

lek. Dagny Clea Krankowska

**Zależność między systematyczną opieką nad osobami z HIV, a
występowaniem wybranych chorób oportunistycznych**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. n. med. Alicja Wiercińska-Drapało

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa, 2024 r.

Słowa kluczowe: HIV, późne rozpoznanie zakażenia HIV, przerwanie leczenia antyretrowirusowego, choroby oportunistyczne, HPV, zespół kruchości

Keywords: HIV, late HIV diagnosis, antiretroviral treatment interruption, opportunistic diseases, HPV, frailty syndrome

Pragnę podziękować Kierownikowi Kliniki, a zarazem mojej Promotor Pani Prof. dr hab. n. med. Alicji Wiercińskiej-Drapało za wiarę w moje możliwości i za umożliwienie mi rozwoju naukowego.

Serdeczne podziękowania dla całego Zespołu Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii za codzienną wspólną pracę i przekazaną mi wiedzę, a w szczególności dr hab. n. med. Tomaszowi Mikule za wprowadzenie mnie w świat chorób zakaźnych i wsparcie naukowe o każdej porze dnia.

Pragnę podziękować również wszystkim współautorom za owocną współpracę. Dziękuję też mojej rodzinie, a w szczególności mojemu narzeczonemu Tomaszowi za bycie zawsze ze mną.

Pracę dedykuję moim pacjentom i pacjentkom z HIV.

1. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

1.1 Praca oryginalna:

Krankowska D, Flanczewski S, Gajek-Flanczewska W, Sapuła M, Wiercińska-Drapało A, *Comparison between patients who interrupted ART and those with late HIV diagnosis*. AIDS Care 2024;36(3):374-381.
doi: 10.1080/09540121.2023.2237711.

IF 1,7; MEiN 100 pkt.

1.2 Systematyczny przegląd literatury z meta-analizą:

Krankowska D, Mazzitell M, Albayrak Ucak H, Orviz E, Nur Karakoc H, Mortimer H, Aebi-Popp K, Gilleece Y, *Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review*, HIV Medicine 2024, doi: 10.1111/hiv.13602.

IF 3,00 MEiN 100 pkt.

1.3. Praca poglądowa:

Krankowska D, Załęski A, Wiercińska-Drapało A, *Frailty and prefrailty in people living with HIV, with focus on women living with HIV*, International Journal of STD and AIDS, 2022 Nov;33(13):1106-1110.
doi: 10.1177/09564624221127744.

IF 1.4; MEiN 70 pkt.

Spis treści

1.	<i>Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską</i>	4
2.	<i>Wykaz stosowanych skrótów</i>	6
3.	<i>Streszczenie w języku polskim</i>	9
4.	<i>Streszczenie w języku angielskim</i>	11
5.	<i>Wstęp</i>	13
6.	<i>Cele pracy</i>	20
7.	<i>Metodologia</i>	21
8.	<i>Wyniki</i>	26
9.	<i>Dyskusja</i>	40
10.	<i>Wnioski</i>	48
11.	<i>Kopie opublikowanych prac</i>	49
12.	<i>Piśmiennictwo</i>	77
13.	<i>Opinia Komisji Bioetycznej</i>	89
14.	<i>Oświadczenie współautorów</i>	90

2. Wykaz stosowanych skrótów

AIDS – *acquired immunodeficiency syndrome*, zespół nabytego niedoboru odporności

AIN – *anal intraepithelial neoplasia*, śród nabłonkowa neoplazja odbytu

ART – *antiretroviral therapy*, terapia antyretrowirusowa

ASC-US – *atypical squamous cells of undetermined significance*, atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu

ASC-H – *atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions*, atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu - nie można wykluczyć zmian śród nabłonkowych dużego stopnia (HSIL)

CD4 – *cluster of differentiation 4*, antygen różnicowania komórkowego 4

CDC – Center for Disease Control and Prevention, Amerykańskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorób

CFS – *clinical frailty scale*, kliniczna skala kruchości

CIN – *cervical intraepithelial neoplasia*, śród nabłonkowa neoplazja szyjki macicy

COVID-19 – *coronavirus disease 2019*, choroba wywołana przez koronawirusa SARS-CoV-2

CRP – *C-reactive protein*, białko C-reaktywne

EACS – European AIDS Clinical Society, Europejskie Towarzystwo Kliniczne AIDS

ECDC – European Center for Disease Prevention and Control, Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób

ESGO – European Society of Gynaecological Oncology, Europejskie Towarzystwo Onkologii Ginekologicznej

ESMO – European Society for Medical Oncology, Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej

EU/EEA – European Union/European Economic Area, Unia Europejska/Europejski Obszar Gospodarczy

gp120 – glycoprotein 120, glikoproteina 120

HHV-8 – *Human Herpesvirus-8*, ludzki herpeswirus typu 8

HIV – *human immunodeficiency virus*, ludzki wirus niedoboru odporności

HPV – *human papilloma virus*, wirus brodawczaka ludzkiego

HRA – *high-resolution anoscopy*, anoskopia wysokiej rozdzielczości

HR-HPV – *high-risk human papilloma virus*, wirus brodawczaka ludzkiego o wysokim potencjale onkogennym (wysokiego ryzyka)

HSIL – *high-grade squamous intraepithelial lesion*, zmiana śródnabłonkowa dużego stopnia

ICC – *invasive cervical cancer*, inwazyjny rak szyjki macicy

IANS – International Anal Neoplasia Society, Międzynarodowe Towarzystwo Neoplazji Odbytu

IL-1 – *interleukin 1*, interleukina 1

IL-6 – *interleukin 6*, interleukina 6

KS – *Kaposi sarcoma*, mięsak Kaposiego

LPS – *lipopolysaccharide*, lipopolisacharyd

LR-HPV – *low-risk human papilloma virus*, wirus brodawczaka ludzkiego o niskim potencjale onkogennym (niskiego ryzyka)

LSIL – *low-grade squamous intraepithelial lesion*, zmiana śródnabłonkowa niskiego stopnia

PCR – *polymerase chain reaction*, reakcja łańcuchowa polimerazy

PML – *progressive multifocal leukoencephalopathy*, postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia

PrEP – *pre-exposure prophylaxis*, profilaktyka przedekspozycyjna

PRISMA – *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses*, preferowane elementy raportowania do przeglądów systematycznych i metaanaliz

PROSPERO – International Prospective Register of Systematic Review, Międzynarodowy Prospektywny Rejestr Przeglądów Systematycznych

PTNAIDS – Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS

SARS-CoV-2 – *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, koronawirus zespołu ciężkiej niewydolności oddechowej 2

sCD14 – *soluble cluster of differentiation 14*, rozpuszczalny antygen różnicowania komórkowego 14

sCD163 – *soluble cluster of differentiation 163*, rozpuszczalny antygen różnicowania komórkowego 163

SPPB – *short physical performance battery*, zestaw krótkich testów sprawności fizycznej

STR – *single tablet regimen*, schemat jednotabletkowy

tat – *trans-activator of transcription*, białko aktywujące transkrypcję

TNF α - *tumour necrosis factor alpha*, czynnik martwicy nowotworów alpha

UNAIDS – Joint United Nations Programme on HIV and AIDS, Wspólny Program Narodów Zjednoczonych Zwalczania HIV i AIDS

WHO – World Health Organization, Światowa Organizacja Zdrowia

3. Streszczenie w języku polskim

W Polsce w ostatnich latach odnotowano wzrost liczby zakażeń wirusem ludzkiego niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus*, HIV) w ciągu jednego roku i obecnie zakażenia te znacznie przekraczają 2000 osób. Wciąż dużym problemem jest zbyt późne rozpoznanie HIV (*late HIV diagnosis*), które dotyczy 50,6% osób z nowo wykrytym zakażeniem w Europie. Osoby te mają zespół nabyciego niedoboru odporności (*acquired immunodeficiency syndrom*, AIDS). Zespół ten charakteryzuje się występowaniem chorób wskaźnikowych, do których zaliczane są wybrane choroby oportunistyczne.

Leczenie antyretrowirusowe (*antiretroviral therapy*, ART) zmniejszyłoczęstość występowania chorób oportunistycznych, ale nadal ok. 25% z osób z HIV na świecie nie otrzymuje tej terapii. Istotnym problemem jest też brak adherencji pacjentów do ART. Konsekwencją przerwania ART jest między innymi: wzrost wiremii HIV, obniżenie liczby limfocytów T CD4+, zwiększone ryzyko wystąpienia chorób oportunistycznych, utrzymywanie się przewlekłego stanu zapalnego, które predysponuje do wystąpienia chorób metabolicznych lub zespołu kruchości (*frailty syndrome*).

Zespół kruchości występuje częściej i we wcześniejszym wieku u osób z HIV niż u osób bez HIV. Z tego powodu od 2022 roku Europejskie Towarzystwo Kliniczne AIDS (European AIDS Clinical Society, EACS) zaleca coroczne badanie osób z HIV po 50 roku życia w kierunku tego zespołu. Stan podwyższzonego ryzyka rozwinięcia zespołu kruchości nazywa się *pre-frail*.

Celem pracy doktorskiej była ocena zależności między systematyczną opieką nad osobami zakażonymi HIV, a występowaniem wybranych chorób oportunistycznych. W skład rozprawy wchodzą 3 publikacje.

W pracy pt. *Comparison between patients who interrupted ART and those with late HIV diagnosis* oceniono czynniki ryzyka i następstwa przerwania leczenia ART. Przeprowadzono analizę wyników laboratoryjnych (m.in. liczba limfocytów T CD4+) oraz częstość występowania chorób oportunistycznych i uzależnienia od substancji psychoaktywnych u n=215 pacjentów z HIV. Tylko grzybica przełyku była chorobą oportunistyczną występującą istotnie statycznie częściej w grupie pacjentów z późnym rozpoznaniem HIV ($p=0,009$). Pozostałe analizowane choroby oportunistyczne występowały z podobną częstością w obu analizowanych grupach. Osoby przerywające

ART istotnie statystycznie częściej były uzależnione od substancji psychoaktywnych niż osoby nieprzerywające ART ($p=0,001$).

W pracy pt. *Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review* na podstawie 34 artykułów włączonych do badania analizowano metody stosowane w diagnostyce raka szyjki macicy i raka odbytu w populacji kobiet z HIV w Europie. Obecność raka szyjki macicy stwierdzono u 0,7% kobiet z nieprawidłowym wynikiem badania cytologicznego. Na podstawie dostępnej literatury stwierdzono, że grupą szczególnie narażoną na wystąpienie raka szyjki macicy są kobiety z niską liczbą limfocytów T CD4+ (<200 kom/ μ l). W analizowanych pracach uwagę zwraca bardzo niski (1,2%) odsetek kobiet z HIV badanych w kierunku raka odbytu. U większości (81,6%) analizowanych kobiet status szczepienia przeciwko HPV był nieznany.

W pracy *Frailty and prefrailty in people living with HIV, with focus on women living with HIV* dokonano przeglądu najnowszej literatury dotyczącej zespołu kruchości u osób z HIV. W artykule zwrócono szczególną uwagę na wpływ chorób sercowo-naczyniowych i depresji na ryzyko rozwoju zespołu kruchości wśród kobiet z HIV.

Przedstawiony cykl prac wskazuje, że pacjenci przerywający ART mogą mieć takie same choroby oportunistyczne jak osoby z późnym rozpoznaniem HIV, które nie zaczęły jeszcze leczenia antyretrowirusowego. Wykazano, że osoby uzależnione od substancji psychoaktywnych są bardziej narażone na przerywanie ART i wymagają szczególnej pomocy w utrzymaniu systematyczności przyjmowania leków. Praca ta wskazuje również na pilną potrzebę badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy i raka odbytu u wszystkich kobiet z HIV, a zwłaszcza u tych z liczbą limfocytów T CD4+ <200 kom/ μ l. W opiece nad osobami z HIV, a w szczególności u kobiet z HIV, niezbędne jest wcześnie rozpoznanie chorób sercowo-naczyniowych i depresji, które mogą przyczynić się do zwiększenia ryzyka występowania zespołu kruchości.

4. Streszczenie w języku angielskim

In recent years, the number of people acquiring human immunodeficiency virus (HIV) in Poland has increased and currently is exceeding 2000 cases per year. An ongoing diagnostic challenge is the late HIV diagnosis. Over 54.2% of new HIV cases in Europe are diagnosed at an advanced stage when the patient has already developed the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). This syndrome is characterized by the presence of AIDS-defining diseases which consist of a selection of opportunistic diseases.

The usage of antiretroviral therapy (ART) has decreased the number of opportunistic diseases among people with HIV. But still 25% of people with HIV in the world do not have access to this treatment. Another important issue is the interruption of ART which might lead to a decrease in the number of CD4+ T lymphocytes, increase the risk of developing opportunistic diseases and promote chronic inflammation. The latter predisposes to metabolic diseases and to frailty syndrome.

Frailty syndrome is more frequent and appears at an earlier age in people with HIV in comparison to those without HIV. Because of that, since 2022, the European AIDS Clinical Society (EACS) recommends annual screening for frailty of all people with HIV above 50 years of age. Pre-frailty is a state of increased risk of developing frailty.

The aim of this dissertation was to assess the correlation between regular care of people with HIV and the presence of some selected opportunistic diseases. This work consists of 3 studies.

The study entitled *Comparison between patients who interrupted ART and those with late HIV diagnosis* assessed risk factors and health consequences of ART interruption. Laboratory results (including CD4+ T lymphocyte cell count) and medical records of 215 patients were analysed. The information on presence of opportunistic diseases and the addiction to psychoactive drugs was gathered. Only candida of the gastrointestinal tract was statistically more frequent among those who were diagnosed late with HIV in comparison to those who interrupted ART ($p=0.009$). All the other opportunistic diseases had a similar prevalence in both groups. Active drug usage was more common in patients who interrupted ART than in the late HIV diagnosis group ($p=0.001$).

The second study included in this dissertation, entitled *Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review*, summarized available data on methods used to diagnose cervical and

anal cancer among women with HIV in Europe. In the 34 articles included in this study, cervical cancer was diagnosed in 0.7% of women with an abnormal cytology result. Based on the available literature, women with a lymphocyte T CD4+ count below 200 cells/ μ l were found to be more at risk of having cervical cancer. In the analysed studies, a low percentage of women were screened for anal cancer. The HPV vaccination status was unknown in the majority (81.6%) of analysed women.

In the *Frailty and prefrailty in people living with HIV, with focus on women living with HIV* review, a summary of the newest available literature about frailty in people with HIV was conducted. The article focused on the cardiovascular diseases and depression as risk factors of frailty among women with HIV.

The presented series of studies suggests that people interrupting ART may develop the same opportunistic diseases as those with late HIV diagnosis who have not yet started treatment. People with addictions to psychoactive substances are more at risk of interrupting ART and require additional help in maintaining adherence to this treatment. Moreover, this work indicates an urgent need to screen women with HIV, and especially those with a T CD4+ cell count <200 cells/ μ l, for HPV, cervical cancer and anal cancer. Early diagnosis and treatment of cardiovascular diseases and depression are crucial elements of care of people with HIV, and especially women, in order to decrease the risk of frailty.

5. Wstęp

Epidemiologia HIV

Na świecie żyje około 39 milionów ludzi z ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus, HIV*). Co roku stwierdza się milion nowych zakażeń i ponad 600 tysięcy zgonów z powodu HIV/AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome, AIDS*, zespół nabytego niedoboru odporności). Ponad 51% osób z HIV na świecie to kobiety [1]. W Europie, definiowanej jako Region Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization, WHO*) żyje 2,3 miliona osób z rozpoznanym zakażeniem HIV, a 590 tysięcy mieszka w Regionie Unii Europejskiej i Europejskim Obszarze Gospodarczym (EU/EEA). Ponadto szacuje się, że dodatkowe ok. 11% osób z HIV w Europie nie wie o swoim zakażeniu [2]. W ostatnich latach w Polsce obserwowany jest wzrost liczby nowodiagnozowanych zakażeń HIV. W 2019 roku stwierdzono 1615 nowo wykrytych zakażeń HIV, natomiast w 2022 i 2023 r. zakażeń tych wykryto ponad 2000 [3].

Przebieg zakażenia HIV i choroby oportunistyczne

HIV jest retrowirusem należącym do rodzaju *Lentiviridae*. Do zakażenia dochodzi najczęściej drogą kontaktów seksualnych – 92,1% nowo wykrytych zakażeń w Europie (wśród osób, u których znana jest droga zakażenia) [2]. Innymi drogami zakażenia są: droga krwiopochodna i droga wertykalna. Wirus wnika do komórek posiadających na powierzchni receptory CD4 (limfocyty T, monocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne, komórki mikrogłębu). Intensywna replikacja HIV jest charakterystyczna dla pierwszej fazy zakażenia i mogą jej towarzyszyć objawy ostrej choroby retrowirusowej. Do najczęstszych objawów tej wczesnej fazy zakażenia zaliczamy m.in. gorączkę, zmęczenie, zapalenie gardła, artralgię lub mialgię, limfadenopatię. Po ustąpieniu tych objawów, dochodzi do obniżenia wiremii i ustabilizowaniu jej na stałym poziomie tzw. „set point”. Po 6 miesiącach od ekspozycji, zakażenie HIV przechodzi w fazę przewlekłą, która przez wiele lat może być bezobjawowa. W trakcie tego etapu zakażenia liczba limfocytów T CD4+ stopniowo spada. Postępująca immunosupresja prowadzi do kolejnego etapu zakażenia, czyli objawowego stanu przewlekłego. Na tym etapie zakażenia mogą wystąpić leukoplakia włochata, kandydoza błony śluzowej jamy ustnej, półpasiec zajmujący więcej niż jeden dermatom, lub dysplazja szyjki macicy. Objawy te poprzedzają ostatnią fazę zakażenia

HIV czyli zespół nabytego niedoboru odporności, podczas którego występują choroby wskaźnikowe czyli definiujące AIDS [4]. Lista chorób wskaźnikowych AIDS była ostatni raz aktualizowana przez Amerykańskie Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (*Center for Disease Control and Prevention, CDC*) w 1993 r. i zawiera 26 wybranych chorób oportunistycznych [5]. Choroby oportunistyczne charakteryzują się częstszym i cięższym przebiegiem u osób z obniżoną odpornością, lub mogą być wywołane przez patogeny, które u osób z prawidłowo funkcjonującym układem odporności nie wywołują choroby [4,6]. Choroby te dzieli się na choroby o podłożu infekcyjnym lub nieinfekcyjnym. Do tych pierwszych należy m.in gruźlica, grzybica przełyku, pneumocystozowe zapalanie płuc, rak szyjki macicy wywołany przez wirusa brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus, HPV*), mięsak Kaposiego (*Kaposi Sarcoma, KS*) wywołany przez ludzki herpeswirus typu 8 (*Human Herpesvirus-8, HHV-8*), toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego, kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (*Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML*) wywołana przez wirusa JC (JC virus, JCV). Do chorób wskaźnikowych o podłożu nieinfekcyjnym zalicza się zespół wyniszczenia i HIV-encefalopatię [5]. Największe ryzyko rozwinięcia chorób oportunistycznych mają osoby, których liczba limfocytów T CD4+ spadła poniżej 200 komórek/, a ryzyko to maleje wraz z rosnącą liczbą limfocytów T CD4+ [7,8].

Wspólny Program Narodów Zjednoczonych Zwalczania HIV i AIDS (UNAIDS) aby zakończyć pandemię HIV/AIDS, obrał za cele, aby do 2030 r. 95% osób z HIV miało rozpoznane zakażenie, 95% z nich było leczonych antyretrowirusowo, a 95% z nich miało niewykrywalną wiremię HIV. W 2022 r. osiągnięcie tych celów było na poziomie 86-76-71% [9,10]. Niestety, wciąż dużym problemem jest rozpoznanie HIV na późnym etapie zakażenia. W Europie, w 2022 r. ponad połowa (51%) osób z nowo wykrytym zakażeniem HIV miała postawioną diagnozę na późnym etapie choroby [2]. Według nowej definicji z 2022 r. późne rozpoznanie zakażenia HIV (*late HIV diagnosis*), niegdyś nazywane późną prezentacją HIV (*late HIV presentation*), dotyczy osób z liczbą limfocytów T CD4+ <350 kom/ μ l lub chorobą wskaźnikową AIDS niezależnie od liczby limfocytów T CD4+, z wykluczeniem osób z zakażeniem wykrytym w ciągu ostatnich 12 miesięcy, którzy mogą mieć przemijające obniżenie liczby limfocytów T CD4+ [11]. Późne rozpoznanie zakażenia HIV ma negatywne konsekwencje indywidualne, epidemiologiczne i ekonomiczne [12]. Pacjenci z późnym rozpoznaniem zakażenia HIV

mają większe ryzyko zachorowania na choroby oportunistyczne, w tym na choroby wskaźnikowe AIDS. Tacy chorzy mają większe ryzyko zgonu w porównaniu z osobami zakażonymi HIV rozpoznanymi na wczesnym etapie choroby i wczesnym rozpoczęciem leczenia antyretrowirusowego [13].

Terapia antyretrowirusowa i problem przerywania leczenia

Od czasu publikacji danych badania START (*Strategic Timing of Antiretroviral Therapy, Strategiczny Czas Rozpoczęcia Leczenia Antyretrowirusowego*) w 2015 r., na świecie zaleca się rozpoczęcie terapii antyretrowirusowej (*antiretroviral therapy, ART*) u każdego pacjenta, niezależnie od liczby limfocytów T CD4+. Wiąże się to ze zmniejszeniem ryzyka rozwinięcia AIDS, lepszym rokowaniem dla pacjentów i wydłużeniem ich czasu życia [14]. Skuteczne leczenie antyretrowirusowe spowodowało zmniejszenie liczby przypadków AIDS na świecie. W Europie w latach 2013-2022 liczba nowo rozpoznanych przypadków AIDS zmalała o 58% [2]. Skuteczne ART oznacza osiągnięcie HIV RNA < 50 kopii/ml po 6 miesiącach leczenia. Czas ten może być dłuższy u osób, które przed rozpoczęciem leczenia miały HIV RNA > 100 000 kopii/ml. Aby terapia była skuteczna, pacjent musi regularnie przyjmować leki.

Terapia antyretrowirusowa hamuje replikację wirusa, ale dotychczas niemożliwa jest jego eliminacja. HIV pozostaje w komórkach rezerwuarowych, w których doszło do integracji prowirusowego DNA HIV z DNA gospodarza, pozostając w fazie latencji. Rezerwuarem wirusa są limfocyty T CD 4+ oraz węzły chłonne, przewód pokarmowy i ośrodkowy układ nerwowy [15].

Bardzo ważną informacją ostatnich lat wynikającą z przeprowadzonych badań jest fakt, że pacjenci, którzy mają niewykrywalną wiremię HIV przez 6 miesięcy, nie przenoszą zakażenia drogą kontaktów seksualnych [16]. Aktualnie wiele terapii antyretrowirusowych polega na przyjmowaniu jednej tabletki dziennie (*single tablet regimen, STR*), lub dwóch zastrzyków domiesniowo co 2 miesiące. Mimo tej relatywnie łatwej formuły, wielu pacjentów przerywa leczenie antyretrowirusowe - w Europie jest to ok. 2.1-15.1%. Wśród powodów przerywania leczenia antyretrowirusowego wymienia się nieczęć do przypominania sobie o chorobie, lęk przed ujawnieniem informacji o swoim zakażeniu HIV osobom z otoczenia, brak motywacji do leczenia, działania niepożądane leków, uzależnienia od substancji psychoaktywnych, depresję i wiele innych [17-20].

Konsekwencją przerwania leczenia ART jest wzrost wiremii HIV, obniżenie liczby limfocytów T CD4+ oraz zwiększone ryzyko wystąpienia chorób oportunistycznych i zgonu [21–23]. U osób, które po przerwaniu leczenia ponownie podejmują terapię antyretrowirusową, odbudowa układu immunologicznego jest wolniejsza niż u tych, którzy terapię kontynuują [24]. W badaniu przeprowadzonym wśród 22 tys. pacjentów z HIV, podczas 5-letniej obserwacji, osoby które przerwały leczenie, a następnie do niego wróciły miały 1,9x większe ryzyko powikłań [25].

Nowotwory związane z wirusem brodawczaka ludzkiego (Human Papilloma Virus, HPV) u kobiet z HIV

Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (*Human Papilloma Virus*, HPV) jest najczęstszą na świecie infekcją przenoszoną drogą seksualną. Dane wskazują, że ponad 80% osób aktywnych seksualnie w ciągu swojego życia ma ryzyko zakażenia HPV, ale u większości zakażenie ma charakter przemijający i dochodzi do samoeliminacji wirusa w ciągu 2 lat [26,27].

U osób z zakażeniem HIV rzadziej dochodzi do samoeliminacji HPV i większe jest ryzyko zachorowania na HPV-zależne nowotwory niż u osób bez HIV. Patomechanizm interakcji HPV z HIV powodujący częstsze występowanie HPV u osób z HIV nie jest w pełni poznany. Badania wskazują, że dwa białka HIV - tat i gp120 (*trans-activator of transcription*, białko aktywujące transkrypcję; *glycoprotein 120*, glikoproteina 120) mogą przyczyniać się do rozrywania połączeń międzykomórkowych i ułatwiają w ten sposób wnikanie HPV do komórek warstwy podstawnej nabłonka [28].

Wyróżniamy typy wirus brodawczaka ludzkiego o wysokim potencjale onkogennym (wysokiego ryzyka, *high-risk HPV*, HR-HPV) i o niskim potencjale onkogennym (niskiego ryzyka, *low-risk HPV*, LR-HPV). Co najmniej 14 z około 200 genotypów HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) uznaje się za genotypy o wysokim ryzyku rozwoju zmian nowotworowych [29]. Trwające ponad 2 lata zakażenie genotypem onkogennym HPV jest czynnikiem ryzyka raka szyjki macicy, sromu, pochwy, odbytu, prącia oraz jamy ustnej i gardła [27]. Genotyp 16 i 18 są odpowiedzialne za 70% nowotworów szyjki macicy. Rak szyjki macicy jest najczęstszym nowotworem wywoływanym przez HPV i jest diagnozowany u ponad 600 000 kobiet rocznie, a w Europie u ponad 58 tysięcy kobiet [30].

Kobiety z HIV mają sześciokrotnie większe ryzyko rozwinięcia raka szyjki macicy w porównaniu do kobiet bez HIV [31]. Rak szyjki macicy jest zarówno chorobą

oportunistyczną jak i chorób wskaźnikową AIDS. Kobiety z liczbą limfocytów T CD4 poniżej 200 kom/ μ l mają zazwyczaj bardziej zaawansowaną chorobę niż kobiety bez HIV [32].

Wczesne wykrycie zmian przednowotworowych w badaniu cytologicznym szyjki macicy i ich odpowiednie leczenie zmniejszaczęstość występowania raka szyjki macicy. Stanem poprzedzającym raka szyjki macicy jest śródnabłonkowa neoplazja dużego stopnia (*high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL*), która ulega progresji do raka szyjki macicy. Śródnabłonkowa neoplazja małego stopnia (*low-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL*) w większości przypadków ulega regresji, jednak w ok. 10% przypadków też może ulec progresji do HSIL i raka szyjki [33].

Kobiety z wywiadem HPV-zależnej śródnabłonkowej neoplazji lub raka narządów płciowych mają zwiększone ryzyko zachorowania na śródnabłonkową neoplazję lub raka odbytu [34,35]. Częstość występowania raka odbytu u osób z HIV nie zmniejszyła się mimo dostępu do leczenia antyretrowirusowego. Przeciwnie, dane wskazują, że rak odbytu należy do nowotworów niedefiniujące AIDS, które są coraz częstszą przyczyną zgonów osób z HIV na świecie [36,37]. Mimo, że w populacji osób bez HIV rak odbytu częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn, wśród osób z HIV mężczyźni mający seks z mężczyznami mają największe ryzyko rozwinięcia tego nowotworu i to tej grupie poświęcona jest większość badań naukowych [38–40]. Mimo podwyższonego ryzyka raka odbytu u kobiet z HIV, Europejskie Towarzystwo Kliniczne ds. AIDS (*European AIDS Clinical Society, EACS*) nie przedstawiają jednoznacznich wytycznych co do badań profilaktycznych w kierunku raka odbytu u kobiet, które nie miały wywiadu innego HPV-zależnego nowotworu [41].

Zespół kruchości u osób z HIV

Zakażenie HIV powoduje zaburzenie homeostazy immunologicznej poprzez apoptozę limfocytów T i zwiększenie stężenia cytokin prozapalnych m.in. interleukiny 1 (*interleukin 1, IL-1*), interleukiny 6 (*interleukin 6, IL-6*), i czynnika martwicy nowotworów alfa (*tumour necrosis factor alpha, TNF alpha*) [42]. Przewlekły stan zapalny wywołany przez HIV stanowi podłożewielu powikłań narządowych w tym m.in. chorób sercowo-naczyniowych, chorób nerek, układu nerwowego oraz zespołu kruchości [43–45].

Zespół kruchości (*frailty syndrome*) to stan wyczerpania rezerw fizjologicznych i zaburzeń homeostazy, których konsekwencją jest zwiększoną podatność pacjenta na czynniki stresogenne nawet o niewielkiej intensywności. Pacjenci z tym zespołem mają większe ryzyko upadków, hospitalizacji, niepełnosprawności, utraty samodzielności i zgonu. Zespół kruchości jest potencjalnie odwracalnym stanem, ale wymaga odpowiednio wczesnej diagnozy i interwencji. Opisywany jest także zespół *pre-frail*, który oznacza, że dana osoba ma podwyższone ryzyko rozwinięcia zespołu kruchości [46].

W ostatnich latach liczne publikacje zwróciły uwagę na istotność zagadnienia zespołu kruchości wśród osób z HIV [47–49]. Badania wykazują, że w populacji osób z HIV zespół kruchości występuje 2-3 razy częściej i 10 lat wcześniej niż u osób bez zakażenia HIV [50–52].

Do czynników ryzyka zespołu kruchości u osób z HIV należą m.in. przewlekły stan zapalny wywołany przez HIV i liczba limfocytów T CD4 <350 komórek/ μ l [53]. Innymi czynnikami zwiększającymi prawdopodobieństwo wystąpienia zespołu kruchości są też choroby sercowo-naczyniowe, które częściej występują u osób z HIV powyżej 50 roku życia w porównaniu z osobami niezakażonymi [54,55].

W wynikach wielu publikacji potwierdzono, że kobiety częściej niż mężczyźni rozwijają zespół kruchości [48,56,57].

Od 2022 roku EACS rekomenduje coroczne badanie w kierunku tego zespołu wszystkich pacjentów zakażonych HIV po 50 roku życia [58].

W praktyce klinicznej stosowane są najczęściej dwie definicje zespołu kruchości: fenotyp kruchości według Fried (*frailty phenotype*) oraz indeks kruchości (*frailty index*, FI) według Rockwood [46,59]. Fenotyp kruchości definiuje zespół kruchości jako wystąpienie trzech lub więcej objawów fizycznych z listy pięciu: spowolnienie, osłabienie, utrata masy ciała, wyczerpanie i niska aktywność fizyczna. Spełnienie jednego lub dwóch z wymienionych wyżej objawów pozwala na rozpoznanie zespołu *pre-frail*. Indeks kruchości opisuje zespół kruchości jako kontinuum akumulacji deficytów (ocenianych przez wyniki laboratoryjne, objawy fizyczne, aspekty psychologiczne). Wyliczony indeks deficytów (liczba stwierdzonych deficytów podzielona przez liczbę deficytów ocenianych) w przedziale 0,25 – 0,4 pozwala na rozpoznanie zespołu kruchości [46,59].

Istnieje kilka narzędzi, którymi można badać przesiewowo pacjentów w kierunku zespół kruchości np. ankieta ze skalą FRAIL (akronim od: *fatigue, resistance, aerobic capacity, illnesses and loss of weight*, zmęczenie, wytrwałość, mobilność, występowanie schorzeń oraz utrata masy ciała), kliniczną skalę kruchości (*clinical frailty scale, CFS*), albo testy sprawności fizycznej (*short physical performance battery, SPPB*). Tych samych narzędzi używa się do monitorowania zespołu kruchości u osób z HIV [41,60].

Dzięki terapii antyretrowirusowej długość życia osób z HIV uległa znaczącemu wydłużeniu, dlatego konieczna jest profilaktyka zespołu kruchości oraz interwencje terapeutyczne w celu zapobiegania i leczenia tego zespołu.

Multidyscyplinarna opieka nad osobami z HIV

Kluczowymi elementami ciągłości opieki nad osobami żyjącymi z HIV są wczesne rozpoznanie zakażenia HIV, objęcie opieką medyczną, skuteczne leczenie antyretrowirusowe, adherencja i pozostawanie w ciągłej opiece. Szczególnie istotnym elementem opieki jest pomoc pacjentom w utrzymaniu adherencji (dokładnego przyjmowania leków). Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS (PTNAIDS) podaje listę wskazówek dla lekarzy zajmujących się osobami z HIV jak poprawić adherencję ich pacjentów. W tym procesie ważna jest współpraca między pacjentem a lekarzem, m.in. wspólne ustalanie planu terapii oraz informacja dla pacjenta gdzie ma się zgłosić gdy będzie tego potrzebował. Osoby z zakażeniem HIV wymagają regularnych wizyt kontrolnych i oprócz oceny skuteczności leczenia antyretrowirusowego wymagają również oceny stanu ogólnego. Pacjenci z HIV powinny być oceniani pod kątem ryzyka chorób układowych oraz zespołu kruchości i depresji. Ważnym aspektem w opiece nad osobami z HIV jest postępowanie profilaktyczne w postaci badań przesiewowych i szczepień [61].

Mimo dostępnych międzynarodowych rekomendacji, różnorodność systemów opieki zdrowotnej w Europie powoduje, że programy badań przesiewowych niektórych chorób jak np. raka szyjki macicy i raka odbytu u osób z HIV lub programy szczepień przeciwko HPV różnią się znaczco pomiędzy krajami [41,62,63].

Chęć poznania czynników wpływających na występowanie chorób oportunistycznych wśród osób z HIV stanowiło podstawę do rozpoczęcia badań własnych.

6. Cele pracy

Głównym celem pracy była ocena wpływu systematycznej opieki nad osobami z HIV na występowanie wybranych chorób oportunistycznych (infekcyjnych oraz nieinfekcyjnych).

Cele szczegółowe:

1. Identyfikacja czynników wpływających na przerywanie leczenia i analiza czy osoby przerywające leczenie antyretrowirusowe mają takie same choroby oportunistyczne jak pacjenci z późnym rozpoznaniem zakażenia HIV.
2. Analiza metod stosowanych w diagnostyce nowotworów anogenitalnych w populacji kobiet z HIV w Europie i próba sformułowania rekomendacji dotyczących profilaktyki HPV-zależnych nowotworów anogenitalnych wśród kobiet z HIV.
3. Zebranie aktualnej wiedzy dotyczącej zespołu kruchości w kontekście opieki nad osobami z HIV, a w szczególności nad kobietami z HIV.

7. Metodologia

Na cykl publikacji będących podstawą rozprawy doktorskiej składają się trzy publikacje.

Pierwsze badanie, retrospektywna analiza wyników badań laboratoryjnych i badania przedmiotowego osób z HIV, przyjętych do Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, w Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym w okresie 2020-2021. Informację o prowadzonym badaniu wysłano do Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym. Zgoda AKBE/8/2022 z dnia 17.01.2022.

W badaniu analizowano wyniki pełnoletnich pacjentów z HIV, którzy należeli do jednej z trzech grup:

- A. Osoby, które przerwały leczenie antyretrowirusowe na co najmniej 1 miesiąc, ale wróciły do opieki lekarskiej i wyraziły chęć przywrócenia leczenia.
- B. Osoby, z nowo wykrytą późną diagnozą HIV, czyli z liczbą limfocytów T CD4 <350 kom/ μ l lub chorobą wskaźnikową AIDS niezależnie od liczby limfocytów T CD4.
- C. Osoby zakażone HIV, które są adherentne i regularnie przyjmują leki antyretrowirusowe i zgłosili się do Kliniki w celu wykonania rutynowych badań.

Jeśli w badanym przedziale czasowym (2020-2021 r.) pacjenci byli hospitalizowani w Klinice Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego kilkukrotnie, do analizy włączane były tylko wyniki z pierwszego pobytu w szpitalu z tego okresu.

Kryterium wykluczenia było:

- brak zakażenia HIV w wywiadzie
- przerwa w leczeniu antyretrowirusowym trwająca krócej niż 1 miesiąc.

Oprócz parametrów demograficznych pacjentów (płeć, wiek, kraj pochodzenia), w badaniu zbierano dane o:

- występowaniu chorób oportunistycznych (takich jak: pneumocystozowe zapalenie płuc, gruźlica i inne mykobakteriozy, choroba wywołana przez cytomegalowirusa, grzybica przełyku, kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego, PML, pierwotny chłoniak mózgu, mięsak Kaposiego),
- liczbie chorób przewlekłych (takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dyslipidemia, przewlekła choroba płuc, przewlekła choroba jelit, przewlekła choroba wątroby, choroba psychiczna),

- występowaniu uzależnienia od substancji psychoaktywnych i alkoholu,
- średniej liczbie limfocytów T CD4+ oraz CD4/CD8
- liczbie dni spędżonych w szpitalu podczas hospitalizacji
- zgonie podczas pobytu w szpitalu

W badaniu przeprowadzono po dwie analizy jedno i wieloczynnikowe przy użyciu oprogramowania R (wersja 4.3). Pierwsza analiza porównywała wyniki pacjentów, którzy przerwali leczenie ART (grupa A) do wyników tych, którzy mieli późno rozpoznane zakażenie HIV (grupa B). Do analizy jednoczynnikowej użyto testu t-studenta, testu U Manna-Whitneya, testu chi kwadrat oraz Fishera. Do analizy wieloczynnikowej użyto regresji wielomianowej. W kolejnej analizie porównywane były wyniki pacjentów, którzy przerwali leczenie ART (grupa A), do wyników tych, którzy są adherentni i nie przerwali leczenia (grupa C). Istotność statystyczną oparto na kryterium $p < 0,05$.

Drugie badanie zostało zaprojektowane jako przegląd systematyczny i meta-analiza dotycząca badań przesiewowych w kierunku HPV-zależnych nowotworów u kobiet z HIV w Europie. Protokół badania zarejestrowano w międzynarodowym prospektywnym rejestrze przeglądów systematycznych PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Review*, numer rejestracyjny CRD42022318901). Wykonano przegląd trzech elektronicznych baz piśmienniczych: Pubmed, Embase i Web of Science.

Na podstawie zestawienia kluczowych słów takich jak “rak szyjki macicy”, “rak odbytu”, “rak sromu”, “dysplazja”, „śródnaiblonkowa zmiana dużego stopnia (*high-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL*)”, „badanie cytologiczne”, „HPV DNA”, „szczepienie przeciw HPV” oraz „kobiety żyjące z HIV” bazy danych wykazały 2686 potencjalnie istotnych publikacji. Do końcowej analizy wzięto pod uwagę 34 artykuły.

Do analizy włączono badania spełniające następujące kryteria:

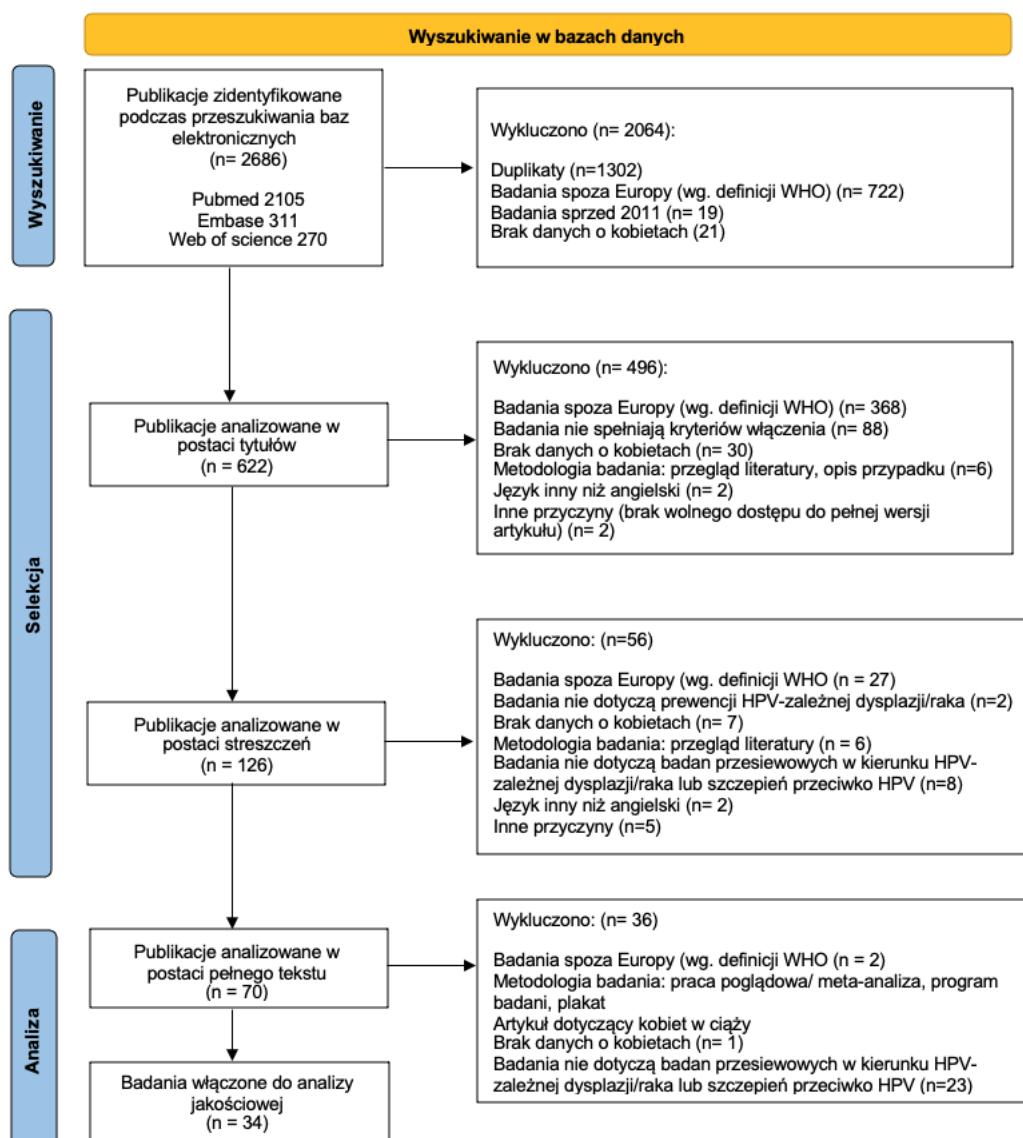
- prace opublikowane między 01.01.2011 a 31.04.2022 w języku angielskim
- badania przeprowadzone w Regionie Europy (według definicji WHO)
- prace dotyczące badań przesiewowych/profilaktyki HPV-zależnych nowotworów anogenitalnych wśród kobiet z HIV
- prace przedstawiające wyniki cytologii lub badań HPV DNA z komórek pobranych z szyjki macicy lub z okolicy odbytu u dorosłych kobiet (≥ 18 lat) z HIV
- prace oryginalne

Z analizy wykluczono:

- prace opublikowane przed 2011r.
- prace przeprowadzone nie w Regionie Europy (wg. definicji WHO)
- prace, które nie przedstawiały wyników badań kobiet z HIV
- prace przeglądowe oraz przedstawiające pojedyncze przypadki kliniczne

Z listy publikacji zidentyfikowanych podczas wyszukiwania baz elektronicznych usunięto duplikaty oraz prace niespełniające kryteriów wyłączenia. Pierwszy i drugi etap selekcji publikacji oraz ostateczna analiza artykułów była prowadzona przez 4 niezależne autorki: DK, MM, HA, EO (Rycina 1). Spójność prowadzonego wyboru artykułów była sprawdzona przez 2 autorki (DK, HA) zgodnie z Programem Umiejętności Krytycznej Oceny (*Critical Appraisal Skills Programme*, CASP).

Rycina 1. Proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego



Dane z artykułów były wprowadzone do bazy danych, w której zbierano m.in. następujące informacje: kraj pochodzenia badania, metodologię badania, wielkość badanej populacji, średni wiek badanej populacji, liczbę osób, które były zaszczepione przeciwko HPV, wyniki badań cytologicznych szyjki macicy i odbytu oraz wynik badania HPV DNA z komórek pobranych z szyjki macicy oraz z odbytu, jak również listę ograniczeń badania.

Meta-analizę przeprowadzono przy użyciu programu Comprehensive Meta-Analysis (CMA) Version 2.0 (Biostat, Inc., Englewood, NJ, USA). Ze względu na

heterogenność badań, do analizy częstości występowania HPV użyto modelu efektów losowych (*random-effects model*).

Trzecia praca wchodząca w skład rozprawy doktorskiej to praca poglądowa dotycząca zespołu kruchości wśród osób z HIV, ze szczególnym uwzględnieniem populacji kobiet. Dokonano przeglądu najnowszej literatury omawiającej czynniki ryzyka, metody zapobiegania i leczenia tego zespołu u osób z HIV, a w szczególności wśród kobiet z HIV.

8. Wyniki

W pierwszym badaniu przeanalizowano dane n=215 pacjentów spełniających kryteria włączenia do badania i przydzielono ich do trzech grup: Grupa A – n=47 pacjentów, którzy przerwali leczenie antyretrowirusowe, Grupa B – n=53 pacjentów, którzy mieli nowo wykryte późne rozpoznanie zakażenie HIV w stadium AIDS, Grupa C – n=115 pacjentów, którzy są adherentni i przyjmują regularnie ART.

W badaniu przeprowadzono dwie analizy. Wyniki przedstawiono poniżej.

Pierwsza analiza: Porównanie wyników osób, które przerwały leczenie ART (grupa A) do wyników tych, którzy mieli nowo wykryte późno rozpoznane zakażenie HIV (grupa B)

Osoby z obu grup były w podobnym wieku (średnia 40,0 +/- 8,5 oraz 41,6 +/- 10,1 lat) i miały taką samą medianę liczb chorób przewlekłych (dwie lub jedną). Kobiety częściej należały do grupy osób przerywających leczenie, ale wyniki te nie osiągnęły istotności statystycznej (27,75% vs. 17%, p=0,198).

W analizie jednoczynnikowej osoby, które przerywały ART, częściej miały choroby psychiczne (55,3% vs. 17%, p=0,001), częściej przyjmowały metadon (21,7% vs. 1,9%, p=0,002) i częściej miały przewlekłe zapalenie wątroby typu C (31,2% vs. 7,5%, p=0,002) niż osoby, które miały późno rozpoznane zakażenie HIV. Analiza wieloczynnikowa wykazała, że używanie substancji psychoaktywnych było cechą występującą częściej u osób, którzy przerwali ART niż u osób z późnym rozpoznaniem HIV (OR 6,67, 95% CI: 1,79-25, p 0,005). W grupie pacjentów z późno rozpoznanym zakażeniem HIV średnia liczba limfocytów T CD 4 była niższa niż w grupie osób, którzy przerwali leczenie (61+/-96 vs. 136 +/- 153 kom/ μ l). Mimo to, tylko grzybica przełyku była chorobą oportunistyczną, która występowała istotnie statystycznie częściej u pacjentów z późno rozpoznanym zakażeniem niż u pacjentów którzy przerywali ART (22,6% vs. 4,3%, p=0,009). Pozostałe analizowane choroby oportunistycznych (pneumocystozowe zapalenie płuc, gruźlica i inne mykobakteriozy, choroba wywołana przez Cytomegalowirusa, kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego, PML, pierwotny chłoniak mózgu, mięsak Kaposiego), występowały tak samo często w obu porównywanych grupach. Osoby z późno wykrytym zakażeniem HIV wymagały dłuższej hospitalizacji niż osoby

po przerwie w leczeniu, z medianą dłuższą o 7 dni (23 vs. 15 dni), ale śmiertelność w oddziale była podobna w obu grupach ($p=0.533$)

Tabela 1. Porównanie wyników pacjentów z grupy A (osoby, które przerwały leczenie antyretrowirusowe) do wyników pacjentów z grupy B (osoby, które miały nowo wykryte późno rozpoznane zakażenie HIV). Grupa referencyjna: grupa B

Zmienna	Grupa A (pacjenci, którzy przerwali ART) n=47	Grupa B (pacjenci, z nowo wykrytym późnym rozpoznaniem zakażenia HIV) n=53	p
Płeć żeńska	13 (27,7%)	9 (17,0%)	0,198
Wiek (średnia, lata)	40,0 +/- 8,5	41,6 +/- 10,1	0,390
CD4 (średnia, kom./ μ l)	136 +/- 153	61 +/- 96	0,004
CD4/CD8 (średnia)	0,19 +/- 0,16	0,14 +/- 0,18	0,190
Pneumocystozowe zapalenie płuc	9 (19,2%)	16 (30,2%)	0,203
Gruźlica i inne mykobakteriozy	13 (27,7%)	10 (18,9%)	0,297
Choroba cytomegalowirusa (poza wątrobą, śledzioną, węzłami chłonnymi)	4 (8,5%)	3 (5,7%)	0,703
Grzybica przełyku	2 (4,3%)	12 (22,6%)	0,009
Kryptokokowe zapalenie opon mózgowo- rdzeniowych	2 (4,3%)	1 (1,9%)	0,599

Toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego	2 (4,3%)	3 (5,7%)	1,000
Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia (PML)	2 (4,3%)	4 (7,6%)	0,681
Encefalopatia związana z HIV	2 (4,3%)	0	0,218
Pierwotny chłoniak mózgu	1 (2,1%)	3 (5,7%)	0,620
Mięsak Kaposiego (KS)	1 (2,1%)	5 (9,4%)	0,210
Liczba chorób przewlekłych (mediania i IQR)	2 (1-2)	1 (0-2)	0,232
Choroba psychiczna (uwzględniając depresję i uzależnienia)	26 (55,3%)	9 (17,0%)	0,001
Uzależnienia	21 (44,7%)	5 (9,4%)	0,001
Terapia substytucyjna metadonem	10 (21,7%)	1 (1,9%)	0,002
Nadużywanie alkoholu	8 (17,0%)	3 (5,7%)	0,070
Depresja	2 (4,3%)	8 (15,1%)	0,098
Inne choroby psychiczne	6 (12,8%)	2 (3,8%)	0,143
Nadciśnienie tętnicze	4 (8,5%)	9 (17,0%)	0,246
Dyslipidemia	1 (2,1%)	3 (6,4%)	0,210
Cukrzyca	0	1 (1,9%)	1,0
Przewlekła choroba płuc	1 (2,1%)	1 (1,9%)	1,0

Przewlekła choroba jelit	1 (2,1%)	1 (1,9%)	1,0
Przewlekła choroba wątroby (wykluczając przewlekłe zapalenie wątroby typu B i C)	16 (34,0%)	1 (1,3%)	0,006
Przewlekłe zapalenie wątroby typu C	15 (31,2%)	4 (7,5%)	0,002
Przewlekłe zapalenie wątroby typu B	5 (10,6%)	4 (7,6%)	0,730
Liczba przewlekle stosowanych leków (wykluczając ART i kotrimoksazol) mediana i IQR	1 (0-3)	1 (0-2)	0,300
Czas trwania pobytu w szpitalu (mediana i IQR), dni	15 (4-26)	23 (12-36)	0,008
Zgon podczas hospitalizacji	4 (8,5%)	7 (13,2%)	0,533
Analiza wieloczynnikowa			
Zmienna	Iloraz szans (<i>odds ratio, OR</i>)	Iloraz szans (przedział ufności 95%, <i>confidence interval, CI</i>)	p
Płeć żeńska	3,33	0,92-12,5	0,067
Wiek > 50 lat	0,86	0,26-2,78	0,800
Osoba migrancka	0,15	0,03-0,7	0,015
CD4+ < 350 kom/ μ l	0,2	0,2-2,13	0,180
≥ 2 choroby przewlekłe	0,61	0,18-2,08	0,434

≥ 2 leki stosowane przewlekłe	1,19	0,35-4	0,781
Stosowanie substancji psychoaktywnych	6,67	1,79-25	0,005
Nadużywanie alkoholu	1,33	0,22-8,33	0,751
Depresja	0,15	0,02-1,01	0,051
Choroby psychiczne inne niż depresja	5	0,49-50	0,175

Druga analiza: Porównanie wyników osób, które przerwały leczenie antyretrowirusowe (Grupa A) do wyników osób, którzy są aktywnie leczeni antyretrowirusowo (Grupa C)

Analiza ta wykazała, że kobiety ($p=0,026$) i osoby poniżej 50 roku życia ($p=0,007$) częściej należały do grupy osób przerywających leczenie antyretrowirusowe, lecz wyniki te nie znalazły potwierdzenia w analizie wieloczynnikowej (odpowiednio $p=0,170$ oraz $p=0,070$). Osoby z obu grup miały podobną medianę (1 lub 2) liczb chorób przewlekłych ($p=0,064$). Większy procent pacjentów miał stwierdzone choroby psychiczne w grupie osób przerywających leczenie niż w grupie adherentnej do ART (55,3% vs. 26,1%, $p<0,001$). Analiza jednoczynnikowa poszczególnych chorób wykazała, że uzależnienia (od substancji psychoaktywnych i alkoholu) występowały częściej u osób przerywających leczenie niż u osób adherentnych (44,7% vs. 9,4%, $p<0,001$). Natomiast w analizie wieloczynnikowej tylko uzależnienie od substancji psychoaktywnych (nie od alkoholu) występowało istotnie statystycznie częściej w grupie osób przerywających leczenie antyretrowirusowe niż u osób adherentnych (OR 6,67, 95% CI 1,79-25, $p=0,005$) (Tabela 2).

Tabela 2. Porównanie wyników pacjentów z grupy A (osoby, które przerwały leczenie antyretrowirusowe) do wyników pacjentów z grupy C (osoby, w trakcie leczenia antyretrowirusowego). Grupa referencyjna: grupa C.

Zmienna	Grupa A (pacjenci, którzy przerwali ART) n=47	Group C (pacjenci, którzy przyjmują ART) n= 115	p
Płeć żeńska (%)	13 (27,7%)	15 (13,0%)	0,026
Wiek (średnia, lata)	40,0 +/- 8,5	45,2 +/- 11,9	0,007
CD4 (średnia, kom./μl)	136 +/- 153	567 +/- 254	<0,001
CD4/CD8	0,19 +/- 0,17	0,99 +/- 0,92	<0,001
Liczba chorób przewlekłych (mediana i rozstęp ćwiartkowy, IQR)	2 (1-2)	1 (0-2)	0,064
Choroba psychiczna (uwzględniając depresję i uzależnienia)	26 (55,3%)	30 (26,1%)	<0,001
Uzależnienia	21 (45,6%)	5 (4,4%)	<0,001
Terapia substytucyjna metadonem	10 (21,7%)	0	<0,001
Nadużywanie alkoholu	8 (17,2%)	7 (6,1%)	0,039
Depresja	2 (4,3%)	16 (13,9%)	0,099
Inne choroby psychiczne	6 (12,8%)	7 (6,1%)	0,202
Nadciśnienie tętnicze	4 (8,5%)	25 (21,9%)	<0,045
Dyslipidemia	1 (2,1%)	43 (37,4%)	<0,001
Cukrzyca	0	3 (2,6%)	0,557

Przewlekła choroba płuc	1 (2,1%)	2 (1,7%)	1
Przewlekła choroba jelit	1 (2,1%)	9 (7,8%)	0,283
Przewlekła choroba wątroby (wykluczając przewlekłe zapalenie wątroby typu B i C)	16 (34,0%)	14 (12,2%)	0,001
Przewlekłe zapalenie wątroby typu C	15 (31,9%)	7 (6,4%)	<0,001
Przewlekłe zapalenie wątroby typu B	5 (10,6%)	1 (0,9%)	0,009
Liczba przewlekle stosowanych leków (mediana i rozstęp ćwiartkowy, IQR)	1 (0-3)	1 (0-2)	0,239
Analiza wieloczynnikowa			
Zmienna	Iloraz szans (<i>odds ratio, OR</i>)	Iloraz szans (przedział ufności 95%, <i>confidence interval CI</i>)	p
Płeć żeńska	2,56	0,67-10	0,170
Wiek > 50 lat	0,32	0,09-1,1	0,070
CD4+ < 350 kom/ μ l	50	0,00-12,5	<0,001
≥ 2 choroby przewlekłe	1,75	0,49-6,25	0,383
≥ 2 leki stosowane przewlekłe	0,97	0,26-3,57	0,959
Stosowanie substancji psychoaktywnych	6,67	1,79-25	0,005

Nadużywanie alkoholu	1,33	0,22-8,33	0,751
Depresja	0,15	0,02-1,01	0,051
Choroby psychiczne inne niż depresja	5	0,49-50	0,175

W drugim badaniu wchodzącym w cykl pracy doktorskiej przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę danych z artykułów dotyczących badań profilaktycznych i prewencji HPV-zależnych nowotworów okolicy ano-genitalnej u kobiet z HIV w Europie. Analizie poddano 34 artykuły, które spełniły kryteria włączenia.

Większość artykułów (31/34) pochodziła z Europy zachodniej i większość dotyczyła raka szyjki macicy (25/34). Pięć prac dotyczyło raka odbytu, trzy były o dwóch nowotworach (rak odbytu i szyjki macicy), tylko jeden artykuł dotyczył raka sromu. Łącznie przeanalizowano wyniki 10 336 kobiet z HIV w Europie, których średnia wieku wynosiła 37 lat (średnia wieku podana dla 5615 badanych), a średnia liczba limfocytów T CD4 wynosiła 517 kom/ μ l. Jedenaście procent kobiet nie przyjmowało ART i miało wiremię HIV ≥ 40 lub ≥ 50 kopii/ml (w zależności od poziomu wykrywalności HIV w teście użytym w danym badaniu).

Prace różniły się metodologią: 10 z nich było pracami retrospektywnymi, 10 prospektywnymi, a 14 obserwacyjnymi. W 13 pracach nie różnicowano genotypów HPV na typy wysokiego ryzyka (HR-HPV) od genotypów niskiego ryzyka (LR-HPV). W siedmiu badaniach w celu wykrycia HPV stosowano reakcję łańcuchową polimerazy (*polymerase chain reaction*, PCR) lub metodę hybrydyzacji wykrywającą HR-HPV.

Łącznie w analizowanych pracach 61% (6294/10336) kobiet miało wykonane badanie w kierunku HPV, a 37% (2328/6294) z nich miało potwierdzone zakażenie tym wirusem. Gdy oceniano HPV bez różnicowania na genotypy onkogenne (wspólnie HR-HPV i LR-HPV), wówczas 33,9% kobiet miało stwierdzone zakażenie HPV. Procent występowania HPV był niższy, gdy oceniano jedynie HR-HPV i wówczas wyniósł 30,5%. Jedynie część analizowanych kobiet miała powtórzoną oznaczenie HPV (1657/10 336) po co najmniej 6 miesiącach od pierwszego badania. U 17,5% badanych ponownie kobiet, HPV był wykrywalny po 3 latach od pierwszego oznaczenia.

Badanie cytologiczne szyjki macicy wykonano u 77% badanych kobiet, z których u 24% stwierdzono nieprawidłowe wyniki: 63,4% z nich miało atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu (*atypical squamous cells of undetermined significance*, ASC-US) lub zmianę śródplaskonabłonkową niskiego stopnia (*low-grade squamous intraepithelial lesions*, LSIL), 32,5% miało atypowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu - nie można wykluczyć zmian śród nabłonkowych dużego stopnia (*atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion*, ASC-H) lub zmiany

środnabłonkowe dużego stopnia (*high-grade squamous intraepithelial lesion*, HSIL). Prawie 1% kobiet z odchyleniami w badaniu cytologicznym szyjki macicy miało stwierdzonego raka szyjki macicy (Tabela 3). Po wykluczeniu artykułów, w których analizowano tylko kobiety z neoplazją środnabłonkową szyjki macicy, rakiem szyjki macicy oraz kobiety po usunięciu szyjki macicy, oraz po wykluczeniu artykułów, w których brakowało danych dotyczących liczby kobiet z nieprawidłowym wynikiem cytologii przeprowadzono analizę zbiorczej częstości występowania nieprawidłowych wyników badania cytologicznego szyjki macicy. Z 23 analizowanych publikacji wartość ta wynosiła 26,3% (Rycina 1). U kobiet, które miały dodatni wynik HR-HPV zbiorcza wyliczona częstość występowania ASC-US wynosiła 3,5%, LSIL - 9,5% oraz HSIL – 4,2%.

W sześciu analizowanych badaniach, wykazano, że dodatni wynik w kierunku HPV z szyjki macicy lub z odbytu częściej miały kobiety z HIV z liczbą limfocytów T CD4+ <200 kom/ μ l niż z wyższą liczbą limfocytów T CD4 [64–69]. Inne prace wykazały, że immunosupresja z liczbą limfocytów T CD4+ <200 kom/ μ l była czynnikiem ryzyka nieprawidłowych wyników w badaniu cytologicznym szyjki macicy [70–74]. W badaniach przeprowadzonych przez Thorsteinssona i współpracowników liczba limfocytów T CD4+ <350/ μ l wiązała się ze zwiększoną ryzykiem przetrwania HPV [75]. Ponadto, dwie prace wykazały zależność między wykrywalną wiremią HIV, a obecnością HPV lub odchyleniami w badaniu cytologicznym z kanału szyjki macicy [66,69].

Badanie cytologiczne odbytu oraz badanie HPV z odbytu było wykonane u znacznie mniejszej ilości kobiet niż badania z szyjki macicy (odpowiednio 1 i 8% badanych kobiet). Częstość występowania HR-HPV w komórkach pobranych z okolicy odbytu badanych kobiet wyliczono na 47,3% (39-55,6). Wśród kobiet, które miały wykonane badanie cytologiczne odbytu, u 18% z nich stwierdzono ASC-US lub LSIL, a u 7% ASC-H lub HSIL. U jednej kobiety rozpoznano raka odbytu.

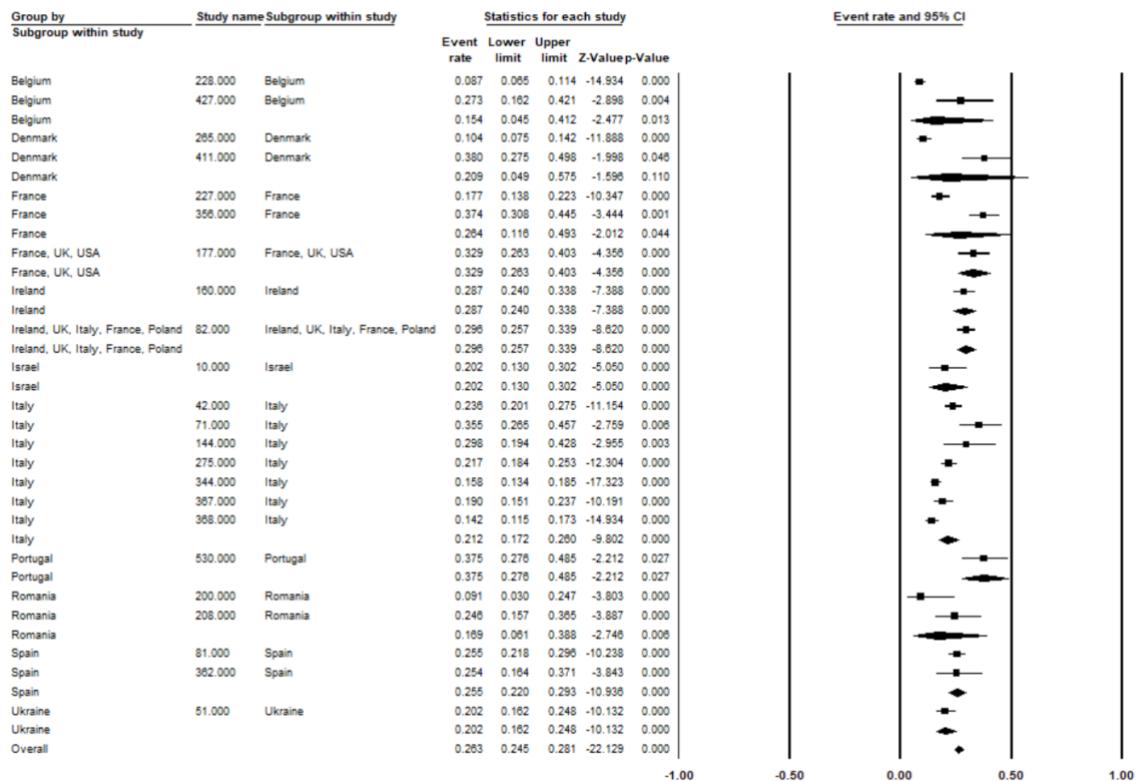
W analizowanych badaniach brakowało danych dotyczących szczepienia przeciwko HPV. Tylko 5,6% z kobiet, u których znany był status szczepienia (106/1902) było zaszczepionych przeciwko HPV (Tabela 3).

Tabela 3. Wyniki badań przesiewowych raka szyjki macicy i raka odbytu z analizowanych artykułów.

Metoda badania przesiewowego		Liczba kobiet z HIV
HPV DNA w komórkach pobranych z szyjki macicy	Przeprowadzono	6294/10 336 (61%)
	Dodatni wynik, bez genotypowania	2328/6294 (37%)
	Dodatni wynik HR-HPV	1600/6294 (25,4%)
Badanie cytologiczne szyjki macicy	Przeprowadzono	7935/10336 (77%)
	Nieprawidłowy wynik badania cytologicznego	1909/7935 (24%)
	ASC-US i LSIL	1210/1909 (63,4%)
	ASC-US oraz dodatni wynik HPV DNA	168/1909 (8,8%)
	LSIL oraz dodatni wynik HPV DNA	389/1909 (20,4%)
	ASC-H i HSIL	621/1909 (32,5%)
	HSIL i dodatni wynik HPV DNA	158/1909 (8,2%)
	Rak szyjki macicy	14/1909 (0,7%)
HPV DNA w komórkach pobranych z kanału odbytu	Przeprowadzono	800/10 336 (7,7%)
	Dodatni wynik HPV	445/800 (56,6%)
	Dodatni wynik HR-HPV	350/800 (43,7%)
Badanie cytologiczne kanału odbytu	Przeprowadzono	228/10 336 (1,2%)
	ASC-US lub LSIL	41/228 (18%)
	ASC-H lub HSIL	16 /228 (7%)

ASC-US: atypowe komórki nablonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu; LSIL: zmiana śródpłaskonablonkowa niskiego stopnia; ASC-H: atypowe komórki nablonka wielowarstwowego płaskiego o nieokreślonym znaczeniu - nie można wykluczyć zmian śródnablonkowych dużego stopnia (HSIL); HSIL: zmiana śródnablonkowa dużego stopnia; HR-HPV: wirus brodawczaka ludzkiego o wysokim potencjale onkogennym (wysokiego ryzyka)

Rycina 1. Wyliczona zbiorcza częstość występowania nieprawidłowych wyników badania cytologicznego z szyjki macicy (z 23 analizowanych artykułów)



W trzeciej pracy, analiza piśmiennictwa 51 artykułów wykazała złożoną zależność między chorobami przewlekłymi a zespołem kruchości. W artykule zwrócono szczególną uwagę na wpływ chorób sercowo-naczyniowych i depresji na rozwój zespołu kruchości, oraz na podwyższone ryzyko zespołu kruchości wśród kobiet z HIV.

Według dostępnej literatury, zarówno choroby sercowo-naczyniowe zwiększą ryzyko wystąpienia zespołu kruchości, jak i zespół kruchości stanowi ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych [76,77]. Dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia depresyjno-lękowe były wymienione wśród 3 najczęściej diagnozowanych chorób przewlekłych wśród 34,7% osób z HIV o średniej wieku 59,3 lat [78]. Leczenie chorób przewlekłych może prowadzić do polipragmazji, a wielolekowość jest wymieniana wśród czynników ryzyka zespołu kruchości [77]. Badania wykazują, że kobiety z HIV częściej niż mężczyźni mają otyłość lub zespół metaboliczny, ale według analizowanych artykułów do zespołu kruchości może predysponować zarówno otyłość, jak i niedobór masy ciała [79–81]. Zagadnienie przyrostu masy ciała u kobiet z HIV jest tematem wieloczynnikowym, do którego przyczyniają się zarówno predyspozycje genetyczne, nierówności społeczne i niektóre leki ART [82].

Dotychczas niepoznany jest patomechanizm w jakim depresja zwiększa ryzyko zespołu kruchości, ale depresja predysponuje do przerywania leczenia ART, a analizowane w tej pracy poglądowej badania wykazały zależność między wzrostem wiremii HIV, niską wartością limfocytów T CD4+ i wyższym ryzykiem wystąpienia zespołu kruchości [53,83,84]. W pracy zwrócono uwagę na fakt, że niektóre leki ART jak dolutegravir czy biktegravir mogą nasilać dolegliwości neuropsychiczne, które mogą predysponować do przerywania leczenia [85,86].

Ponadto, w pracy poglądowej omówiono wpływ przewlekłego stan zapalnego oraz redukcji syntezy estrogenów podczas menopauzy na ryzyko rozwoju zespołu kruchości u kobiet z HIV. W artykule prezentowano wyniki badania Mathad i wsp., którzy wykazali, że stężenia parametrów stanu zapalnego takich jak białko C reaktywne (*C-reactive protein*, CRP), lipopolisacharyd (*lipopolysaccharide*, LPS) i rozpuszczalny antygen CD14 (*soluble cluster of differentiation 14*, sCD14) u kobiet z HIV ulegają mniejszemu obniżeniu niż u mężczyzn z HIV mimo stosowanego leczenia antyretrowirusowego [87].

W pracy poruszono kwestię menopauzy, która u kobiet z HIV może nastąpić wcześniej niż u osób bez HIV, a to z kolei zwiększa ryzyko osteoporozy i złamań [88,89]. Podobne wnioski dotyczą także zespołu kruchości [90,91]. Mimo przewagi korzyści ze

stosowania ART nad niestosowania tej terapii, w pracy podkreślono również działania niepożądane terapii, które mogą predysponować do zespołu kruchości. Niektóre leki antyretrowirusowe, np. dizoproksyl tenofowiru, zmniejszają gęstość mineralną kości i mogą zwiększać ryzyko złamań, które u osób z HIV jest podwyższone niezależnie od stosowanej terapii. Ponadto niektóre badania wykazały zależność między stosowaniem inhibitorów proteazy a zwiększonym ryzykiem zespołu kruchości [53].

W omawianej pracy poglądowej zwrócono uwagę na odwracalność zespołu kruchości oraz na potencjalne interwencje terapeutyczne. Wśród najczęściej zalecanych interwencji wymieniono: leczenie chorób przewlekłych (m.in. depresji), unikanie polipragsmazji, zwiększoną aktywność fizyczną, interwencje żywieniowe oraz zindywidualizowane i skuteczne leczenie antyretrowirusowe [83,92]. W związku z podwyższonym ryzykiem rozwinięcia depresji oraz wcześniejszym występowaniem menopauzy wśród kobiet z HIV, w pracy zaproponowano aby regularnie diagnozować tę populację kobiet w kierunku depresji i menopauzy. W przypadku rozpoznania tych stanów konieczne jest podjęcie odpowiednich kroków terapeutycznych. U osób ze stwierdzonym zespołem *pre-frail* adekwatna modyfikacja czynników ryzyka może zapobiec rozwinięciu się zespołu kruchości.

9. Dyskusja

Liczne czynniki wpływają naczęstość występowania chorób oportunistycznych u osób z HIV. W przedstawionym cyklu prac omówiono trzy z nich:

Przerywanie leczenia antyretrowirusowego, profilaktykę raka szyjki macicy oraz profilaktykę i leczenie zespołu kruchości.

Przerywanie leczenia antyretrowirusowego

Leczenie antyretrowirusowe znacząco zmniejszyłoczęstość występowania chorób oportunistycznych i zgonów z powodu AIDS wśród osób z HIV na świecie [94]. Jednak ci, którzy mają wykryte HIV na późnym etapie zakażenia oraz ci, którzy przerwali ART nadal mają ryzyko zachorowania na choroby oportunistyczne. Największe ryzyko rozwinięcia chorób oportunistycznych mają osoby z liczbą limfocytów T CD4+ <200 kom/ μ l, ale dane wskazują, że nawet osoby z wyższą liczbą limfocytów mogą rozwinać grzybicę przełyku, mięsaka Kaposiego lub gruźlicę płuc [8,94,95].

Według dostępnej literatury, praca „*Comparison between patients who interrupted ART and those with late HIV diagnosis*” jest pierwszą pracą, która porównujeczęstość występowania chorób oportunistycznych będących chorobami wskaźnikowymi AIDS u pacjentów, którzy przerwali leczenie antyretrowirusowe do tych którzy, mieli nowo wykryte zakażenie HIV rozpoznane na późnym etapie zakażenia. W pracy wykazano, że kandydoza przełyku była jedyną chorobą oportunistyczną, która występowała istotnie statystycznie częściej u osób z późnowykrytym zakażeniem HIV w porównaniu do osób po przerwie w leczeniu ART. Częstość występowania pozostałych analizowanych chorób wskaźnikowych nie różniła się pomiędzy grupami. Przerwanie ART może prowadzić do immunosupresji i wystąpienia chorób oportunistycznych takich jak gruźlica, które mają istotny wpływ na zdrowie publiczne.

W 2022 r. gruźlica była drugą po SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, koronawirus zespołu ciężkiej niewydolności oddechowej 2) zakaźną przyczyną zgonów na świecie. Osoby z zakażeniem HIV mają 16 razy większe ryzyko zachorowania na gruźlicę niż osoby bez HIV [96]. W 2022 roku gruźlica stanowiła 12,1% wszystkich chorób wskaźnikowych AIDS w EU/EEA [2]. Brakuje danych ile przypadków gruźlicy występuje u osób, które rozwinęły AIDS z powodu

przerwania leczenia ART. Liczne prace naukowe potwierdzają, że stosowanie leczenia antyretrowirusowego zmniejszyłoczęstość występowania gruźlicy na świecie [97,98].

W przedstawionej pracy *Comparison between patients who interrupted ART and those with late HIV diagnosis*" osoby przerywające leczenie antyretrowirusowe częściej niż osoby z pozostałych analizowanych grup były uzależnione od substancji psychoaktywnych co wskazuje, że uzależnienie może być ważnym czynnikiem ryzyka przerywania terapii. Wyniki te są zgodne z badaniami Hughes i wsp., którzy wykazali, że osoby przerywające ART częściej stosowały narkotyki dożylnie i nieiniekcyjne substancje stymulujące w porównaniu do osób leczących się regularnie [99]

Kolejnym etapem kontynuacji pracy badawczej będzie przeprowadzenie ankiety analizującej przyczyny przerywania leczenia wśród osób z HIV, które przerwały leczenie ART, ale wróciły do opieki. Badanie jest w trakcie realizacji.

Ponadto w omawianej publikacji wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej wykazano, że osoby z późno wykrytym zakażeniem HIV mieli niższą średnią liczbę limfocytów T CD4+ (61+- 96 vs. 136+-153 kom/ μ l) i wymagali dłuższej hospitalizacji (średnio 23 vs. 15 dni) w porównaniu z osobami, którzy przerwali leczenie ART i byli przyjęci do Kliniki w celu przywrócenia leczenia ART. Wyniki te są zgodne z dotychczas dostępnymi danymi, które wskazują, że późne rozpoznanie zakażenia HIV ma negatywne konsekwencje zarówno indywidualne jak i ekonomiczne. Osoby z późno rozpoznanym zakażeniem HIV mają większe ryzyko wielochorobowości i większe ryzyko zgonu niż osoby z wcześniej wykrytym zakażeniem [100–102]. W prezentowanych przez nas badaniu mediana liczb chorób przewlekłych pacjentów oraz liczba zgonów podczas hospitalizacji nie różniły się pomiędzy grupą pacjentów, którzy mieli późno rozpoznanie zakażenie HIV, a tymi którzy przerwali leczenie ART.

Optymalnym rozwiązaniem poprawiającym rokowanie pacjentów z HIV byłoby wcześniejsze rozpoznanie zakażenia oraz poprawa adherencji pacjentów. W swojej publikacji. Guillon et al. wykazali, że w 2013r. wczesny dostęp do ochrony zdrowia osoby z HIV we Francji zapobiegał 0,299-0,542 wtórnym infekcjom oraz powodował zaoszczędzenie 32-198 tysięcy euro na pacjenta [103].

Ponadto, do grupy osób przerywających leczenie częściej należały kobiety. Analiza wieloczynnikowa nie wykazała, że płeć żeńska była czynnikiem ryzyka przerywania leczenia antyretrowirusowego. Może to być związane z faktem, że kobiety stanowią tylko ok. 20% osób z HIV w Polsce. W dostępnej literaturze kobiety z HIV

częściej przerywają leczenie antyretrowirusowe gdy są w połogu lub w trakcie menopauzy [104,105]. W prezentowanym badaniu średni wiek analizowanych kobiet wynosił 43,5 lat, ale brakowało danych dotyczących czy kobiety te mają objawy menopauzy.

Profilaktyka raka szyjki macicy u kobiet z HIV

Ponad połowa osób z HIV na świecie to kobiety [1]. Problem zakażenia HPV u kobiet z HIV jest przedmiotem wielu prac, które stanowią podstawę do tworzenia rekomendacji [31,106].

W pracy pt. *Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review* będąca drugim artykułem wchodzącym w cykl doktoratu wykazano, że mniej niż 61% kobiet z HIV miało wykonane badanie w kierunku HPV z szyjki macicy. Jest to wynik poniżej oczekiwanych 70%, które jest celem wyznaczonym przez WHO w ramach Globalnej Strategii na rzecz Przyspieszenia Eliminacji Raka Szyjki Macicy jako Problemu Zdrowia Publicznego do 2030, aby zwalczyć występowanie raka szyjki macicy na świecie [107].

W przeprowadzonym badaniu, rak szyjki macicy został rozpoznany u większej liczby kobiet (14/6294) niż wynosi średnia zapadalność na raka szyjki macicy w Europie (10,7/100 000) [30]. Dane te potwierdzają, że badanie kobiet z HIV w kierunku raka szyjki macicy jest bardzo ważne. Mimo, iż problem ten jest istotny, brakuje konsensusu co do preferowanej metody badania oraz wieku w jakim kobiety powinny rozpoczynać badania przesiewowe. Analizy przeprowadzone wśród populacji ogólnej kobiet wykazały, że badanie HPV DNA z komórek z kanału szyjki macicy jest dokładniejszą metodą diagnostyki raka szyjki macicy niż badanie cytologiczne, ponieważ daje mniej wyników fałszywie ujemnych [108,109]. Światowa Organizacja Zdrowia zaleca oznaczenie HPV DNA jako badanie przesiewowe u kobiet z HIV od 25 roku życia co 3-5 lat [62] [WHO 2021]. Rekomendacje EACS zaś zalecają wykonywanie badania cytologicznego metodą klasyczną lub na podłożu płynnym (*liquid based cytology*, LBC) u kobiet z HIV od 21 roku życia co 1-3 lata, a HPV DNA genotypowanie jest wymienione jako metoda wspomagająca badanie cytologiczne [41]. W rekomendacjach brakuje podkreślenia istotności częstszego testowania kobiet z HIV z obniżoną liczbą limfocytów T CD4+ <200 kom/ μ l, choć liczne publikacje wykazują zależność między niską liczbą limfocytów T CD4+ a wystąpieniem zmian w badaniu cytologicznym [70,71]. W

opublikowanym w 2018r. przeglądzie systematycznym wykazano, że kobiety przyjmujące leki antyretrowirusowe rzadziej miały HR-HPV niż kobiety nieleczone ART, i że adherencja do ART zmniejszała ryzyko rozwinięcia śród nabłonkowej neoplazji dużego stopnia [110].

Mimo zalecenia badania kobiet w kierunku raka szyjki macicy dostęp do badań przesiewowych w niektórych krajach jest utrudniony. W jednym z badań włączonych do analizy, tylko 30% analizowanych kobiet biorących udział w badaniu miało wykonane takie badanie w momencie włączenia do analizy [71]. Ponad połowa nowotworów szyjki macicy (60%) jest stwierdzanych u kobiet, które nie były regularnie badane w tym kierunku [111,112].

W omawianym przeglądzie systematycznym większość prac pochodziła z Europy zachodniej, co może świadczyć o braku badań na temat profilaktyki HPV-zależnych nowotworów pochodzących z Europy wschodniej. Brak danych z tego regionu Europy jest tym bardziej niepokojący, iż to właśnie w Europie wschodniej częstość występowania raka szyjki macicy jest większa niż w Europie zachodniej (zapadalność: 14,5/100 000 kobiet vs. 7,03/100 000) [30].

W pracy własnej przeanalizowano również liczbę kobiet, które miały wykonane badania w kierunku raka odbytu. Mimo iż kobiety z HIV mają podwyższone ryzyko rozwoju raka odbytu, brakuje uniwersalnych rekomendacji badań przesiewowych w kierunku tego nowotworu. W chwili obecnej ESMO (European Society for Medical Oncology, Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej) nie zaleca jednoznacznie ani badania cytologicznego, ani badania HPV DNA jako metody do badań przesiewowych raka odbytu, natomiast podkreśla rolę badania per rectum. Najnowsze badanie przeprowadzone wśród osób z HIV ze stwierdzonym HSIL w kanale odbytu wykazało, że osoby, które były leczone z powodu HSIL miały mniejsze ryzyko rozwoju raka odbytu niż osoby z HSIL, które były tylko monitorowane [113]. Od tego czasu Departament Zdrowia w mieście Nowy Jork zalecił coroczne wykonywanie cytologii odbytu u wszystkich osób z HIV powyżej 35 roku życia [114]. Europejskie rekomendacje EACS zalecają regularne (co 1-3 lata) badania w kierunku raka odbytu (badanie per rectum/anoskopia o wysokiej rozdzielczości/cytologia) tylko u mężczyzn mających seks z mężczyznami oraz u kobiet z wywiadem HPV-zależnych nowotworów [41].

W 2024 r., po opublikowaniu drugiej pracy wchodzącej w skład niniejszej pracy doktorskiej ukazały się rekomendacje badań przesiewowych w kierunku raka odbytu zalecane przez Międzynarodowe Towarzystwo Neoplazji Obytu (International Anal

Neoplasia Society, IANS) z uwzględnieniem populacji osób z HIV. Rekomendacje te zalecają różny wiek rozpoczęcia wykonywania badań przesiewowych w kierunku raka odbytu w zależności od ryzyka rozwinięcia choroby w danej grupie. Dla kobiet z HIV zaproponowano rozpoczęcie wykonywania badań przesiewowych w kierunku raka odbytu od 45 roku życia. W przypadku prawidłowych wyników badań, wytyczne zalecają powtarzanie tych badań co 12-24 miesiące. W przypadku stwierdzenia w badaniu cytologicznym odbytu co najmniej ASC-US, lub dodatniego HPV DNA genotypu 16 w komórkach pobranych z odbytu, zalecane jest wykonanie anoskopii o wysokiej rozdzielczości (*high resolution anoscopy*, HRA) [115]. W rekomendacjach nie jest jednoznacznie określone, która metoda diagnostyczna jest najlepszą metodą do badań przesiewowych w kierunku raka odbytu i zaproponowano wykonywanie badania cytologicznego lub oznaczanie HR-HPV (z genotypowaniem 16 genotypu HPV) lub jednoczesowe badanie cytologiczne z oznaczaniem HR-HPV. W pracy *Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review* średnia wieku badanych kobiet wynosiła 37 lat, a zatem uczestniczki były młodsze niż te, u których zaleca się rutynowe badania według najnowszych rekomendacji IANS.

W rekomendacjach IANS kobiety ze stwierdzonym HSIL lub rakiem sromu mają wskazanie do badania w kierunku raka odbytu w ciągu roku od rozpoznania zmian cytologicznych sromu. W wykonanym przeglądzie systematycznym do analizy włączono tylko jedno badanie dotyczące raka sromu. Badanie wykazało, że średnia wieku zachorowania na raka sromu była mniejsza dla kobiet z HIV niż dla kobiet bez HIV (37 vs. 44 lata), oraz że kobiety z HIV częściej miały wielogniskową postać choroby [116].

Do analizy nie włączono żadnych artykułów dotyczących badania per rectum, gdyż brakuje takich badań przeprowadzonych wśród kobiet z HIV w Europie. Ważną publikacją poruszającą kwestię badania per rectum u kobiet z HIV jest badanie Kaufman i wsp. z Kanady. Autorzy publikacji ocenili stopień akceptowalności poszczególnych metod badań przesiewowych raka odbytu. Wszystkie oceniane metody (badanie per rectum, cytologia odbytu, badanie HPV DNA z komórek pobranych z odbytu, anoskopia o wysokiej rozdzielczości) były akceptowalne przez ponad 80% uczestniczek badania. Badaniem najbardziej akceptowalnym było badanie per rectum [117].

Na podstawie przeprowadzonych badań, proponuję, aby wszystkie kobiety z HIV (nie tylko te, które miały wywiad HPV-zależnych nowotworów), miały coroczne badanie

profilaktyczne w kierunku raka odbytu. Wiek rozpoczęcia badań przesiewowych i metoda badań przesiewowych pozostaje tematem do dyskusji i dalszej analizy.

Szczepienie przeciwko HPV jest podstawową metodą zapobiegania wystąpienia kłykcin kończystych oraz raka szyjki macicy. EACS zaleca szczepienie osób z HIV przeciwko HPV szczepionką nanowalentną do 45 roku życia [41]. Niestety w wielu krajach szczepienie nie jest refundowane i często skutkuje to niską wyszczepialnością osób dorosłych. W omawianej pracy tylko u 18% badanych kobiet znany był status immunizacji przeciwko HPV, z czego tylko 5.6% z nich było zaszczepionych przeciwko HPV. Według CDC osoby w wieku 27-45 przy zmianie partnerów seksualnych, jeśli nie są immunizowane przeciwko HPV, mają ryzyko zakażenia się innym typem HPV, a w związku z tym mogą odnieść korzyść z zaszczepienia przeciwko HPV [118]. Badanie z Rumunii wykazało, że przy użyciu szczepionki można by zapobiec wystąpieniu 30% nowych zakażeń HPV u kobiet od 20 roku życia [67]. Thorsteinsson et al. natomiast wykazali, że 50% i 42.9% genotypów HPV stwierdzonych w szyjce macicy i w odbycie badanych kobiet to genotypy przeciwko którym są szczepionki, a zatem im również można było zapobiec [75].

Profilaktyka i leczenie zespołu kruchości

W ostatnich latach zapobieganie i leczenie zespołu kruchości jest jednym z ważniejszych elementów w przewlekłej opiece nad osobami z HIV [119,120]. Wśród czynników ryzyka rozwinięcia tego zespołu oportunistycznego oprócz niedoboru odporności wymienia się również wielochorobowość i przewlekły stan zapalny [54,81,121].

Liczne badania podkreślają korelację między chorobami sercowo-naczyniowymi, depresją a zespołem kruchości [54,76,122,123]. Kobiety z HIV mają 1,5-2 razy większe ryzyko sercowo-naczyniowe niż mężczyźni z HIV [124]. Jest to efekt kilku czynników: częstszego występowania u kobiet z HIV niż u mężczyzn klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, wpływu czynników hormonalnych i bardziej nasilonego stanu zapalnego. Kobiety z HIV częściej niż mężczyźni chorują na otyłość, zespół metaboliczny, nadciśnienie tętnicze i dyslipidemię [125,126]. Ponadto wykazano, że kobiety z HIV wcześniej niż kobiety bez zakażenia, mają menopauzę. W badaniach przeprowadzonych na populacji ogólnej kobiet wcześniejsze wystąpienie menopauzy zwiększało ryzyko sercowo-naczyniowe [127,128].

Kobiety z HIV mają 4-krotnie wyższe ryzyko rozwinięcia depresji w porównaniu do kobiet bez HIV [129]. Obniżony nastrój może być czynnikiem ryzyka przerwania terapii antyretrowirusowej, a to wiąże się z gorszym rokowaniem [130,131]. Badania wykazały, że wykrywalna wiremia HIV oraz obniżona wartość limfocytów T CD4+ były czynnikami ryzyka wystąpienia zespołu kruchości [51,53]. Guaraldi i wsp. sugerują, że wyższe ryzyko zespołu kruchości występuje u osób z liczbą limfocytów T CD4+ poniżej 900 kom/ μ L [47].

Powikłaniem zespołu kruchości mogą być złamania kości, a kobiety częściej chorują na osteoporozę niż mężczyźni i mają wyjściowo większe ryzyko złamań niż mężczyźni [132]. Osoby z HIV mają podwyższone ryzyko osteoporozy, a jednym z poznanych mechanizmów wpływających na obniżenie gęstości mineralnej kości przez HIV jest działanie glikoproteiny gp 120, która hamuje aktywacje i różnicowanie osteoblastów [133].

Zakażenie HIV, mimo skutecznego leczenia ART, powoduje utrzymujący się przewlekły stan zapalny. Podwyższone stężenia interleukiny 6 (IL-6), interleukiny 4 (IL-4), czynnika martwicy nowotworów (*tumor necrosis factor alpha 1*, TNF α 1), sCD14 i rozpuszczalnej formy antygenu CD163 (*soluble cluster of differentiation 163*, sCD163) predysponują do rozwoju miażdżycy, zwiększonego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu [134,135]. Według dostępnej literatury kobiety z HIV mają bardziej nasilony stan zapalny niż mężczyźni [87]. Dotychczas brakuje markerów specyficznych dla zespołu kruchości, które służyłyby do wczesnej oceny wystąpienia tego zespołu u kobiet z HIV. W badaniu przeprowadzonym przez Margolick i wsp. wykazano zależność między wyższymi stężeniami sCD14, IL-6 oraz TNF α a zespołem kruchości, lecz w badaniu brali udział jedynie mężczyźni [45].

Wymienione wyżej czynniki sprawiają, że osoby z HIV, a zwłaszcza kobiety z HIV wymagają szczególnej uwagi pod kątem profilaktyki i diagnostyki zespołu kruchości. Zespół kruchości jest stanem któremu można zapobiec oraz który może być leczony. EACS rekomenduje aby u osób z HIV, które rozwinią zespół kruchości zalecać zwiększenie aktywności fizycznej, redukować liczbę stosowanych leków, pogłębić diagnostykę przyczyn osłabienia i utraty masy ciała oraz suplementować witaminę D [EACS 2023]. Dotychczas większość badań oceniających wpływ modyfikacji stylu życia (zwiększenie aktywności fizycznej, modyfikacja diety) na zapobieganie zespołowi kruchości wśród osób z zespołem *pre-frail* była przeprowadzana na populacji osób bez

HIV. Badania wykazywały korzystny wpływ ćwiczeń fizycznych na poprawę stanu ogólnego [136,137].

W 2024 opublikowano pierwsze badanie prospektywne oceniające wpływ ćwiczeń fizycznych na odwracalność zespołu kruchości u osób z HIV. Autorzy pracy wykazali, że już po 12 tygodniach odpowiednich ćwiczeń widoczna była poprawa w stanie klinicznym pacjentów [138]. U osób z HIV ze względu na możliwość zapobiegania zespołowi kruchości, konieczne jest wczesne wykrycie zespołu *pre-frail* i podjęcie odpowiednich interwencji zanim dojdzie do rozwinięcia zespołu kruchości.

10. Wnioski

Przeprowadzone badania pozwalają na sformułowanie następujących wniosków:

1. Przerwanie leczenia antyretrowirusowego może prowadzić do wystąpienia takich samych chorób oportunistycznych jak u osób nieleczonych antyretrowirusowo.
2. Uzależnienie od substancji psychoaktywnych jest istotnym czynnikiem ryzyka przerywania leczenia ART. Osoby zmagające się z uzależnieniami wymagają większego wsparcia w adherencji do ART, co należy uwzględnić przede wszystkim podczas rozpoczętania terapii.
3. Kobiety z HIV niezależnie od liczby limfocytów T CD4+ i statusu zakażenia HPV, ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia HPV-zależnych nowotworów okolicy ano-genitalnej, wymagają regularnych badań przesiewowych w kierunku raka szyjki macicy i raka odbytu. Szczególnej uwagi wymagają kobiety z liczbą limfocytów T CD4+ (<200 kom/ μ l).
4. Istnieje pilna potrzeba opracowania rekomendacji dotyczących profilaktyki i rozpoznawania nowotworów HPV-zależnych u kobiet z HIV.
5. Adherencja do leczenia antyretrowirusowego, diagnozowanie i leczenie chorób przewlekłych takich jak choroby sercowo-naczyniowe i depresja mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia zespołu kruchości u osób z HIV, a zwłaszcza u kobiet z HIV. Warto rozważyć uzupełnienie istniejących rekomendacji o zespole kruchości również o wczesne wykrycie zespołu *pre-frail*.

11. Kopie opublikowanych prac

“Comparison between patients who interrupted ART and those with late HIV diagnosis” (tłum. “Porównanie pacjentów, którzy przerwali leczenie ART do pacjentów z późnym rozpoznaniem HIV”) AIDS Care 2024;36(3):374-381. doi: 10.1080/09540121.2023.2237711. Artykuł nie jest dostępny w *Open Access* - fragment rozprawy jest utajony.

The screenshot shows the homepage of the AIDS Care journal. At the top, the journal's logo and name are displayed: "AIDS Care" with the subtitle "Psychological and Socio-medical Aspects of AIDS/HIV". Below the logo, the ISSN (Print) and (Online) information is provided: "ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://www.tandfonline.com/loi/caic20>". The main title of the article is "Comparison between patients who interrupted ART and those with late HIV diagnosis". The authors listed are Dagny Krankowska, Sebastian Flanczewski, Wiktoria Gajek-Flanczewska, Mariusz Sapuła, Aneta Cybula & Alicja Wiercińska-Drapał. Below the article title, there is a section for "To cite this article" and "To link to this article". The publication date is noted as "Published online: 16 Aug 2023". There are also links for "Submit your article to this journal", "View related articles", and "View Crossmark data".

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=caic20>



Comparison between patients who interrupted ART and those with late HIV diagnosis

Dagny Krankowska ^{a,b}, Sebastian Flanczewski^c, Wiktoria Gajek-Flanczewska^c, Mariusz Sapula ^{a,b}, Aneta Cybula ^{a,b} and Alicja Wiercińska-Drapała ^{a,b}

^aDepartment of Infectious and Tropical Diseases and Hepatology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland; ^bHospital for Infectious Diseases, Warsaw, Poland; ^cStudent's Scientific Society, Department of Infectious and Tropical Diseases and Hepatology, Medical University of Warsaw, Poland

ABSTRACT

Early diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) and retention in care are cornerstones of better prognosis of people living with HIV (PLWH). The purpose of this study was to compare patients who discontinued antiretroviral treatment (ART) with those who were diagnosed late with HIV. In this retrospective analysis of PLWH under the care of one of the Infectious Diseases Clinics in Poland between 2020 and 2021, two sub-analyses were carried out. One comparing patients who relinked to care after treatment interruption ("Group A") with those who had late HIV diagnosis ("Group B"), another comparing group A to those who were adherent to ART ("Group C"). 215 patients were included in this study (Group A=47, Group B=53, Group C=115). Those who discontinued ART more often used actively drugs ($p=0.001$) in comparison to those with late HIV diagnosis. In both bivariate and multivariable analysis migrants were more often diagnosed late with HIV than interrupted ART ($p=0.004$ and 0.015, respectively). In the second analysis, in the multivariable analysis female sex was not associated with treatment interruption, whereas active drug usage was. People using drugs have a higher risk of ART interruption. Migrants are more at risk of late HIV diagnosis. Adequate interventions should be made towards both groups.

ARTICLE HISTORY

Received 19 October 2022

Accepted 12 July 2023

KEYWORDS

ART discontinuation;
addictions; late HIV diagnosis

“Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: Results from a systematic review” (tłum. “Badania przesiewowe i prewencja HPV-zależnych nowotworów u kobiet z HIV w Europie: Wyniki przeglądu systematycznego”) HIV Medicine 2024, doi: 10.1111/hiv.13602.



Received: 25 July 2023 | Accepted: 2 December 2023
DOI: 10.1111/hiv.13602

REVIEW ARTICLE

Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: Results from a systematic review

Dagny Krankowska^{1,2} | Maria Mazzitelli³ | Hazal Albayrak Ucak⁴ | Eva Orviz⁵ | Hanife Nur Karakoc⁶ | Harriet Mortimer⁷ | Karoline Aebi-Popp^{8,9†} | Yvonne Gilleece^{7†}

¹Department of Infectious and Tropical Diseases and Hepatology, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

²Hospital for Infectious Diseases in Warsaw, Warsaw, Poland

³Infectious and Tropical Diseases Unit, Padua University Hospital, Padua, Italy

⁴CPL Life Science, Hurley, UK

⁵Centro Sanitario Sandoval, Hospital Clinico San Carlos, IdISSC, Madrid, Spain

⁶Karadeniz Technical University School of Medicine, Trabzon, Turkey

⁷Brighton & Sussex Medical School and University Hospitals Sussex NHS Foundation Trust, Brighton, United Kingdom

⁸Department of Infectious Diseases, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland

⁹Department of Obstetrics and Gynecology, Lindenhofspital, Bern, Switzerland

Correspondence

Maria Mazzitelli, Infectious and Tropical Diseases Unit, Padua University Hospital, Via Giustiniani 3, 35128, Padua, Italy.
Email: m.mazzitelli88@gmail.com

Funding information

EACS

Abstract

Background: Women living with HIV (WLWH) are at increased risk of human papillomavirus (HPV)-related cancers. Throughout Europe, there is great heterogeneity among guidelines for screening programmes, access to HPV testing and HPV vaccination. The aim of this systematic review is to summarize available data on screening and prevention measures for HPV-related anogenital cancers in WLWH across the WHO European Region (WER).

Methods: The systematic review followed the PRISMA guidelines and was registered on Prospero. PubMed, Embase and Web of Science databases were searched to identify available studies, written in English and published between 2011 and 2022. A metanalysis was conducted using random-effects models to calculate pooled prevalence of HPV. Subgroup analyses were conducted according to country and HPV testing.

Results: Thirty-four articles involving 10 336 WLWH met the inclusion criteria. Studies were heterogeneous in their methodology and presentation of results: 73.5% of studies focused on cervical cancer prevention, and only 4.4% on anal cancer; 76.5% of studies conducted HPV testing as a routine part of screening. The prevalence of high-risk HPV was 30.5–33.9% depending on the detection method used. A total of 77% of WLWH had cervical cytology results reported. Six studies reported the positive association of CD4 cell count <200 cells/µL with HPV prevalence and cervical abnormalities. Anal HPV testing was conducted in <8% of participants. HPV vaccination was completed in 5.6% of women (106/1902) with known vaccination status. There was no information about the vaccination status of the majority of women in the analysed studies (8434/10336).

[†] These authors contributed equally to this work.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2024 The Authors. *HIV Medicine* published by John Wiley & Sons Ltd on behalf of British HIV Association.

Conclusion: Data about screening of HPV-related anogenital cancer in WLWH in Europe are heterogeneous and lacking, especially in relation to anal cancer. HPV DNA testing is not routinely done as part of screening for HPV-related cancer; guidelines should include indications for when to use this test. Low CD4 count is a risk factor for HPV infection and cytological abnormalities. HPV vaccination data are poor and, when available, vaccination rates are very low among WLWH in Europe. This review concludes that significant improvements are required for data and also consistency on guidelines for HPV screening, prevention and vaccination in WLWH.

KEY WORDS

anal cancer, cervical cancer, HPV, prevention, screening, women living with HIV

INTRODUCTION

Cancers are one of the leading causes of death among people living with HIV. Women living with HIV (WLWH) have a five to eight times higher risk of developing invasive cervical cancer (ICC) than do women without HIV [1, 2]. High-risk human papillomaviruses (hrHPVs), including HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 and 58 are responsible for more than 90% of all ICC cases [3]. HIV facilitates HPV infection through the disruption of epithelial tight junctions [4]. Moreover, low CD4 cell count is associated with a six- to 18-fold increased risk of HPV persistence [5, 6]. Other HPV-related cancers include vaginal, vulvar and anal cancers. WLWH have a higher risk of developing multifocal and multicentric lesions of the lower genital tract and have a higher rate of relapse of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) after treatment than do women without HIV [7]. HPV-related gynaecological cancers or precancerous lesions further increase the risk of developing anal cancer [8], the prevalence and risk of which are already increased in WLWH compared with women without HIV [9]. There is growing evidence that early detection and treatment of dysplastic lesions and anal high-grade anal intraepithelial neoplasia (AIN) significantly reduce progression to anal cancer [10, 11].

Despite the increased risk of HPV-related anogenital cancers among WLWH, data on screening methods in WLWH in Europe are scarce.

In 2020 the World Health Organization (WHO) approved the 90-70-90 global strategy to eliminate cervical cancer with targets that 90% of girls aged < 15 years should be vaccinated against HPV, 70% of women aged between 35 and 45 years will be screened with a high-performance HPV test and 90% of those with identified cervical disease will receive treatment. However, despite these universal recommendations, the heterogeneity of healthcare settings

throughout Europe leads to enormous variability and discrepancies in guidelines, screening programmes and access to HPV testing and vaccination [9, 12–15].

Therefore, the aim of this systematic review is to summarize available data on screening and prevention measures for HPV-related anogenital cancers in WLWH across the WHO European Region (WER).

MATERIALS AND METHODS

The study protocol for this systematic review was registered on the platform for the International Prospective Register of Systematic Review (PROSPERO database registration number CRD42022318901).

PubMed, Embase and Web of Science databases were searched to identify studies, written in English, and published between 01 January 2011 and 31 April 2022, and investigating screening and prevention of HPV-related dysplasia and anogenital cancer (cervical, vulvar, anal) in adult WLWH in the WER. Eight searches combined synonyms for 'cervical cancer', 'anal cancer', 'vulvar cancer', 'dysplasia', 'High-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL)', 'cytology', 'HPV DNA testing', 'vaccination against HPV' and 'women living with HIV'. Studies performed outside of the WER, including pregnant women, regarding HPV pathophysiology, case reports, posters and systematic reviews, were excluded (Table 1).

Four reviewers (DK, EO, HA, MM) independently screened potentially eligible studies and a quality check was conducted by two reviewers (DK, HA). A secondary screening process was performed before the full text analysis. Duplicate studies were removed and eligibility for studies to be included was qualified by using the PICO question format (population, intervention, comparators, outcomes). The screening process was presented in a flow diagram according to PRISMA guidelines (Figure 1).

TABLE 1 Screening checklist.

1. Was the study published in 2011 or later?	Yes/unclear, go to Q2	No – exclude
2. Was the study carried out in any of the countries from the WHO region? Albania, Andorra, Armenia, Austria; Azerbaijan, Belarus, Belgium; Bosnia and Herzegovina, Bulgaria; Croatia, Cyprus; Czech Republic; Denmark; Estonia; Finland; France; Georgia, Germany; Greece; Hungary; Iceland; Ireland, Israel, Italy, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Latvia; Lithuania; Luxembourg; Malta; Monaco, Montenegro, The Netherlands; North Macedonia, Norway; Poland; Portugal; Republic of Moldova, Romania; Russian Federation, San Marino, Serbia, Slovakia; Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, Tajikistan, Turkey, Turkmenistan, Ukraine, UK, Uzbekistan	Yes/unclear, go to Q3	No – exclude
3. Is this article about HPV-related dysplasia or cervical or anogenital cancer; and/or is it about screening or prophylaxis of these cancers?	Yes/unclear, go to Q4	No – exclude
4. Does the paper include data on adult women living with HIV (≥ 18 years old, cis- and transwomen)?	Yes/unclear, go to Q5	No – exclude
5. Is the paper a primary study or based on surveillance or mathematical modelling or a report (e.g. randomized or non-randomized controlled trials, prospective or retrospective cohorts, cross-sectional studies/prevalence studies, mathematical models, surveillance studies, qualitative studies, conference communications, feasibility/pilot studies)?	Yes/unclear, go to Q6	No – exclude
6. Does the paper include information about incidence of and/or screening method (cytology/HPV testing/anoscopy) of HPV-related anogenital dysplasia or cancer and/or vaccination against HPV?	Yes – include	No – exclude

A database was created including the following variables: authors, year of publication, study design, country, number of study participants, mean age, mean CD4 cell count, HIV viral load, antiretroviral treatment (ART) status, cervical and anal HPV DNA testing, method of HPV testing, HPV DNA test positivity, hrHPV DNA positivity, cervical and anal cytology results, vaccination status.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the Comprehensive Meta-Analysis (CMA) version 2.0 (Biostat, Inc., Englewood, NJ, USA) software. The z-test was used to analyse the ratios. Using the random-effects model, we calculated the aggregate prevalence of HPV in WLWH, the corresponding *p*-value and 95% confidence interval (CI), the Cochran's Q-statistic and its *p*-value. The random-effects model was employed due to expected heterogeneity across the studies and for consideration of subject-specific effects. I^2 value was used to assess heterogeneity among studies. Level of significance was set at 5%. We evaluated publication bias using the Kendall's tau and Egger's regression method. If publication bias was present and significant, we performed the classic fail-safe test to determine the number of missing studies required for the *p*-value of publication bias between the observed studies to approximate >0.05 . Categorical variables were summarized as frequencies and percentages and continuous variables as means and standard

deviation. Subgroup analyses were conducted according to country and hrHPV testing.

Some studies combined data on atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) with low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), or the atypical squamous cells could not rule out high-grade atypical squamous cells (ASC-H) together with high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL), negating the ability to do a separate analysis; thus prevalence rates of ASC-US or LSIL and ASC-H or HSIL were analysed together. Some studies included only women who underwent cervical excision or with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) or cervical cancer. These studies were excluded from the analysis of pooled prevalence of cytology changes.

RESULTS

Of 2686 articles, 34 (involving 10 336 WLWH) met the inclusion criteria (Table 2).

Most articles (31/34, 91%) were from the western part of the WER, and mainly from Italy (10/34, 29%), while only one was from eastern Europe (Table 2). One-third of studies were retrospective (10/34, 29%) and one-third were prospective (10/34, 29%). Studies were mostly carried out in infectious diseases (ID) or HIV services (14/34, 39%) and combined (13/34, 38%) ID/HIV services, gynaecological services and sexual health clinics.

Studies were heterogeneous by methodology, inclusion criteria and presentation of results [e.g. some included

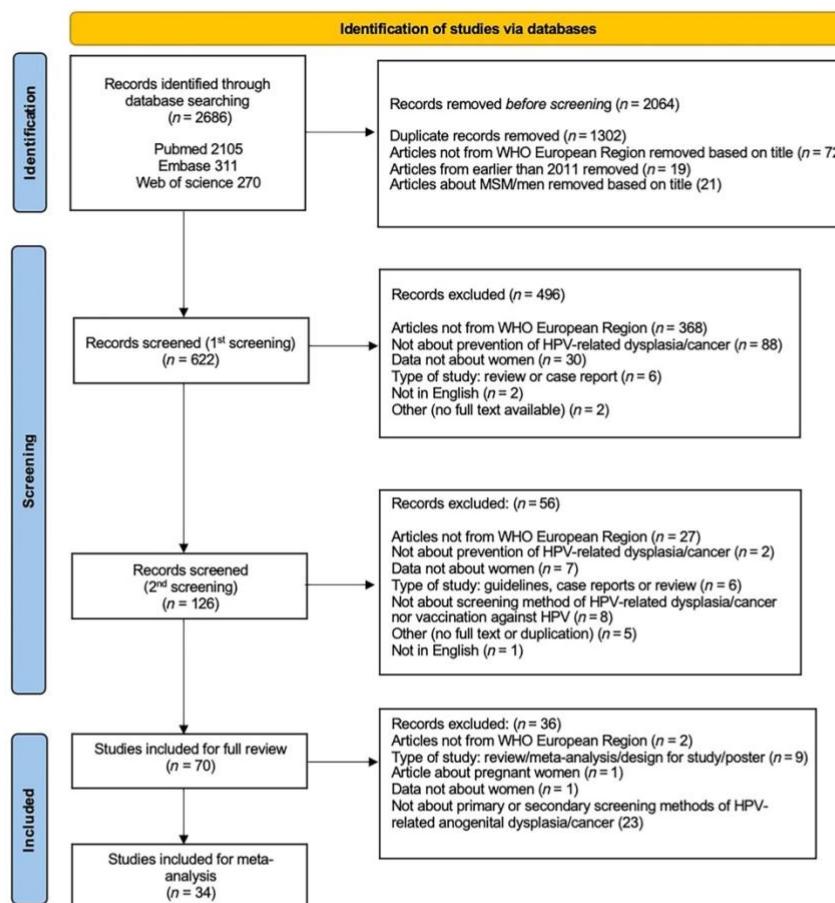


FIGURE 1 Summary of selection process of articles and outcomes at each stage according to PRISMA guidelines.

only women with a history of CIN; some categorized the finding of ASC-US together with the finding of LSIL; some carried out genotyping of both high- and low-risk HPV (hrHPV) and some only hrHPV].

Among 23 studies presenting data on age, the mean age of 5615 participants was 37 years [95% confidence interval (CI): 34.678–39.513]. Data on CD4 cell count was available from 17 studies with a mean CD4 count of 517.1 cells/ μ L (95% CI: 469.51–564.68). Overall, 1129/10 336 (11%) women were not on ART and had a detectable HIV viral load (\geq 40 or \geq 50 copies/mL depending on the detection limit of the study).

Cervical cancer prevention was the main focus in the majority of studies (25/34, 73%), followed by anal cancer (5/34, 15%). Three studies (3/34, 9%) focused on more than one type of cancer and only one study (3%) reported data on vulvar cancer (Table 3). In 13/25 (52%) studies on cervical cancer prevention, methods detecting both hr- and lrHPV (e.g. linear assay) were used. In 7/25 (28%) studies, methods detecting only hrHPV (hybrid capture or PCR) were used, 4/25 studies did not report HPV testing, and one reported only mRNA testing. Two studies included only women with CIN or cervical cancer in the analysis [16, 17], and one

TABLE 2 Data on 34 studies included in the review.

Variables	Number of studies
Years of publication	
2011–2012	6
2013–2014	2
2015–2016	11
2017–2018	7
2019–2020	3
2021–2022	5
Region where study was conducted	
West	29
Centre	3
East	1
West and centre	1
Country where study was conducted	
Belgium	2
Denmark	3
France	3
Germany	1
Ireland	1
Israel	1
Italy	9
Poland	1
Portugal	1
Romania	2
Spain	3
Sweden	2
Switzerland	1
UK	1
Ukraine	1
France, UK, USA	1
France, Ireland, Italy, Poland, UK	1
Study type	
Prospective	10
Retrospective	10
Observational	14
Service in which the study was conducted	
Infectious diseases/ HIV service	14
Gynaecological service	3
Multiple services	13
National cohort	3
Pathology department	1
Anogenital region studied in this study	
Cervical	25
Anal	5
Cervical and anal	3
Vulval	1

(Continues)

TABLE 2 (Continued)

Variables	Number of studies
Method of screening for cervical cancer used in study	
Cytology only	4
HPV testing only	1
Both cytology and HPV testing	23
Method of screening for anal cancer used in study	
Cytology only	1
Anoscopy only	1
HPV testing only	3
Cytology and anoscopy	0
Cytology and HPV testing	2
Cytology and anoscopy and HPV testing	1
Primary prophylaxis	
HPV vaccination status of analysed women given	8

study included only women after cervical excision [18] (Table 3).

In total, 6294/10 336 (61%) women had cervical HPV DNA testing performed, of whom 2328 (37%) tested positive (Table 4).

The hrHPV prevalence was 33.9% in women who were tested for both hrHPV and lrHPV and 30.5% when only hrHPV DNA was tested. One study which analysed only women with history of CIN/ICC had hrHPV prevalence of 89.7%.

Eight prospective studies [19–26] performed sequential screening of cervical HPV DNA with a mean follow-up of 3 years (range 6–33 months) and reported hrHPV DNA was positive in 287/1657 (17.3%) of women who underwent follow-up (pooled prevalence was 17.5%, 11–26.9%, $I^2 = 93.3$) (Table 5).

Cervical cytology was reported in approximately 77% of all WLWH (7935/10 336). After exclusion of studies that analysed only women with CIN, cervical cancer or after cervical excision [16–18] abnormal cytology was found in 26.3% of women (6444). In women who had hrHPV DNA and had cervical cytology, the calculated pooled prevalence rates of cervical ASC-US, LSIL and HSIL were 3.5%, 9.5% and 4.2%, respectively. Cervical cancer was diagnosed in 14 women.

Six studies evaluated the association of CD4 cell count <200 cells/ μ L with HPV prevalence [19, 20, 27–30] and six the association of CD4 count <200 cells/ μ L with cervical abnormalities [16, 29, 31–34]. Two studies showed

TABLE 3 Summary of 34 papers included in the review.

Author [Reference]	Title	Study type	Year of publication	Country	Sample size	Mean or median age (Range or IQR), [years]	Mean or median CD4 cell count (current) (if available - median or mean nadir CD4 cell count also given) (cells/ μ l); Interquartile range (IQR) or range supplied if available
Leiberman et al. [5]	The prevalence of human papillomavirus and cervical cytology abnormalities in women infected with human immunodeficiency virus in southern Israel	Observational, prevalence study	2011	Israel	84	Median 36 (range: 17–71)	Mean 461.1; (CD4 "at diagnosis"; 315–355)
Gargiuloglu et al. [16]	Frequency and multiplicity of human papillomavirus infection in HIV-1 positive women in Italy	Retrospective, observational	2012	Italy	553	Median 40.3	Median 501 (IQR: 332–681)
Balley et al. [17]	Cervical screening within HIV care: findings from an HIV-positive cohort in Ukraine	Observational	2012	Ukraine	1120	Median 27.3 (IQR: 24.2–30.6)	Median 468
Roccio et al. [18]	HIV infection and intraepithelial lesions: comparison between HIV positive and negative women	Retrospective and prevalence	2012	Italy	93	Mean 38.4 ± 8.6	Mean 513 (range: 28–700)
Stuardo et al. [19]	Human papillomavirus infection in HIV-1 infected women in Catalonia (Spain): implications for prevention of cervical cancer	Observational, prevalence study	2012	Spain	479	Median 42	Median 480 (IQR: 331–702)
Heard et al. [20]	Characteristics of HPV infection over time in European women who are HIV-1 positive	Prospective	2012	Ireland, UK, Italy, France, Poland	518	Median 35	No mean or median given for full cohort; CD4+ cell count available for 480 WLWH: 141 (29.8%) had a CD4+ cell count 200–400; 80 (16.7%) had a CD4+ cell count <200 cells/ μ l
Maledutto et al. [21]	HPV infection in HIV-positive females: the need for cervical cancer screening including HPV-DNA detection despite successful HAART	Observational	2014	Italy	57	Median 40 (IQR: 35–44)	Mean 54.7 ± 227
Log et al. [22]	Human papillomavirus DNA and mRNA prevalence and association with cervical cytological abnormalities in the Irish HIV population	Observational	2014	Ireland	321	Median 34.6 (range: 17–71)	44 (13.8%) WLWH had a CD4 cell count <200; no mean or median given for full cohort
Heard et al. [23]	High Prevalence of Anal Human Papillomavirus-Associated Cancer Precursors in a Contemporary Cohort of Asymptomatic HIV-Infected Women	Observational	2015	France, UK, USA	171	Median 47.3 (IQR: 41.3–51.2)	Median 655 (IQR: 476–844); Median nadir 222 (IQR: 110–320)
Ursu et al. [24]	The Need for Cervical Cancer Control in HIV-Positive and HIV-Negative Women from Romania by Primary Prevention and by Early Detection Using Clinically Validated HPV/DNA Tests	Observational and prevalence	2015	Romania	40	Mean 22.9 (range: 17–30)	Median 369 (range: 14–74)
Ene et al. [25]	Cervical HPV infection in Romanian women infected with HIV during early childhood	Prospective	2015	Romania	65	Mean 23.1 ± 1.1	Median 513 (IQR: 365–905); Median nadir 165 (IQR: 63–260)
Clifford et al. [26]	Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study	Retrospective	2015	Switzerland	548	Women with iCC: mean age 34.3 years; Women with CIN2/3: mean age 29.7 years	No mean or median given for full cohort

TABLE 3 (Continued)

Head et al. [27]	Prevalence of and Risk Factors for Anal Oncogenic Human Papillomavirus Infection Among HIV-Infected Women in France in the Combination Antiretroviral Therapy Era	Observational and prevalence	2016	France	352	Median 45.3 (IQR: 39.5–50.3)	Median 61.2 (IQR: 45.0–80.2); Median nadir 196 (IQR: 100–312)
Konopnicki et al. [28]	High-risk human papillomavirus genotypes distribution in a cohort of HIV-positive women living in Europe: epidemiological implication for vaccination against human papillomavirus	Prospective	2016	Belgium	508	Median 42 (IQR: 35–48)	Median 555
Abramowitz et al. [29]	Determinants of macroscopic anal cancer and precancerous lesions in 1206 HIV-infected screened patients	Observational	2016	France	258	Median 39 (IQR 33–45)	Median 465 (IQR: 261–605); Median nadir 194 (IQR: 83–327)
Carlander et al. [30]	Impact of immunosuppression and region of birth on risk of cervical intraepithelial neoplasia among migrants living with HIV in Sweden	Retrospective	2016	Sweden	893	Median 31 (IQR: 26–37)	Median nadir 178
Thorsteinsson et al. [31]	Prevalence and distribution of cervical high-risk human papillomaviruses and cytological abnormalities in women living with HIV in Denmark - the SHADE	Retrospective	2016	Denmark	334	Median 42.5 (IQR: 36.5–48.3)	No mean or median given for full cohort; 12 (3.9%) WLWH had a CD4 cell count <200/ μ l
Sansone et al. [32]	Screening for cervical carcinoma in HIV-infected women: Analysis of main risk factors for cervical cytologic abnormalities	Retrospective, observational	2016	Italy	540	Mean 33.4 ± 7.4	No mean or median given for full cohort; 115 (21.3%) WLWH had a CD4 cell count <200/ μ l
Kowalska et al. [33]	Barriers to cervical cancer screening exist despite integrating HIV and gynaecological services for HIV-positive women in Poland	Retrospective	2018	Poland	240	Median 30.1 (IQR: 26.5–35.1)	Median 366 (IQR: 179–545); Median nadir: 260 (142–416)
Orlando et al. [34]	Cervical Human Papillomavirus genotypes in HIV-infected women: a cross-sectional analysis of the VALHIDATE study	Prospective	2017	Italy	805	Range 26–64; no mean/median given	No mean or median given for full cohort
Thorsteinsson et al. [35]	Prevalence of cervical, oral, and anal human papillomavirus infection in women living with HIV in Denmark - The SHADE cohort study	Observational	2018	Denmark	214	Median 42.9 (IQR: 36.3–48.4)	No mean or median given for full cohort; 9 (4.6%) WLWH had CD4 cell count <200/ μ l at inclusion
Nasreddine et al. [36]	Interest of cytology combined with Xpert™ HPV and "Anyplex™" II HPV28 Detection human papillomavirus (HPV) typing: differential profiles of anal and cervical HPV lesions in HIV-infected patients on antiretroviral therapy	Prospective	2018	France	190	Median 46 (range: 23–79)	Median 630 (IQR: 486–812)
Videla et al. [37]	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	Observational	2018	Spain	67	Mean 36 (SD 6.5)	Median 304; Median nadir 294 (SD 180)
Fusco et al. [38]	HPV infection and pre-neoplastic cervical lesions among 321 HIV+ women in Florence, Italy, 2006–2016: prevalence and associated factors	Prospective	2018	Italy	321	Mean 41 (range: 18–76), Median 42	Median 576; Median nadir 216

(Continues)

TABLE 3 (Continued)

Oluando et al. [39]	Incident genital HPV infections and potential impact of HPV vaccines in adult women living with HIV/AIDS	Prospective	2018	Italy	805	Median 43 (IQR: 37–47)	Median 569.5 (IQR: 409–708); Median nadir: 200 (IQR: 100–300)
Todorova et al. [40]	Evaluation of anal carcinoma screening in male and female HIV patients at an interdisciplinary HIV therapy centre	Prospective	2019	Germany	17	Mean 50 (SD ± 13.24)	No data for women specifically
Thorsteinsson et al. [41]	Persistence of cervical high-risk human papillomavirus in women living with HIV in Denmark—the SHADE	Prospective	2019	Denmark	71	Median 42.5 (IQR: 33.8–49.5)	No mean or median given for full cohort; 16 WLWH had a CD4 cell count <50 µL
Gilles et al. [42]	Cervical, anal and oral human papillomavirus (HPV) infection in young women: A case control study between women with perinatally HIV infection and women with non-perinatal HIV infection	Observational	2019	Belgium	44	Median 28 (IQR: 24–30)	Median 500 (380–850); Median nadir: 301 (170–504)
Agarossi et al. [43]	High-risk HPV positivity is a long-term risk factor for recurrence after cervical excision procedure in women living with HIV	Retrospective	2021	Italy	271	mean 35.5 ± 7.9	Median 365 (IQR: 240–500)
Brito et al. [44]	Detection of HIV mRNA in routine liquid-based cytology specimens of HIV-infected women	Observational and prevalence	2021	Portugal	80	No mean/median given for whole cohort, Range: 23–78	No mean or median given for full cohort
Squillace et al. [45]	HPV 16 and 18 contribute to development of anal dysplasia in HIV infection irrespective of gender and sexual orientation	Retrospective	2021	Italy	61	Median 45.35 (IQR: 37.05–49.79)	Median 650 (IQR: 499.25–812.25); Median nadir 313.50 (IQR: 179.25–398.5)
Carlander et al. [46]	Nanovaccine human papillomavirus genotype common in women with HIV failing cervical precancer treatment	Retrospective	2021	Sweden	116	Mean 35 (SD 7.5)	Median 370 (IQR: 225–493); Median nadir 140 (IQR: 50–246)
Cicconi et al. [47]	Re-evaluation of annual cytology using HPV self-sampling to upgrade prevention (REACH UP): A feasibility study in women living with HIV in the UK	Observational	2022	UK	67	Median 47 (range: 24–60)	Median 683 (IQR: 527–910); Median nadir: 247 (IQR: 117–410)
Bradbury et al. [7]	Vulvar intraepithelial neoplasia: clinical presentation, management and outcomes in women infected with HIV	Prospective	2016	Spain	33	Median 37 (range: 23–47)	Median 269 (range: 50–1008)
Author [Reference]	Number of WLWH Number of WLWH with VL <50 copies/ml (<i>n</i> % of cohort dependent on availability of data)	Screening method	Results in this study	Prevalence in general population in the country where the study was performed (as given in the analyzed article)	HIV-related parameters	Recommendations	Limitations

TABLE 3 (Continued)

Leibson et al. [5]	13	60	Cervical cytology and cervical HPV DNA testing	34/84 (40.5%) of participants had a HR HPV genotype. Of those with HR HPV genotype 12 women (35.3%) had an abnormal cervical cytology; HSIL was in 1/84 (1.2%) participants, cervical cancer was in 1/84 women (1.2%), CIN 1-2 was in 1/84 (1.2%), CIN 3 was in 5/84 (6%). A high number of women who underwent colposcopy had changes requiring treatment.	HSIL in 0.69% and LSIL in 0.29%. Incidence of cervical cancer 1/100 000.	Low CD4-cell count predictor of HIV-associated cervical disease (not statistically significant). No correlation between duration of HIV infection, HAART, HIV RNA and prevalence of HPV	HPV testing and cytology are recommended tests for screening for cervical cancer in women living with HIV. Cytoscopy should be considered a routine workshop in women with HIV.
Garguaglia et al. [16]	92	86.1%	Cervical cytology and cervical HPV DNA testing	In general population HPV 16, 31 and 18 are most common. Dyskaryosis was in 122/500, 24.4% women (ASCUS, US 4.4%, LSIL 15.6%, HSIL 4.9%). HR HPV more frequent in those with dyskaryosis than in those with normal samples (72.9% vs. 36.8%). HPV more often in women <35 years (vs. 25 years) Multiple HPV infections associated with dyskaryosis. Women with HIV might be more susceptible to infection with other HR HPV types than the general population.	HPV was more frequent in those with low CD4 cell count (<280). Not associated with ongoing HAART and known AIDS status. Multiple HPV infections associated with low CD4 cell count. Low CD4 cell count associated with increased risk of dyskaryosis.	Women with HIV, with low CD4 cell count and with multiple HPV infections might be at higher risk of cervical abnormalities and need improved clinical management. Inclusion of HPV 33, 31, 66 in vaccines is needed.	Retrospective study. No information about previous cervical cytology results of participants. Detection of HPV DNA based on M109/MY11 primers. Genotyping was performed in 87.8% of participants who were HPV-positive. No follow-up of HPV DNA which might change over time. No information about type of abnormal cytology (ASCUS, LSIL or HSIL) was in women with HR HPV
Bailey et al. [17]	905	No data	Cervical cytology	337/1120 (30%) received a cervical cancer screening. 68/325 (21%) had cervical abnormalities (1% LSIL and 4% HSIL).	Mortality rate for cervical cancer is two-fold higher in Eastern than in Western Europe (7.1 vs. 3.4/100 000).	Abnormal cytology findings associated with low CD4 cell count ($CD4 < 200 \text{ cells/mm}^3$)	An organized screening programme, as part of HIV care could increase the uptake of cervical cancer screening and reach those who are economically and socially marginalized.
Roccio et al. [18]	0	No data	Cervical cytology and cervical HPV DNA testing	N/A	Prenvalence of HPV 56 was higher in WLWH than in those without HIV. Rates of 6, 11, 16 and 18 were similar in both groups. Median number of HPV genotypes was higher in WLWH.	No stratification based on CD4 cell count was conducted. All patients were on HAART.	Quantification and genotyping of HPV among women living with HIV are needed. Long colposcopic follow-up of low-grade cervical lesions are needed.

(Continues)

TABLE 3 (Continued)

Stuardo et al. [19]	30	No data	Cervical cytology and cervical DNA testing	The prevalence of hr-HPV infection was 33.2%, 11% of participants never had a Pap smear. 60% of women had one Pap smear within the last 2 years. 16% had a Pap smear more than 3 years ago. HSIL was present in 3.8%. Most prevalent HPV types were 16, 53 and 52.	In general Spanish population HR-HPV prevalence is >10%. HSIL in general Spanish population is 10/100 000	Better preventive efforts needed: vaccination against HPV, better accessibility to screening programs, training of health professionals, better health education for women with HIV.
Heard et al. [20]	283	No data	Cervical cytology and cervical DNA testing	The prevalence of baseline HR-HPV was 49.5%. 77.2% of women with ASCUS/LSIL had HR-HPV and 90.8% of those with HSIL had a HR-HPV. Persistence of any high-risk type was 55.8%. HSIL in 1.9%. No cervical cancer observed in this cohort.	N/A	The risk of progression of HPV-related lesions remains low and thus women with well-controlled ART, HIV 53 and 58 most common in women with CD4 cell count <200 cells/mm ³ . Prevalence of HPV 58, 66 and 82 increasing with decreasing CD4 cell count. Prevalence of multiple HPV types increased with lower CD4 cell count.
Madeoddu et al. [21]	5	45 (78.9%)	Cervical cytology and cervical DNA testing	Prevalence of HPV was 33.3%	In the general Italian population 7-16%	CD4 cell count and HIV VL did not affect the HPV prevalence of HPV. Screening for cervical cancer is recommended for all WLWH.
Loy et al. [22]	No data	163 (51.4%)	Cervical cytology and cervical DNA testing	HPV DNA was in 51.1% women. Abnormal cervical cytology was in 28.7% women (LSIL in 13.1% and HSIL in 1.3%). mRNA screening was more specific for low-grade LSIL and HSIL (84.53% vs. 57.36%), but less sensitive (51.59% vs. 91.07%). No significant difference in HPV DNA nor mRNA HPV prevalence between women <30 and ≥30 years	In general population of Ireland: 19.8% of women had HPV DNA, 11.1% had abnormal cervical cytology	Immune recovery and suppression of VL are not sufficient to reduce the prevalence of HPV. Screening for cervical cancer is recommended for all WLWH.

TABLE 3 (Continued)

Heard et al. [23]	5	151 (89.3%)	Cervical cytology and HPV DNA testing.	Prevalence of anal-HR-HPV: 57.9% Prevalence of abnormal anal cytology: 39.3% Prevalence of HG-ANL+: 12.9%.	N/A	Women living with HIV with a history of HPV-associated cervical squamous intraepithelial lesions and with anal lesions and with anal HPV-16 infection are at increased risk for HG-ANL+ and should be offered anal screening (cervical cytology and HPV-16 genotyping).	Only 2 women included in this study had CD4 cell count <200 cells/ μ l
Utsu et al. [24]	0	No data	Cervical cytology and cervical HPV DNA testing	45% of WLWH had HPV DNA. 32.5% of WLWH had multiple HPV types 1/40 LSIL, 1/40 ASC-US HPV more frequent in women younger than <25 years	35.2% of women without HIV had HPV DNA. 20% of women without HIV had multiple HPV types had multiple HPV types.	HPV prevalence increased with lower CD4 cell count (>200 cells/ μ l) and with higher VL (>20 000 copies/ml)	Small sample size. Younger age of patients with HIV in comparison to patients without HIV could have affected the difference in prevalence of HPV.
Ene et al. [25]	0	51	Cervical cytology and cervical HPV DNA testing	21/65 (32%) of WLWH had HR-HPV. 25% women had abnormal Pap smears. Those with multiple HPV subtypes had more often abnormal smears. Annual incidence of HR-HPV 0.32. 30% of all HPV due to preventable subtypes.	6/25 (24%) of women without HIV had HR-HPV. Cervical cancer mortality in Romanian women: 16.5/1000	No difference between number of HPV subtypes between women with HIV and without. Most prevalent subtype of HPV in women with HIV was HPV-52 and HPV-47. More abnormal smears in group of women with HIV in comparison to those without HIV. Those with HPV had a lower median CD4 cell count than those without HPV. Those who acquired a new HPV subtype had a lower CD4 cell count (nadir and current).	Vaccination against HPV of all young WLWH is needed. Small sample size. Women without HIV younger and less likely to be on social support
Clifford et al. [26]	No data	183	Cervical cytology and cervical HPV DNA testing	Screening for cervical cancer subsite. No previous screening in 20%–30% of all both in the CIN2/3 and ICC group and in the control group.	N/A	CIN2/3 associated with low CD4 cell count and negatively associated with low CD4/CD8 ratio. The OR for >2-years ART use was associated with a significant reduction in CIN2/3 risk	ICC case numbers low therefore limited statistical power. Pap smear history was based on self-report, being added in 2001 only, without any information on cytological diagnosis

(Continued)

TABLE 3 (Continued)

Heard et al. [27]	10	259	Anal cytology and cervical HPV DNA testing	HR-HPV present in: 47.6% anal and 26.4% of cervical region of women respectively. Presence of cervical HR-HPV DNA was a risk factor of the anal HR-HPV infection. HPV-16 was the most prevalent genotype at both anatomic sites (2.6x higher in the anus than in the cervix).	CD4 cell count <50 cells/ μ l associated with anal HR-HPV DNA presence. Nadir CD4 cell count <200 was NOT associated with anal HR-HPV DNA	Anal cytology and anal HPV detection are recommended methods for screening of anal cancer in women living with HIV	Lack of data on women's sexual behaviours.
Konopnicki et al. [28]	76	370	Cervical cytology and cervical HPV DNA testing	23% of WNH had HR-HPV DNA. 38% of those had abnormal cytology (10% had HSIL). Age of ≥35 years was associated with lower HPV 16 prevalence. HPV-52 was the most frequent HR-HPV. Vaccines against HPV 16 and 18 prevent only a fraction of HR-HPV infection.	In European general population the most frequent HR-HPV type was HPV 16 (23%).	History of AIDS stage C was associated with HPV other than 16 and 18 (OH). Vaccination with the nonavalent vaccine against HPV in this specific cohort could offer protection to 80% of women.	HPV 18 may be underestimated due to different lab methods used. Interpreting genotypes distribution from different studies should be done with caution due to differences in study populations. Nonavalent vaccine should be offered to women living with HIV. The HRHPV genotypes distribution found in this cohort of women living in Europe with a successfully treated HIV infection for several years is similar to the one found in Central Africa even in women of Caucasian origin. In this population of HIV-positive women, the bivalent or the quadrivalent vaccines including HRHPV 16 and 18 could offer protection in only 30% of the subjects; in contrast this protection could be extended up to 80% with the nonavalent vaccine covering for HRHPV 16/18/31/33/45/52/58. Vaccination guidelines should take into account these specific epidemiological characteristics to propose the best strategy.

TABLE 3 (Continued)

Abramowitz et al. [29]	71	149	Anal cytology	311 of 1206 had histologically proven lesions related to HPV. 123 (10%) low-grade dysplasia, 70 (6%) high-grade dysplasia and 7 (0.6%) anal cancers were diagnosed.	N/A	CD4 cell count <200/ μ l is related to any HPV lesions.	Anoscopy is an alternative method for anal screening in the HIV positive population. This screening has to be compared with other tools in populations at high risk of anal cancer.
Carllander et al. [30]	21	No data	Cervical cytology and HPV DNA testing	The cumulative incidence for CIN3 was 13.1% among WLWH born in the East region, dominated by Thai women, had a two times higher risk of CIN3 compared with WLWH born in Sweden (HR 2.47, 95% CI 1.2–5.0).	N/A	Among WLWH there was a difference in risk of CIN2 and CIN3 depending on the region of birth, remaining after adjusting for immunosuppression. Late HIV diagnosis, leading to immunosuppression, might be one of the most important risk factors for persistent HIV-infection and thereby HPV-related cervical intraepithelial neoplasia among women with HIV	Early HIV diagnosis and attendance to cervical cancer screening with focus on migrants, is of crucial importance to minimize the incidence of cervical intraepithelial neoplasia.
Thorsteinsson et al. [31]	17	250	Cervical cytology and HPV DNA testing	26.4% of 334 WLWH had hrHPV. 10.4% of them had cytological abnormalities.	Nil	Short duration of HAART, AIDS prior to inclusion and CD4 <350 cells/ μ l) WLWH had a higher risk of having hrHPV in the cervix and a higher frequency of multiple infections, a different genotype distribution and more cytological abnormalities than general women without HIV.	There are no previous or subsequent sampling results. A higher number of inadequate HPV samples were collected in the study.

(Continues)

TABLE 3 (continued)

Sansone et al. [32]	279	169	Cervical cytology	117 of 540 had cytological abnormalities, classified as follows: 17.9% ASCUS; 43.6% LSIL; 35.0% HSIL; and 3.5% cervical cancer.	N/A	Women with CD4 cell count of <200/ μ l had a higher risk of developing cervical cytological abnormalities compared to those with a CD4 level >300/ μ l. Similarly women with CD4 cell count of 200–499/ μ l had a higher risk of developing cervical cytological abnormalities compared to those with a CD4 level >500/ μ l	An adequate screening and follow up must be modeled on HIV clinical status, CD4+ cell count, drug regimen and adherence. The screening should be interdisciplinary (cooperation between doctors) considering the oncogenic subtypes of HPV were not carried out nor was a consideration of the association between cervical cancer in WLWH and socioeconomic status.
Kowalewska et al. [33]	52	No data	Cervical cytology and HPV DNA testing	In total 126 women, 85.5% of had at least one cytology, 65 (51.6%) of them more than once. Seventy-five women (51.7%) were tested for HPV infection.	N/A	The number of cervical cytology tests performed per patient was higher in women on antiretroviral therapy, yet with no statistical difference.	Lack of central registration of women living with HIV across the country. No genotyping and HPV DNA testing.
Orlandi et al. [34]	No data	No data	Cervical cytology and HPV DNA testing	Women living with HIV had a 3.8 times higher risk for ASCUS 3.6 times higher for LSIL, and 2.7 times higher for HSIL than women without HIV respectively.	HIV-DNA	No differences were observed in the HIV prevalence was 28.4% in WLWH and 11.8% (95%CI 10.14–13.49) among women without HIV ($P < 0.0001$).	A primary prophylaxis with a 9v-HPV vaccine could have prevented infections in over 50% of the women included in this study, whether with HIV or not. The assessment of the impact of HPV vaccines in the study population shows the cumulative prevalence of the two main oncogenic types (HPV- 16/18), broken down by cytological outcome, is lower in LSIL and HSIL among the HIV than in the SWW and the general Italian population.

TABLE 3 (Continued)

Thorsteinsson et al. [35]	10	154	Cervical HPV DNA testing, Anal HPV DNA testing	N/A	hrHPV in WLWH is related to immunosuppression CD4 cell count <350/ μ l, prior AIDS and short duration of combined antiretroviral treatment.	Rather high number of inadequate samples to assess for the study.
Nasreddinne et al. [36]	0	190	Cervical cytology and cervical HPV DNA testing	N/A	Compared with the cervical samples, the anal samples exhibited more numerous cytological lesions, which were histologically proven; a higher hrHPV infection prevalence; a higher prevalence of multiple hrHPV coinfections and a predominance of HPV16 and HPV18/45 types. There was an absolute agreement of 90.5% between the two HPV typing assays.	HPV16 is the only HPV type that can be individually detected by Co-testing consisting of cytology and HPV typing is a useful screening tool in the population with HIV on cART. It allows detection of prevalence differences between anal and cervical HPV-related lesions. Anal examination should be regularly performed especially in MSM with HIV but also in WLWH with genital hrHPV lesions.
Videla et al. [37]	18	49	Cervical cytology and cervical HPV DNA testing	The estimated prevalence of HSIL in WLWH women was 3.2% (data from PISCIS cohort, Catalonia)	Cumulative incidence of HSIL was 18% (12/67; 95%CI: 1.1–29%).	The incidence of cervical HSIL in WLWH with poor antiretroviral therapy adherence or poor immunological status reinforces the need to identify those with HIV at risk of developing cervical cancer.
						(Continues)

TABLE 3 (Continued)

Fusco et al. [38]	16	284	Cervical cytology and cervical HPV DNA testing	Being Caucasian; smoking 1–20 cigarettes/day, having 2 partners in the last year, and being an injective-drug-user are associated with cervical lesions.	HPV prevalence in general population in Italy of 15%–23%, and a prevalence of multiple infections	Increasing year of HIV infection is a protective factor, but this is probably the effect of the increasing age of the population. No other HIV-related or clinical factors are linked to the risk of HPV acquisition in this population.	The use of bi-valent, 4-valent and 9-valent HPV vaccines would potentially prevent lesions in 19%, 33%, and 48%.
Orlando et al. [39]	No data	437	Cervical cytology and cervical HPV DNA testing	High HPV incidence rates and high percentages of multiple HR-HPV infections were observed in a cohort of women with HIV receiving effective antiretroviral treatment.	Global adjusted HPV prevalence of 11.7% (95% CI 11.6–11.7) and an adjusted prevalence of 9.1% (95% CI 9.0–9.2) in women aged 35–44 years in Italy.	Even women receiving effective antiretroviral therapy with high CD4 cell count and a well-controlled HIV viremia are at increased risk of infection, thus suggesting that the risk of infection may be due to factors other than immunosuppression	Primary prevention strategies based on the new 9-valent HPV vaccine may help to prevent incident infections and disease progression in this cohort of women.
Todorova et al. [40]	No data	No data for women specifically	High resolution STS, anoscopy, Anal cytology	Smoking and two common STIs, condylomata acuminate and syphilis, are risk factors associated with advanced anal intraepithelial neoplasia (AIN) stages in PLWH.	N/A	Our study did not show significant association between abnormal screening results and CDC classification, nor CD4 cell count, nor HIV viral load, respectively.	Interdisciplinary lifestyle prevention strategies are required to reduce the risk factors for AIN in PLWH in an outpatient setting.
Thorsteinsson et al. [41]	4	51	Cervical cytology and cervical HPV DNA testing	High rate of persistent hrHPV infections with predominantly non-16/18 hrHPV genotypes.	N/A	CD4 count <350 cells/ μ l predicted hrHPV persistence, while prior AIDS predicted [ISH].	Focus on previously and currently immunocompromised PLWH with prior screening for HPV-related cancers.

TABLE 3 (Continued)

Gilles et al. [42]	0	28	Cervical cytology and cervical HPV DNA testing	In women using cART and with adequate immunity, there was no difference in prevalence of cervical dysplasia. HPV oral, anal or cervical infection in relation to the route of HIV acquisition	N/A	Risk factors for pathological cervical cytology were a viral load higher than 20 copies/ml ($p < 0.05$), CD4/CD8 ratio lower than 0.5 ($p < 0.01$), CD4 levels lower than 350/ μ l ($p < 0.05$) were found to be a risk factor for a cervical HPV infection.	The high prevalence of HPV infection other than 16 and 18 supports the use of 9-valent vaccination.
Agarossi et al. [43]	73	No data	Cervical cytology and cervical HPV DNA testing	21.4% women had a high-grade recurrence. Age >41 years and HR-HPV positivity were significantly associated with the risk of disease recurrence after cervical excision.	N/A	CD4 cell count at the time of cervical treatment or at the time of the last control was not associated with a higher risk of recurrence after cervical excision.	Vaccinating women living with HIV who underwent treatment (cervical excision) of high-grade cervical disease against HPV might be beneficial.
Brito et al. [44]	No data	63	Cervical cytology and cervical HPV mRNA testing	Detection of HIV RNA in cervical liquid-based cytology is a risk factor for high-grade squamous intraepithelial lesion or malignancy. HSIL in WLWH is more often associates with HPV types other than 16 or 18	N/A	HSIL was more prevalent in patients with detectable HIV VL in liquid-based cytology	Assessment of HIV mRNA VL in cervical liquid-based cytology might be useful for cytological assessment in WLWH with undetectable VL in PB
Squillace et al. [45]	7	47	Anal HPV DNA testing. High resolution anoscopy. Anal cytology	Regardless of sexual orientation, HPV 16 and 18 are associated with the development of cytological abnormalities	N/A	The prevalence rates of HPV infection in men who have sex with women (MSW) and in women (W) were about 59% and 75%, respectively [2, 3]. (not country specific)	HPV 16/18 genotyping could be used in targeting PLWH at risk of cytological abnormalities independent of gender and sexual behaviour.

(Continues)

TABLE 3 (Continued)

Carlander et al. [46]	No data	62	Cervical cytology and cervical HPV DNA testing	HIV per se increases the risk to fail treatment. HPV6 and HPV18 are the genotypes most related to treatment failure in WLWH.	N/A	Vaccination with nanoparticle vaccine recommended	Recording bias, the risk of treatment failure was not assessed. HPV testing post-treatment not performed, residual disease not assessed.
Cicconi et al. [47]	No data	58	Cervical cytology and cervical HPV DNA testing. Self-sampling	The prevalence of HR-HPV in the UK is very low	N/A	Median CD4 T-cell count 683 cells/ μ l (527–910) 95.4% had viral load ≥ 50 copies/ml	Study not powered to assess self-testing acceptability, lack of information about 10 women
Bradbury et al. [7]	No data	23	Cervical cytology and cervical HPV DNA testing	HIV increases the risk of developing vulvar intraepithelial neoplasia, accelerated the disease progression, which is more likely to be present at a younger age and in multifocal sites. Survival and recurrence rate are lower in WLWH.	N/A	Women with HIV are at increased risk of developing VIN and frequently present at a younger age with multifocal and multicentric disease. They have shorter recurrence free survival and progression free survival compared with HIV-negative women.	Closer surveillance of the lower genital tract is essential in HIV-positive women including thorough examination of the vulva, vagina and cervix. Any suspicious lesions should be promptly biopsied and treated. Close follow-up after treatment is mandatory to exclude early recurrence or progression.

TABLE 4 Data on screening methods of cervical and anal cancer in studies included in the review.

Method of screening		Number of WLWH
Cervical HPV DNA testing	Carried out	6294/10336 (61%)
	Positive test, not genotype-specific	2328/6294 (37%)
	Known hrHPV	1600/6294 (25.4%)
Cervical cytology	Carried out	7935/10336 (77%)
	Abnormal cytology	1909/7935 (24%)
	ASC-US and LSIL	1210/1909 (63.4%)
	ASC-US and known HPV DNA (+) test	168/1909 (8.8%)
	LSIL and known HPV DNA (+) test	389/1909 (20.4%)
	ASC-H and HSIL	621/1909 (32.5%)
	HSIL and known HPV DNA (+) test	158/1909 (8.2%)
Anal HPV DNA testing	Cervical cancer	14/1909 (0.7%)
	Carried out	800/10336 (7.7%)
	Positive HPV test	445/800 (56.6%)
Anal cytology	Known hrHPV	350/800 (43.7%)
	Carried out	228/10336 (1.2%)
	ASC-US or LSIL	41/228 (18%)
	ASC-H or HSIL	16 / 228 (7%)

Abbreviations: ASC-H, high-grade atypical squamous cells; ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesions; hrHPV, high-risk HPV; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesions; WLWH, women living with HIV.

TABLE 5 Data on results of prospective studies about cervical cancer.

Number of prospective studies	8
Number of prospective studies which showed data on HPV persistence in cervix	3
Countries where the study was conducted	Multicentre (Ireland, UK, Italy, France, Poland) – 1; Italy – 1; Denmark – 1
Length of follow-up (years) (mean)	3
How often was the screening performed (months) [range]	6–33
hrHPV persistence in follow-up	287/1657, pooled prevalence 17.5% (11–26.9%, $I^2 = 93.3$)

Abbreviation: hrHPV, high-risk HPV.

increased risk of HPV or HPV persistence in women with CD4 count <350 cells/ μ L [26, 35]. One study reported that women with a high viral load >20 000 copies/mL were more often carriers of HPV [28], and another showed a correlation between viral load >10 000 copies/mL and cervical cytological abnormalities [30].

Less than 8% of women underwent testing for anal HPV DNA and 2% of women had anal cytology (800/10 336 and 228/10 336, respectively). The calculated pooled prevalence of anal hrHPV was 47.3% (39–55.6). Approximately 19.2% of those who had anal cytology had ASC-US or LSIL and 5.2% had ASC-H or HSIL. HPV DNA testing in women with anal abnormalities was rarely conducted and we were unable to calculate the prevalence of hrHPV in this group.

Only one study (1/34, 3%) presented data on vulvar cancer. This prospective study of VIN showed that WLWH were younger at diagnosis than women without HIV (median age of 37 vs. 44 years), more frequently had multifocal and multicentric disease than women without HIV and had a lower survival than women without HIV. However, there was no significant difference in the hrHPV distribution between the two groups [7].

Only eight studies commented on the number of women who were vaccinated against HPV; only one of these looked at anal cancer, and another at both anal and cervical cancer. There was no information about the vaccination status in the majority of women in the analysed studies (81.6%, 8434/10 336). In total, 5.6% of women (106/1902) whose vaccination status was known were vaccinated. A study conducted in Romania showed that 30% of newly identified HPV infections among WLWH aged ≥ 20 years were vaccine-preventable HPV [20].

In another study 60% of HPV infections detected in the HSIL group could have been prevented by vaccination [25].

DISCUSSION

This systematic review explored available data on screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in WLWH across the WER.

Most of the studies included in this review focused on screening for cervical cancer, and even though it is an important topic, screening for other HPV-related cancers is not documented. HPV-related anogenital cancers are clearly a multidisciplinary disease area incorporating HIV, infectious diseases, gynaecology and sexual health services. The heterogeneity of studies illustrated the enormous variety in screening strategies and guidelines for anogenital cancers in WLWH across Europe.

HPV testing as part of screening for cervical cancer among WLWH

Most of the studies included in this review (24/34) described HPV testing as part of screening for cervical cancer. The majority of studies used HPV DNA testing based on PCR.

Prevalence estimates of hrHPV for WLWH differed across the various countries of WER; however, overall, prevalence of cervical hrHPV was reported at over 30%, more than double the hrHPV prevalence of their HIV-negative peers [36].

Studies focusing on general populations of women have demonstrated that testing for HPV DNA provides fewer false-negative results than cervical cytology [37]. Yet there are still large variabilities in guidelines of screening for cervical cancer among WLWH. The WHO guidelines for screening and treatment of cervical pre-cancerous lesions for cervical cancer prevention recommends using HPV DNA detection as the primary screening test and suggests starting screening of WLWH every 3–5 years from the age of 25 years [12]. The European AIDS Clinical Society (EACS) recommends doing a PAP smear or a liquid-based cytology for WLWH from the age of 21 years every 1–3 years with varying indications for HPV DNA testing. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) and European Federation of Colposcopy (EFC) in 2020 stated that uncertainty remains over the recommended age of first screen as well as the optimal screening frequency for all those at risk of cervical cancer. Given that cervical cancer can develop within 5–10 years after hrHPV acquisition in WLWH without ART [38] and many girls have their sexual debut before the age of 16 [39], a younger age at first screen may be more appropriate in many areas of Europe. Alternatively, screening at a certain number of years after sexual debut rather than a biological age could be used; however, this may be more difficult to implement.

Only one study [40] mentioned self-sampling for cervical HPV DNA, yet this method has been approved by the WHO and the ESGO as it has comparable sensitivity to physician-collected samples and has shown improvement in reaching those who do not routinely attend cervical cancer screening [12, 13, 38]. Data on HPV self-sampling among WLWH mainly come from outside Europe [41], and therefore Cicconi et al.'s finding that WLWH in England found self-sampling acceptable is of value and could support expanding the use of this method in the WER, particularly for women who decline standard screening [40].

Women with low CD4 count and detectable HIV viral load have a higher risk of HPV infection and cytological abnormalities

Many studies included in this review showed that low CD4 count (defined as <200 cells/ μ L) is a predisposing factor for cervical HPV infection [19, 20, 27–30] and cervical abnormalities [16, 29, 31–34]. These results are consistent with studies showing that WLWH are at increased risk of cervical cancer, especially with significant immunosuppression [42, 43]. In addition, having a high or detectable HIV viral load is correlated with cervical HPV prevalence and cytological abnormalities [28, 30, 33]. By contrast, sustained HIV virological suppression (<50 copies/mL) for at least 40 months and median CD4 count >500 cells/ μ L for 18 months were associated with decreased risk of persistent hrHPV infection [44].

Shorter duration of ART and having a previous AIDS-defining illness were both associated with HPV infection [35], while good ART adherence decreased the risk of cervical abnormalities [16]. These results are in line with other studies showing that ART was associated with a decreased risk of both HSIL and CIN incidence [45].

Clear guidelines and screening for anal cancer in WLWH are needed

Of eight studies focusing on screening of anal cancer, only a small number of women had anal HPV testing (<8%), while the calculated pooled prevalence of anal hrHPV was relatively high at 47.3%. This suggests that data are still inadequate. Moreover, even if digital rectal examination (DARE) every 1–3 years is the most frequently mentioned method of screening for anal cancer, the role of anal cytology and/or anal HPV DNA testing remains unclear [8].

The Anal Cancer HSIL Outcomes Research (ANCHOR) study results showed that the risk of progression to anal cancer is significantly lower when HSIL is treated, as compared with active monitoring [11]. Therefore, the New York State Department of Health AIDS Institute Committee recommended performing yearly anal cytology in people with HIV aged ≥ 35 years, men who have sex with men (MSM), cisgender women, transgender women and transgender men [15].

In our review, the prevalence of anal ASC-US or LSIL was 19.2% and the prevalence of ASC-H or HSIL was 5.2%.

The value of routine anal cytology remains controversial as it requires specific training and experience in reading slides, with variable sensitivity (55–93%) and specificity (32–81%) for detection of HSIL [46, 47]. Also,

high-resolution anoscopy (HRA) is expensive, not routinely available and poorly tolerated by patients. To date, the European Society for Medical Oncology (ESMO) does not recommend either of these methods for primary screening but recommends DARE [48]. The ESMO guidelines underline the importance of screening for synchronous cervical, vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia in women who have AIN.

Lastly, none of the studies included in this review described the acceptability rate of screening for anal cancer, which is a crucial point in the diagnostic work-up. A study not included in this analysis, conducted in Quebec, showed that digital anorectal examination, anal cytology and high-resolution anoscopy were considered very acceptable methods of screening for anal cancer among WLWH [49]. Nonetheless, many WLWH are still not aware of the advantages of screening for anal cancer or of being at increased risk of having it [46, 47]. Thus, health-care providers should educate patients about the current knowledge, and barriers to attending screening should be addressed.

Barriers to screening of HPV-related anogenital cancers need to be addressed

Lack of access to gynaecological services [50], migrant status [29] and drug use [24] were the main barriers to cervical cancer screening we identified in our analysis.

Other barriers previously described include lack of knowledge about cervical cancer and screening, stigma, fear of the procedure or getting a positive diagnosis, absence of symptoms, financial concerns [51, 52], language barriers [53, 54], as well as lack of availability and affordability of HPV tests, trained workforce, proper health infrastructure [55] and long waiting lists [51]. Lack of sufficient prevention programmes, services and sexual education in many eastern European countries are additional contributing factors to the increase of sexually transmitted infections in this region and the highest incidence of cervical cancer in Europe [56, 57]. Improved funding and integration of screening with other services, such as HIV, are needed to achieve WHO goals [58].

Vaccination against HPV for WLWH is needed

Vaccination against HPV is an important method in prevention of cervical cancer and protection from anogenital warts [48].

Few (8/34) studies included in this review presented data on vaccination against HPV among WLWH, and the

vaccination rate was less than 6%, much lower than the WHO target of 90% [12]. It should be noted that the WHO target refers predominately to adolescent girls, whereas only studies involving adults (≥ 18 years of age) were included in this review.

Vaccination against HPV for WLWH was recommended by several studies due to the higher risk of HPV persistence and a greater risk of multiple HPV infections in this population [16, 33]. There are data showing that the non-16/18 hrHPV genotypes are more prevalent in WLWH and multiple HPV infections are associated with dysplasia and HSIL [31, 33, 59]. As WLWH have a wide distribution of hrHPV subtypes, the nonavalent vaccine could potentially bring more benefit than the dual or quadrivalent vaccine, as it would protect against more carcinogenic subtypes than the other vaccines [21, 22, 25, 30, 31, 35]. The EACS recommends nonavalent vaccination of PLWH until the age of 45 years [14].

There are not many studies on vaccination against HPV in older women. The VIVIANE study, though not involving WLWH, showed that the dual vaccine (HPV 16/18) continues to protect against infections, cytological abnormalities and lesions associated with HPV 16/18 and CIN1+ irrespective of HPV type over 7 years of follow-up in women older than 25 years [60]. In view of the fact that, with changing sexual partners, people have an increased risk of acquisition of new HPV, the Centers for Disease Control and Prevention recommended that all men and women aged 27–45 years who are not adequately vaccinated might be at risk for new HPV infection and might benefit from vaccination [61].

In addition, HPV vaccination may decrease recurrences of high-grade intraepithelial lesions in women after surgical treatment of dysplasia [62, 63].

To date, there are no clinical trials showing the protective value of vaccination of people living with HIV older than 27 years in terms of prevention of anal HSIL [64].

Our study has some limitations. The review did not include national guidelines regarding screening for anogenital cancers and thus some screening practices and standards might have been missed. Also, the studies included in this review were only in English.

The paucity of published literature from central and eastern Europe made it difficult to compare screening and vaccination practices between various regions of Europe. The heterogeneity of presentation of the results in studies included in this review meant that a small number of studies with similar methodology were included in the meta-analysis calculations.

CONCLUSIONS

Cervical cancer screening significantly decreases the incidence of the condition worldwide, but barriers to such screening still exist among WLWH. To improve the uptake of screening programmes, clear guidelines about HPV-related anogenital cancer screening are required.

Educational campaigns about HPV and cervical cancer screening methods are needed for both patients and healthcare providers. An integration of the gynaecological services into the HIV clinics is crucial. Shifting from cytology to HPV DNA testing as screening methods for cervical cancer could also improve attendance of screening programmes. Self-sampling for HPV might increase the uptake of cervical cancer screening to an even greater degree. Earlier HIV diagnosis, retention in care and effective HIV treatment may decrease the risk of HPV persistence. Women with CD4 count <200 cells/ μ L require more frequent cervical cancer screening. Women with a positive hrHPV test should be referred to the gynaecologist for colposcopy. Women with cervical abnormalities or cancer have an increased risk of anal cancer and need to be screened accordingly. Also, a visual inspection of the vulva must not be omitted.

Screening, early detection and treatment of AIN can prevent anal cancer. A DARE is a tolerated method of screening for anal cancer, and therefore integrating it into routine HIV consultation could help to detect anal cancer at an early and 'more easily curable' stage. In addition, clinicians should educate patients about anal cancer symptoms, which include bleeding, itching, palpable masses and pain. More education about vaccination against HPV among healthcare providers and WLWH is also needed.

Lastly, universally free vaccination of all WLWH screened for and affected by HPV-related cancers should be a public health priority.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

DK and YG conceived the study. DK, MM, EO and HA performed the paper screening and the literature review. HNK performed statistical analysis. KAP and YG supervised the project. All the authors drafted the first version of the manuscript and read and approved the final version.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank Dr Deborah Konopnicki for lending her expertise on the topic, the EACS Secretariat for its administrative support and Dr Vincenzo Scaglione for helping in the final revision of the manuscript.

FUNDING INFORMATION

This study was supported by the Women Against Viruses in Europe (WAVE) study group, a subcommittee of the EACS. The WAVE project is supported by unrestricted educational grants from Gilead Europe, ViiV Healthcare and Merck Sharp & Dohme (MSD). These pharmaceutical companies have no influence on the content or organization of projects. The educational grants received from the pharma companies can only be used for the funded activities.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

DK has received honoraria for educational meetings from ViiV Healthcare and Gilead. MM has received speakers' honoraria and fees for advisory board from ViiV Healthcare, Gilead and MSD. EO, HM and HNK have no conflicts of interest. HA has received honoraria for advisory boards from Pfizer. KAP's institution has received travel grants from ViiV Healthcare, MSD and Gilead. YG has received conference sponsorship and honoraria for advisory boards and for the preparation and presentation of educational materials from ViiV and Gilead.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request

ETHICS STATEMENT

Development of this manuscript did not involve direct research on human subjects and therefore approval by an institutional review board was not required. The study protocol was registered on PROSPERO (registration no. CRD42022318901).

ORCID

- Dagny Krankowska  <https://orcid.org/0000-0001-5616-6040>
- Maria Mazzitelli  <https://orcid.org/0000-0003-0263-0703>
- Hazal Albayrak Ucak  <https://orcid.org/0000-0002-8001-0799>
- Eva Orviz  <https://orcid.org/0000-0002-2684-3431>
- Hanife Nur Karakoc  <https://orcid.org/0000-0002-4620-6755>
- Karoline Aebi-Popp  <https://orcid.org/0000-0002-9337-900X>
- Yvonne Gilleece  <https://orcid.org/0000-0002-9960-5389>

REFERENCES

1. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M, et al. Cancer risk in the Swiss HIV cohort study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:425-432.

2. European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about human papillomavirus. 2018 Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/human-papillomavirus/factsheet>. Accessed on June 2, 2023
3. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010; 11:1048-1056.
4. Brickman C, Palefsky JM. Human papillomavirus in the HIV-infected host: epidemiology and pathogenesis in the anti-retroviral era. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2015;12:6-15.
5. Leibenson L, Banani S, Borer A, et al. The prevalence of human papillomavirus and cervical cytology abnormalities in women infected with human immunodeficiency virus in southern Israel. *Isr Med Assoc J.* 2011;13:34-38.
6. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on HPV vaccination in EU countries: focus on boys, people living with HIV and 9-valent HPV vaccine introduction. 2020. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance-on-HPV-vaccination-in-EU-countries-2020-03-30.pdf>. Accessed on June 2, 2023
7. Bradbury M, Cabrera S, García-Jiménez A, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: clinical presentation, management and outcomes in women infected with HIV. *Aids.* 2016;30:859-868.
8. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer.* 2021;148:38-47.
9. Esser S, Kreuter A, Oette M, et al. German-Austrian guidelines on anal dysplasia and anal cancer in HIV-positive individuals: prevention, diagnosis, and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015;13:1302-1319.
10. Abramowitz L, Benabderahmane D, Ravaud P, et al. Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors. *Aids.* 2007;21:1457-1465.
11. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, et al. Treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to prevent anal cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:2273-2282.
12. World Health Organization. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. 2021. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240030824>. Accessed on June 2, 2023
13. Preti M, Joura E, Vieira-Baptista P, et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of vulvovaginal disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval disease (ECSV) and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statements on pre-invasive vulvar lesions. *J Low Genit Tract Dis.* 2022;26:229-244.
14. European AIDS Clinical Society. *EACS HIV Guidelines*. EACS; 2021. Available at: https://www.eacsociety.org/media/final2021/eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf. Accessed on June 2, 2023.
15. New York State Department Of Health AIDS Institute Clinical Guidelines Program. Screening for Anal Dysplasia and Cancer in Adults With HIV. Available at: https://cdn.hivguidelines.org/wp-content/uploads/20230328111822/NYSDOH-AI-Screening-for-Anal-Dysplasia-and-Cancer-in-Adults-With-HIV_3-28-2023_HG.pdf. Accessed on June 2, 2023
16. Clifford GM, Franceschi S, Keiser O, et al. Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: a nested case-control study in the swiss HIV cohort study. *Int J Cancer.* 2016;138:1732-1740.
17. Carlander C, Lagheden C, Eklund C, et al. Nonvaccine human papillomavirus genotype common in women with HIV failing cervical precancer treatment. *Aids.* 2021;35:2367-2374.
18. Agarossi A, Delli Carpini G, Sopravolte F, et al. High-risk HPV positivity is a long-term risk factor for recurrence after cervical excision procedure in women living with HIV. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155:442-449.
19. Heard I, Cubie HA, Mesher D, Sasieni P, Group M-S. Characteristics of HPV infection over time in European women who are HIV-1 positive. *BJOG.* 2013;120:41-49.
20. Ene L, Voinea C, Stefanescu C, Sima D, Duiculescu D, Mehta SR. Cervical HPV infection in Romanian women infected with HIV during early childhood. *Int J STD AIDS.* 2016;27:1079-1085.
21. Konopnicki D, Manigart Y, Gilles C, et al. High-risk human papillomavirus genotypes distribution in a cohort of HIV-positive women living in Europe: epidemiological implication for vaccination against human papillomavirus. *Aids.* 2016;30: 425-433.
22. Orlando G, Bianchi S, Fasolo MM, et al. Cervical human papillomavirus genotypes in HIV-infected women: a cross-sectional analysis of the VALHIDATE study. *J Prev Med Hyg.* 2017;58: E259-E265.
23. Nassereddine H, Charpentier C, Bucau M, et al. Interest of cytology combined with Xpert(R) HPV and Anyplex(R) II HPV28 detection human papillomavirus (HPV) typing: differential profiles of anal and cervical HPV lesions in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. *HIV Med.* 2018;19: 698-707.
24. Fusco FM, Vichi F, Bisanzo S, et al. HPV infection and pre-neoplastic cervical lesions among 321 HIV+ women in Florence, Italy, 2006-2016: prevalence and associated factors. *New Microbiol.* 2018;41:268-273.
25. Orlando G, Frati ER, Fasolo MM, et al. Incident genital HPV infections and potential impact of HPV vaccines in adult women living with HIV/AIDS. *Hum Vaccin Immunother.* 2019; 15:1904-1910.
26. Thorsteinsson K, Ladelund S, Storgaard M, et al. Persistence of cervical high-risk human papillomavirus in women living with HIV in Denmark – the SHADE. *BMC Infect Dis.* 2019;19:740.
27. Loy A, McInerney J, Pilkington L, et al. Human papillomavirus DNA and mRNA prevalence and association with cervical cytological abnormalities in the Irish HIV population. *Int J STD AIDS.* 2015;26:789-795.
28. Ursu RG, Onofriescu M, Luca A, et al. The need for cervical cancer control in HIV-positive and HIV-negative women from Romania by primary prevention and by early detection using clinically validated HPV/DNA tests. *PloS One.* 2015;10: e0132271.
29. Carlander C, Wagner P, Svedhem V, et al. Impact of immunosuppression and region of birth on risk of cervical intraepithelial neoplasia among migrants living with HIV in Sweden. *Int J Cancer.* 2016;139:1471-1479.
30. Gilles C, Buljubasic M, Konopnicki D, Manigart Y, Barlow P, Rozenberg S. Cervical, anal and oral human papillomavirus

- (HPV) infection in young women: a case control study between women with perinatally HIV infection and women with non-perinatally HIV infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;244:114-119.
31. Garbuglia AR, Piselli P, Lapa D, et al. Frequency and multiplicity of human papillomavirus infection in HIV-1 positive women in Italy. *J Clin Virol.* 2012;74:141-146.
 32. Bailey H, Thorne C, Semenenko I, et al. Cervical screening within HIV care: findings from an HIV-positive cohort in Ukraine. *PLoS One.* 2012;7:e34706.
 33. Stuardo V, Agusti C, Godinez JM, et al. Human papillomavirus infection in HIV-1 infected women in Catalonia (Spain): implications for prevention of cervical cancer. *PLoS One.* 2012;7:e47755.
 34. Sansone M, Saccone G, Migliucci A, et al. Screening for cervical carcinoma in HIV-infected women: analysis of main risk factors for cervical cytologic abnormalities. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43:352-357.
 35. Thorsteinsson K, Storgaard M, Katzenstein TL, et al. Prevalence of cervical, oral, and anal human papillomavirus infection in women living with HIV in Denmark – the SHADE cohort study. *J Clin Virol.* 2018;105:64-71.
 36. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124:1626-1636.
 37. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:1-99.
 38. World Health Organization. Cervical cancer. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>. Accessed on June 2, 2023
 39. Gambadauro P, Carli V, Hadlaczky G, et al. Correlates of sexual initiation among European adolescents. *PLoS One.* 2018;13:e0191451.
 40. Cicconi P, Wells C, McCarthy B, et al. Re-evaluation of annual cytology using HPV self-sampling to upgrade prevention (REACH UP): a feasibility study in women living with HIV in the UK. *HIV Med.* 2022;23:390-396.
 41. Asare M, Abah E, Obiri-Yeboah D, Lowenstein L, Lanning B. HPV self-sampling for cervical cancer screening among women living with HIV in low- and middle-income countries: what do we know and what can be done? *Healthcare (Basel).* 2022;10:1-18.
 42. Abraham AG, D'Souza G, Jing Y, et al. Invasive cervical cancer risk among HIV-infected women: a north American multicohort collaboration prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;62:405-413.
 43. Silverberg MJ, Leyden WA, Chi A, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)- and non-HIV-associated immunosuppression and risk of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2018;131:47-55.
 44. Konopnicki D, Manigart Y, Gilles C, et al. Sustained viral suppression and higher CD4+ T-cell count reduces the risk of persistent cervical high-risk human papillomavirus infection in HIV-positive women. *J Infect Dis.* 2013;207:1723-1729.
 45. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* 2018;5:e45-e58.
 46. Rodriguez SA, Higashi RT, Betts AC, et al. Anal cancer and anal cancer screening knowledge, attitudes, and perceived risk among women living with HIV. *J Low Genit Tract Dis.* 2021;25:43-47.
 47. Diaz Del Arco C, Garcia D, Sanabria C, et al. Anal cytology in women: experience from a single tertiary center. *Pathol Res Pract.* 2019;215:905-909.
 48. Rao S, Guren MG, Khan K, et al. Anal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(☆). *Ann Oncol.* 2021;32:1087-1100.
 49. Kaufman E, de Castro C, Williamson T, et al. EVVA study group. Acceptability of anal cancer screening tests for women living with HIV in the EVVA study. *Curr Oncol.* 2020;27:19-26.
 50. Kowalska JD, Wroblewska A, Zabek P, et al. Barriers to cervical cancer screening exist despite integrating HIV and gynaecological services for HIV-positive women in Poland. *Ginekol pol.* 2018;89:68-73.
 51. Guillaume D, Amedee LM, Rolland C, Duroseau B, Alexander K. Exploring engagement in cervical cancer prevention services among Haitian women in Haiti and in the United States: a scoping review. *J Psychosoc Oncol.* 2022;1-20:610-629.
 52. Akinlotan M, Bolin JN, Helduser J, Ojinnaka C, Lichorad A, McClellan D. Cervical cancer screening barriers and risk factor knowledge among uninsured women. *J Community Health.* 2017;42:770-778.
 53. Marlow L, McBride E, Varner L, Waller J. Barriers to cervical screening among older women from hard-to-reach groups: a qualitative study in England. *BMC Womens Health.* 2019;19:38.
 54. Idehen EE, Pietila AM, Kangasniemi M. Barriers and facilitators to cervical screening among migrant women of African origin: a qualitative study in Finland. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:7473.
 55. Castle PE, Einstein MH, Sahasrabudhe VV. Cervical cancer prevention and control in women living with human immunodeficiency virus. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:505-526.
 56. Bailey H, Turkova A, Thorne C. Syphilis, hepatitis C and HIV in Eastern Europe. *Curr Opin in Infect Dis.* 2017;30:93-100.
 57. Human Papilloma virus and Related Diseases Report. World and Europe. Available at: <https://hpvcentre.net/datasatistics.php> Accessed on October 10, 2023
 58. Sigfrid L, Murphy G, Haldane V, et al. Integrating cervical cancer with HIV healthcare services: a systematic review. *PLoS One.* 2017;12:e0181156.
 59. Brito MJ, Quintas A, Sequeira P, Alves AT, Martins C, Felix A. Detection of HIV mRNA in routine liquid-based cytology specimens of HIV-infected women. *Cytopathology.* 2021;32:640-645.
 60. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, et al. VIVIANE study group. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:1154-1168.
 61. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the advisory committee on

- immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019; 68:698-702.
62. Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2020;38(41):6402-6409.
63. Garland SM, Paavonen J, Jaisamarn U, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-djuvant vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer.* 2016;139(12):2812-2826.
64. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, et al. A randomized, placebo-controlled trial of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in human immunodeficiency virus-infected adults aged 27 years or older: AIDS Clinical Trials Group protocol A5298. *Clin Infect Dis.* 2018;67(9):1339-1346.
65. Roccio M, Dal Bello B, Gardella B, et al. HPV infection and intraepithelial lesions: comparison between HIV positive and negative women. *Curr HIV Res.* 2012;10:614-619.
66. Madeddu G, Mameli G, Capobianco G, et al. HPV infection in HIV-positive females: the need for cervical cancer screening including HPV-DNA detection despite successful HAART. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18:1277-1285.
67. Heard I, Etienney I, Potard V, et al. High prevalence of anal human papillomavirus-associated cancer precursors in a contemporary cohort of asymptomatic HIV-infected women. *Clin Infect Dis.* 2015;60:1559-1568.
68. Heard I, Poizot-Martin I, Potard V, et al. Prevalence of and risk factors for anal oncogenic human papillomavirus infection among HIV-infected women in France in the combination antiretroviral therapy era. *J Infect Dis.* 2016;213:1455-1461.
69. Abramowitz L, Benabderahmane D, Walker F, et al. Determinants of macroscopic anal cancer and precancerous lesions in 1206 HIV-infected screened patients. *Colorectal Dis.* 2016;18: 997-1004.
70. Thorsteinsson K, Storgaard M, Katzenstein TL, et al. Prevalence and distribution of cervical high-risk human papillomavirus and cytological abnormalities in women living with HIV in Denmark – the SHADE. *BMC Cancer.* 2016;16:866.
71. Videla S, Tarrats A, Ornelas A, 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;30:56-63.
72. Todorova A, Schwierzeck V, Turek D, et al. Evaluation of anal carcinoma screening in male and female HIV patients at an interdisciplinary HIV therapy Centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33:1595-1601.
73. Squillace N, Bernasconi DP, Lapadula G, et al. HPV 16 and 18 contribute to development of anal dysplasia in HIV infection irrespective of gender and sexual orientation. *HIV Med.* 2021;22:860-866.

How to cite this article: Krankowska D, Mazzitelli M, Ucak HA, et al. Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: Results from a systematic review. *HIV Med.* 2024;1-25. doi:10.1111/hiv.13602

“Frailty and prefrailty in people living with HIV, with focus on women living with HIV” (tłum. “Zespół kruchości i zespół *prefrail* u osób z HIV, ze szczególnym uwzględnieniem kobiet z HIV”) International Journal of STD and AIDS, 2022 Nov;33(13):1106-1110. doi: 10.1177/09564624221127744.
Artykuł nie jest dostępny w *Open Access* - fragment rozprawy jest utajony.



Review article

INTERNATIONAL JOURNAL OF
STD & AIDS

International Journal of STD & AIDS
2022, Vol. 33(13) 1106–1110
© The Author(s) 2022
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/09564624221127744
journals.sagepub.com/home/std
SAGE

Frailty and prefrailty in people living with HIV, with focus on women living with HIV

Dagny C Krankowska^{1,2} , Andrzej Załęski^{1,2} and Alicja Wiercińska-Drapała^{1,2}

Abstract

With the increasing lifespan of people living with HIV (PLWH), frailty and prefrailty are becoming topics which require more attention. The reciprocal interactions between chronic inflammation, comorbidities and frailty demonstrate the complex pathophysiology of frailty and its consequences. Female sex, HIV infection without antiretroviral treatment, reduced CD4 cell count, depression and cardiovascular disease are some of the risk factors for frailty among PLWH. Frailty predisposes to falls and can therefore lead to more frequent fractures, hospitalization and death, especially in women with osteoporosis. Continuous antiretroviral treatment, prevention of comorbidities such as depression and diagnosis of prefrailty are crucial interventions to slow the development of frailty. This review summarizes the literature on frailty in people living with HIV and discusses frailty management strategies in order to improve the health outcomes in women living with HIV.

Keywords

frailty, people living with HIV, women living with HIV, chronic inflammation, comorbidities

Date received: 5 July 2022; revised: 1 September 2022; accepted: 5 September 2022

12. Piśmiennictwo

1. WHO. Global health observatory data. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids>. Data dostępu: 17.03.2024.
2. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2023 – 2022 data. Stockholm: ECDC; 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hivaids-surveillance-europe-2023-2022-data>. Data dostępu: 24.02.24.
3. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. M. Niedzwiedzka-Stadnik M., Nowakowska-Radziwonka E. Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce w 2022 roku. https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv_aids/index.htm. Data dostępu: 18.01.2024.
4. Gładysz A., Knysz B., Gąsiorowski J., Inglot M., Rymer W., Szetela B., Fleischer K. Patogeneza, klinika i zakażenia oportunistyczne. Choroby zakaźne i pasożytnicze, red. Cianciara J., Juszczuk J., Wyd. Czelej, Lublin 2012, str. 500-505.
5. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep. 1992 Dec 18;41(RR-17):1-19.
6. Riccardi N, Rotulo GA, Castagnola E. Definition of Opportunistic Infections in Immunocompromised Children on the Basis of Etiologies and Clinical Features: A Summary for Practical Purposes. Curr Pediatr Rev. 2019 Dec 30;15[4]:197–206.
7. Damtie D, Yismaw G, Woldeyohannes D, Anagaw B. Common opportunistic infections and their CD4 cell correlates among HIV-infected patients attending at antiretroviral therapy clinic of Gondar University Hospital, Northwest Ethiopia. BMC Res Notes. 2013 Dec;6[1]:534.
8. Mocroft A, Furrer HJ, Miro JM, Reiss P, Mussini C, Kirk O, et al. The Incidence of AIDS-Defining Illnesses at a Current CD4 Count ≥ 200 Cells/ μ L in the Post-Combination Antiretroviral Therapy Era. Clin Infect Dis. 2013 Oct 1;57[7]:1038–47.
9. WHO. Global HIV Programme. HIV data and statistics. <https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes/hiv-strategic-information/hiv-data-and-statistics>. Data dostępu: 24.02.2024.
10. UNAIDS. Ending inequalities and getting on track to end AIDS by 2030 — A summary of the commitments and targets within the United Nations General Assembly's 2021 Political Declaration on HIV and AIDS. https://www.unaids.org/en/resources/documents/2022/political-declaration_summary-10-targets. Data dostępu: 12.10.2023.

11. Croxford S, Stengaard AR, Brännström J, Combs L, Dedes N, Girardi E, et al. Late diagnosis of HIV: An updated consensus definition. *HIV Med.* 2022 Dec;23[11]:1202–8.
12. Krentz HB, Gill J. Despite CD4 cell count rebound the higher initial costs of medical care for HIV-infected patients persist 5 years after presentation with CD4 cell counts less than 350 µl. *AIDS.* 2010 Nov 13;24[17]:2750–3.
13. Lanoy E, Mary-Krause M, Tattevin P, Perbost I, Poizot-Martin I, Dupont C, et al. Frequency, determinants and consequences of delayed access to care for HIV infection in France. *Antivir Ther.* 2007 Jan;12[1]:89–96.
14. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015 Aug 27;373[9]:795–807.
15. Cohn LB, Chomont N, Deeks SG. The Biology of the HIV-1 Latent Reservoir and Implications for Cure Strategies. *Cell Host Microbe.* 2020 Apr;27[4]:519–30.
16. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, Degen O, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *The Lancet.* 2019 Jun;393[10189]:2428–38.
17. Marcus U, Hickson F, Weatherburn P, Furegato M, Breveglieri M, Berg RC, et al. Antiretroviral Therapy and Reasons for Not Taking It among Men Having Sex with Men (MSM)—Results from the European MSM Internet Survey (EMIS). Clark JL, editor. *PLOS ONE.* 2015 Mar 20;10[3]:e0121047.
18. De Vito A, Ricci E, Menzaghi B, Orofino G, Martinelli CV, Squillace N, et al. Causes of HIV Treatment Interruption during the Last 20 Years: A Multi-Cohort Real-Life Study. *Viruses.* 2023 Mar 10;15[3]:720.
19. Bansil-Matharu L, Rodriguez Loria G, Cole SR, Mugerwa H, Vecino I, Lundgren J, et al. Risk factors for antiretroviral therapy (ART) discontinuation in a large multinational trial of early ART initiators. *AIDS.* 2019 Jul 1;33[8]:1385–90.
20. Rueda S, Mitra S, Chen S, Gogolishvili D, Globerman J, Chambers L, et al. Examining the associations between HIV-related stigma and health outcomes in people living with HIV/AIDS: a series of meta-analyses. *BMJ Open.* 2016 Jul;6[7]:e011453.
21. Davies C, Johnson L, Sawry S, Chimbetete C, Eley B, Vinikoor M, et al. Effect of antiretroviral therapy care interruptions on mortality in children living with HIV. *AIDS.* 2022 Apr 1;36[5]:729–37.
22. Barrón Y, Cole SR, Greenblatt RM, Cohen MH, Anastos K, DeHovitz JA, et al. Effect of discontinuing antiretroviral therapy on survival of women initiated on highly active antiretroviral therapy: *AIDS.* 2004 Jul;18[11]:1579–84.
23. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD, et al. Virologic and Immunologic Consequences of Discontinuing Combination Antiretroviral-Drug

Therapy in HIV-Infected Patients with Detectable Viremia. *N Engl J Med.* 2001 Feb 15;344[7]:472–80.

24. Thomadakis C, Yiannoutsos CT, Pantazis N, Diero L, Mwangi A, Musick BS, et al. The Effect of HIV Treatment Interruption on Subsequent Immunological Response. *Am J Epidemiol.* 2023 Jul 7;192[7]:1181–91.
25. Teklu AM, Yirdaw KD. Patients who restart antiretroviral medication after interruption remain at high risk of unfavorable outcomes in Ethiopia. *BMC Health Serv Res.* 2017 Dec;17[1]:247.
26. CDC. Human Papillomavirus. Fact sheet. <https://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm>. Data dostępu: 15.03.2024.
27. Dunne EF, Park IU. HPV and HPV-Associated Diseases. *Infect Dis Clin North Am.* 2013 Dec;27[4]:765–78.
28. Tugizov SM, Herrera R, Chin-Hong P, Veluppillai P, Greenspan D, Michael Berry J, et al. HIV-associated disruption of mucosal epithelium facilitates paracellular penetration by human papillomavirus. *Virology.* 2013 Nov;446[1–2]:378–88.
29. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol.* 2010 Nov;11[11]:1048–56.
30. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gomez D, Munoz J, Bosch FX, de Sanjose S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Europe. Summary Report 10 March 2023. Data dostępu: 18.10.2023.
31. Stelzle D, Tanaka LF, Lee KK, Ibrahim Khalil A, Baussano I, Shah ASV, et al. Estimates of the global burden of cervical cancer associated with HIV. *Lancet Glob Health.* 2021 Feb;9[2]:e161–9.
32. Lomalisa P, Smith T, Guidozzi F. Human Immunodeficiency Virus Infection and Invasive Cervical Cancer in South Africa. *Gynecol Oncol.* 2000 Jun;77[3]:460–3.
33. Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural History of Dysplasia of the Uterine Cervix. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1999 Feb 3;91[3]:252–8.
34. Acevedo-Fontánez AI, Suárez E, Torres Cintrón CR, Ortiz AP. Risk of Anal Cancer in Women With a Human Papillomavirus–Related Gynecological Neoplasm: Puerto Rico 1987–2013. *J Low Genit Tract Dis.* 2018 Jul;22[3]:225–30.
35. Brzeziński M, Stukan M. Anal Cancer and Anal Intraepithelial Neoplasia Risk among Patients Treated for HPV-Related Gynecological Diseases—A Systematic Review. *J Clin Med.* 2023 Jun 22;12[13]:4216.
36. Farahani M, Mulinder H, Farahani A, Marlink R. Prevalence and distribution of non-AIDS causes of death among HIV-infected individuals receiving antiretroviral

- therapy: a systematic review and meta-analysis. *Int J STD AIDS.* 2017 Jun;28[7]:636–50.
37. Yuan T, Hu Y, Zhou X, Yang L, Wang H, Li L, et al. Incidence and mortality of non-AIDS-defining cancers among people living with HIV: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine.* 2022 Oct;52:101613.
 38. Burgos J, Curran A, Landolfi S, Guelar A, Miguel L, Dinares M, et al. Risk factors of high-grade anal intraepithelial neoplasia recurrence in HIV-infected MSM. *AIDS.* 2017 Jun 1;31[9]:1245–52.
 39. Schofield AM, Sadler L, Nelson L, Gittins M, Desai M, Sargent A, et al. A prospective study of anal cancer screening in HIV-positive and negative MSM. *AIDS.* 2016 Jun 1;30[9]:1375–83.
 40. Colón-López V, Shiels MS, Machin M, Ortiz AP, Strickler H, Castle PE, et al. Anal Cancer Risk Among People With HIV Infection in the United States. *J Clin Oncol.* 2018 Jan 1;36[1]:68–75.
 41. EACS Guidelines version 12.0, October 2023. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>. Data dostępu: 17.02.2024.
 42. Douek DC. Immune activation, HIV persistence, and the cure. *Top Antivir Med.* 2013 Sep-Oct;21(4):128-32. PMID: 24225078; PMCID: PMC6148844.
 43. Nou E, Lo J, Grinspoon SK. Inflammation, immune activation, and cardiovascular disease in HIV. *AIDS.* 2016 Jun 19;30[10]:1495–509.
 44. Tavasoli A, Gelman BB, Marra CM, Clifford DB, Iudicello JE, Rubin LH, et al. Increasing Neuroinflammation Relates to Increasing Neurodegeneration in People with HIV. *Viruses.* 2023 Aug 30;15[9]:1835.
 45. Margolick JB, Bream JH, Martínez-Maza O, Lopez J, Li X, Phair JP, et al. Frailty and Circulating Markers of Inflammation in HIV+ and HIV- Men in the Multicenter AIDS Cohort Study. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2017 Apr 1;74[4]:407–17.
 46. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 Mar 1;56[3]:M146–57.
 47. Guaraldi G, Zona S, Silva AR, Menozzi M, Dolci G, Milic J, et al. The dynamic association between Frailty, CD4 and CD4/CD8 ratio in people aging with HIV. Andrei G, editor. *PLOS ONE.* 2019 Feb 14;14[2]:e0212283.
 48. Morgello S, Gensler G, Sherman S, Ellis RJ, Gelman BB, Kolson DL, et al. Frailty in medically complex individuals with chronic HIV. *AIDS.* 2019 Aug 1;33[10]:1603–11.
 49. Mehta A, Halder S, Pandit S, Anuradha S. Frailty assessment: An emerging concept in aged People Living with HIV (PLHIV). *J Fam Med Prim Care.* 2023 Dec;12[12]:3149–55.

50. Yamada Y, Kobayashi T, Condo A, Sangarlangkarn A, Ko F, Taniguchi Y, et al. Prevalence of Frailty and Prefrailty in People With Human Immunodeficiency Virus Aged 50 or Older: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2022 May;19[5]:ofac129.
51. Desquilbet L, Margolick JB, Fried LP, Phair JP, Jamieson BD, Holloway M, et al. Relationship Between a Frailty-Related Phenotype and Progressive Deterioration of the Immune System in HIV-Infected Men. *J AIDS Acquir Immune Defic Syndr.* 2009 Mar;50[3]:299–306.
52. Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, Lee D, McQueenie R, Mair FS. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *Lancet Public Health.* 2018 Jul;3[7]:e323–32.
53. Melo GC, Carvalho ACA, Mendes MLT, Do Nascimento RO, De Araújo KCGM, Tanajura DM, et al. Association between frailty phenotype, quantification of plasma HIV-1 RNA, CD4 cell count and HAART in HIV-positive subjects: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *AIDS Care.* 2022 Sep 2;34[9]:1159–68.
54. Lorenz DR, Mukerji SS, Misra V, Uno H, Gelman BB, Moore DJ, et al. Multimorbidity networks associated with frailty among middle-aged and older people with HIV. *AIDS.* 2021 Dec 1;35[15]:2451–61.
55. Shah ASV, Stelzle D, Lee KK, Beck EJ, Alam S, Clifford S, et al. Global Burden of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in People Living With HIV: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2018 Sep 11;138[11]:1100–12.
56. Kane AE, Howlett SE. Sex differences in frailty: Comparisons between humans and preclinical models. *Mech Ageing Dev.* 2021 Sep;198:111546.
57. Zhang Q, Guo H, Gu H, Zhao X. Gender-associated factors for frailty and their impact on hospitalization and mortality among community-dwelling older adults: a cross-sectional population-based study. *PeerJ.* 2018 Feb 28;6:e4326.
58. EACS Guidelines version 11.1. October 2022. https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf. Data dostępu: 15.05.2023.
59. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in Relation to the Accumulation of Deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007 Jul 1;62[7]:722–7.
60. Won CW. Diagnosis and Management of Frailty in Primary Health Care. *Korean J Fam Med.* 2020 Jul 20;41[4]:207–13.
61. PTNAIDS. Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS 2023. Red. Parczewski M., Witak-Jędra M., Aksak-Wąs B. https://www.ptnaids.pl/images/pliki/aids_2023-zakladki.pdf. Data dostępu: 18.02.2024.

62. WHO guideline for screening and treatment of cervical pre-cancer lesions for cervical cancer prevention, second edition. Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030824>. Data dostępu: 15.10.2022.
63. Kyrgiou M, Arbyn M, Bergeron C, Bosch FX, Dillner J, Jit M, et al. Cervical screening: ESGO-EFC position paper of the European Society of Gynaecologic Oncology (ESGO) and the European Federation of Colposcopy (EFC). *Br J Cancer*. 2020 Aug 18;123[4]:510–7.
64. Heard I, Cubie H, Mesher D, Sasieni P, for the MACH-1 Study Group. Characteristics of HPV infection over time in European women who are HIV-1 positive. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2013 Jan;120[1]:41–9.
65. Loy A, McInerney J, Pilkington L, Keegan H, Delamere S, Martin CM, et al. Human papillomavirus DNA and mRNA prevalence and association with cervical cytological abnormalities in the Irish HIV population. *Int J STD AIDS*. 2015 Oct;26[11]:789–95.
66. Ursu RG, Onofriescu M, Luca A, Prisecariu LJ, Sălceanu SO, Nemescu D, et al. The Need for Cervical Cancer Control in HIV-Positive and HIV-Negative Women from Romania by Primary Prevention and by Early Detection Using Clinically Validated HPV/DNA Tests. Grce M, editor. PLOS ONE. 2015 Jul 17;10[7]:e0132271.
67. Ene L, Voinea C, Stefanescu C, Sima D, Duiculescu D, Mehta SR. Cervical HPV infection in Romanian women infected with HIV during early childhood. *Int J STD AIDS*. 2016 Oct;27[12]:1079–85.
68. Carlander C, Wagner P, Svedhem V, Elfgren K, Westling K, Sönnernborg A, et al. Impact of immunosuppression and region of birth on risk of cervical intraepithelial neoplasia among migrants living with HIV in Sweden. *Int J Cancer*. 2016 Oct;139[7]:1471–9.
69. Gilles C, Buljubasic M, Konopnicki D, Manigart Y, Barlow P, Rozenberg S. Cervical, anal and oral human papillomavirus (HPV) infection in young women: A case control study between women with perinatally HIV infection and women with non-perinatally HIV infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Jan;244:114–9.
70. Garbuglia AR, Piselli P, Lapa D, Sias C, Del Nonno F, Baiocchini A, et al. Frequency and multiplicity of human papillomavirus infection in HIV-1 positive women in Italy. *J Clin Virol*. 2012 Jun;54[2]:141–6.
71. Bailey H, Thorne C, Semenenko I, Malyuta R, Tereschenko R, Adeyanova I, et al. Cervical Screening within HIV Care: Findings from an HIV-Positive Cohort in Ukraine. Tang J, editor. PLoS ONE. 2012 Apr 24;7[4]:e34706.
72. Stuardo V, Agustí C, Godinez JM, Montoliu A, Torné A, Tarrats A, et al. Human Papillomavirus Infection in HIV-1 Infected Women in Catalonia (Spain):

Implications for Prevention of Cervical Cancer. Vermund SH, editor. PLoS ONE. 2012 Oct 30;7[10]:e47755.

73. Clifford GM, Franceschi S, Keiser O, Schöni-Affolter F, Lise M, Dehler S, et al. Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study. *Int J Cancer*. 2016 Apr;138[7]:1732–40.
74. Sansone M, Saccone G, Migliucci A, Saviano R, Capone A, Maruotti GM, et al. Screening for cervical carcinoma in HIV-infected women: Analysis of main risk factors for cervical cytologic abnormalities. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Feb;43[2]:352–7.
75. Thorsteinsson K, Storgaard M, Katzenstein TL, Ladelund S, Rönsholt FF, Johansen IS, et al. Prevalence of cervical, oral, and anal human papillomavirus infection in women living with HIV in Denmark – The SHADE cohort study. *J Clin Virol*. 2018 Aug;105:64–71.
76. Kuniholm MH, Vásquez E, Appleton AA, Kingsley L, Palella FJ, Budoff M, et al. Cardiovascular risk score associations with frailty in men and women with or at risk for HIV. *AIDS*. 2022 Feb 1;36[2]:237–347.
77. McMillan JM, Gill MJ, Power C, Fujiwara E, Hogan DB, Rubin LH. Comorbidities in Older Persons with Controlled HIV Infection: Correlations with Frailty Index Subtypes. *AIDS Patient Care STDs*. 2020 Jul 1;34[7]:284–94.
78. Serrão R, Piñero C, Velez J, Coutinho D, Maltez F, Lino S, et al. Non-AIDS-related comorbidities in people living with HIV-1 aged 50 years and older: The AGING POSITIVE study. *Int J Infect Dis*. 2019 Feb;79:94–100.
79. Muyanja D, Muzoora C, Muyingo A, Muyindike W, Siedner MJ. High Prevalence of Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease Risk Among People with HIV on Stable ART in Southwestern Uganda. *AIDS Patient Care STDs*. 2016 Jan;30[1]:4–10.
80. Kroll AF, Sprinz E, Leal SC, Labrêa MDG, Setúbal S. Prevalence of obesity and cardiovascular risk in patients with HIV/AIDS in Porto Alegre, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2012 Mar;56[2]:137–41.
81. Gustafson DR, Shi Q, Thurn M, Holman S, Minkoff H, Cohen M, et al. Frailty and constellations of frailty in aging HIV-infected and uninfected women - the Women's Interagency HIV Study. *J Frailty Aging*. 2016;1–6.
82. Ashraf AN, Okhai H, Sabin CA, Sherr L, Haag K, Dhairyawan R, et al. Obesity in women living with HIV aged 45–60 in England: An analysis of the PRIME study. *HIV Med*. 2022 Apr;23[4]:371–7.
83. Ianas V, Berg E, Mohler MJ, Wendel C, Klotz SA. Antiretroviral Therapy Protects against Frailty in HIV-1 Infection. *J Int Assoc Provid AIDS Care JIAPAC*. 2013 Feb;12[1]:62–6.

84. Ogburn DF, Schoenbach VJ, Edmonds A, Pence BW, Powers KA, White BL, et al. Depression, ART Adherence, and Receipt of Case Management Services by Adults with HIV in North Carolina, Medical Monitoring Project, 2009–2013. *AIDS Behav.* 2019 Apr;23[4]:1004–15.
85. De Boer MGJ, Van Den Berk GEL, Van Holten N, Oryszczyn JE, Dorama W, Moha DA, et al. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice. *AIDS.* 2016 Nov 28;30[18]:2831–4.
86. Hoffmann C, Schewe K, Fenske S, Buhk T, Sabranski M, Adam A, et al. Short-Term Neuropsychiatric Tolerability of Bictegravir Combined with Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide in Clinical Practice. *Antivir Ther.* 2020 Feb;25[2]:83–90.
87. Mathad JS, Gupte N, Balagopal A, Asmuth D, Hakim J, Santos B, et al. Sex-Related Differences in Inflammatory and Immune Activation Markers Before and After Combined Antiretroviral Therapy Initiation. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 Oct 1;73[2]:123–9.
88. Bullington BW, Edmonds A, Ramirez C, Rahangdale L, Neal-Perry G, Konkle-Parker D, et al. Premature and early menopause among US women with or at risk for HIV. *Menopause.* 2022 Jun;29[6]:741–7.
89. Weitzmann MN, Ofotokun I, Titanji K, Sharma A, Yin MT. Bone Loss Among Women Living With HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016 Dec;13[6]:367–73.
90. Li G, Thabane L, Papaioannou A, Ioannidis G, Levine MAH, Adachi JD. An overview of osteoporosis and frailty in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017 Dec;18[1]:46.
91. Sharma A, Shi Q, Hoover DR, Tien PC, Plankey MW, Cohen MH, et al. Frailty predicts fractures among women with and at-risk for HIV. *AIDS.* 2019 Mar 1;33[3]:455–63.
92. Apóstolo J, Cooke R, Bobrowicz-Campos E, Santana S, Marcucci M, Cano A, et al. Effectiveness of interventions to prevent pre-frailty and frailty progression in older adults: a systematic review. *JBI Database Syst Rev Implement Rep.* 2018 Jan;16[1]:140–232.
93. EACS Guidelines version 12.0, October 2023. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>. Data dostępu: 17.02.2024.
94. Low A, Gavriilidis G, Larke N, B-Lajoie MR, Drouin O, Stover J, et al. Incidence of Opportunistic Infections and the Impact of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Adults in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2016 Jun 15;62[12]:1595–603.
95. Moore RD. Natural History of Opportunistic Disease in an HIV-Infected Urban Clinical Cohort. *Ann Intern Med.* 1996 Apr 1;124[7]:633.
96. WHO. Tuberculosis. Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. Data dostępu: 18.02.2024.

97. Albalak R. Trends in Tuberculosis/Human Immunodeficiency Virus Comorbidity, United States, 1993-2004. *Arch Intern Med.* 2007 Dec 10;167[22]:2443.
98. Nicholas S, Sabapathy K, Ferreyra C, Varaine F, Pujades-Rodríguez M. Incidence of Tuberculosis in HIV-Infected Patients Before and After Starting Combined Antiretroviral Therapy in 8 Sub-Saharan African HIV Programs. *J AIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 Aug 1;57[4]:311–8.
99. Hughes AJ, Mattson CL, Scheer S, Beer L, Skarbinski J. Discontinuation of Antiretroviral Therapy Among Adults Receiving HIV Care in the United States. *J AIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014 May 1;66[1]:80–9.
100. Chkhartishvili N, Chokoshvili O, Bolokadze N, Tsintsadze M, Sharvadze L, Gabunia P, et al. Late presentation of HIV infection in the country of Georgia: 2012-2015. Nikolopoulos GK, editor. *PLOS ONE.* 2017 Oct 30;12[10]:e0186835.
101. May MT, Vehreschild JJ, Trickey A, Obel N, Reiss P, Bonnet F, et al. Mortality According to CD4 Count at Start of Combination Antiretroviral Therapy Among HIV-infected Patients Followed for up to 15 Years After Start of Treatment: Collaborative Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2016 Jun 15;62[12]:1571–7.
102. Smit C, Hallett TB, Lange J, Garnett G, De Wolf F. Late Entry to HIV Care Limits the Impact of Anti-Retroviral Therapy in the Netherlands. Maartens G, editor. *PLoS ONE.* 2008 Apr 9;3[4]:e1949.
103. Guillon M, Celse M, Geoffard PY. Economic and public health consequences of delayed access to medical care for migrants living with HIV in France. *Eur J Health Econ.* 2018 Apr;19[3]:327–40.
104. Aebi-Popp K, Kouyos R, Bertisch B, Staehelin C, Rudin C, Hoesli I, et al. Postnatal retention in HIV care: insight from the Swiss HIV Cohort Study over a 15-year observational period. *HIV Med.* 2016 Apr;17[4]:280–8.
105. Duff PK, Money DM, Ogilvie GS, Ranville F, Kestler M, Braschel MC, et al. Severe menopausal symptoms associated with reduced adherence to antiretroviral therapy among perimenopausal and menopausal women living with HIV in Metro Vancouver. *Menopause.* 2018 May;25[5]:531–7.
106. Rohner E, Bütkofer L, Schmidlin K, Sengayi M, Maskew M, Giddy J, et al. Cervical cancer risk in women living with HIV across four continents: A multicohort study. *Int J Cancer.* 2020 Feb;146[3]:601–9.
107. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>. Data dostępu: 15.10.2022.
108. Koliopoulos G, Nyaga VN, Santesso N, Bryant A, Martin-Hirsch PP, Mustafa RA, et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Aug 10

109. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJF, Arbyn M, et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *The Lancet*. 2014 Feb;383[9916]:524–32.
110. Kelly H, Weiss HA, Benavente Y, De Sanjose S, Mayaud P, Qiao Y lin, et al. Association of antiretroviral therapy with high-risk human papillomavirus, cervical intraepithelial neoplasia, and invasive cervical cancer in women living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2018 Jan;5[1]:e45–58.
111. Landy R, Mathews C, Robertson M, Wiggins CL, McDonald YJ, Goldberg DW, et al. A state-wide population-based evaluation of cervical cancers arising during opportunistic screening in the United States. *Gynecol Oncol*. 2020 Nov;159[2]:344–53.
112. Benard VB, Jackson JE, Greek A, Senkomago V, Huh WK, Thomas CC, et al. A population study of screening history and diagnostic outcomes of women with invasive cervical cancer. *Cancer Med*. 2021 Jun;10[12]:4127–37.
113. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, Dunlevy HA, et al. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jun 16;386[24]:2273–82.
114. New York State Department Of Health AIDS Institute Clinical Guidelines Program. Screening for Anal Dysplasia and Cancer in Adults With HIV. https://cdn.hivguidelines.org/wp-content/uploads/20230328111822/NYSDOH-AI-Screening-for-Anal-Dysplasia-and-Cancer-in-Adults-With-HIV_3-28-2023_HG.pdf. Data dostępu: 15.06.2023.
115. Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, Wentzensen N, Liu Y, Poynten IM, et al. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. *Int J Cancer*. 2024 May 15;154[10]:1694–702.
116. Bradbury M, Cabrera S, García-Jiménez A, Franco-Camps S, Sánchez-Iglesias JL, Díaz-Feijoo B, et al. Vulvar intraepithelial neoplasia: clinical presentation, management and outcomes in women infected with HIV. *AIDS*. 2016 Mar 27;30[6]:859–68.
117. Kaufman E, De Castro C, Williamson T, Lessard B, Munoz M, Mayrand MH, et al. Acceptability of Anal Cancer Screening Tests for Women Living with HIV in the EVVA Study. *Curr Oncol*. 2020 Feb 1;27[1]:19–26.
118. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human Papillomavirus Vaccination for Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 Aug 16;68[32]:698–702.
119. Brañas F, Torralba M, Antela A, Vergas J, Ramírez M, Ryan P, et al. Effects of frailty, geriatric syndromes, and comorbidity on mortality and quality of life in older adults with HIV. *BMC Geriatr*. 2023 Jan 3;23[1]:4.

120. Mansour M, Augustine M, Kumar M, Butt AN, Thugu TR, Kaur P, et al. Frailty in Aging HIV-Positive Individuals: An Evolving Healthcare Landscape. *Cureus*. 2023 Dec 14.
121. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2016 Nov;31:1–8.
122. Kelly SG, Wu K, Tassiopoulos K, Erlandson KM, Koletar SL, Palella FJ. Frailty Is an Independent Risk Factor for Mortality, Cardiovascular Disease, Bone Disease, and Diabetes Among Aging Adults With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2019 Sep 27;69[8]:1370–6.
123. Oyon J, Serra-Prat M, Limon E, Ferrer M, Pastor N, Palomera E, et al. Depressive symptom severity is a major risk factor for frailty in community-dwelling older adults with depression. A prospective study. *Fam Pract*. 2022 Sep 24;39[5]:875–82.
124. Kentoffio K, Temu TM, Shakil SS, Zanni MV, Longenecker CT. Cardiovascular disease risk in women living with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2022 Sep;17[5]:270–8.
125. Frazier EL, Sutton MY, Tie Y, Fagan J, Fanfair RN. Differences by Sex in Cardiovascular Comorbid Conditions Among Older Adults (Aged 50–64 or \geq 65 Years) Receiving Care for Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 27;69[12]:2091–100.
126. Hamooya BM, Mulenga LB, Masenga SK, Fwemba I, Chirwa L, Siwingwa M, et al. Metabolic syndrome in Zambian adults with human immunodeficiency virus on antiretroviral therapy: Prevalence and associated factors. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Apr 9;100[14]:e25236.
127. Yoshida Y, Chen Z, Baudier RL, Krousel-Wood M, Anderson AH, Fonseca VA, et al. Early Menopause and Cardiovascular Disease Risk in Women With or Without Type 2 Diabetes: A Pooled Analysis of 9,374 Postmenopausal Women. *Diabetes Care*. 2021 Nov 1;44[11]:2564–72.
128. Appiah D, Schreiner PJ, Demerath EW, Loehr LR, Chang PP, Folsom AR. Association of Age at Menopause With Incident Heart Failure: A Prospective Cohort Study and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2016 Aug 8;5[8]:e003769.
129. Morrison MF, Petitto JM, Have TT, Gettes DR, Chiappini MS, Weber AL, et al. Depressive and Anxiety Disorders in Women With HIV Infection. *Am J Psychiatry*. 2002 May;159[5]:789–96.
130. Kranzer K, Ford N. Unstructured treatment interruption of antiretroviral therapy in clinical practice: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2011 Oct;16[10]:1297–313.
131. Mills JC, Pence BW, Todd JV, Bengtson AM, Breger TL, Edmonds A, et al. Cumulative Burden of Depression and All-Cause Mortality in Women Living With Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2018 Oct 30;67[10]:1575–81.

132. Alswat KA. Gender Disparities in Osteoporosis. *J Clin Med Res*. 2017;9[5]:382–7.
133. Fakruddin JM, Laurence J. HIV Envelope gp120-mediated Regulation of Osteoclastogenesis via Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand (RANKL) Secretion and Its Modulation by Certain HIV Protease Inhibitors through Interferon- γ /RANKL Cross-talk. *J Biol Chem*. 2003 Nov;278[48]:48251–8.
134. Hoel H, Ueland T, Knudsen A, Kjær A, Michelsen AE, Sagen EL, et al. Soluble Markers of Interleukin 1 Activation as Predictors of First-Time Myocardial Infarction in HIV-Infected Individuals. *J Infect Dis*. 2019 May 11;jiz253.
135. Nordell AD, McKenna M, Borges ÁH, Duprez D, Neuhaus J, Neaton JD, et al. Severity of Cardiovascular Disease Outcomes Among Patients With HIV Is Related to Markers of Inflammation and Coagulation. *J Am Heart Assoc*. 2014 May 22;3[3]:e000844.
136. Serra-Prat M, Sist X, Domenich R, Jurado L, Saiz A, Roces A, et al. Effectiveness of an intervention to prevent frailty in pre-frail community-dwelling older people consulting in primary care: a randomised controlled trial. *Age Ageing*. 2017 Jan 6;ageing;afw242v1.
137. Gené Huguet L, Navarro González M, Kostov B, Ortega Carmona M, Colungo Francia C, Carpallo Nieto M, et al. Pre Frail 80: Multifactorial Intervention to Prevent Progression of Pre-Frailty to Frailty in the Elderly. *J Nutr Health Aging*. 2018 Dec;22[10]:1266–74.
138. Brañas F, Díaz-Álvarez J, Fernández-Luna J, Vásquez-Brolen BD, García-Molina R, Moreno E, et al. A 12-week multicomponent exercise program enhances frailty by increasing robustness, improves physical performance, and preserves muscle mass in older adults with HIV: MOVIhNG study. *Front Public Health*. 2024 Apr 17;12:1373910.

13. Opinia Komisji Bioetycznej



Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 17 stycznia 2022r.

AKBE/ 8 / 2022

Lek. Med. Dagna Krankowska
Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii
ul. Wolska 37
01 – 201 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 17 stycznia 2022r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt., Problem przerywania terapii antyretrowirusowej(ART) u pacjentów z HIV hospitalizowanych w Szpitalu Zakaźnym podczas pandemii COVID-19.” Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21 ust. 1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty(Dz.U. z 2018 r. poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust.1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz

14. Oświadczenia współautorów publikacji

Darnów - 26.04.24

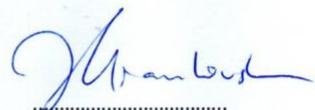
(miejscowość, data)

Lek. Dagny Krankowska
Klinika Chorób Zakaźnych,
Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37
01-201 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Jako współautorka pracy pt. pt. „Comparison between patients who interrupted ART and those with late HIV diagnosis” oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: koncepcja pracy, zbieranie danych, analizowanie i interpretowanie danych, współtworzenie manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 70%.



Podpis

Warszawa 27.03.2024

Sebastian Flanczewski
Studenckie Koło Naukowe
przy Klinice Chorób Zakaźnych,
Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37
01-201 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Comparison between patients who interrupted ART and those with late HIV diagnosis" autorstwa Dagny Krankowska, Sebastian Flanczewski, Wiktorii Gajek-Flanczewska, Mariusza Sapuła, Anety Cybula i Alicji Wiercińska-Drapało opublikowanej w AIDS Care, 2023, DOI:10.1080/09540121.2023.2237711 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie danych. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.
Wkład Dagny Krankowskiej w powstawanie publikacji określam jako 70 %, obejmował on: koncepcję pracy, zbieranie, analizowanie i interpretowanie danych, współtworzenie manuskryptu. Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Dagny Krankowskiej.

Sebastian Flanczewski
(podpis oświadczającego)

27.03.2024. Warszawa

Wiktoria Gajek-Flanczewska
Studenckie Koło Naukowe
przy Klinice Chorób Zakaźnych,
Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37
01-201 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Jako współautorka pracy pt. "Comparison between patients who interrupted ART and those with late HIV diagnosis" autorstwa Dagny Krankowska, Sebastian Flanczewska, Wiktoria Gajek-Flanczewska, Mariusz Sapuła, Aneta Cybula i Alicja Wiercińska-Drapała opublikowanej w AIDS Care, 2023, DOI:10.1080/09540121.2023.2237711 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: zbieranie danych. Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określę jako 5 %.
Wkład Dagny Krankowskiej w powstawanie publikacji określę jako 70 %, obejmował on: koncepcję pracy, zbieranie, analizowanie i interpretowanie danych, współtworzenie manuskryptu. Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Dagny Krankowskiej.


(podpis oświadczającego)

WARSAWA, 30.03.24

(miejscowość, data)

Lek. Mariusz Sapuła
Klinika Chorób Zakaźnych,
Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37
01-201 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Comparison between patients who interrupted ART and those with late HIV diagnosis" autorstwa Dagny Krankowska, Sebastian Flanczewski, Wiktoria Gajek-Flanczewska, Mariusz Sapuła, Aneta Cybula i Alicja Wiercińska-Drapała opublikowanej w AIDS Care, 2023, DOI: 10.1080/09540121.2023.2237711 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: analiza i interpretacja danych.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określам jako 5 %.

Wkład Dagny Krankowskiej w powstawanie publikacji określam jako 70 %,
obejmował on: koncepcję pracy, zbieranie, analizowanie i interpretowanie danych, współtworzenie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Dagny Krankowskiej.

Mariusz Sapuła
Mariusz Sapuła
specjalista chorób zakaźnych
3304969
(podpis oświadczającego)

Lisbon 22/03/2024

(miejscowość, data)

Dr n. med. Aneta Cybula
Klinika Chorób Zakaźnych,
Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37
01-201 Warszawa

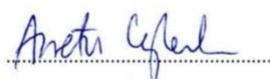
OŚWIADCZENIE

Jako współautorka pracy pt. "Comparison between patients who interrupted ART and those with late HIV diagnosis" autorstwa Dagny Krankowska, Sebastian Flanczewski, Wiktoria Gajek-Flanczewska, Mariusz Sapuła, Aneta Cybula i Alicja Wiercińska-Drapała opublikowanej w AIDS Care, 2023, DOI: 10.1080/09540121.2023.2237711 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: współtworzenie manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określам jako 5 %.

Wkład Dagny Krankowskiej w powstawanie publikacji określam jako 70 %,
obejmował on: koncepcję pracy, zbieranie, analizowanie i interpretowanie danych, współtworzenie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek.
Dagny Krankowskiej.


(podpis oświadczającego)
dr n. med. Aneta Cybula
Specjalista chorób zakaźnych
Internista
4475968

WARSZAWA 22.03.2024
(miejscowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Alicja Wiercińska-Drapało
Klinika Chorób Zakaźnych,
Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37
01-201 Warszawa

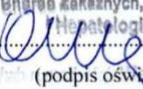
OŚWIADCZENIE

Jako współautorka pracy pt. "Comparison between patients who interrupted ART and those with late HIV diagnosis" autorstwa Dagny Krankowska, Sebastian Flanczewski, Wiktoria Gajek-Flanczewska, Mariusz Sapuła, Aneta Cybula i Alicja Wiercińska-Drapało opublikowanej w AIDS Care, 2023, DOI: 10.1080/09540121.2023.2237711 oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: koncepcja pracy i współtworzenie manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określам jako 10 %.

Wkład Dagny Krankowskiej w powstawanie publikacji określam jako 70 %,
obejmował on: koncepcję pracy, zbieranie, analizowanie i interpretowanie danych, współtworzenie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Dagny Krankowskiej.

KIEROWNIK
Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych
i Hepatologii

prof. dr hab. (podpis oświadczającego)

Uczenna 26.04.24
(miejscowość, data)

Lek. Dagny Krankowska
Klinika Chorób Zakaźnych,
Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37
01-201 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Jako współautorka pracy pt. "Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review" opublikowanej w czasopiśmie HIV Medicine w 2024,

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

koncepcja i projekt badania, zbieranie danych, analiza i interpretacja danych,
współtworzenie manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 70%.



Podpis



Regione del Veneto
AZIENDA OSPEDALE – UNIVERSITA' PADOVA
DIPARTIMENTO DI MEDICINA
UOC Malattie Infettive e Tropicali

Via Giustiniani, 1 – 35128 PADOVA – Tel. + 39 049 8211111

Cod.Fisc./P.IVA 00349040287 – www.aopd.veneto.it – P.E.C.: protocollo.aopd@pecveneto.it

Feb 7th, 2024, Padova (Italy)
(Date, place)
(Data, miejscowości)

Maria Mazzitelli MD, PhD
Infectious and Tropical Diseases Unit
Padua University Hospital
Padua, Italy

DECLARATION
OŚWIADCZENIE

As a co-author of the work entitled “*Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review*” published in *HIV Medicine* in 2024,
Jako współautorka pracy pt. “*Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review*” opublikowanej w czasopiśmie *HIV Medicine* w 2024,

I, hereby, declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of the research and the presentation of the work in the form of publication includes:
Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- collecting data/ zbieranie danych
- analysis and interpretation of data/ analiza i interpretacja danych
- co-authorship of the manuscript/ współtworzenie manuskryptu

I define my percentage share in the preparation of the publication as 5%.
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5%.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned work as part of the doctoral dissertation of Dagny Clea Krankowska, MD.
Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Dagny Clea Krankowskiej.

Signature/Podpis

07/02/2024

Hurley/United Kingdom

(Date, place)

(Data, miejscowość)

Hazal Albayrak Ucak, MD
CPL Life Science,
Hurley, United Kingdom

DECLARATION

OŚWIADCZENIE

As a co-author of the work entitled "*Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review*" published in *HIV Medicine* in 2024,

Jako współautorka pracy pt. "*Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review*" opublikowanej w czasopiśmie *HIV Medicine* w 2024,

I, hereby, declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of the research and the presentation of the work in the form of publication includes:

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- collecting data/ zbieranie danych
- analysis and interpretation of data/ analiza i interpretacja danych
- co-authorship of the manuscript/ współtworzenie manuskryptu

I define my percentage share in the preparation of the publication as 4%.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 4%.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned work as part of the doctoral dissertation of Dagny Clea Krankowska, MD.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej Iek. Dagny Clea Krankowskiej.

Name
Signature/Podpis

Hazal Albayrak Ucak



07/FEB/2024, Madrid
(Date, place)
(Data, miejscowości)

Eva Orviz, MD
Centro Sanitario Sandoval,
Hospital Clinico San Carlos, IdISSC,
Madrid, Spain

DECLARATION
OŚWIADCZENIE

As a co-author of the work entitled "*Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review*" published in *HIV Medicine* in 2024,

Jako współautorka pracy pt. "*Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review*" opublikowanej w czasopiśmie *HIV Medicine* w 2024,

I, hereby, declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of the research and the presentation of the work in the form of publication includes:

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- collecting data/ zbieranie danych
- analysis and interpretation of data/ analiza i interpretacja danych

I define my percentage share in the preparation of the publication as 3%.
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 3%.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned work as part of the doctoral dissertation of Dagny Clea Krankowska, MD.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Dagny Clea Krankowskiej.

Eva
Orviz
Garcia

Firmado
digitalmente por
Eva Orviz Garcia
Fecha:
2024.02.08
09:52:17 +01'00'

Signature/Podpis

07.02.2024
(Date, place)
(Data, miejscowość)

Hanife Nur Karakoc, MD, PhD
Karadeniz Technical University School of Medicine,
Trabzon, Turkey

DECLARATION
OŚWIADCZENIE

As a co-author of the work entitled "*Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review*" published in *HIV Medicine* in 2024,

Jako współautorka pracy pt. "*Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review*" opublikowanej w czasopiśmie *HIV Medicine* w 2024,

I, hereby, declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of the research and the presentation of the work in the form of publication includes:

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- statistical analysis/ analiza statystyczna
- co-authorship of the manuscript/ współtworzenie manuskrytu

I define my percentage share in the preparation of the publication as 3%.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określам jako 3%.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned work as part of the doctoral dissertation of Dagny Clea Krankowska, MD.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Dagny Clea Krankowskiej.



Signature/Podpis

08.02.2024 Brighton, United Kingdom
(Date, place)
(Data, miejscowość)

Harriet Mortimer MBChB
Brighton and Sussex Medical School and
University Hospitals, Sussex NHS Foundation Trust
Brighton, United Kingdom

DECLARATION
OŚWIADCZENIE

As a co-author of the work entitled "*Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review*" published in *HIV Medicine* in 2024,

Jako współautorka pracy pt. "*Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review*" opublikowanej w czasopiśmie *HIV Medicine* w 2024,

I, hereby, declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of the research and the presentation of the work in the form of publication includes:

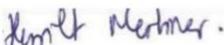
Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- data analysis/analiza danych
- co-authorship of the manuscript/ współtworzenie manuskryptu

I define my percentage share in the preparation of the publication as 1%.
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 1%.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned work as part of the doctoral dissertation of Dagny Clea Krankowska, MD.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Dagny Clea Krankowskiej.



.....
Signature/Podpis

09/02/24

(Date, place)

(Data, miejscowość)

Karoline Aebi-Popp MD, PhD, Professor
Department of Infectious Diseases, Bern University Hospital,
Department of Obstetrics and Gynecology, Lindenhofspital
Bern, Switzerland

DECLARATION
OŚWIADCZENIE

As a co-author of the work entitled "*Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review*" published in *HIV Medicine* in 2024,

Jako współautorka pracy pt. "*Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review*" opublikowanej w czasopiśmie *HIV Medicine* w 2024,

I, hereby, declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of the research and the presentation of the work in the form of publication includes:

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- study concept and design/ koncepcja i projekt badania
- interpretation of data/ interpretacja danych
- co-authorship of the manuscript/ współtworzenie manuskryptu
- study supervision and coordination/nadzór i koordynacja badania

I define my percentage share in the preparation of the publication as 7%.
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 7%.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned work as part of the doctoral dissertation of Dagny Clea Krankowska, MD.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Dagny Clea Krankowskiej.



Signature/Podpis

07/02/2024
Brighton, UK
(Date, place)
(Data, miejscowości)

Prof Yvonne Gilleece MB BCh BAO FRCP
Honorary Clinical Professor & Consultant in HIV Medicine
Brighton & Sussex Medical School and
University Hospitals
Sussex NHS Foundation Trust
Brighton, UK

DECLARATION
OŚWIADCZENIE

As a co-author of the work entitled "*Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review*" published in *HIV Medicine* in 2024,
Jako współautorka pracy pt. "*Screening and prevention of HPV-related anogenital cancers in women living with HIV in Europe: results from a systematic review*" opublikowanej w czasopiśmie *HIV Medicine* w 2024,

I, hereby, declare that my own substantive contribution to the preparation, conduct and development of the research and the presentation of the work in the form of publication includes:

Oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

- study concept and design/ koncepcja i projekt badania
- interpretation of data/ interpretacja danych
- co-authorship of the manuscript/ współtworzenie manuskryptu
- study supervision and coordination/nadzór i koordynacja badania

I define my percentage share in the preparation of the publication as 7%.
Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 7%.

At the same time, I consent to the use of the above-mentioned work as part of the doctoral dissertation of Dagny Clea Krankowska, MD.
Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Dagny Clea Krankowskiej.



Signature/Podpis

Warszawa 26.04.24

(miejscowość, data)

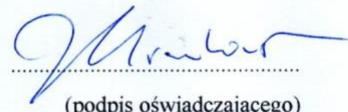
Lek. Dagny Krankowska
Klinika Chorób Zakaźnych,
Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37
01-201 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Jako współautorka pracy pt. "Frailty and prefrailty in people living with HIV, with focus on women living with HIV" autorstwa Dagny Krankowska, Andrzej Załęski i Alicja Wiercińska-Drapała, opublikowanej w *International Journal of STD and AIDS* 2022, DOI 10.1177/09564624221127744

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: koncepcja pracy, selekcja artykułów do analizy, interpretacja analizowanych artykułów, współtworzenie manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 70 %.



(podpis oświadczającego)

Warszawa, 21.03.2024

Dr n. med. Andrzej Załęski

Klinika Chorób Zakaźnych, Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Frailty and prefrailty in people living with HIV, with focus on women living with HIV" autorstwa Dagny Krankowska, Andrzej Załęski i Alicja Wiercińska-Drapalo, opublikowanej w *International Journal of STD and AIDS* 2022, DOI 10.1177/09564624221127744, oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi: selekcja artykułów do analizy, interpretacja analizowanych artykułów, współtworzenie manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określам jako 25 %. Wkład Dagny Krankowskiej w powstawanie publikacji określam jako 70 %, obejmował on: koncepcja pracy, selekcja artykułów do analizy, interpretacja analizowanych artykułów, współtworzenie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. Dagny Krankowskiej.

Andrzej Załęski
(podpis oświadczającego)

WARSZAWA 22.03.2024

(miejscowość, data)

Prof. dr hab. n. med. Alicja Wiercińska-Drapała
Klinika Chorób Zakaźnych,
Tropikalnych i Hepatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie
ul. Wolska 37
01-201 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. "Frailty and prefrailty in people living with HIV, with focus on women living with HIV" autorstwa Dagny Krankowska, Andrzej Załęski i Alicja Wiercińska-Drapała, opublikowanej w *International Journal of STD and AIDS* 2022, DOI 10.1177/09564624221127744

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:
koncepcja pracy i współtworzenie manuskryptu.

Mój udział procentowy w przygotowaniu publikacji określam jako 5 %.

Wkład Dagny Krankowskiej w powstawanie publikacji określam jako 70 %,
obejmował on: koncepcja pracy, selekcja artykułów do analizy, interpretacja analizowanych artykułów, współtworzenie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej
lek. Dagny Krankowskiej.

KIEROWNIK
Kliniki Chorób Zakaźnych, Tropikalnych
i Hepatologii

(podpis oświadczającego)