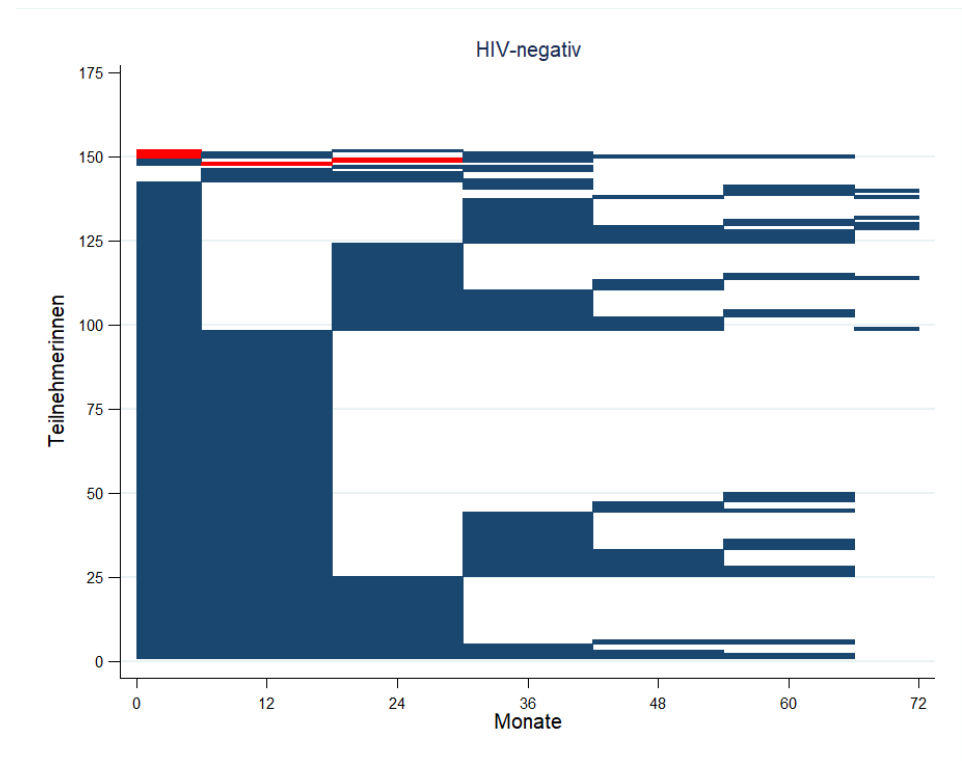
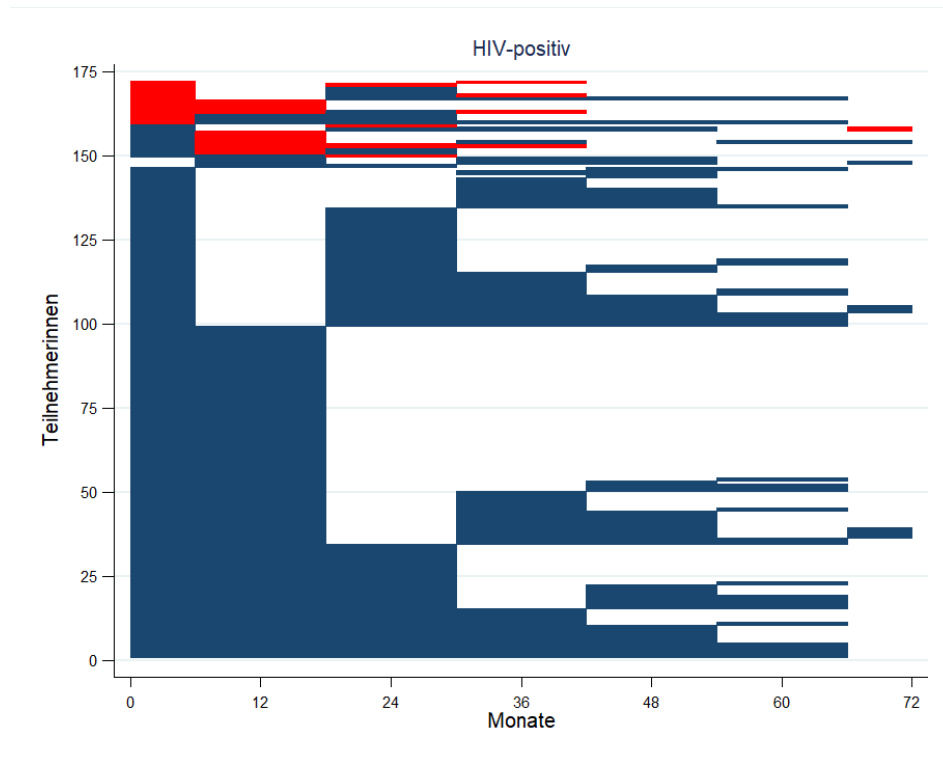


Abbildung 8B: Verlauf von HPV 33, HIV-negativ



■ HPV 35-negativ ■ HPV 35-positiv

Abbildung 9A: Verlauf von HPV 35, HIV-positiv

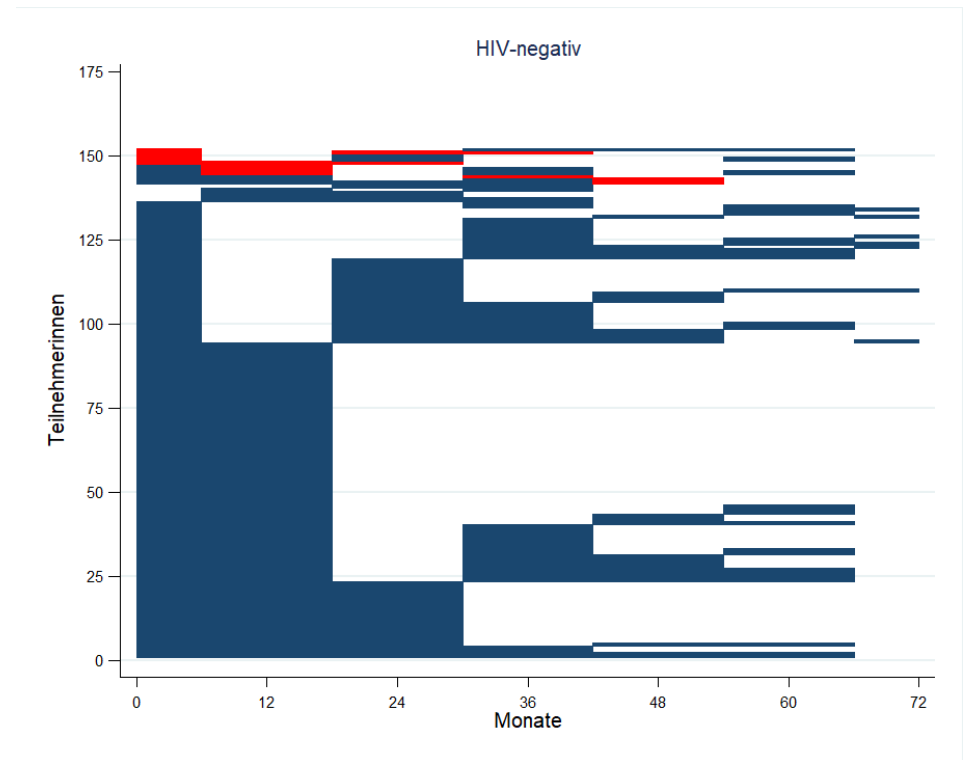
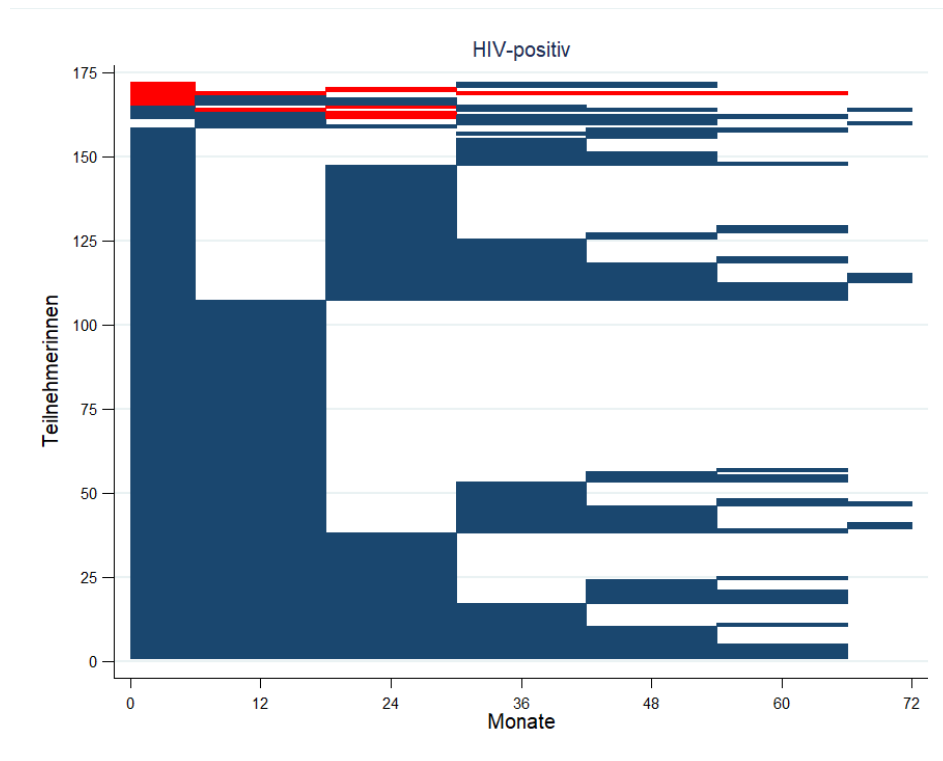


Abbildung 9B: Verlauf von HPV 35, HIV-negativ



■ HPV 39-negativ ■ HPV 39-positiv

Abbildung 10A: Verlauf von HPV 39, HIV-positiv

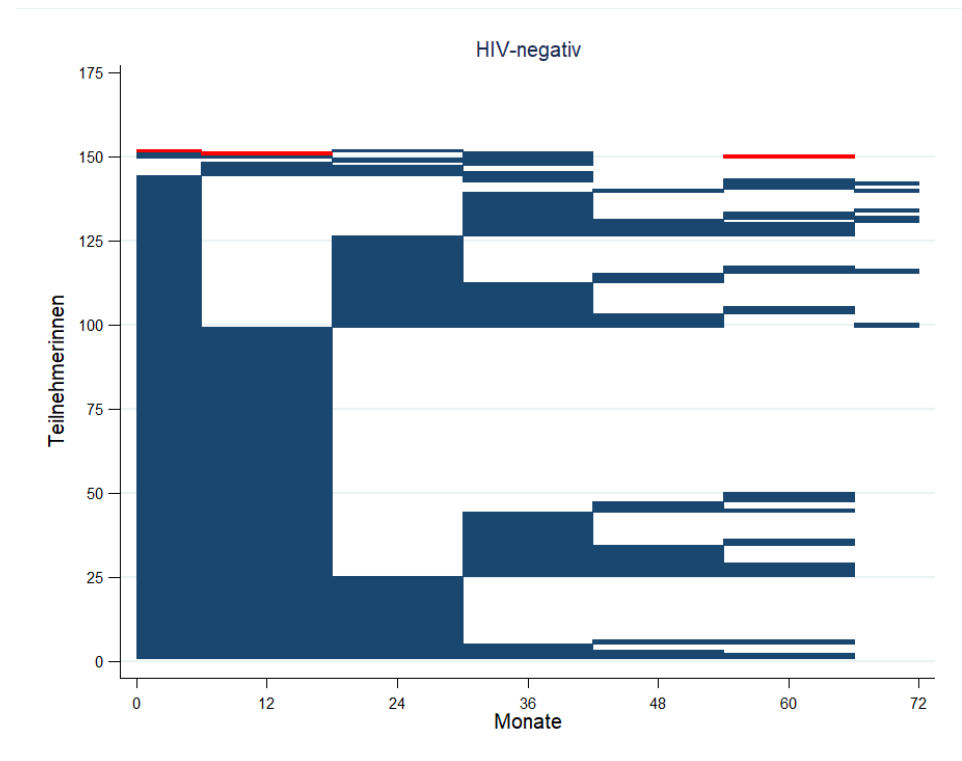
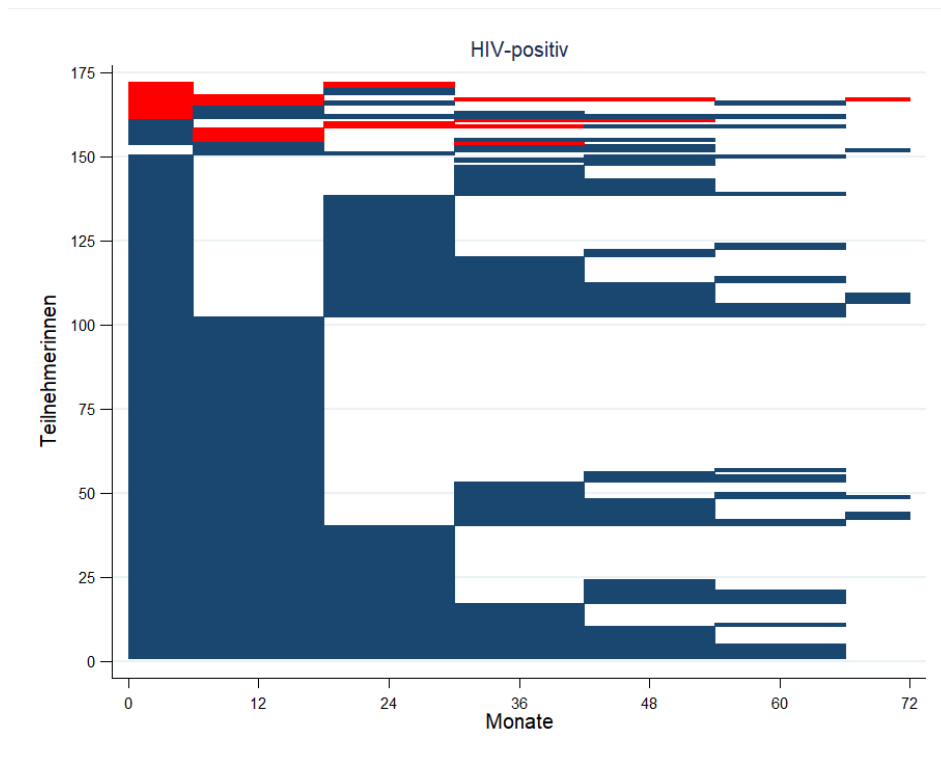


Abbildung 10B: Verlauf von HPV 39, HIV-negativ



■ HPV 45-negativ ■ HPV 45-positiv

Abbildung 11A: Verlauf von HPV 45, HIV-positiv

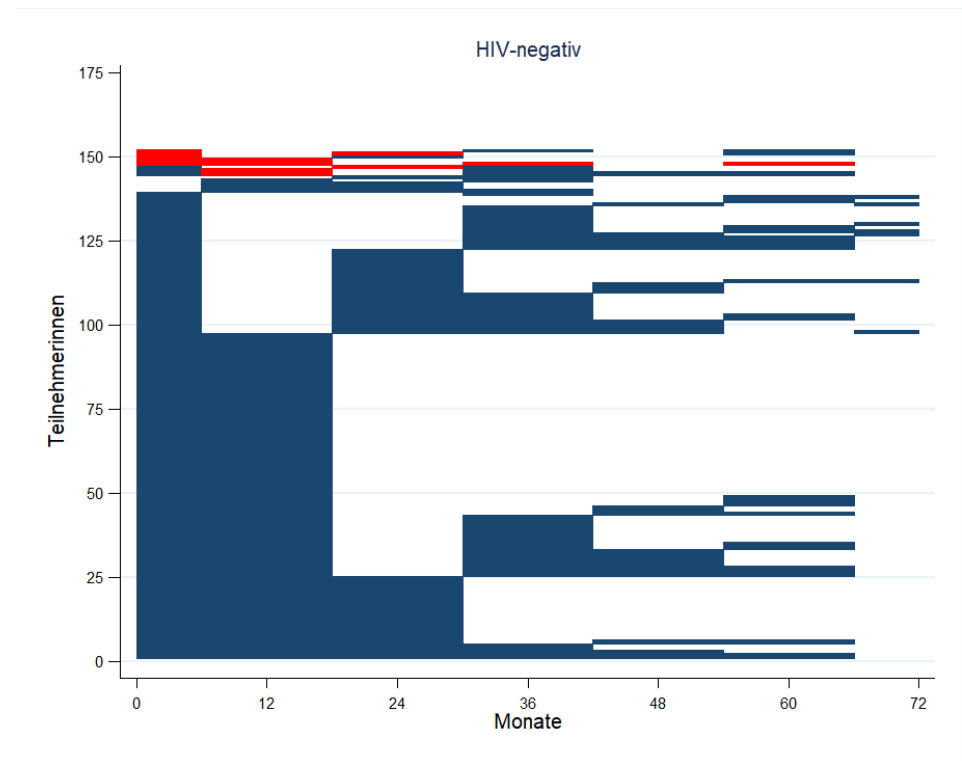
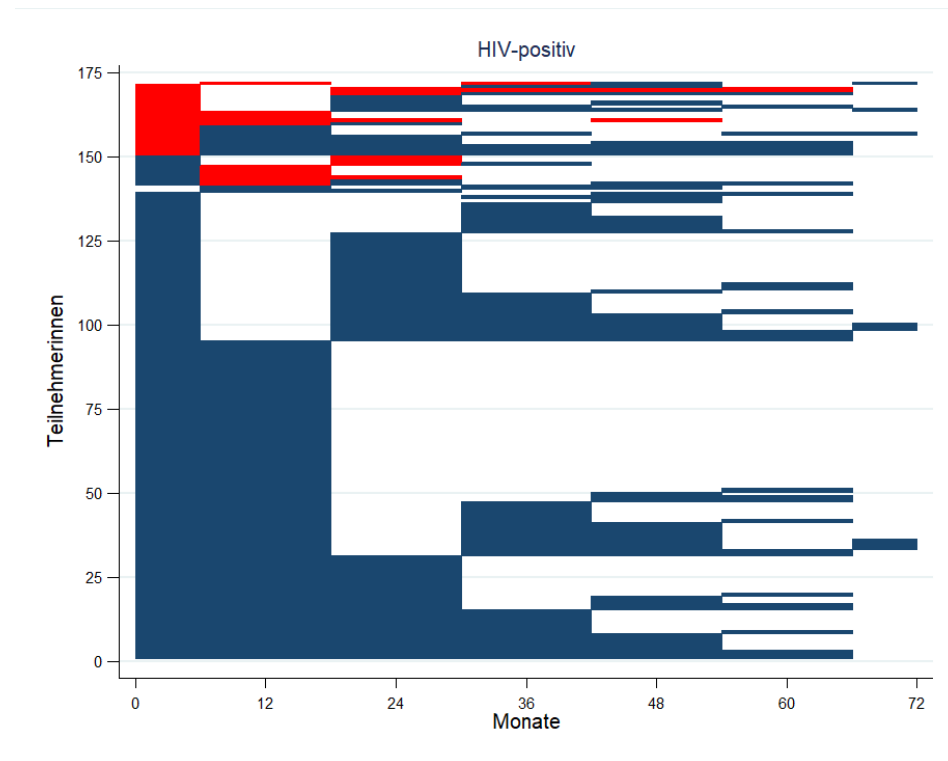


Abbildung 11B: Verlauf von HPV 45, HIV-negativ



■ HPV 51-negativ ■ HPV 51-positiv

Abbildung 12A: Verlauf von HPV 51, HIV-positiv

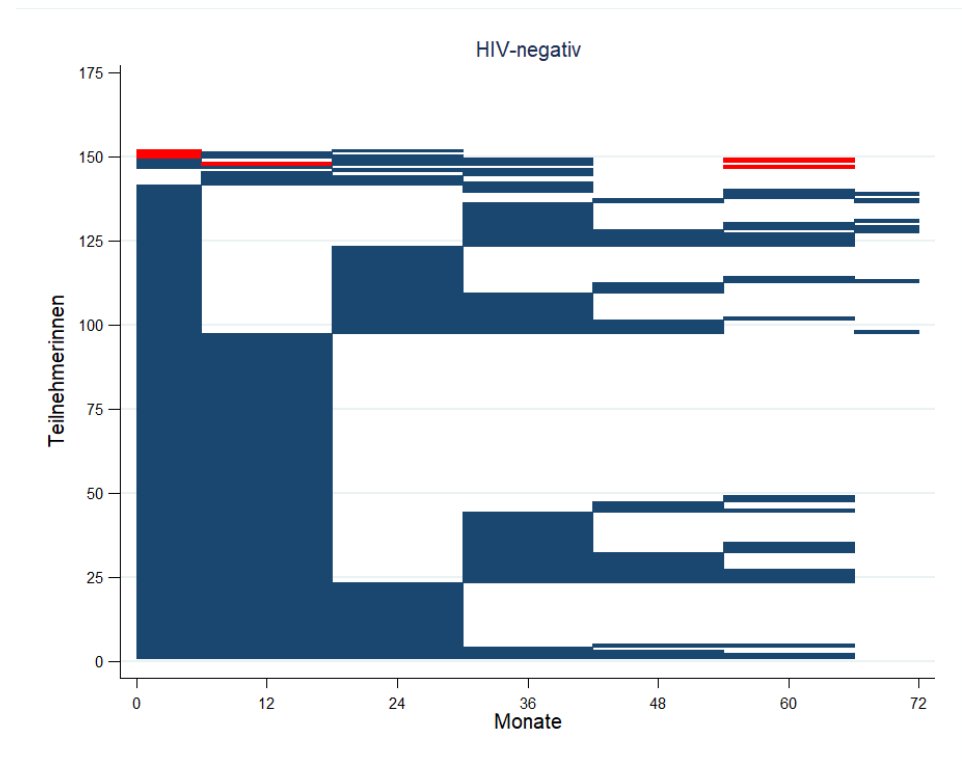
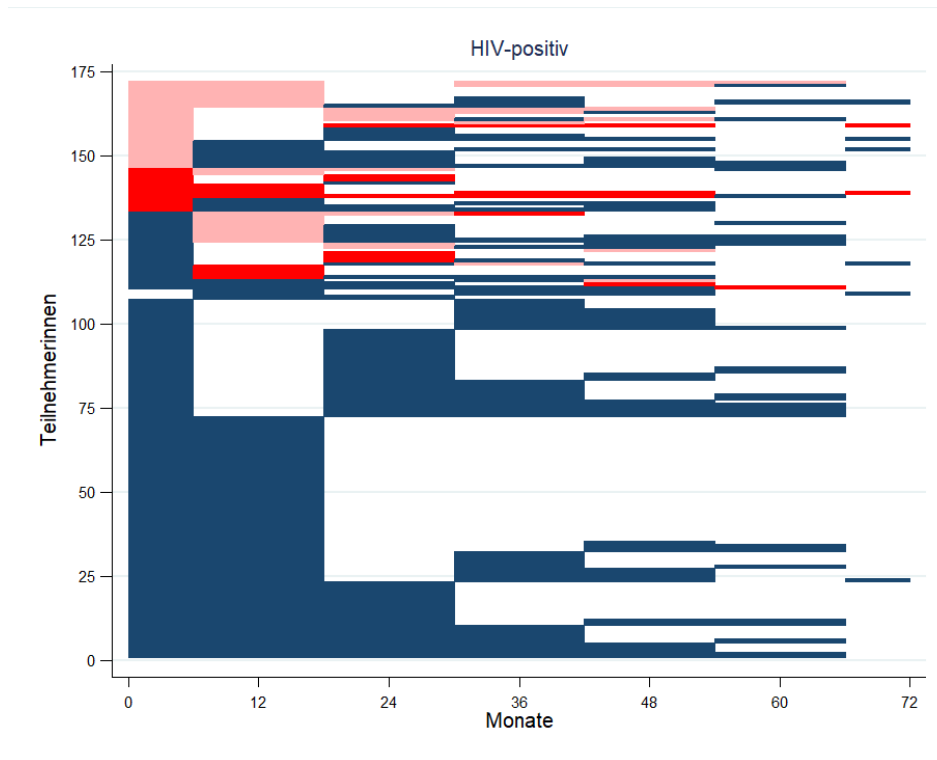


Abbildung 12B: Verlauf von HPV 51, HIV-negativ



■ HPV 52-negativ ■ HPV 52-positiv ■ HPV 52-Infektion möglich

Abbildung 13A: Verlauf von HPV 52, HIV-positiv

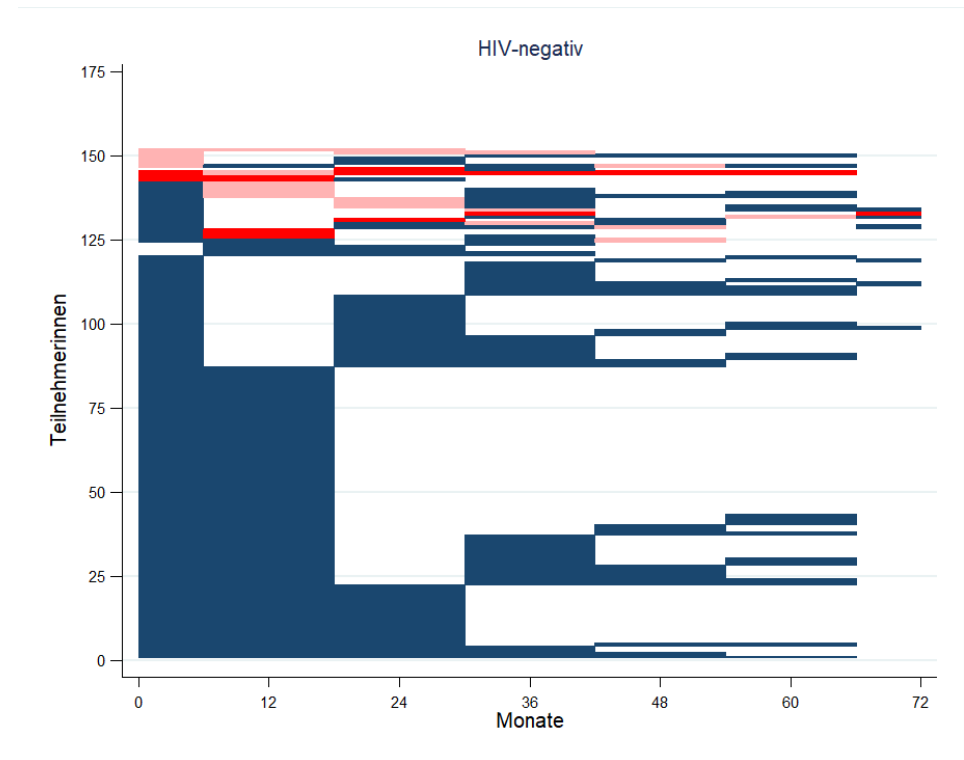
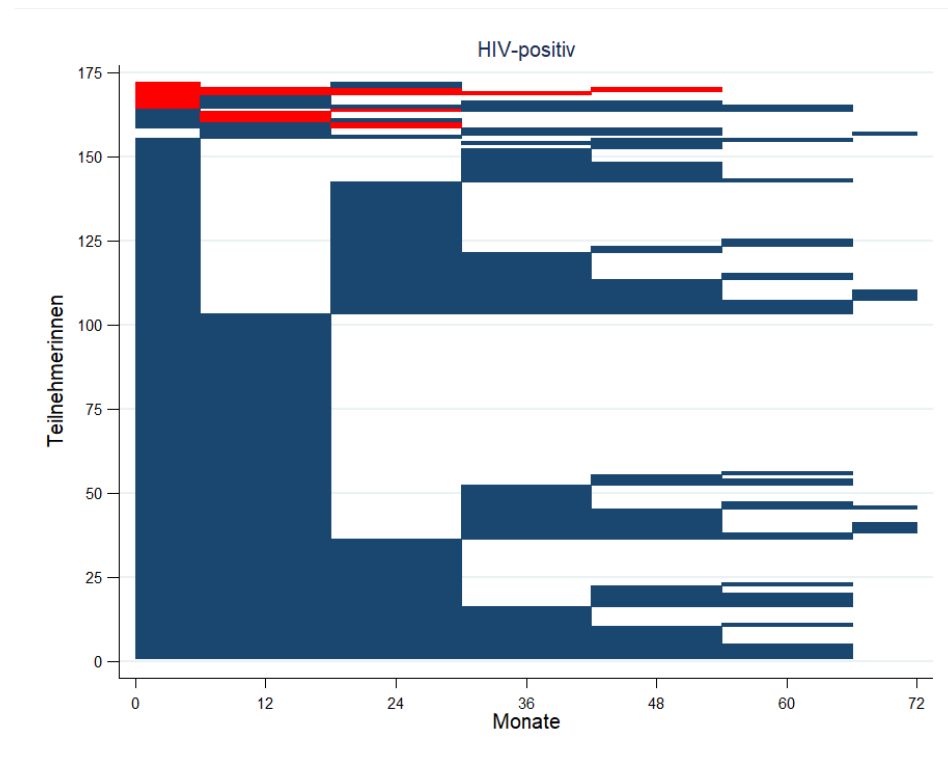


Abbildung 13B: Verlauf von HPV 52, HIV-negativ



■ HPV 56-negativ ■ HPV 56-positiv

Abbildung 14A: Verlauf von HPV 56, HIV-positiv

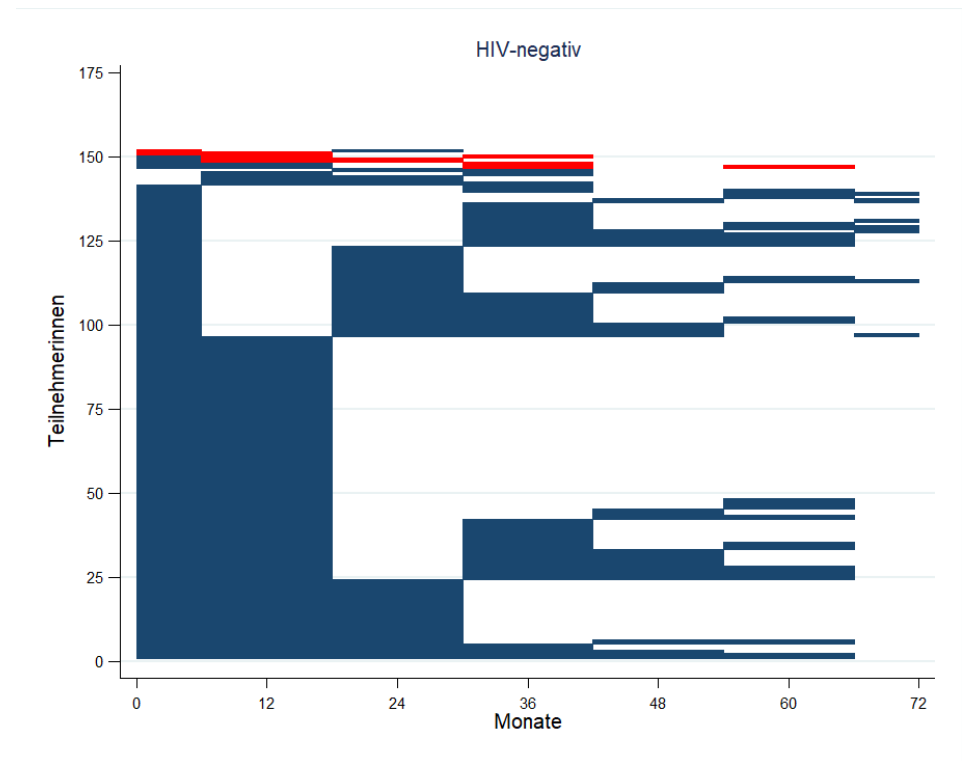
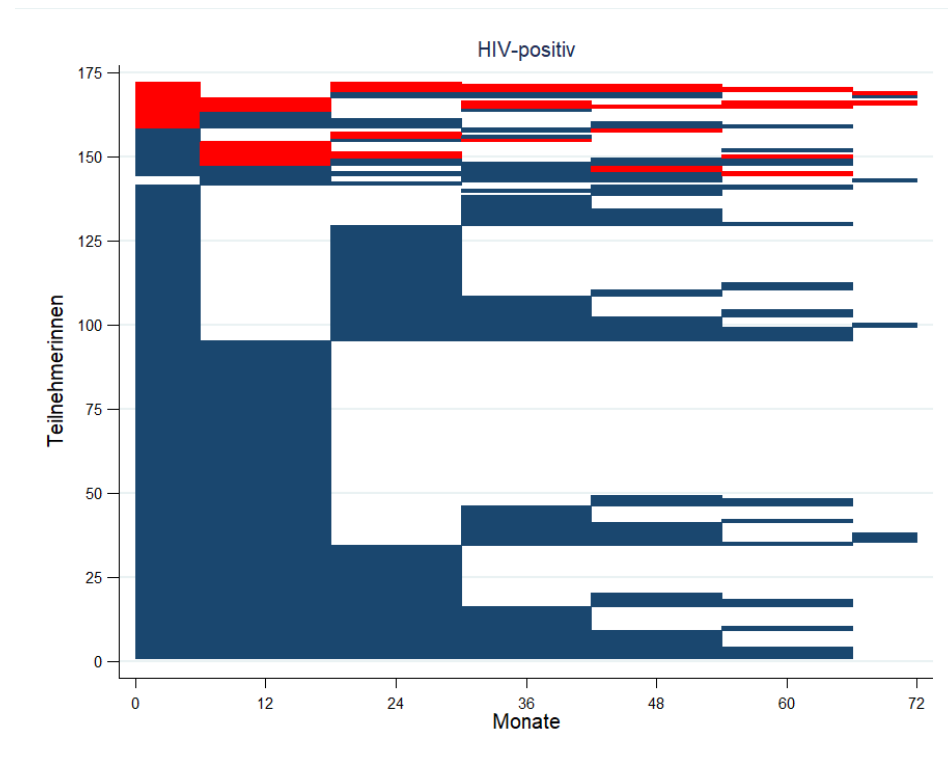


Abbildung 14B: Verlauf von HPV 56, HIV-negativ



■ HPV 58-negativ ■ HPV 58-positiv

Abbildung 15A: Verlauf von HPV 58, HIV-positiv

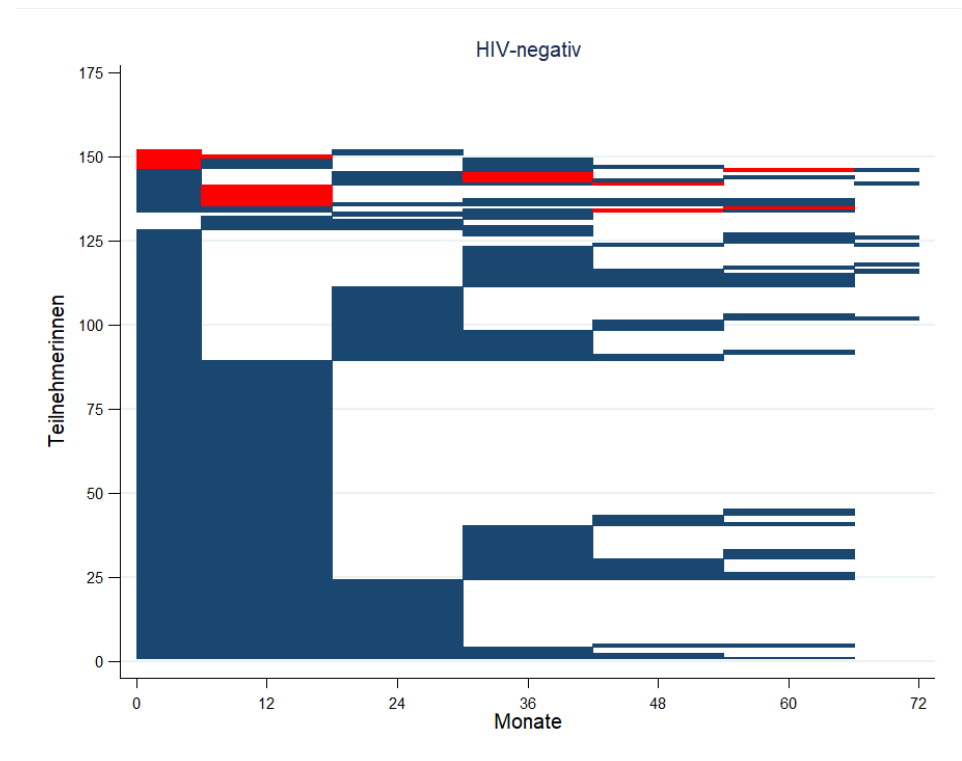
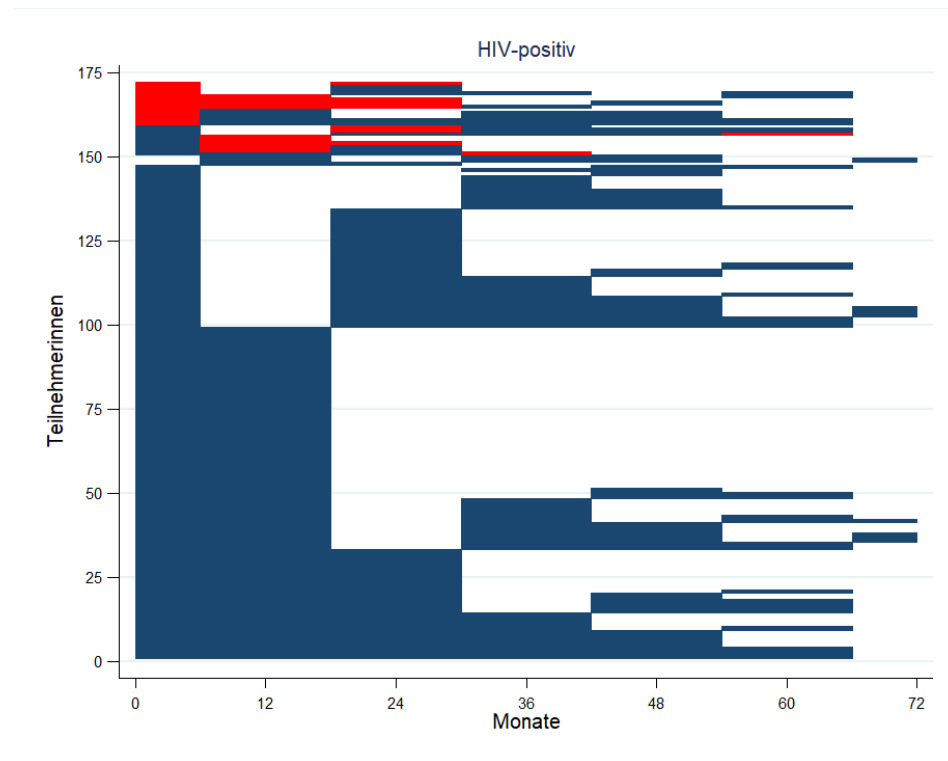


Abbildung 15B: Verlauf von HPV 58, HIV-negativ



■ HPV 66-negativ ■ HPV 66-positiv

Abbildung 16A: Verlauf von HPV 66, HIV-positiv

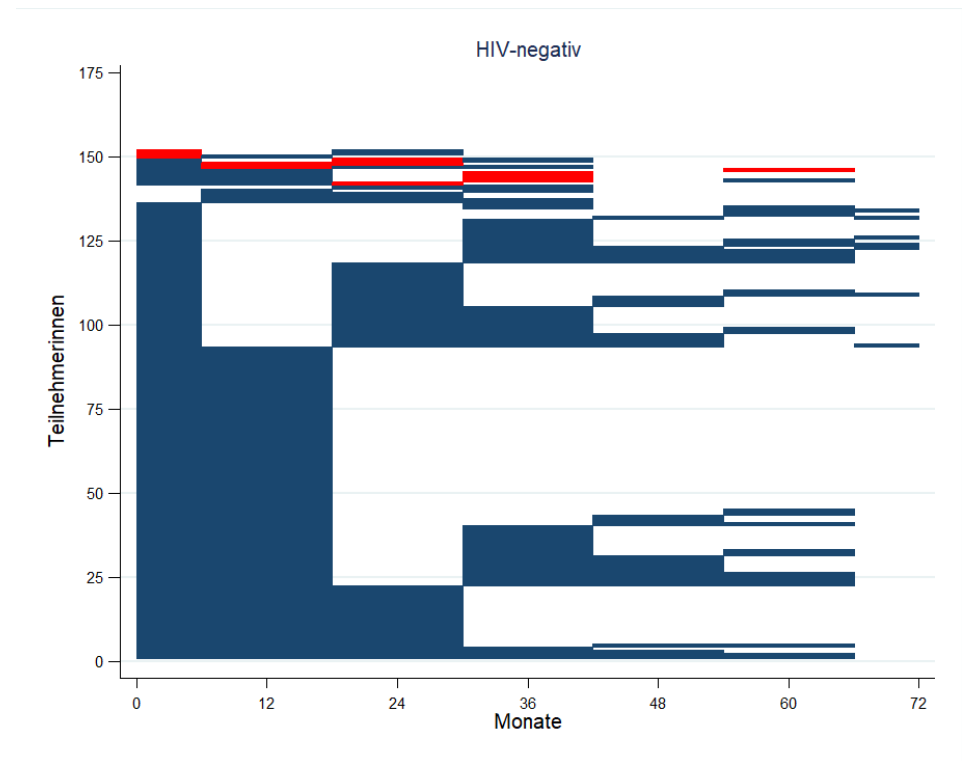


Abbildung 16B: Verlauf von HPV 66, HIV-negativ

Literaturverzeichnis

1. zur Hausen, H., *Condylomata acuminata and human genital cancer*. Cancer Res, 1976. **36**(2 pt 2): p. 794.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, *Biological agents*, in *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2012. p. 1-441.
3. Gross, G.E., et al., *German evidence and consensus-based (S3) guideline: Vaccination recommendations for the prevention of HPV-associated lesions*. J Dtsch Dermatol Ges, 2021. **19**(3): p. 479-494.
4. Ogembo, R.K., et al., *Prevalence of human papillomavirus genotypes among African women with normal cervical cytology and neoplasia: a systematic review and meta-analysis*. PLoS One, 2015. **10**(4): p. e0122488.
5. Hull, R., et al., *Cervical cancer in low and middle-income countries*. Oncol Lett, 2020. **20**(3): p. 2058-2074.
6. Bruni, L., et al., *Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings*. J Infect Dis, 2010. **202**(12): p. 1789-99.
7. Guan, P., et al., *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.
8. Crow, J.M., *HPV: The global burden*. Nature, 2012. **488**(7413): p. S2-3.
9. Okoye, J.O., et al., *Prevalence of high-risk HPV genotypes in sub-Saharan Africa according to HIV status: a 20-year systematic review*. Epidemiol Health, 2021. **43**: p. e2021039.
10. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, *Human Papillomavirus and Related Diseases in United Republic of Tanzania*. 2021.
11. Mujuni, F., et al., *Variability of high risk HPV genotypes among HIV infected women in Mwanza, Tanzania- the need for evaluation of current vaccine effectiveness in developing countries*. Infect Agent Cancer, 2016. **11**: p. 49.
12. Mchome, B.L., et al., *HPV types, cervical high-grade lesions and risk factors for oncogenic human papillomavirus infection among 3416 Tanzanian women*. Sex Transm Infect, 2021. **97**(1): p. 56-62.
13. Usyk, M., et al., *Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study*. PLoS Pathog, 2020. **16**(3): p. e1008376.
14. Xiong, Y., et al., *Clearance of human papillomavirus infection in patients with cervical intraepithelial neoplasia: A systemic review and meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2020. **99**(46): p. e23155.
15. Stauber M., W.T., *Duale Reihe. Gynäkologie und Geburtshilfe*. 3. Auflage ed. 2007: Georg Thieme Verlag KG 2007.
16. Sung, H., et al., *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.

17. Zhu, Y.P., et al., *Relationship between circumcision and human papillomavirus infection: a systematic review and meta-analysis*. Asian J Androl, 2017. **19**(1): p. 125-131.
18. Burchell, A.N., et al., *Chapter 6: Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection*. Vaccine, 2006. **24 Suppl 3**: p. S3/52-61.
19. Gallagher, K.E., D.S. LaMontagne, and D. Watson-Jones, *Status of HPV vaccine introduction and barriers to country uptake*. Vaccine, 2018. **36**(32 Pt A): p. 4761-4767.
20. Chido-Amajuoyi, O.G., et al., *HPV Vaccination Uptake, Hesitancy, and Refusal: Observations of Health-Care Professionals During the COVID-19 Pandemic*. JNCI Cancer Spectr, 2022. **6**(4).
21. Toh, Z.Q., et al., *Human Papillomavirus Vaccination After COVID-19*. JNCI Cancer Spectr, 2021. **5**(2): p. pkab011.
22. World Health Organization, *Costing the National Response to Cervical Cancer: United Republic of Tanzania, 2020-2024*. 2020.
23. Gallagher, K.E., et al., *The impact of a human papillomavirus (HPV) vaccination campaign on routine primary health service provision and health workers in Tanzania: a controlled before and after study*. BMC Health Serv Res, 2018. **18**(1): p. 173.
24. Whitworth, H., et al., *Adolescent Health Series: HPV infection and vaccination in sub-Saharan Africa: 10 years of research in Tanzanian female adolescents - narrative review*. Trop Med Int Health, 2021. **26**(11): p. 1345-1355.
25. PATH, *Global HPV Vaccine Introduction Overview: projected and current national introductions, demonstration/pilot projects, gender-neutral vaccination programs, and global HPV vaccine introduction maps (2006-2023)*. in PATH. 2020.
26. World Health Organization. *Cervical Cancer. Key Facts*. 2022 21.02.2023]; Available from: [who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer).
27. 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.
28. Bray, F., et al., *Cancer in sub-Saharan Africa in 2020: a review of current estimates of the national burden, data gaps, and future needs*. The Lancet Oncology, 2022. **23**(6): p. 719-728.
29. The Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. *Tanzania, United Republic of. Fact Sheet*. 2021 21.02.23]; Available from: gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/834-tanzania-united-republic-of-fact-sheets.pdf.
30. Lemp, J.M., et al., *Lifetime Prevalence of Cervical Cancer Screening in 55 Low- and Middle-Income Countries*. JAMA, 2020. **324**(15): p. 1532-1542.
31. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer, *Tanzania. Human Papillomavirus and Related Cancers, Fact Sheet*. 2021.
32. Mabelele, M.M., et al., *Knowledge towards cervical cancer prevention and screening practices among women who attended reproductive and child health*

- clinic at Magu district hospital, Lake Zone Tanzania: a cross-sectional study.* BMC Cancer, 2018. **18**(1): p. 565.
33. Tsu, V.D., et al., *Opportunities and challenges for introducing HPV testing for cervical cancer screening in sub-Saharan Africa.* Prev Med, 2018. **114**: p. 205-208.
 34. Runge, A.S., et al., *Cervical cancer in Tanzania: A systematic review of current challenges in six domains.* Gynecol Oncol Rep, 2019. **29**: p. 40-47.
 35. Rick, T.J., et al., *Cancer Training for Frontline Healthcare Providers in Tanzania.* J Cancer Educ, 2019. **34**(1): p. 111-115.
 36. Fokom-Domgue, J., et al., *Performance of alternative strategies for primary cervical cancer screening in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies.* BMJ, 2015. **351**: p. h3084.
 37. World Health Organization, *WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition.* 2021: Geneva.
 38. Bateman, L.B., et al., *Barriers and Facilitators to Cervical Cancer Screening, Diagnosis, Follow-Up Care and Treatment: Perspectives of Human Immunodeficiency Virus-Positive Women and Health Care Practitioners in Tanzania.* Oncologist, 2019. **24**(1): p. 69-75.
 39. Moshi, F.V., E.B. Vandervort, and S.M. Kibusi, *Cervical Cancer Awareness among Women in Tanzania: An Analysis of Data from the 2011-12 Tanzania HIV and Malaria Indicators Survey.* Int J Chronic Dis, 2018. **2018**: p. 2458232.
 40. World Health Organization, *Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem.* 2020: Geneva.
 41. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *Global HIV & AIDS Statistics.* 2022 31.12.2022]; Available from: unaids.org/en/resources/fact-sheet.
 42. Tanzania Commission for AIDS (TACAIDS) Zanzibar AIDS Commission (ZAC), *Tanzania HIV Impact Survey (THIS) 2016-2017: Final Report.* 2018: Dar es Salaam, Tanzania.
 43. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), *90-90-90. An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic.* 2014.
 44. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *2025 AIDS Targets.* 2020 03.01.2023]; Available from: aidstargets2025.unaids.org/.
 45. Lacey, C.J., *HPV vaccination in HIV infection.* Papillomavirus Res, 2019. **8**: p. 100174.
 46. McClymont, E., et al., *The Efficacy of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls and Women Living With Human Immunodeficiency Virus.* Clin Infect Dis, 2019. **68**(5): p. 788-794.
 47. World Health Organization, *Human papillomavirus vaccines: WHO position paper (2022 update).* 2022: Geneva. p. 645-672.
 48. Winer, R.L., et al., *Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young women.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011. **20**(4): p. 699-707.

49. Krings, A., et al., *Dynamics of genotype-specific HPV clearance and reinfection in rural Ghana may compromise HPV screening approaches*. Papillomavirus Res, 2019. **7**: p. 45-51.
50. Weldegebreal, F. and T. Worku, *Precancerous Cervical Lesion Among HIV-Positive Women in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Cancer Control, 2019. **26**(1): p. 1073274819845872.
51. Ermel, A., et al., *A cross-sectional analysis of factors associated with detection of oncogenic human papillomavirus in human immunodeficiency virus-infected and uninfected Kenyan women*. BMC Infect Dis, 2019. **19**(1): p. 352.
52. Stelzle, D., et al., *Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV*. Lancet Glob Health, 2021. **9**(2): p. e161-e169.
53. Chaturvedi, A.K., et al., *Prevalence and clustering patterns of human papillomavirus genotypes in multiple infections*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2005. **14**(10): p. 2439-45.
54. Chaturvedi, A.K., et al., *Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(16): p. 1120-30.
55. Looker, K.J., et al., *Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status*. J Int AIDS Soc, 2018. **21**(6): p. e25110.
56. Elfgrén, K., et al., *Management of women with human papillomavirus persistence: long-term follow-up of a randomized clinical trial*. Am J Obstet Gynecol, 2017. **216**(3): p. 264 e1-264 e7.
57. Travassos, A.G., et al., *Predictors of HPV incidence and clearance in a cohort of Brazilian HIV-infected women*. PLoS One, 2017. **12**(10): p. e0185423.
58. Kelly, H.A., et al., *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.
59. Videla, S., et al., *Incidence of cervical high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-1-infected women with no history of cervical pathology: up to 17 years of follow-up*. Int J STD AIDS, 2019. **30**(1): p. 56-63.
60. Liu, G., et al., *HIV-positive women have higher risk of human papilloma virus infection, precancerous lesions, and cervical cancer*. AIDS, 2018. **32**(6): p. 795-808.
61. Taku, O., et al., *Distribution of Human Papillomavirus (HPV) Genotypes in HIV-Negative and HIV-Positive Women with Cervical Intraepithelial Lesions in the Eastern Cape Province, South Africa*. Viruses, 2021. **13**(2).
62. Lofgren, S.M., et al., *Progression and regression of cervical pap test lesions in an urban AIDS clinic in the combined antiretroviral therapy era: a longitudinal, retrospective study*. AIDS Res Hum Retroviruses, 2015. **31**(5): p. 508-13.
63. Clifford, G.M., et al., *Effect of HIV Infection on Human Papillomavirus Types Causing Invasive Cervical Cancer in Africa*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2016. **73**(3): p. 332-339.

64. Trejo, M.J., et al., *Effects of HIV status on non-metastatic cervical cancer progression among patients in Lusaka, Zambia*. Int J Gynecol Cancer, 2020. **30**(5): p. 613-618.
65. Solomon, D., et al., *The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology*. JAMA, 2002. **287**(16): p. 2114-9.
66. World Medical Association, *World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects*. JAMA, 2013. **310**(20): p. 2191-4.
67. Mcharo, R., et al., *HPV Type Distribution in HIV Positive and Negative Women With or Without Cervical Dysplasia or Cancer in East Africa*. Front Oncol, 2021. **11**: p. 763717.
68. Kelly, H.A., *The epidemiology of Human Papillomavirus (HPV) infection and epigenetic factors associated with the development of cervical cancer precursor lesions in women living with HIV in Africa*. 2017, London School of Hygiene & Tropical Medicine.
69. Blitz, S., et al., *Evaluation of HIV and highly active antiretroviral therapy on the natural history of human papillomavirus infection and cervical cytopathologic findings in HIV-positive and high-risk HIV-negative women*. J Infect Dis, 2013. **208**(3): p. 454-62.
70. Akakpo, P.K., et al., *High-risk human papillomavirus genotype distribution among women living with HIV; implication for cervical cancer prevention in a resource limited setting*. Infect Agent Cancer, 2023. **18**(1): p. 33.
71. Rowhani-Rahbar, A., et al., *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.
72. Glasmeier, L., et al., *Long-term follow-up on HIV infected and non-infected women with cervical cancer from Tanzania: staging, access to cancer-directed therapies and associated survival in a real-life remote setting*. BMC Cancer, 2022. **22**(1): p. 892.
73. Ezechi, O.C., et al., *The association between HIV infection, antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in South Western Nigerian women*. PLoS One, 2014. **9**(5): p. e97150.
74. Park, E., et al., *Carcinogenic risk of human papillomavirus (HPV) genotypes and potential effects of HPV vaccines in Korea*. Sci Rep, 2019. **9**(1): p. 12556.
75. Perng, P., et al., *Promoters of and barriers to cervical cancer screening in a rural setting in Tanzania*. Int J Gynaecol Obstet, 2013. **123**(3): p. 221-5.
76. Swai, P., et al., *Persistence and risk factors of high-risk human papillomavirus infection among HIV positive and HIV negative tanzanian women: a cohort study*. Infect Agent Cancer, 2022. **17**(1): p. 26.
77. Dartell, M.A., et al., *Performance of visual inspection with acetic acid and human papillomavirus testing for detection of high-grade cervical lesions in HIV positive and HIV negative Tanzanian women*. Int J Cancer, 2014. **135**(4): p. 896-904.
78. Baldur-Felskov, B., et al., *Factors associated with a cervical high-grade lesion on cytology or a positive visual inspection with acetic acid among more than 3300 Tanzanian women*. Trop Med Int Health, 2019. **24**(2): p. 229-237.

79. El-Zein, M., et al., *Determinants of Acquisition and Clearance of Human Papillomavirus Infection in Previously Unexposed Young Women*. Sex Transm Dis, 2019. **46**(10): p. 663-669.
80. Riibe, M.O., et al., *Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or higher (CIN3+) among women with HPV-test in 1990-1992, a 30-year follow-up study*. Infect Agent Cancer, 2021. **16**(1): p. 46.
81. Mremi, A., et al., *Acceptability and feasibility of self-sampling and follow-up attendance after text message delivery of human papillomavirus results: A cross-sectional study nested in a cohort in rural Tanzania*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2021. **100**(4): p. 802-810.
82. United Republic of Tanzania and Ministry of Health and Social Welfare, *Health Sector Strategic Plan. July 2015 - June 2020. (HSSP IV). Reaching all Households with Quality Health Care*. 2015.

Publikationsliste

Mcharo R, Lennemann T, France J, Torres L, Garí M, Mbuya W, Mwalongo W, Mahenge A, Bauer A, Mnkai J, Glasmeyer L, Judick M, Paul M, Schroeder N, Msomba B, Sembo M, Chiwerengo N, Hölscher M, Geisenberger O, Lellé RJ, Saathoff E, Maboko L, Chachage M, Kroidl A and Geldmacher C (2021). HPV Type Distribution in HIV Positive and Negative Women With or Without Cervical Dysplasia or Cancer in East Africa. *Front. Oncol.* 11:763717. doi: 10.3389/fonc.2021.763717

Glasmeyer L, Mcharo R, Torres L, Lennemann T, Danstan E, Mwinuka N, Judick M, Mueller W, Mbuya W, Hölscher M, Lellé RJ, Geldmacher C, Kroidl A and France JR (2022). Long-term follow-up on HIV infected and non-infected women with cervical cancer from Tanzania: staging, access to cancer-directed therapies and associated survival in a real-life remote setting. *BMC Cancer*. 22:892 <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09966-7>

Affidavit



Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Judick, Mona

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Der Einfluss der Humanen Papilloma Virus Infektion auf die Entwicklung
von intraepithelialen Läsionen der Zervix bei Frauen mit und ohne
Infektion mit dem Humanen Immundefizienz Virus in Tansania**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Berlin, 28.04.2025

Ort, Datum

Mona Judick

Unterschrift Doktorandin

Danksagung

Herzlich danken möchte ich meinem Doktorvater Professor Michael Hölscher für seine Unterstützung. Ein ebenso herzlicher Dank geht an Dr. Arne Kroidl für die fachliche Expertise. Vielen Dank auch an Dr. Christof Geldmacher für die Überlassung des Themas und Dr. Otto Geisenberger für die organisatorische Hilfe.

Bei Pimrapat Gebert möchte ich mich für den unermüdlichen Rat in statistischen Belangen bedanken.

Ein großer Dank gilt auch Dr. Ruby Mcharo für den fachlichen Beistand während meiner Zeit im Office in Mbeya, sowie den Study Nurses Bareke Msomba, Magreth Sembo, Matilda Paul und Abigail Sade für die Bereicherungen im Office und darüber hinaus.

Ein besonderer Dank gilt allen Teilnehmerinnen der *2H Studie*, die diese Arbeit erst möglich machten.

Meinen Eltern, Dr. Birgit und Eppi Judick danke ich für das Vertrauen und die immerwährende Unterstützung. Carlotta Wenten möchte ich für ihre ausgiebigen Korrekturen und Claudia Großkreutz für ihre zahlreichen Anregungen danken. Zuletzt danke ich Alvin Tuitoek für seine Geduld und seinen steten Beistand.