

**Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dieter Häussinger**

**Anale Chromoendoskopie mittels Videoendoskopie in der Diagnostik prämaligener
Läsionen des Analkanals bei HIV-Infizierten**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

**der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf**

vorgelegt von

Marko Schünemann

2019

Als Inaugural-Dissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Mark Oette

Zweitgutachterin: Prof. Dr. med. Daniela Bruch-Gerharz

Teile dieser Arbeit wurde veröffentlicht:

Oette M, Wieland U, Schünemann M, Haes J, Reuter S, Jensen B, Sagir A, Pfister H, Häussinger D (2017). Anale Chromoendoskopie mittels gastroenterologischer Video-Endoskopie: Eine neue Methode zur Durchführung der hochauflösenden Anoskopie in der Diagnostik der intraepithelialen Neoplasie und des Analkarzinoms bei HIV-infizierten Patienten. *Z Gastroenterol.* 2017 Jan;55(1):23-31. doi: 10.1055/s-0042-117646.

Zusammenfassung

Mit den heutigen Therapiemöglichkeiten HIV-infizierter Patienten treten neue HIV-assoziierte Krankheiten zunehmend in den Focus. Hierzu gehört das Analkarzinom, welches bei besagtem Kollektiv bis zu 100-mal häufiger auftritt als bei Gesunden.

In dieser Arbeit wurde die anale Chromoendoskopie mit gastroenterologischen Endoskopen als neue Methode zur Früherkennung von Vorläuferläsionen des Analkarzinoms untersucht. Hierbei wurde Lugol'sche Lösung mit ihrer Eigenschaft, normale Analhaut zu färben und somit nicht farbannehmende Dysplasien sichtbar zu machen, genutzt. Diese Methode ist, verglichen mit der sonst gängigen, aber nur auf wenige hochspezialisierte Zentren beschränkten hochauflösenden Anoskopie mittels Kolposkop, potentiell flächendeckend verfügbar.

211 HIV-positive Patienten wurden mittels analer Chromoendoskopie auf prämaligene Läsionen untersucht. Hierbei erreichten wir bei der Detektion analer Dysplasien eine Sensitivität von 75 – 100%, abhängig vom Schweregrad der Läsion und dem Erfahrungsstand des Untersuchers. Die Unterscheidung zwischen benignen und (prä-) malignen Läsionen gelang weniger gut, die Spezifität lag bei 38 – 48 %, ebenfalls abhängig vom Stadium und der Erfahrung des Untersuchers.

Die Sensitivität stieg mit zunehmender Erfahrung der Untersucher. Der positive prädiktive Wert blieb trotz zunehmender Erfahrung um 0.5, wohingegen der negative prädiktive Wert mit zunehmender Erfahrung von 0.87 auf 1.0 stieg.

Ferner konnten wir feststellen, dass der endoskopische Eindruck, eine CD4-Zellzahl $<500/\mu\text{l}$, eine pathologische Analzytologie sowie eine Infektion mit den HPV-Subtypen 11, 16, 18, 45 und 66 positive Prädiktoren für das Vorliegen einer analen Dysplasie waren. Für die anderen Faktoren (Alter, Geschlecht, Transmissionsweg, HI-Viruslast) konnte kein statistisch relevanter Einfluss auf den Dysplasiestatus festgestellt werden.

Die vorliegende Studie konnte nachweisen, dass die anale Chromoendoskopie eine effektive Methode zur Früherkennung prämaligener Läsionen ist und eine vergleichbare Sensitivität und Spezifität zur bislang gängigen hochauflösenden Anoskopie aufweist. Ein Selektionsbias (zum Teil hospitalisierte Patienten) und unterschiedliche Erfahrungsstände der Untersucher schränken die Aussagekraft ein, so dass Folgestudien wünschenswert sind. Ebenso fehlen vergleichende Studien. Auch die effektive Therapie der analen Dysplasien bedarf weiterer Evaluation. Hier geben aktuell laufende Studien wie TECAIN Hoffnung auf Klärung.

Summary

The effectiveness of modern antiretroviral therapy in HIV-infected patients has led to a change in focus concerning HIV-associated diseases. One of these diseases is anal carcinoma, which has a prevalence up to 100 times higher than in the HIV negative population.

In this clinical trial we evaluated anal chromoendoscopy using gastroenterological endoscopes as a new screening method for precancerous lesions of anal carcinoma. We used iodine-potassium iodide solution with its propensity to dye normal anal tissue, thus making dysplastic intrasquamous lesions visible. Compared to the usual method of high resolution anoscopy, which is only performed in very few highly specialised centres, our method could be performed comprehensively in any gastroenterological department.

211 patients were examined for precancerous lesions using anal chromoendoscopy. Regarding the detection of anal dysplasia, we achieved a sensitivity of 75 – 100%, depending on the severity of the lesion and the examiner's individual level of expertise. Differentiation of benign and precancerous lesions was less successful: we achieved a specificity of 38 – 48 %, also depending on the severity of the lesion and the examiner's experience.

Sensitivity improved with the examiners' increasing experience. The positive predictive value remained at around 0.5 despite an increase in experience, whereas the negative predictive value rose from 0.87 to 1.0.

Furthermore, we assessed that the endoscopic impression, CD4 cell count $<500/\mu\text{l}$, pathological anal cytology and infection with the HPV subtypes 11, 16, 18, 45 and 66 were positive predictors for anal dysplasia. Other criteria (age, sex, mode of transmission, HIV load) showed no statistically relevant influence on the status of dysplasia.

In our study, anal chromoendoscopy proved an effective screening method for anal dysplasia and showed sensitivity and specificity values similar to the commonly used high resolution anoscopy. Selection bias (some of the test persons were in-house patients) and the examiners' varying levels of experience may have lowered the validity, so that follow-up trials, including comparative studies, are needed. Our study did not address the treatment of anal dysplasia. Ongoing trials such as TECAIN raise hopes of clarification in this field.

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	acquired immunodeficiency syndrome
AIN	Anale intraepitheliale Neoplasie
ACE	Anale Chromoendoskopie
APC	Argon-Plasma Koagulation
ART	Antiretrovirale Therapie
AZT	Azidothymidin
ASC-US	atypical squamous cells of undetermined significance
ASC-H	atypical squamous cells – cannot exclude HSIL
b	bivalent
CCR5	Chemokin-Rezeptor Typ 5
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CD4	Cluster of differentiation 4
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
CMV	Zytomegalievirus
CXCR4	CX-Chemokin-Rezeptor Typ 4
DNA	Desoxyribonukleinsäure
env	envelope
FICE	Fujinon Intelligent Colour Enhancement
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HHV	Humanes Herpesvirus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLA	Humanes Leukozytenantigen
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	Hochrisiko
HRA	Hochauflösende Anoskopie
HSIL	high-grade squamous intraepithelial lesion
HSV	Herpes-simplex-Virus
HTLV	human T-cell leukaemia virus
IARC	International Agency for Research on Cancer
IEN	Intraepitheliale Neoplasie
IFN	Interferon
IL	Interleukin

i.v.	intravenös
LAV	lymphadenopathy-associated virus
LR	Niedrigrisiko
LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesion
MMC	Mitomycin
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NNRTI	Nicht-Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NPW	Negativer prädiktiver Wert
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
OI	Opportunistische Infektion
PCR	Polymerase Kettenreaktion
PeIN	Penile intraepitheliale Neoplasie
PI	Proteaseinhibitor
PPW	Positiver prädiktiver Wert
pRb	Retinoblastom-Protein
q	quadrivalent
RNA	Ribonukleinsäure
SCC	squamous cell carcinoma (engl. Plattenepithelkarzinom)
tat	„Trans-activator of Transcription“, Regulator-Protein, das die virale Transkription verstärkt
TNF	Tumornekrosefaktor
VaIN	Vaginale intraepitheliale Neoplasie
VIN	Vulväre intraepitheliale Neoplasie
VZV	Varizella-Zoster-Virus
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentrales Nervensystem
5-FU	5-Fluorouracil

Inhaltsverzeichnis

I	Abbildungsverzeichnis	VIII
II	Tabellenverzeichnis	IX
1	Einleitung	1
1.1	Die HIV-Erkrankung	1
1.1.1	Historisches	1
1.1.2	Epidemiologie	1
1.1.3	Das HI-Virus	2
1.1.4	Natürlicher Verlauf der HIV-Infektion	5
1.1.5	Opportunistische Infektionen	5
1.1.6	Malignome bei HIV	6
1.1.7	CDC-Klassifikation	7
1.1.8	Antiretrovirale Therapie	8
1.1.8.1	NRTI	9
1.1.8.2	PI	9
1.1.8.3	NNRTI	10
1.1.8.4	Integrase-Inhibitoren	11
1.1.8.5	Entry-Inhibitoren	11
1.1.8.5.1	Korezeptor-Antagonisten	11
1.1.8.5.2	Fusionsinhibitoren	12
1.1.8.6	Zusammenfassung HIV-Therapie	12
1.2	Das Humane Papillomavirus	14
1.2.1	Allgemeines und Klassifikation	14
1.2.2	Historisches	15
1.2.3	Epidemiologie	15
1.2.3.1	Normalbevölkerung	15
1.2.3.2	HIV-Infizierte	16
1.2.4	Natürlicher Verlauf der HPV-Infektion	17
1.2.5	Klinische Manifestationsformen	18
1.2.6	Dysplasie/Anale Intraepitheliale Neoplasie	18
1.2.7	Risikofaktoren für die Entwicklung analer Neoplasien	21
1.2.7.1	HPV-Infektion	21
1.2.7.2	HIV-Infektion	22
1.2.7.3	Sexualverhalten	23
1.2.7.4	Tabakkonsum	24
1.3	Das Analkarzinom	24
1.3.1	Anatomie des Analkanals	24
1.3.2	Definition des Analkarzinoms	25
1.3.3	Epidemiologie	26
1.4	Diagnostische Mittel	27
1.4.1	Anale Exfoliativzytologie	27
1.4.2	HPV-PCR	29
1.4.3	Proktoskopie	29
1.4.4	Hochauflösende Anoskopie (HRA)	30
1.4.5	Hochauflösende Endoskopie mit Chromoendoskopie	31 _v

1.4.6	Histologie	35
1.5	Therapie analer Neoplasien	35
1.5.1	Therapie der AIN	35
1.5.2	Therapie des Analkarzinoms	38
1.6	Vorsorgemaßnahmen	39
1.6.1	Deutsch-Österreichische Leitlinie für Anale Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten	39
1.6.2	Vakzinierung	40
1.7	Zielsetzung der Studie	41
2	Methodik	43
2.1	Fragestellung	43
2.2	Patientenkollektiv	43
2.3	Untersuchungsablauf	43
2.4	Auswertung	45
2.4.1	Zytologische Auswertung	45
2.4.2	Molekularbiologische Auswertung	45
2.4.3	Histologische Auswertung	46
2.5	Datenerfassung und Datenauswertung	46
2.6	Studienzentren	48
3	Ergebnisse	49
3.1	Basischarakteristika der Patientenkohorte	49
3.1.1	Alters- und Geschlechtsverteilung	49
3.1.2	HIV-spezifische Daten	49
3.2	Zytologische Befunde	51
3.3	Proktoskopische Befunde	51
3.4	Video-Chromoendoskopische Befunde	52
3.5	Virologische Ergebnisse	54
3.5.1	Humanes-Papillomavirus-Nachweis	54
3.6	Bakteriologische Ergebnisse	56
3.7	Univariate Analysen	56
3.7.1	Geschlecht und Alter	57
3.7.2	HIV-spezifische Ergebnisse	57
3.7.3	Ergebnisse der Chromoendoskopie, Zytologie und Virologie	58
3.8	Multivariate Analyse: Prädiktoren einer analen Dysplasie	59
3.9	Diagnostische Genauigkeit	60
4	Diskussion	62
5	Literaturverzeichnis	67
6	Anhang: Patientenaufklärung und Einwilligung	76

I Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Gemeldete HIV-Neudiagnosen nach Geschlecht und Diagnosejahr
- Abbildung 2: Schematische Darstellung des HIV-1
- Abbildung 3: Elektronenmikroskopisches Bild von HPV
- Abbildung 4: Topographie des Analkanals
- Abbildung 5: Histopathologische Tumortypisierung von Analkarzinomen
- Abbildung 6: Hochauflösende Anoskopie nach Behandlung mit Essigsäure
- Abbildung 7: AIN bei analer Chromoendoskopie
- Abbildung 8: AIN bei analer Chromoendoskopie
- Abbildung 9: AIN bei analer Chromoendoskopie
- Abbildung 10: AIN ohne und mit FICE[®]
- Abbildung 11: Biopsie einer dysplasiesuspekten Läsion
- Abbildung 12: APC-Therapie einer AIN; vor APC-Therapie
- Abbildung 13: APC-Therapie einer AIN: nach gezielter Behandlung
- Abbildung 14: Mukosektomiekappe am Koloskop-Ende
- Abbildung 15: Zytologische Befunde, nach Bethesda klassifiziert
- Abbildung 16: Histologische Befunde gezielter Biopsien dysplasieverdächtiger
 Areale
- Abbildung 17: Histologische Befunde ungezielter Biopsien aus normal
 erscheinendem Anoderm
- Abbildung 18: Detektion von Dysplasien: kombiniert gezielte und ungezielte
 Biopsien
- Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der HR-HPV-Subtypen im untersuchten
 Kollektiv
- Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der LR-HPV-Subtypen im untersuchten
 Kollektiv
- Abbildung 21: Verteilung des HPV-Befalls anhand der Anzahl an HPV-Subtypen

II Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: CDC-Klassifikation der HIV-Infektion (1993 revidiert)
- Tabelle 2: Zugelassene antiretrovirale Substanzen (Stand: 07.12.2016)
- Tabelle 3: Bezeichnung intraepithelialer Neoplasien abhängig von ihrer Lokalisation
- Tabelle 4: Histologische Stadien der analen intraepithelialen Neoplasie
- Tabelle 5: Korrelation der zytologischen Klassifikationen Münchener II und Bethesda
- Tabelle 6: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patientenkohorte
- Tabelle 7: HIV-spezifische Parameter des Patientenkollektivs
- Tabelle 8: Antiretrovirale Therapie und Immunstatus des Patientenkollektivs
- Tabelle 9: Ergebnisse der nativen Proktoskopie
- Tabelle 10: Prädiktoren von analer Dysplasie, univariate Analyse, Geschlecht und Alter
- Tabelle 11: Prädiktoren von analer Dysplasie, univariate Analyse, HIV-spezifische Ergebnisse
- Tabelle 12: Prädiktoren von analer Dysplasie, univariate Analyse, Ergebnisse der Chromoendoskopie, Zytologie und Virologie
- Tabelle 13: Multivariate Analyse hinsichtlich der Prädiktoren einer analen Dysplasie
- Tabelle 14: Diagnostische Güte der analen Chromoendoskopie (ACE) bei der Detektion analer Dysplasien
- Tabelle 15: Vergleich anale Chromoendoskopie/Anoskopie mit Kolposkop

1 Einleitung

1.1 Die HIV-Erkrankung

1.1.1 Historisches

Die Erstbeschreibung des erworbenen Immundefektsyndroms (AIDS) geht auf das Jahr 1981 zurück, als erstmals in kleinen Kollektiven homosexueller Männer und intravenöser (i.v.-) Drogennutzer, die eine Immunsuppression aufwiesen, Ausbrüche von Pneumocystis-Pneumonien, mukosaler Candidiasis, Zytomegalievirus-Infektionen und Kaposi-Sarkomen auftraten [17, 37, 62]. Als Auslöser wurde 1983 ein Retrovirus identifiziert, das der Familie der Humanen T-Zell-Leukämie Viren (HTLV) untergeordnet und *Lymphadenopathy Associated Virus* (LAV) genannt wurde [19]. 1986 folgte die Umbenennung des Virus in *human immunodeficiency virus* (HIV) [22], als auch erstmals in einer Übersichtsarbeit die häufigsten Transmissionswege über sexuelle Kontakte, Bluttransfusion und i.v.-Drogenmissbrauch erkannt und zusammengefasst wurden [81, 143].

1.1.2 Epidemiologie

Seit ihrer Erstbeschreibung hat sich die HIV-Infektion pandemisch über die ganze Welt ausgebreitet und inzwischen über 35 Millionen Menschenleben gefordert. 2015 starben weltweit 1,1 Millionen Menschen an der Erkrankung. Ende 2015 waren weltweit schätzungsweise 36,7 Millionen Menschen HIV-positiv. Die Zahl der Neuinfektionen betrug 2015 2,1 Millionen [4].

Der wichtigste Transmissionsweg ist der Sexualkontakt. Die weltweit am stärksten betroffene Region ist Subsahara-Afrika, wo regional Inzidenzen von 30% und Neuinfektionsraten von 70% erreicht werden [112].

Für die Bundesrepublik Deutschland berichtete das Robert-Koch-Institut für das Jahr 2015 insgesamt 3674 gemeldete HIV-Neudiagnosen. Seit 2001 wird, abgesehen von einem Rückgang zwischen 2009 und 2011, ein stetiger Anstieg der gemeldeten Neuinfektionen beobachtet.

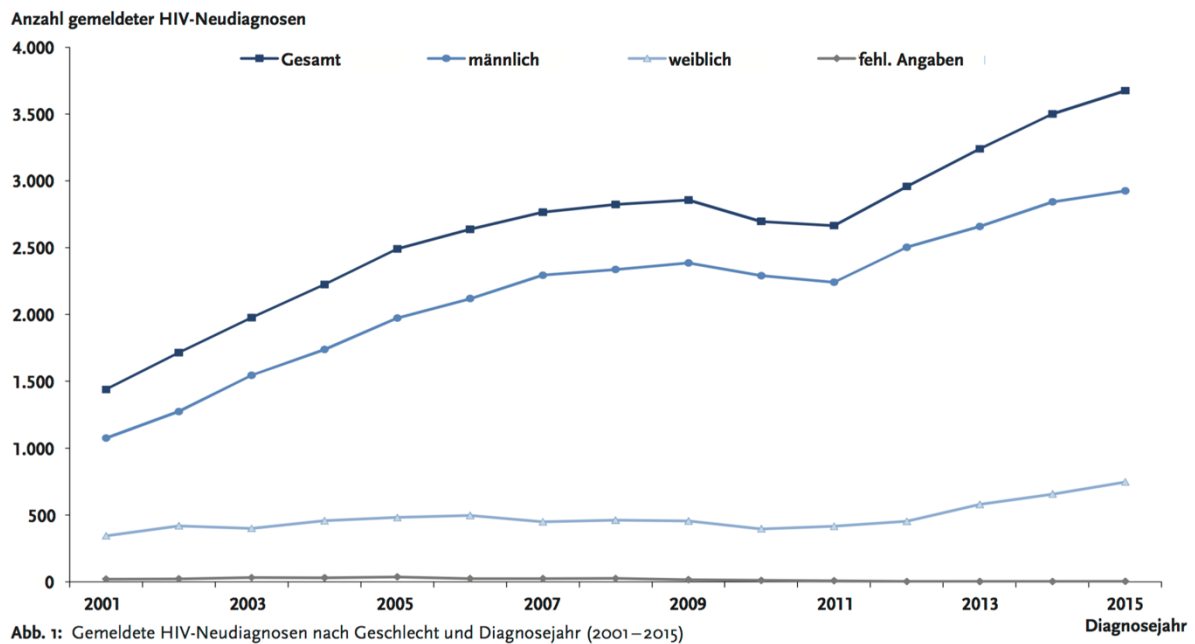


Abbildung 1: Gemeldete HIV-Neudiagnosen nach Geschlecht und Diagnosejahr (2001–2015)

Quelle: RKI Epidemiologisches Bulletin Sept. 2016/Nr. 38

Nach wie vor besteht die größte Gruppe an Neuinfizierten aus Männern, die Sex mit Männern haben (MSM). Die höchsten Inzidenzraten liegen bei Männern im vierten Lebensjahrzehnt (18,7 pro 100.000 Einwohnern, bezogen auf die Gesamtbevölkerung). Wie in den Vorjahren liegen die Städte Hamburg (Inzidenz 12,4 pro 100.000 Einwohner), Berlin (10,9) und Bremen (8,2) an der Spitze. War in Berlin ab 2012 ein sprunghafter Inzidenzanstieg auf 15,3 zu verzeichnen, ist dieser Trend seit 2014 rückläufig.

Ein interessanter Aspekt ist, dass 2015 die Zahl der Neuinfektionen bei der Gruppe der MSM rückläufig ist (n=1894, 43 Neudiagnosen weniger als im Vorjahr) und die Zahl der heterosexuellen Transmission zunimmt (n=954, 184 (24%) Neudiagnosen mehr als 2014). Von der letzten Gruppe waren 75% nicht deutscher Herkunft, der größte Teil aus Subsahara-Afrika gefolgt von Migranten aus Osteuropa. So zeichnet sich die Bevölkerungsfuktuation zunehmend deutlich in der Epidemiologie des HIV ab [3].

1.1.3 Das HI-Virus

Es sind zwei HI-Virustypen bekannt, HIV-1 und HIV-2, von denen letzteres dem

Reservoir einer Spezies von Halbaffen wie Mangabais und Meerkatzen zugeordnet werden konnte. HIV-1 ist der humanpathogene Subtyp. Es gilt inzwischen als gesichert, dass das primäre Reservoir eine afrikanische Schimpansenspezies war [53]. Beim Menschen hat sich die HIV-Erkrankung folglich als Zoonose manifestiert.

Das Humane Immundefizienzvirus ist ein zur Familie der Lentiviridae gehörendes Retrovirus und besteht aus einem Nukleokapsid umgeben von einer Lipid-Doppelmembran, an deren Oberfläche sich env-Glykoproteinkomplexe, bestehend aus gp120 und gp41, befinden. Diese Oberflächenproteine macht man sich bei der serologischen HIV-Testung zunutze. Weiterhin enthält die Hülle verschiedene HLA-Moleküle der Wirtszelle, die beim Virusaustritt („budding“) in die Virushülle integriert werden, sowie verschiedene Adhäsionsproteine.

Die genetische Information in Form von zwei Kopien einzelsträngiger RNA ist umgeben von dem p24-Kapsid-Antigen („core-antigen“) und ist gebunden an das Nukleoprotein p7 und die Reverse Transkriptase p66. Daneben befinden sich im Inneren des Viruspartikels spezifische Enzyme wie Protease p11 und Integrase p32, welche das Virus zur Vermehrung benötigt [71].

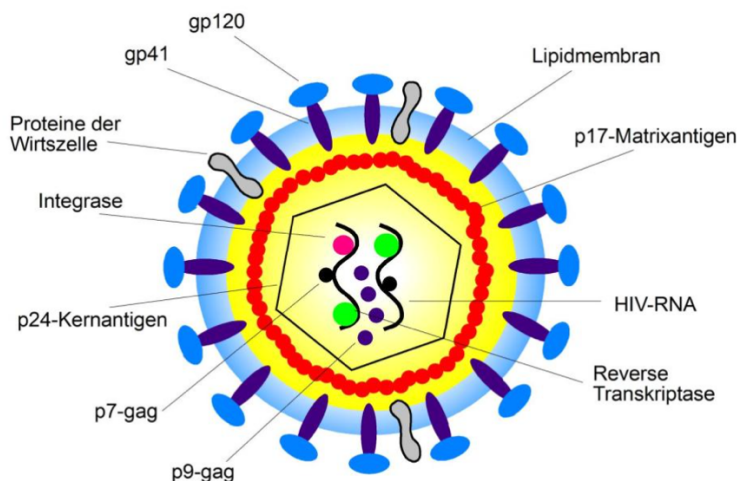


Abbildung 2: Schematische Darstellung des HIV-1

Quelle: [71]

Nach Infektion ist der primäre Rezeptor für den Viruseintritt das Glykoprotein CD4,

welches sich auf 60% aller T-Lymphozyten sowie auf Monozyten, Makrophagen, eosinophilen Granulozyten, dendritischen Zellen und Mikrogliazellen des zentralen Nervensystems findet. HIV bindet über sein Hüllprotein gp120 an CD4 („*attachment*“), woraus eine Reihe von Konformationsänderungen in gp120 und anderen viralen Hüllproteinen resultiert, die schließlich zu Membranfusion und Viruseintritt führen. Hierbei kommt den humanen Chemokininrezeptoren CXCR4 und CCR5 große Bedeutung zu. Es werden HIV-Isolate mit T-Tropismus (Eintritt in T-Zellen über den Korezeptor CXCR4) und M-Tropismus (Eintritt in Monozyten über den Korezeptor CCR5) unterschieden. Bei der Transmission werden in der Regel M-trope Viren übertragen. Ein genetischer Defekt des CCR5, die sogenannte Delta-32-Deletion, zeigt Auswirkungen auf den Verlauf der Erkrankung. So kann es bei heterozygoten Trägern zu einer sehr langsamen Krankheitsprogression kommen. Im Falle einer Homozygotie kann sogar eine Resistenz gegen M-trope HI-Viren vorliegen.

Nach der Membranfusion kommt es zur Freisetzung viraler RNA in das Zytoplasma der Zielzelle („*Uncoating*“). Hierbei unterscheidet sich das *Uncoating* in einer ruhenden Zelle (Synthese einer inkompletten DNA-Spezies, latente Infektion mit Bildung eines therapeutisch schwer zugänglichen Virusreservoirs) von dem *Uncoating* in einer aktivierten Zelle (Synthese proviraler DNA mit Integration in das Wirtsgenom und konsekutiver Virusreplikation).

Die Umwandlung viraler RNA in provirale DNA geschieht mit Hilfe des viralen Enzyms Reverse Transkriptase. Diese arbeitet mit einer hohen Fehlerquote, was zu einer hohen Mutationsrate führt. Hierdurch entstehen sowohl replikationsinkompetente als auch verwandte, aber genetisch variable Virusspezies, die die Therapie erschweren können und eine Resistenzentwicklung begünstigen.

Die neu entstandene DNA wird in den Zellkern der Wirtszelle transportiert und mit Hilfe des viralen Enzyms Integrase in das Wirtsgenom integriert. Im Zellkern erfolgt die Transkription und Translation von HIV-Genen mit Synthese regulierender und stimulierender Proteine. Hierbei entstehen Präkursormoleküle der Virushülle, die erst nach Spaltung durch HIV-Protease aktiviert werden. Im Anschluss werden die aktivierten Hüllproteine mit der neu transkribierten HIV-RNA entlang der Zellmembran zu neuen Viruspartikeln zusammengefügt („*assembly*“), bevor es zur Ausknospung infektiöser Viruspartikel aus der Wirtszelle kommt („*budding*“) [71].

1.1.4 Natürlicher Krankheitsverlauf der HIV-Infektion

Charakteristisch für die HIV-Erkrankung ist neben einem fakultativen akuten HIV-Infektionssyndrom, das kurze Zeit nach der Erstinfektion auftritt, maximal vier Wochen andauert und mit unspezifischen, grippeähnlichen Symptomen einhergeht, eine postinfektiöse symptomfreie Latenzzeit, die Wochen bis Jahre dauern kann. Während dieser chronischen Phase kommt es zu einem allmählichen Anstieg der Viruslast und einem langsamen Abfall der CD4-T-Helferzellen mit konsekutiver Immundefizienz. Während dieser Phase können vermehrt Infektionen wie Soor, Herpes zoster und orale Haarleukoplakie auftreten. Fällt die CD4-Helferzellzahl unter 200/µl (im Mittel 8 bis 10 Jahre nach Erstinfektion), können sich schwerwiegende opportunistische Infektionen und HIV-assoziierte maligne Neoplasien manifestieren, die das *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS) definieren und unbehandelt zumeist zum Tod führen [71].

1.1.5 Opportunistische Infektionen

Mit einer Häufigkeit von 45% bei primärer AIDS-Manifestation in Deutschland ist die Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie die häufigste opportunistische Infektion (OI) [140]. Sie ist gekennzeichnet durch eine schwere respiratorische Beeinträchtigung mit charakteristischem radiologischen Befund (milchglasartige pulmonale Infiltrate mit retikulärer Zeichnungsvermehrung) bei uncharakteristischem, mildem Auskultationsbefund. Die Krankenhausletalität wird bei 10,3–13,5% beziffert [43, 119, 149].

Schwere Verläufe weisen, insbesondere bei notwendiger maschineller Beatmung, eine Letalität von bis zu 30% auf [119]. Prädiktoren für einen schlechten Verlauf sind höheres Alter, erniedrigtes Hämoglobin bei stationärer Aufnahme und ein niedriger Sauerstoffpartialdruck [149].

Die zerebrale Toxoplasmose tritt mit einer Prävalenz von ca. 10% der AIDS-definierenden Infektionen als häufigste neurologische OI in Erscheinung. Auslösendes Agens ist *Toxoplasma gondii*, ein neuroaffiner einzelliger Parasit. Es wird geschätzt, dass ca. ein Drittel der Weltbevölkerung infiziert ist, jedoch zumeist asymptomatisch bleibt. So ist die Erkrankung bei Immuninkompetenten meistens eine Reaktivierung und weist neben neurologischen Symptomen charakteristische zerebrale Herde auf, die Ausdruck der ZNS-

Destruktion sind und nicht selten zu Residualsymptomen führen.

Bei der CMV-Infektion mit einer Durchseuchung der Normalbevölkerung von 50–70% handelt es sich bei immunsupprimierten HIV-Infizierten ebenfalls um eine Reaktivierung. Sie kann jedes Organ befallen. Die häufigsten Zielorgane sind Retina, ZNS, Lunge und Gastrointestinaltrakt.

Weitere wichtige OIs sind Candidosen, HSV- und VZV-Infektionen, Kryptosporidiose und die progressive multifokale Leukencephalopathie. Bei der Behandlung der HIV-Infektion gilt es, neben der Wiederherstellung der Immunkompetenz OIs frühzeitig zu erkennen und effektiv zu behandeln [71].

1.1.6 Malignome bei HIV

Die Malignome, die sich bei zumeist immuninkompetenten HIV-Kranken manifestieren, sind vorwiegend virusassoziierte Krebsarten. Häufigste Neoplasie ist das Kaposi-Sarkom, eine multifokale Systemerkrankung, die mit dem Humanen Herpesvirus 8 (HHV-8) assoziiert ist und mit kutanen oder intestinalen Tumoren einhergeht. Weiterhin ist bei HIV-Infizierten die Inzidenz von Lymphomen, insbesondere aggressiver Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) der B-Zellreihe erhöht. Dritthäufigstes HIV-assoziiertes Malignom ist das Zervixkarzinom der Frau, welches sich aufgrund einer erhöhten Prävalenz und Viruslast onkogener Subtypen des Humanen Papillomavirus (HPV) entwickelt [47, 65, 151] und trotz effektiver antiretroviraler Therapie (ART) keinen Rückgang der Inzidenz zeigt [21, 36]. Alle oben aufgeführten Neoplasien werden zu den AIDS-definierenden Malignomen gezählt.

Die AIDS-definierenden Malignome treten aufgrund der in den letzten Jahren deutlich verbesserten ART-Schemata mit langfristiger Stabilisierung der Immunkompetenz zurück, und es treten andere, nicht AIDS-definierende Malignome in den Vordergrund. Hierzu zählen vor allem das Bronchial-Karzinom, das Hodgkin-Lymphom und das Analkarzinom. Anzumerken ist hierbei, dass trotz gleichem Entstehungsweg über eine HPV-Infektion das Zervixkarzinom als AIDS-definierend eingestuft wird, das Analkarzinom jedoch nicht [71].

1.1.7 CDC-Klassifikation

Mit zunehmender Kenntnis über den Verlauf der HIV-Erkrankung und der opportunistischen Infektionen veröffentlichten die *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) 1986 ein Klassifikationssystem, das 1993 revidiert wurde und seitdem zur klinischen Stadieneinteilung verwendet wird [1]. Hierbei wird eine Buchstaben-Zahlen-Kombination mit Berücksichtigung der infektassozierten Krankheitszustände (die klinischen Kategorien A–C) und der während des gesamten Krankheitsverlaufs niedrigsten T-Helferzellzahl (die Laborkategorien 1–3) erstellt.

Laborkategorie (CD4-Lymphozyten/ μ l)	Klinische Kategorie		
	A Asymptomatisch oder akute HIV-Krankheit	B Symptomatisch, aber nicht A oder C	C AIDS-Stadium
1 (ab 500)	A1	B1	C1
2 (200–499)	A2	B2	C2
3 (<200)	A3	B3	C3

Tabelle 1: CDC-Klassifikation der HIV-Infektion (1993 revidiert) [1]

Kategorie A umfasst Patienten, die abgesehen von dem Serokonversionssyndrom und einer generalisierten Lymphadenopathie asymptomatisch sind. In die Kategorie B gehören Patienten, bei denen opportunistische Infektionen und andere Zustände auftreten, die jedoch nicht HIV-spezifisch sind. Hierzu gehören oropharyngeale und vulvovaginale Candida- sowie Herpes-zoster-Infektionen, Polyneuropathie und die Dysplasie der Cervix uteri. Die Kategorie C entspricht dem AIDS-Stadium mit entsprechendem Auftreten AIDS-assoziiertes allgemeiner Erkrankungen wie der HIV-Enzephalopathie, opportunistischer Infektionen wie der Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie, cerebraler Toxoplasmose oder Kryptokokkose, systemischer Candidosen und CMV-Infektionen, Mykobakteriosen sowie von HIV-assoziierten Malignomen wie dem mukokutanen Kaposi-Sarkom und Non-Hodgkin-Lymphomen.

Neue Probleme bilden Koinfektionen (insbesondere chronische Infektionen durch das Hepatitis-C- (HCV) und das Hepatitis-B-Virus (HBV)) und nicht HIV-assoziierte Malignome (insbesondere das Hodgkin-Lymphom und Analkarzinome) [66]. Unabhängig von ART und Immunstatus treten diese Entitäten bei HIV-Kranken mit einer höheren

Progressions- bzw. Rezidivrate auf. So war bis zur Etablierung der hocheffektiven, Proteaseinhibitor (PI)-basierten Hepatitis-C-Therapie bei HIV-HCV-Koinfizierten die HCV-bedingte Leberzirrhose eine der häufigsten Todesursachen [135].

1.1.8 Antiretrovirale Therapie

Von den anfänglichen Monotherapien mit der Einführung des Zidovudin (AZT) 1987 und nur bescheidenen Behandlungserfolgen hat sich die HIV-Behandlung bis zu den heutigen, an die Resistenzlage der Viren angepassten, hocheffektiven Kombinationstherapien weit entwickelt. Noch immer stellt die genetische Mutationsfreude des HIV das Hauptproblem der Therapie dar und macht eine stringente, lebenslange Therapieadhärenz mit konsequenter Virussuppression notwendig.

Frühere Therapien mussten nach strengen Regimen mit festen Einnahmezeiten geführt werden und waren mit beträchtlichen Nebenwirkungen verbunden. Mittlerweile stehen diverse gut verträgliche Kombinationspräparate zur Verfügung, von denen einige nur einmal täglich eingenommen werden müssen.

Eine konsequente Einnahme vorausgesetzt, nähert sich die Lebenserwartung HIV-Infizierter der von Gesunden [99]. Dennoch muss unter Therapie mit Nebenwirkungen und Medikamenteninteraktionen gerechnet werden.

Es stehen momentan über 30 Medikamente zur Behandlung von HIV zur Verfügung. Sie teilen sich in fünf Wirkstoffklassen mit unterschiedlichen Angriffspunkten auf den Replikationszyklus des Virus auf: Hemmung des Viruseintritts in die Zielzelle und Hemmung der drei Enzyme Reverse Transkriptase, Protease und Integrase.

Die aktuellen Empfehlungen der Deutsch-Österreichischen AIDS-Gesellschaft sehen zur Therapie eine Nukleosid-/Nukleotid-Zweifachkombination als sogenanntes „*backbone-treatment*“ vor. Dazu sollten je nach Resistenzlage als Kombinationspartner ein oder zwei Präparate aus den anderen Substanzklassen (Integraseinhibitoren, Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI), Proteaseinhibitoren) verabreicht werden. Da in Deutschland bei ca. 10% aller HIV-Erstdiagnosen resistente Viren vorkommen [128], sollte immer vor Therapiebeginn eine genotypische Resistenztestung durchgeführt werden [2]. Ziel der ART ist eine dauerhafte Suppression der HI-Viruslast unter die

Nachweisgrenze der quantitativen Assays und ein Anstieg der CD4-positiven T-Lymphozyten mit Wiedererlangung der Immunkompetenz.

Mit Veröffentlichung der START-Studie 2015 hat sich bezüglich des Therapiebeginns ein Paradigmenwechsel vollzogen. Galt es bis dahin – insbesondere aufgrund ungenauer Datenlage – bei asymptomatischen Patienten als gerechtfertigt, mit der ART zu warten, bis die CD4-Zellen auf einen Wert unter 500/µl gefallen waren, wies diese wegweisende Studie eine signifikante Reduktion der primären Endpunkte (AIDS-assoziierte und schwere nicht-AIDS-assoziierte Erkrankungen, Tod) bei sofortigem Therapiebeginn nach [139]. Seither wird nach Diagnosestellung einer HIV-Erkrankung ein zügiger Therapiebeginn empfohlen.

1.1.8.1 Nukleosidische bzw. Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Diese Präparate waren die ersten Medikamente in der HIV-Therapie (Einführung von AZT 1987). Sie konkurrieren mit physiologischen Nukleosiden und werden bei der Replikation von der Reversen Transkriptase als „falsche Bausteine“ in die Virus-DNS eingebaut. Dies führt zu einem Abbruch der Replikation. Nukleosidische und Nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) sind *Prodrugs* und werden nach Aufnahme in die Zielzelle durch Phosphorylierung aktiviert. Sie bilden als Zweifachkombination das Rückgrat („*backbone*“) der heutigen HIV-Therapie. Die Verträglichkeit ist generell, abgesehen von gastrointestinalen Nebenwirkungen, gut. An Langzeit-Nebenwirkungen sind jedoch Myelotoxizität, Laktatazidosen, Polyneuropathie und Pankreatitiden bis hin zu renal-tubulären Dysfunktionen mit progredienter Niereninsuffizienz sowie Abnahme der Knochendichte zu berücksichtigen [71].

Der heutzutage noch häufig eingesetzte NRTI Abacavir kann bei entsprechender genetischer Prädisposition zu schweren Hypersensitivitätsreaktionen führen. Diese sind mit dem HLA-Allel B*57:01 assoziiert, so dass eine Testung vor Einsatz dieses Medikaments obligat ist [90].

1.1.8.2 Protease-Inhibitoren

Die molekulare Struktur der HIV-Protease wurde Anfang der 1990er entschlüsselt und

infolgedessen eine Substanzklasse entwickelt, die dieses Enzym hemmt. Somit kann das bei der Transkription entstehende Makromolekül, aus dem verschiedene Hüllproteine hervorgehen, nicht gespalten werden, und es entstehen nicht-infektiöse Viruspartikel.

Als die ersten PIs Mitte der 1990er Jahre zugelassen wurden, war von einer Revolution der ART die Rede. Jedoch ist die Therapie mit PIs mit Einschränkungen verbunden: Hohes Nebenwirkungsprofil (Lipodystrophie, Dyslipidämie, Herzrhythmusstörungen), hohe Einnahmefrequenz mit geringem Wirkspiegel und konsekutiver Resistenzentwicklung sowie Medikamenteninteraktionen durch Abbau über das Cytochrom-P450-System (Isoenzym CYP3A4), müssen bei der Vergabe bedacht werden. Seit Etablierung des sogenannten „Boosters“ (Hemmung des Abbaus durch Kombination mit den stärksten CYP3A4-Inhibitoren Ritonavir oder Cobicistat) werden trotz geringerer Einnahmefrequenz hohe PI-Wirkspiegel erreicht, wodurch die Resistenzentwicklung günstig beeinflusst, aber auch das Interaktionspotential verstärkt wird [71].

1.1.8.3 Nicht-Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

NNRTIs wurden Mitte der 1990er Jahre eingeführt und hemmen die Virusreplikation durch nicht-kompetitive Bindung an einen Bereich der Reversen Transkriptase nahe der Nukleosid-Bindungsstelle, wodurch die Bindungskapazität deutlich reduziert wird. NNRTIs haben sich insbesondere aufgrund ihres günstigen Nebenwirkungsprofils und ihrer langen Halbwertszeit mit nur ein- oder zweimal täglicher Verabreichung als Alternative zu den PIs etabliert, bergen aber Nachteile: Resistenzen gegen die gesamte Klasse können sehr schnell auftreten [24, 144]. Es stehen drei Substanzen mit grundverschiedenen Zulassungen und Nebenwirkungen zur Verfügung. Sie werden über das Cytochrom-P450-System hepatisch und gastrointestinal eliminiert, was zu Medikamenteninteraktionen und entsprechenden Nebenwirkungen führen kann.

Nevirapin verursacht beispielsweise häufig einen Hautausschlag oder/und eine Leberwerterhöhung, insbesondere bei Frauen mit niedrigem Körpergewicht oder Therapienaiven mit hohen CD4-Zellzahlen. Efavirenz kann ZNS-Störungen im Sinne von Schwindel, Benommenheit oder lebhaften (Alp-)Träumen verursachen. Desweiteren ist es in der Schwangerschaft kontraindiziert. Etravirin ist nur zugelassen bei vorbehandelten Patienten in Kombination mit einem geboosterten PI. Es wird in der Regel gut vertragen

[78], kann aber wie Nevirapin zu einem Ausschlag oder aber selten zu einer schweren toxischen epidermalen Nekrolyse führen [71].

1.1.8.4 Integrase-Inhibitoren

Das HIV-eigene Enzym Integrase verbindet über mehrere Schritte die HIV-DNA mit der Wirts-DNA. Nach Bindung an die DNA und Einschleusen in den Zellkern erfolgt der sogenannte Strangtransfer, bei dem die HIV-DNA durch die Integrase irreversibel in das Wirtsgenom eingebaut wird. Dieser Schritt wird durch die Integrase-Inhibitoren gehemmt. Das erste Präparat, Raltegravir, wurde 2007 zugelassen.

Da es anscheinend kein humanes Enzym gibt, das der Integrase ähnelt, ist das Nebenwirkungsspektrum günstig, allerdings ist die Datenlage hinsichtlich Langzeittoxizität und klassenübergreifenden Kreuzresistenzen unsicher.

Raltegravir, Elvitegravir und Dolutegravir sind die in Europa zugelassenen Präparate, die sich alle in Vergleichs- und Nicht-Unterlegenheitsstudien bewährt haben [40, 123, 131] und für die Primärtherapie zugelassen wurden (Elvitegravir nur als Kombinationspräparat) [71].

1.1.8.5 Entry-Inhibitoren

Wie bereits beschrieben findet der Eintritt des HIV in die Wirtszelle über drei Schritte statt: die Bindung an CD4 über das Hüllprotein gp120 („*attachment*“), die Bindung an Korezeptoren CCR5/CXCR4 und die Fusion mit der Wirtszelle. Diese drei Schritte können durch verschiedene Substanzen unterbunden werden [71]. Da sich die *Attachment*-Inhibitoren noch in der klinischen Erprobungsphase befinden, wird hier nicht näher auf sie eingegangen.

1.1.8.5.1 Korezeptor-Antagonisten

Die Korezeptoren CCR5 und CXCR4 wurden Mitte der 1990er Jahre entdeckt [32]. Das HI-Virus benötigt einen dieser Rezeptoren für den Eintritt in die Zielzelle, es gibt also

CCR5- oder CXCR4-trope HIV-Varianten.

Seit 2007 ist mit Maraviroc ein CCR5-Antagonist auf dem Markt, der an den Rezeptor bindet und eine strukturelle Veränderung hervorruft, die die Bindung des Virusproteins an den Rezeptor erschwert. Der Einsatz dieses Mittels setzt eine Infektion mit einem CCR5-tropen Virus voraus und erfordert einen Tropismus-Test. Da bei 80–90% der HIV-Infizierten ein CCR5-tropes Virus vorliegt, ist Maraviroc ein effektives Mittel zur kombinierten Therapie. Allerdings korreliert der Rezeptor-Tropismus mit dem Krankheitsstadium: In der Frühphase einer HIV-Infektion überwiegt der CCR5-Tropismus, in der Spätphase der CXCR4-Tropismus. Folglich sollten Korezeptor-Antagonisten in der Frühphase eingesetzt werden und gelten eher als Reservemittel. Problematisch ist zudem unter Therapie eine mögliche Selektion mit einem Shift zu CXCR4-tropen Virusstämmen. Jedoch konnte bislang trotz Vorliegen einer Mischpopulation kein Nachteil bezüglich der HIV-Progression festgestellt werden [71].

1.1.8.5.2 Fusionsinhibitoren

T-20 ist seit 2003 als einzige Substanz dieser Klasse zugelassen. Nach der Bindung des HIV an den CD4- und Korezeptor, kurz vor Eintritt des HIV in die Wirtszelle, kommt es zu einer strukturellen Veränderung des HIV-Membranproteins gp41, welche die Virushülle und die Zellmembran zusammenführt. An diese Intermediärstruktur von gp41 bindet T-20 und inaktiviert das Protein. So wird der Viruseintritt verhindert.

Empfohlen wird die sehr teure, subkutan zu applizierende Substanz als Salvage-Therapie bei fortgeschrittener Erkrankung und bei Vorliegen multiresistenter Virusstämmen. Als Nebenwirkungen kommen schwere lokale Hautreaktionen, vermehrtes Auftreten bakterieller Pneumonien und Lymphadenopathien vor [71].

1.1.8.6 Zusammenfassung HIV-Therapie

Zusammenfassend stehen zur Therapie der HIV-Infektion eine Vielzahl von Substanzen unterschiedlicher Klassen zur Verfügung, die im Zusammenhang mit Resistenz- und Tropismustestung eine individuelle, maßgeschneiderte Therapie ermöglichen und die Prognose HIV-infizierter Patienten erheblich verbessern. Dies setzt allerdings eine

lebenslange Einnahme mit guter Therapieadhärenz voraus.

Substanz	Wirkstoff	Handelsname
NRTI: Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren		
ABC	Abacavir	Ziagen [®]
AZT	Zidovudin	Retrovir [®]
d4T	Stavudin	Zerit [®]
ddI	Didanosin	Videx [®]
FTC	Emtricitabin	Emtriva [®]
3TC	Lamivudin	Epivir [®]
TDF	Tenofovir Disoproxil	Viread [®]
TAF	Tenofovir Alafenamid	In Kombinationspräparaten
NNRTI: Nicht-Nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren		
EFV	Efavirenz	Sustiva [®]
NVP	Nevirapin	Viramune [®]
ETV	Etravirine	Intelence [®]
PI: Protease-Inhibitoren		
ATV	Atazanavir	Reyataz [®]
DRV	Darunavir	Prezista [®]
FPV	Fosamprenavir	Telzir [®]
IDV	Indinavir	Crixivan [®]
LPV/r	Lopinavir/Ritonavir	Kaletra [®]
NLV	Nelfinavir	Viracept [®]
SQV	Saquinavir	Invirase [®]
TPV	Tipranavir	Aptivus [®]
RTV	Ritonavir	Norvir [®]
Entry-Inhibitoren		
ENF, T-20	Enfuvirtid	Fuzeon [®]
MRC	Maraviroc	Celsentri [®]
Integrase-Inhibitoren		
RAL	Raltegravir	Isentress [®]
EVG	Elvitegravir	Vitekta [®]
DTG	Dolutegravir	Tivicay [®]

Tabelle 2: Zugelassene antiretrovirale Substanzen (Stand: 07.12.2016)

1.2 Das Humane Papillomavirus

1.2.1 Allgemeines und Klassifikation

Das HPV ist ein doppelsträngiges, 52–55 nm großes DNA-Virus mit einem aus circa 80 Basenpaaren bestehenden Genom. Bis heute wurden über 150 Subtypen genetisch klassifiziert und phylogenetisch in α -, β -, γ -, μ - und ν -Typen unterteilt. HP-Viren sind epitheliotrop. α -Typen, zu denen ca. 40 Subtypen gehören, infizieren Schleimhäute, β -, γ -, μ - und ν -Typen vornehmlich Plattenepithel.

Anogenitale HPV werden gemäß der WHO *International Agency for Research on Cancer* (IARC) aufgrund ihres onkogenen Potentials eingestuft [11]. Demnach gelten HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59 als Hochrisiko- (HR-) Typen, von denen HPV16 das höchste onkogene Potential zu haben scheint [14, 79]. Diese Virus-Subtypen sind mit der Entstehung von Analkarzinomen direkt assoziiert. HPV68 gilt als „wahrscheinlich karzinogen“, HPV26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97 als „möglicherweise karzinogen“. Die restlichen Typen werden als Niedrig-Risiko- (*low risk*, LR-) Subtypen eingeteilt und sind assoziiert mit der Entstehung von Condylomata acuminata [77, 155].

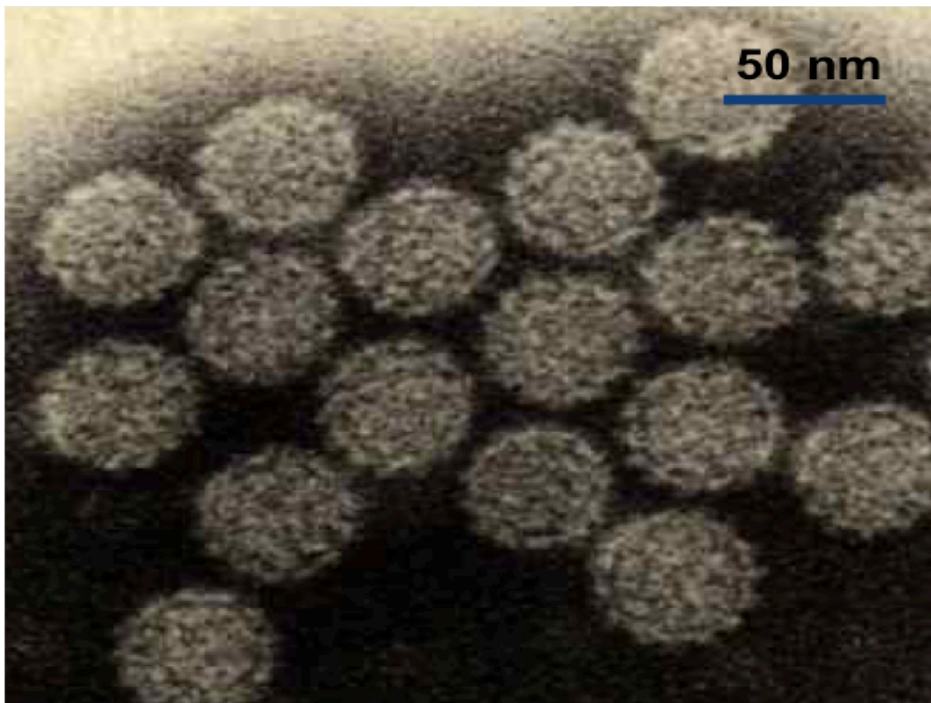


Abbildung 3: Elektronenmikroskopisches Bild von HPV

Quelle: Prof. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Herbert Pfister, Institut für Virologie der Universitätsklinik zu Köln

1.2.2 Historisches

Die ersten Publikationen zu HPV und seiner Assoziation zu Malignomen erschienen in den 1970er Jahren. 1971 beschrieben Oriel et al. einen Fall, der den Zusammenhang zwischen HPV, Kondylomen und maligner Entartung herstellten [104].

Wegweisend war auf diesem Gebiet die Arbeit der freiburger Forschungsgruppe um Harald zur Hausen. Zur Hausen wies erstmals die HPV-Subtypen 16 und 18 als pathogenetischen Faktor in der Entstehung des Zervixkarzinoms nach [38, 57]. Nachfolgende Studien seiner Arbeitsgruppe am Deutschen Krebsforschungszentrum wiesen die Rolle der HPV-Onkogene E6 und E7 in der Karzinomentstehung nach [13, 148]. Die Entwicklung eines Impfstoffes gegen HPV, der seit 2006 zur Verfügung steht, geht auf zur Hausens Arbeit zurück. Seine Forschungstätigkeit wurde mit dem Erhalt des Medizin-Nobelpreises 2008 gekrönt.

Analog zu den gynäkologischen Malignomen erschienen in den späten 1980er Jahren erste Studienergebnisse zu HPV als Entstehungsfaktor des Analkarzinoms [52, 152]. Somit wurde erkannt, dass Zervixkarzinom und Analkarzinom ähnliche Entstehungswege und Risikofaktoren besitzen [130].

1.2.3 Epidemiologie

1.2.3.1 Normalbevölkerung

Die Prävalenz anogenitaler HPV-Infektionen ist stark altersabhängig, regional unterschiedlich und wird beeinflusst durch Geschlecht und sexuelle Vorlieben. Erwartungsgemäß steigt die Prävalenz nach sexueller Initiation stark an. 2010 wurde die bislang einzige deutsche überregionale Prävalenzstudie zu HPV-Befall bei Frauen zwischen 10 und 30 Jahren veröffentlicht und beschrieb Raten von 22,3% im Gesamtkollektiv und 28,3% bei der Subgruppe mit der höchsten Prävalenz (20–22 Jahre) [74]. Eine groß angelegte, regionale Studie (n=5022, Altersdurchschnitt 29,9 Jahre) kam für den Großraum Berlin zu ähnlichen Ergebnissen: Die HPV-Prävalenz betrug 19,7%, 5,2% aller Frauen waren mit dem HR-HPV-Typ 16 befallen [83]. Eine nordamerikanische Studie wies bei jungen Frauen über den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren eine kumulative Inzidenz von 43% (95%-Konfidenzintervall 36–49%) nach [70]. Eine weitere

Studie beobachtete 206 junge Frauen in dem Zeitraum nach sexuellem Erstkontakt und kam zu ähnlichen Ergebnissen (kumulative HPV-Inzidenz 53,4% über 3,6 Jahre) [124].

Es wird angenommen, dass etwa 80% aller sexuell aktiven Menschen im Laufe ihres Lebens eine HPV-Infektion durchmachen. Somit ist das HPV einer der häufigsten sexuell übertragbaren Erreger überhaupt. Bei den meisten Infizierten bleibt es bei einer asymptomatischen transienten Infektion, es kommt binnen 7–15 Monaten zu einer Elimination des Virus durch das körpereigene Immunsystem [39, 70]. So führt bei nur 20% der infizierten Frauen das Virus zu zytologisch nachweisbaren Veränderungen der Cervix, von denen wiederum nur 1–2% in ein invasives Karzinom übergehen [127]. Abhängig vom Virus-Subtyp und der Immunsituation des Patienten kann es jedoch zu einer persistierenden Infektion mit entsprechender klinischer Manifestation kommen.

Frauen, die eine HPV-vermittelte Pathologie des Genitale vorweisen, haben Prävalenzraten für anale HR-HPV zwischen 23 und 86%. Die entsprechende Prävalenz bei gesunden Frauen liegt bei 5–22% [136].

Eine südafrikanische Studie zum HPV-Befall junger heterosexueller Männer (n=3463, ≤5 Sexualpartnerinnen) wies in 18,7% einen penilen und in 7,9% einen analen Befall nach. Der wichtigste Risikofaktor war eine Anzahl der Geschlechtspartner >3 [145].

Eine US-amerikanische Arbeit zum HPV-Befall HIV-negativer MSM zwischen 16 und 27 Jahren (n=602, ≤5 Sexualpartner) fand bei 42,4% einen analen HPV-Befall und beschrieb die Menge an unterschiedlichen Geschlechtspartnern als wichtigsten Risikofaktor [59].

1.2.3.2 HIV-Infizierte

Bei HIV-positiven Männern liegt die HPV-Prävalenz im Analbereich deutlich höher als in der Normalbevölkerung. Die kürzlich veröffentlichte deutsche ScreenING-Studie, die 400 HIV-positive Männer (davon 98% MSM) auf HPV-assoziierte anogenitale Veränderungen untersuchte, wies in 88,5% einen analen HPV-Befall nach, in 77,8% lagen HR-HPV-Typen vor [51]. Daten aus Indien beschreiben für das gleiche Risikokollektiv (n=300) einen analen HPV-Befall von 95% [67]. Eine aktuelle chinesische Studie (n=822) beschrieb bei HIV-positiven eine Prävalenz von 82,69% verglichen mit 62,81% bei HIV-negativen MSM [89]. Eine 2013 veröffentlichte italienische Arbeit beschrieb unter HIV-

positiven Männern eine anale HPV-Prävalenz von 81% mit 64% HR-Genotypen. Eine französische Arbeit aus 2009 beschreibt bei HIV-positiven Männern und Frauen eine HPV-Prävalenz von 79%, darunter lag der Anteil an HR-HPV 16 oder 18 bei 83%. Ein multipler Befall wurde bei 61% der Patienten nachgewiesen [118].

Bei HIV-positiven Frauen lag die zervikovaginale HPV-Prävalenz bei 58% mit 37% HR-Genotypen [91]. Eine nordamerikanische Studie beschrieb bei 99 jungen HIV-positiven Frauen (medianes Alter 21,4 Jahre) einen zervikovaginalen HPV-Befall von 74,7% mit Vorliegen eines oder mehrerer HR-Genotypen in 53,5% und hob als Risikofaktoren HI-Viruslast (>400/ml versus <400/ml) und Häufigkeit vaginalen Geschlechtsverkehrs hervor [76].

Zusammenfassend liegen die HPV-Prävalenzzahlen bei HIV-Infizierten wesentlich höher als bei HIV-Negativen. Die Ursachen hierfür werden im Kapitel 1.2.7 Risikofaktoren für die Entwicklung analer Neoplasien erläutert.

1.2.4 Natürlicher Verlauf der HPV-Infektion

HP-Viren verweilen in oberflächlichen Epithelschichten und verbreiten sich durch engen Hautkontakt. Durch Mikroverletzungen gelangen sie in tiefere Hautschichten und befallen ihre Zielzellen, die Keratinozyten der basalen Zellschicht. Diese geben bei ihrer Teilung das Virusgenom an ihre Tochterzellen weiter. Hierbei sind Transformationszonen wie die Cervix uteri und die Linea dentata des Analkanals mit ihrer erhöhten Proliferationsrate besonders anfällig.

In der Frühphase der HPV-Infektion sind an der Viruselimination neben den Keratinozyten dendritische, Langerhans- und natürliche Killerzellen beteiligt, die über Interferon- und Zytokin-vermittelte proinflammatorische Prozesse die Immunantwort initiieren. HP-Viren produzieren jedoch ein Onkoprotein (das *Early-Gen E5*), welches über eine Modulation von Zytokinen, Alteration der Antigenpräsentation und Herunterregulierung von Interferonvermittlung den Viren ermöglicht, der körpereigenen Immunantwort des Infizierten zu entgehen [8, 15, 94]. Die sogenannte Immunevasion ist ein entscheidender Faktor für den Übergang in eine chronische, asymptomatische Infektion.

Die beiden anderen bekannten onkogenen *Early-Gene*, E6 und E7, interagieren mit

Kontrollmechanismen des Zellzyklus und steigern die zelluläre Proliferationsrate. E6 greift in Kooperation mit E7 in den Zellzyklus ein. Das am besten charakterisierte Ziel von E6 ist p53, welches inaktiviert wird, was zu einer Verzögerung der Apoptose führt [92, 126, 157]. E7 zielt auf Zellzyklus-regulierende Proteine der Wirtszelle (hauptsächlich pRb, ein Tumorsuppressorprotein, welches normalerweise durch Bremsen des Zellzyklus das Zellwachstum verlangsamt [45]), was zu einer gesteigerten zellulären Proliferation führt. Die erhöhte Proliferationsrate einerseits und die Verzögerung der Apoptose andererseits führen zur Tumorausbildung. Durch chromosomale Instabilität mit Akkumulation onkogener Mutationen können intraepitheliale Neoplasien und manifeste Karzinome entstehen [73].

1.2.5 Klinische Manifestationsformen

Eine HPV-Infektion kann abhängig von der Lokalisation und dem Subtyp verschiedenartig klinisch in Erscheinung treten. So ist die Assoziation von HPV16 und 18 mit der Entstehung intraepithelieller Neoplasien des Analkanals (AIN), der Zervix (CIN), Vagina (VaIN), Vulva (VIN) und des Penis (PeIN) und der sequenziellen Entstehung von Plattenepithelkarzinomen in diesen Lokalisationen sowie im oropharyngealen Bereich gesichert [58, 97]. Weitere Subtypen, die mit der Entstehung zervikaler Neoplasien assoziiert sind, sind HPV26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 58, 59, 66, 68 und 82 [97]. Papillomerkrankungen des Respirationstraktes werden durch HPV 6, 11 und 16 verursacht [58]. Genitale Warzen (*Condylomata acuminata*) entstehen bei Befall mit den HPV-Subtypen 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, und 81 [97].

Neben diesen Mucosa-assoziierten Manifestationen durch α -Subtypen können durch kutane β -, γ -, μ - und ν -Subtypen *Verrucae vulgares*, *plantares* und die *Epidermioplasia verruciformis*, eine genetisch bedingte erhöhte Suszeptabilität gegenüber HPV mit unkontrollierter Papillbildung und erhöhtem Entartungsrisiko, entstehen.

1.2.6 Dysplasie/Anale Intraepitheliale Neoplasie

Als intraepitheliale Neoplasien werden niedrig- oder hochgradig dysplastische Veränderungen des Epithels bezeichnet. Sie sind die potentiellen Vorläuferläsionen

invasiver Karzinome. Die Bezeichnungen in Abhängigkeit von der Lokalisation können Tabelle 3 entnommen werden.

Lokalisation	Akronym
Anale intraepitheliale Neoplasie	AIN
Zervikale intraepitheliale Neoplasie	CIN
Endometriale intraepitheliale Neoplasie	EIN
Penile intraepitheliale Neoplasie	PeIN
Vaginale intraepitheliale Neoplasie	VaIN
Vulväre intraepitheliale Neoplasie	VIN

Tabelle 3: Bezeichnung intraepithelialer Neoplasien abhängig von ihrer Lokalisation

Eine einheitliche Klassifikation der IEN besteht nicht. Klinisch durchgesetzt hat sich die Klassifikationen der CIN, weshalb sich die zytologische Beurteilung der AIN an diese anlehnt.

Die klinische Beurteilung analer und perianaler Läsionen richtet sich nach ihrer dermatologischen Erscheinungsform, angelehnt an die Klassifikation der PeIN: bowenoid, erythroplakisch, verrukös und leukoplakisch. Die Relevanz dieser Einteilung liegt in der Entartungstendenz: Verruköse Läsionen scheinen weit häufiger als die anderen Manifestationsformen höhergradige Dysplasien (AIN 2 und 3) aufzuweisen [84].

Klinische Differentialdiagnosen peri- und intraanaler Läsionen sind gutartige dermatologische Veränderungen wie epidermale Naevi und ekzematöse Zustände (nummuläres Ekzem, Lichen simplex chronicus), Plattenepithelpapillome und fibroepitheliale Polypen oder aber das Condyloma acuminatum, Condyloma planum und maligne Läsionen wie das plattenepitheliale Analkarzinom, Basalzellkarzinom und das maligne Melanom.

Die Erstbeschreibung analer Dysplasien geht auf das Jahr 1981 zurück, als die Dänen Fenger und Nielsen 306 anale Exzidate untersuchten und in 2,3% plattenepitheliale Dysplasien feststellten. Als Schlussfolgerung forderten sie eine regelhafte histologische Aufarbeitung analer Präparate [44]. 1989 erschienen Studienergebnisse, die die

Beteiligung von HPV 16 und 18 an der Entstehung analer Dysplasien belegten [107]. Die Arbeitsgruppe um Scholefield veröffentlichte im selben Jahr eine Studie, die einen ätiologischen Zusammenhang zwischen AIN und CIN herstellte, die diagnostische Methode der Endoskopie bei der AIN untersuchte und erstmals die Subgruppe der MSM als besonderes Risikokollektiv identifizierte [130].

Zytologisch können anale Dysplasien entsprechend der Analogie zur CIN nach der Münchener-II-Klassifikation oder (wie in der vorliegenden Arbeit) nach der international gebräuchlichen Bethesda-Klassifikation eingeteilt werden [134]. Hierauf wird im Kapitel 1.4.1 näher eingegangen.

Die histologische Einteilung beurteilt den Tiefenaufdehnungsgrad der analen Läsion: Eine AIN 1 beschränkt sich auf das untere Drittel der Epidermis, eine AIN 2 dehnt sich bis in das mittlere Drittel aus. Bei Vorliegen einer AIN 3 ist die gesamte Epidermis befallen. Während eine AIN 1 sich spontan zurückbilden kann, gehen höhergradige Dysplasien in einer bislang ungeklärten Häufigkeit in ein invasives Karzinom über [12, 28, 130].

Eine 2014 veröffentlichte Studie führte immunhistochemische Untersuchungen an analen Läsionen durch und stellte durch Nachweis von Ki-67 erhöhte Proliferationsraten in analen Dysplasien fest, so dass dies ein zuverlässiger diagnostischer Marker ist. Das Tumorsuppressor-Protein p16 konnte in allen AIN 3 und in einigen AIN 2 nachgewiesen werden. In allen rekurreierenden oder persistierenden Läsionen war p16 nachweisbar, so dass dieser Marker möglicherweise Prädiktor für einen schweren Verlauf sein könnte [23].

Grad	Dysplasie	Grad der intraepithelialen Läsion	Krebsvorstufe	Histologie
AIN 1	Milde Dysplasie	Low-grade = unteres Epidermidrittel	Nein	Geringe Zellkernatypie, Koilozytose möglich, Zellen mit vergrößertem irregulären Kern, umgeben von einem Hof, Anzeichen des zytopathischen Effekten von HPV
AIN 2	Moderate Dysplasie	High-grade = untere und mittlere Epidermis	Möglich	Die Hälfte des Epithels ist durch kleine basaloide Zellen mit erhöhter Kern-/Zytoplasma-Ratio ersetzt

AIN 3	Schwere Dysplasie	High-grade = gesamte Epidermis betroffen	Wahrscheinlich	Fast alle Zellen des normalen Epithels sind durch kleine basaloide Zellen mit erhöhter Kern-Zytoplasma-Ratio ersetzt
-------	-------------------	--	----------------	--

Tabelle 4: Histologische Stadien der analen intraepithelialen Neoplasie (AIN)

Quelle: Kreuter et al. 2003 [88]

1.2.7 Risikofaktoren für die Entwicklung analer Neoplasien

Mit der zunehmenden Relevanz analer Neoplasien, insbesondere für das Kollektiv der HIV-Kranken, haben sich in den letzten Jahren diverse Arbeiten mit den Risikofaktoren auseinandergesetzt.

1.2.7.1 HPV-Infektion

Die persistierende HPV-Infektion ist der Haupt-Risikofaktor für die Entstehung eines Analkarzinoms. In mehreren Studien, die Biopsien aus Analkarzinomen auf HR-HPV untersuchten, wurden Nachweisraten von 81% bis 87% ermittelt [49, 93, 146]. Der höchste Anteil nimmt HPV16 mit 20% bei AIN 1, 28% bei AIN 2 und 68% bei AIN 3 ein [156].

Eine 2009 veröffentlichte Metaanalyse beschrieb eine HPV-Prävalenz von 91,5% in AIN 1, 93,9% in AIN 2/3 und 84,3% in Analkarzinomen. Die HPV-Rate betrug auch hier >75%. Die HPV-Prävalenz war bei Frauen mit 90,8% deutlich höher als bei Männern (74,9%) [31].

Eine Sonderstellung nehmen HIV-Infizierte ein. Auf die höheren HPV-Prävalenzraten dieses Kollektivs verglichen mit der Normalbevölkerung wurde bereits in Kapitel 1.2.3.2 eingegangen. Aufgrund immunmodulatorischer Prozesse kommt es bei HIV-Kranken wesentlich seltener zur HPV-Elimination und somit zur persistierenden Infektion mit deutlich erhöhtem Risiko zur Entstehung HPV-induzierter Karzinome [55].

1.2.7.2 HIV-Infektion

Vernon et al. wiesen bereits 1993 nach, dass das von HIV-1 exprimierte tat-Protein, ein Regulatorprotein, das die virale Transkription steigert, auch in HPV-infizierten Keratinozyten eine gesteigerte Expression der HPV-eigenen onkogenen Proteine E6 und E7 vermittelt [147]. Über diese Interaktion auf molekularer Ebene scheint also bei HIV-Kranken – unabhängig von Geschlecht und Sexualpraktiken – ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung analer Dysplasien vorzuliegen. Die initiale Annahme, dass das hauptsächliche Risiko analer Geschlechtsverkehr ist, wurde durch Vergleichsstudien zwischen HIV-positiven MSM und i.v.-Drogennutzern, die keinen Analverkehr praktizieren, bei denen aber ähnliche Raten an analen hochgradigen plattenepithelialen Läsionen (*high-grade squamous intraepithelial lesions*, HSIL) auftraten, widerlegt [113]. Auch HIV-positive Frauen, die keinen Analverkehr praktizieren, weisen höhere Raten an höhergradigen AIN auf. Zwei große Studien wiesen Raten von 16% und 18,3% nach, bei der Subgruppe von Frauen, die Analverkehr praktizieren, sogar von 27% [68, 150].

Aber nicht nur auf molekularbiologischer Ebene stellt die HIV-Infektion einen Risikofaktor dar. Wie bereits erwähnt liegt bei HIV-Positiven eine höhere HPV-Infektionsrate vor, insbesondere bei MSM. Diese spezielle Gruppe muss als besonderes Risikokollektiv gewertet werden.

In einigen Studien wurde bei HIV-Positiven die CD4-Zellzahl als Einflussfaktor evaluiert. Patienten mit niedriger CD4-Zellzahl hatten eine höhere Rate an HR-HPV [6, 69, 106] und analen Dysplasien [150], so dass eine niedrige CD4-Zellzahl innerhalb dieses Kollektivs einen unabhängigen Risikofaktor darstellt.

Angesichts dieser Daten wäre anzunehmen, dass die ART einen protektiven Einfluss bezüglich analer Neoplasien hat. Dies ist jedoch nicht der Fall. Eine kalifornische Studie verglich anale Pathologika von HIV-Patienten in den Jahren 1994/95 unter damaliger ART mit denen von Patienten unter intensivierter ART 2001/02 und konnte keine Unterschiede bezüglich infektiöser Erkrankungen feststellen [60]. Eine 2005 erschienene epidemiologische Studie aus den USA verglich Analkarzinom-Inzidenzen der Prä-HIV-Ära (1973–1981; Inzidenz 0,6/100.000 Einwohner) mit der HIV-Ära (1982–1995; Inzidenz 0,8/100.000 Einwohner) und der ART-Ära (1996–2001; Inzidenz 1,0/100.000 Einwohner). Ein günstiger Einfluss der ART auf die Entwicklung analer Neoplasien ist folglich zurzeit nicht belegt [20].

Zudem weisen HIV-Patienten eine schnellere Progredienz des Analkarzinoms aus einer AIN auf. Eine wichtige Arbeit von Kreuter, die Diagnostik, Verlauf und HPV-Assoziation analer Läsionen bei 446 HIV-Infizierten untersuchte, beschrieb bei 5 Patienten mit AIN, die die Therapie verweigerten, eine mediane Progression von der Dysplasie zum invasiven Karzinom von 8,6 Monaten [87].

Der Altersgipfel für das Analkarzinom liegt in der Normalbevölkerung zwischen dem 58. und 64. Lebensjahr [30]. HIV-Patienten sind hingegen wesentlich früher betroffen, hier liegt der Altersgipfel bei etwa 45 Jahren [20, 85].

Neben dem Patientenalter scheint auch die Dauer der HIV-Erkrankung für die Entwicklung einer analen Neoplasie relevant zu sein. In einer kleinen Untersuchung wurden HIV-Patienten mit AIN-Nachweis mit HIV-Patienten mit Analkarzinom verglichen. Bei Letzteren bestand die HIV-Erkrankung signifikant länger als bei der erstgenannten Gruppe (12,6 +/- 2,3 Jahre versus 5,9 +/- 2,0 Jahre, $p=0.05$). CD4-Helferzellzahl und HI-Viruslast wiesen im Vergleich beider Gruppen keine signifikanten Unterschiede auf [42].

Zusammenfassend haben HIV-Kranke verglichen mit der Normalbevölkerung ein bis zu 100-fach erhöhtes Risiko, an einem Analkarzinom zu erkranken [108].

1.2.7.3 Sexualverhalten

Die oben erwähnten Daten suggerieren, dass das Sexualverhalten, wenngleich nicht hauptsächlich, sehr wohl ein Risikofaktor für die Entstehung einer analen NPL darstellt. Dies liegt an der Ausbreitung von HPV durch engen Hautkontakt und der Suszeptibilität der epithelialen Transformationszonen vom Anal- und weiblichen Genitaltrakt. So ist belegt, dass bei frühem ersten Sexualkontakt einer Frau die Infektionswahrscheinlichkeit höher ist [121]. Frauen, die ihren ersten Sexualkontakt vor Abschluss des 16. Lebensjahres hatten, haben im Vergleich zu Frauen, die nach dem 20. Lebensjahr ihren ersten Sexualkontakt hatten, ein erhöhtes Risiko, an einem Analkarzinom zu erkranken [49]. Das Risiko steigt mit der Anzahl der Sexualpartner: Unabhängig von Geschlecht und sexuellen Vorlieben steigt das Analkarzinomrisiko bei Frauen um den Faktor 4,5 und bei Männern um den Faktor 2,5, wenn sie 10 oder mehr Sexualpartner hatten [48]. Nyitray ermittelte 2008 anale HPV-Prävalenzen von knapp 25% unter heterosexuellen Männern, darunter 33,3% HR-HPV. Unabhängige Risikofaktoren waren auch hier Anzahl der Sexualpartner

bezogen auf die Lebenszeit und Häufigkeit der Sexualekontakte im vorangegangenen Monat [103].

Ältere Daten beschreiben rezeptiven Analverkehr unter MSM als weiteren Risikofaktor mit einem relativen Risiko von 33,1 (95%-Konfidenzintervall 4,0–272,1). Dieselbe Studie beschreibt sexuell übertragbare Krankheiten in der Vorgeschichte (Gonorrhoe, Herpes-Simplex-Virus (HSV) 2, anale Condylome, Chlamydieninfektion) ebenfalls als Risikofaktoren [27].

1.2.7.4 Tabakkonsum

Tabakkonsum gilt als einziger gesicherter nicht-sexueller Risikofaktor. Holly et al. ermittelten für Zigarettenraucher abhängig von der konsumierten Menge ein relatives Risiko von 1,9 bis 5,2, an einem Analkarzinom zu erkranken [72]. Ryan et al. beschreiben bei Rauchern ein 5–7-fach erhöhtes Risiko. Ursache hierfür scheinen immunmodulatorische Prozesse mit Reduktion von Langerhans-Zellen und hierdurch verminderter Antigenpräsentation an die T-Lymphozyten zu sein [125]. Eine dänische Studie fand ein besonders hohes kombiniertes Risiko bei tabakkonsumierenden Frauen in der Prämenopause, insbesondere bei spät einsetzender Menopause. Somit scheint die Karzinomentstehung durch eine Kombination aus Rauchen und Östrogeneffekt begünstigt zu werden [50].

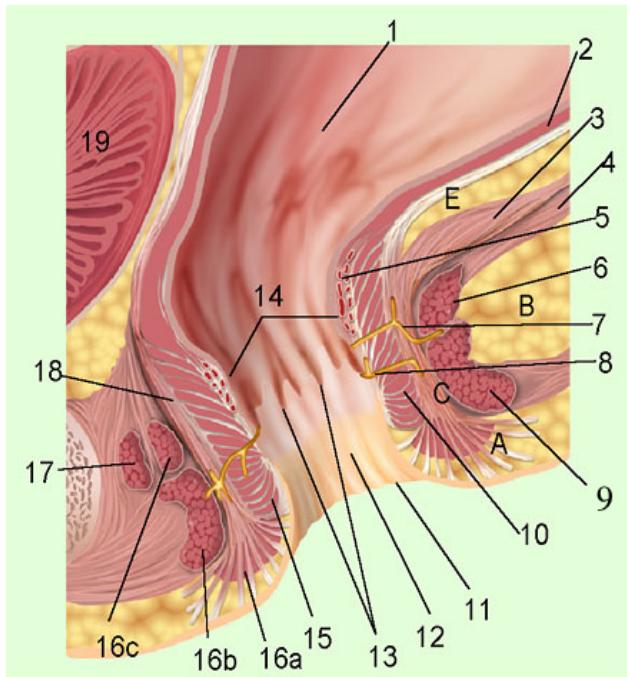
1.3 Das Analkarzinom

1.3.1 Anatomie des Analkanals

Der Analkanal ist ein 3–5 cm langer Bereich, der sich vom distalen Rektumrand bis zur Linea anocutanea erstreckt. Die anatomische Grenze zum Rektum bildet die Linea dentata, die Transitionszone, an der das Zylinderepithel des Rektums in nichtverhornendes Plattenepithel des Analkanals – das Anoderm – übergeht. Nach außen wird der Analkanal durch die Linea anocutanea, an der das Anoderm in das verhornende Plattenepithel der Epidermis übergeht, begrenzt.

Der Lymphabfluss des obersten Teils des Analkanals erfolgt gemeinsam mit dem des

unteren Rektums über die iliakalen und perirektalen Lymphknoten. Die Lymphe des Analkanals distal der Linea dentata erfolgt über die inguinalen und externen iliakalen Lymphknoten.



1. Rektum
2. Rektumwandmuskulatur
3. Musculus levator (M. puboileococcygeus)
4. Ligamentum anococcygeum
5. Plexus haemorrhoidalis internus (Corpus carnosum recti)
6. M. puborectalis (M. levator)
7. Proktodealdrüse
8. Analkrypte
9. M. sphincter ani externus
10. M. sphincter ani internus
11. Linea anocutanea
12. Intersphinktere Rinne
13. Linea dentata
14. anorektaler Ring
15. M. sphincter ani internus
16. M. sphincter ani externus (a. Pars subcutaneus, b. Pars superficialis, c. Pars profundus)
17. M. praerectalis
18. M. corrugator ani
19. Prostata

A Perirektaler Raum
 B Ischiorektaler Raum
 C Intersphinkterer Raum

D Intralevatorischer Raum
 E Pelvirektaler Raum

Abbildung 4: Topographie des Analkanals Quelle: [96]

1.3.2 Definition des Analkarzinoms

Das Analkarzinom ist ein maligner Tumor des Analbereichs. In ca. 80% geht es vom Plattenepithel des Analkanals aus, sehr selten finden sich auch Adenokarzinome, die sich aus dem Zylinderepithel oberhalb der Linea dentata entwickeln. Das Analkarzinom wird eingeteilt in Analkanal- (85%) und Analrandkarzinom (15%), anatomische Grenze bildet die Linea anocutanea. Diese Differenzierung ist aus therapeutischen und prognostischen Gründen wichtig: Analrandkarzinome werden wie Hauttumore primär exzidiert und haben eine günstigere Prognose, Analkanalkarzinome werden primär durch Radiochemotherapie behandelt und nur in Sonderfällen (Residuen, Rezidive) exzidiert.

Die histopathologische Tumortypisierung nach WHO kann Abbildung 5 entnommen werden.

Plattenepithelkarzinom (etwa 75–80%)
Adenokarzinom (15–20%) - vom Rektumtyp (am häufigsten) - vom Anldrüsentyp (glandulär/gut differenziert muzinös) - innerhalb von anorektalen Fisteln
Kleinzelliges (anaplastisches) Karzinom
Undifferenziertes Karzinom
Malignes Melanom
Andere maligne Tumore

Abbildung 5: Histopathologische Tumortypisierung von Analkarzinomen (nach [120])

1.3.3 Epidemiologie

In der Normalbevölkerung in Deutschland ist das Analkarzinom mit einer Prävalenz von 0,3 bis 1 pro 100.000 Personenjahre selten [120]. Es macht 1–2% aller Malignome im Gastrointestinaltrakt und 2–4% aller Kolo- und anorektalen Malignome aus [120]. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 58. und 64. Lebensjahr, Frauen sind mit 0,5–1 Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahre etwas häufiger betroffen als Männer (0,3–0,8 pro 100.000 Personenjahre) [48]. Jährlich erkranken weltweit 4–7 Personen pro 1 Millionen Einwohner [30].

In den letzten drei Jahrzehnten wurde ein deutlicher Anstieg der Inzidenz beobachtet, insbesondere bei HIV-Patienten [95]. Wie bereits erwähnt, liegt die Prävalenz bei diesem Risikokollektiv weit höher, es werden Inzidenzen von 42 bis 137/100.000 Personenjahre beschrieben [108]. Die Wahrscheinlichkeit eines HIV-Positiven, an einem Analkarzinom zu erkranken, liegt bis zu 100-fach höher als bei einem HIV-Negativen [108].

1.4 Diagnostische Mittel

1.4.1 Anale Exfoliativzytologie

In der Gynäkologie ist der Abstrich mit zytologischer Untersuchung seit 1971 Bestandteil der Früherkennung von Zervixkarzinomen. Das Prinzip beruht auf der Tatsache, dass an Transformationszonen ein hoher Zellumsatz mit Exfoliation besteht. Das abgestoßene Epithel wird durch Bürstenabstrich gewonnen, auf einen Objektträger möglichst gleichmäßig aufgetragen und rasch fixiert. Nach Papanicolaou-Färbung folgt eine zytomorphologische Untersuchung mit Klassifizierung anhand der überarbeiteten Münchener Nomenklatur II in eine von fünf Gruppen (PAP I–V). Zunehmend wird jedoch – insbesondere im Rahmen von Studien – anstelle der Münchener Klassifikation die weltweit geläufige Bethesda-Klassifikation verwendet.

Gruppe München II (PAP)	Definition	Korrelation Bethesda
0	Technisch unbrauchbares Material	Kein Äquivalent
I	Unauffälliges Zellbild	N: normal, kein Anhalt für intraepitheliale Läsion
II	Entzündlich-degenerative, unreife Metaplasie, HPV-Zeichen ohne wesentliche Zellkernveränderungen, Hyper- und Parakeratosen	Kein Anhalt für intraepitheliale Läsion/LSIL bei HPV-Zeichen
III	Schwere entzündliche oder degenerative Veränderungen, keine Unterscheidung zwischen gut- und bösartig möglich	ASC-US/ASC-H
IIID	Dyskariosen in Superficial- und Intermediärzellen entsprechend einer leichten oder mäßigen Dysplasie	LSIL/HSIL
IVA	Dyskariosen von Zellen aus tieferen Schichten entsprechend einer höhergradigen Dysplasie	HSIL: schwere Dysplasie, Carcinoma in situ
IVB	Dyskariosen tieferer Schichten, beginnende Invasion nicht auszuschließen	Kein Äquivalent
V	Zellen eines invasiven Karzinoms	CA: Karzinom

ASC-US: atypische squamöse Zellen unklarer Signifikanz, ASC-H: atypische squamöse Zellen, HSIL nicht auszuschließen, LSIL: niedriggradige squamöse intraepitheliale Läsion, HSIL: hochgradige squamöse intraepitheliale Läsion

Tabelle 5: Korrelation der zytologischen Klassifikationen Münchener II und Bethesda [9, 25, 134]

Alternativ wird eine Dünnschicht- oder flüssigkeitsbasierte Zytologie durchgeführt, bei der das mittels Bürste entnommene Material ohne zeitliche Verzögerung in eine Fixierlösung gegeben werden muss. Anschließend erfolgt in mehreren maschinellen und computergestützten Schritten eine Aufbereitung mit Zellseparation und einschichtiger Auftragung auf einen Objektträger mit nachfolgender PAP-Färbung.

Vergleichende Studien brachten bislang widersprüchliche Daten bezüglich der diagnostischen Sicherheit der Dünnschicht-Zytologie hervor, jedoch liegen keine Daten vor, die einen Nachteil dieser Methode belegen. Neben einer Studie, die keine Verbesserung der Sensitivität verglichen mit konventioneller Zytologie ermittelte [132], erschien 2013 eine Studie aus Deutschland, die der Dünnschichtzytologie hinsichtlich zervikaler prämaligener Läsionen eine signifikant höhere Sensitivität attestierte [82]. Vorteile der Methode scheinen eine bessere Probenqualität, kürzere Mikroskopiedauer und die Möglichkeit von Zusatztests – allerdings bei höheren Kosten für Geräte und Verbrauchsmaterial – zu sein.

Eine US-amerikanische Studie von 2007 ergab für die Zytologie eine Sensitivität von 91,1% und eine Spezifität von 42,8% bei der Detektion intraanaler Läsionen [54]. Andere Studien sind weniger optimistisch. Insgesamt erreicht die anale Zytologie eine Sensitivität zwischen 60 und 80%, vergleichbar mit der zervikalen Zytologie [98, 100].

Analog zum standardisierten gynäkologischen Vorgehen werden in der Leitlinie „Anale Dysplasien und Analkarzinom bei HIV-Infizierten“ beide Methoden empfohlen [41]. Die Einteilung sollte entsprechend der international angewandten Bethesda-Klassifikation vorgenommen werden.

1.4.2 HPV-PCR

Eine auf der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) basierende anale HPV-Bestimmung kann zwischen Niedrig und Hochrisiko-HPV sowie Befall mit singulärem oder multiplen Virustypen differenzieren. Hieraus lassen sich Risiken für das Vorliegen einer analen Dysplasie durchaus ableiten (s. Kapitel 1.2.7.1).

Es gibt eine Vielzahl an kommerziellen Testverfahren, die in erster Linie für das gynäkologische CIN-Screening angeboten werden. Hierbei sollten die Tests mindestens die 13 HR-HPV-Typen 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 68 nachweisen können [137].

Neben den PCR-Testformaten, die eine umfassende Genotypisierung ermöglichen, gibt es die klinisch leichter anwendbaren *Hybrid Capture Tests*, die ohne Virus-DNA-Amplifikation auskommen und zudem wenig anfällig für Kontamination sind. Allerdings fehlt ihnen die Möglichkeit der Genotypisierung.

Alle derzeit validierten Testverfahren besitzen in Studien zum CIN-Screening eine sehr hohe analytische Sensitivität und Spezifität. Vergleichsstudien bescheinigten der HPV-PCR wegen der direkten Assoziation eines Befalls mit HR-HPV 16 und 18 mit hochgradigen CIN (CIN3) eine bessere Sensitivität als die alleinige Zytologie. Die Kombination beider Methoden erreichte für CIN3 und höhergradige Läsionen eine Sensitivität von 96,7% [16].

1.4.3 Proktoskopie

Die Proktoskopie dient der Beurteilung des Analkanals in nativem Zustand. Hierbei wird ein Proktoskop in den Analkanal eingeführt und mit Hilfe einer Lichtquelle der Analkanal im Rückzug des Proktoskops mit dem bloßen Auge beurteilt. Hierbei können größere Veränderungen wie Hämorrhoiden, Condylome, Ulcera oder Malignome diagnostiziert werden. Feinere Veränderungen, insbesondere Dysplasien, können in der Regel nicht oder nur selten erahnt werden.

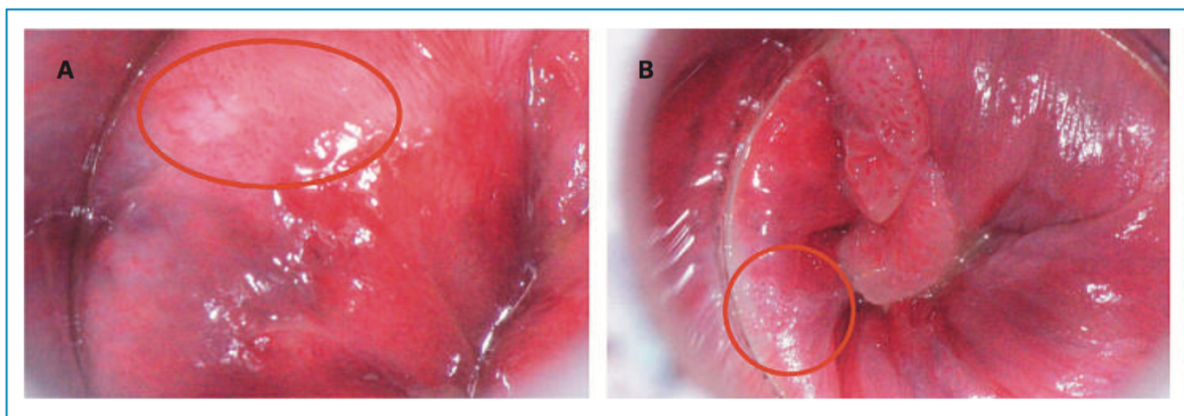
Im Rahmen der Proktoskopie werden zur anschließenden ano- oder endoskopischen Beurteilung Flüssigkeiten auf das Anoderm gebracht, insbesondere Essigsäure und Lugol'sche Lösung. Hierdurch grenzen sich prämaligne Läsionen besser von normalem

Gewebe ab. Diese Veränderungen sind jedoch zumeist sehr klein, so dass eine Detektion nur mit optischer Vergrößerung möglich ist.

1.4.4 Hochauflösende Anoskopie (HRA)

Bereits 1993 wurde die Rolle der Anoskopie in Verbindung mit Histologie und Zytologie zur Detektion analer Dysplasien untersucht [138]. Im Rahmen einer Vergleichsstudie wurden 90 HIV-positive und -negative MSM mittels analer Zytologie und Anoskopie mit gezielter Biopsie evaluiert. In 86% der Fälle lagen HPV-assoziierte Anomalien vor. Dysplasien wurden bei 36% durch Zytologie und bei 92% (27% hochgradig) durch gezielte Biopsie nachgewiesen.

Nach Behandlung des Anoderms mit 3%-iger Essigsäure (aufgetragen über wenige Minuten mit einer Kompresse oder einem Watteträger) demarkieren sich Dysplasien als weißgraue, helle Läsionen inmitten von normalem Plattenepithel. Zur Beurteilung wird ein konventionelles Anoskop oder Proktoskop eingebracht und das Anoderm über ein gynäkologisches Kolposkop mit bis zu 30-facher Vergrößerung begutachtet. Hierbei sollten das distale Rektum, die gesamte Zirkumferenz des Analkanals, die Linea dentata und die Perianalregion untersucht werden. Auch Lugol'sche Lösung ist zur besseren Unterscheidung der Dysplasien im Rahmen der HRA anwendbar. Abbildung 6 gibt einen Eindruck über die anoskopische Darstellung von AIN nach Behandlung mit Essigsäure.



A: Hochgradige Epitheldysplasie bei 11 Uhr (roter Kreis, histologisch AIN 3).

B: Intraanale Kondylome mit histologisch gesicherter AIN 3 bei 7 Uhr (roter Kreis).

Abbildung 6: Hochauflösende Anoskopie nach Behandlung mit Essigsäure Quelle: [35]

1.4.5 Hochauflösende Endoskopie mit Chromoendoskopie

Die Chromoendoskopie wird in der Gastroenterologie zur besseren Erkennbarkeit verschiedenster epithelialer Läsionen eingesetzt. Es werden Relief-Färbemethoden, die eine bessere Kontrastierung des Schleimhautreliefs durch Ansammlung des Färbemittels (z.B. Indigokarmin) in den Schleimhautfalten ermöglichen, und Absorptionsfärbungen angewandt. Letztere nutzen die Eigenschaften bestimmter Zellarten, Farbstoffe zu absorbieren. Beispielsweise wird beim Barrett-Ösophagus Methylenblau angewandt, welches Barrettepithel blau anfärbt. Dysplasien innerhalb des Barrettepithels nehmen keine Farbe an und können so identifiziert werden.

Lugol'sche Lösung wird hingegen von normalem Plattenepithel absorbiert und färbt dieses durch Reaktion mit intrazellulär enthaltenem Glykogen dunkelbraun. Intraepitheliale Läsionen der Speiseröhre wie auch des Analkanals enthalten kein oder nur wenig Glykogen, bleiben somit ungefärbt oder leicht gelb bis orange und können so von normalem, dunkelbraunem bis schwarzem Anoderm unterschieden werden. Anale Dysplasien stellen sich in der Regel als hellgelbe bis orangefarbene, oft leicht aufgetriebene, inselartige Areale im dunkel gefärbten Anoderm dar.

Eine weitere Möglichkeit, Dysplasien besser kenntlich zu machen, ist die Anwendung von 3%-iger Essigsäure. Essigsäure lässt Dysplasien heller erscheinen als normales Anoderm. Nach der Erfahrung der Beteiligten der vorliegenden Studie ist dieser Effekt jedoch eher gering. Der Vorteil der Essigsäure-Anwendung liegt vielmehr darin, das Anoderm zu reinigen, damit die Lugol'sche Lösung besser absorbiert wird.

Die folgenden Abbildungen verschaffen einen Eindruck über die anale Chromoendoskopie (ACE) und ihrer Darstellung prämaligener Läsionen.

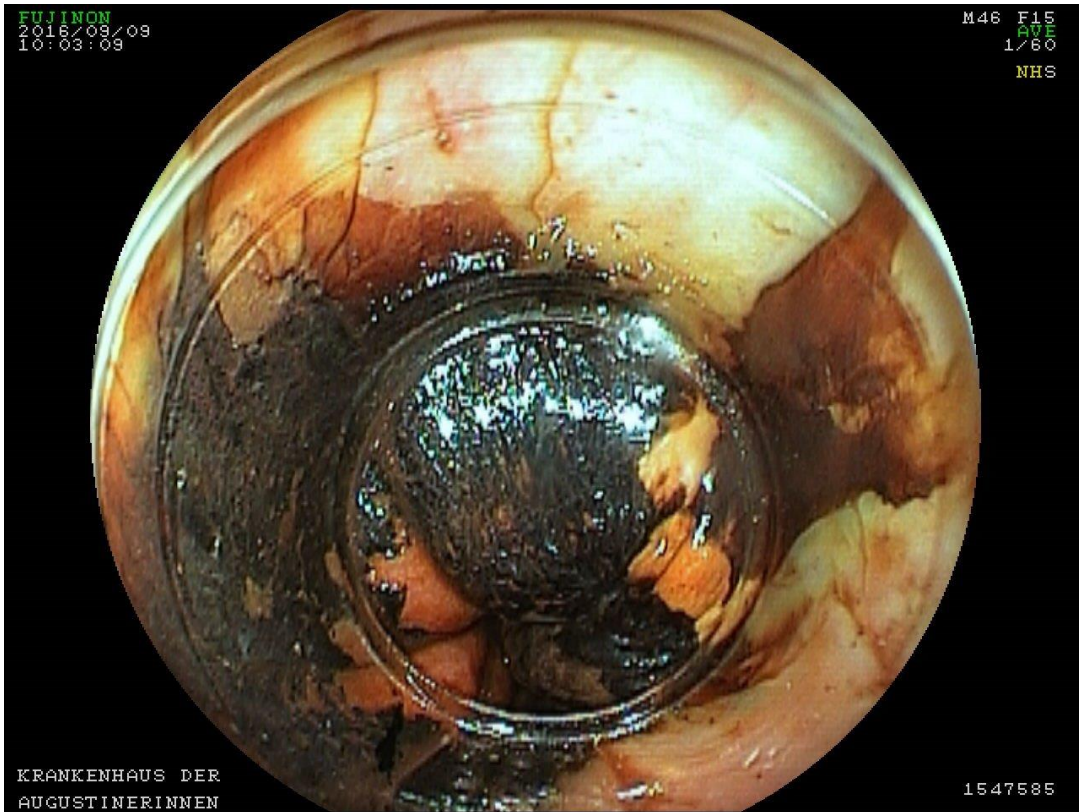


Abbildung 7: AIN bei analer Chromoendoskopie (im Bild mittig bei 2 Uhr, leicht erhabene, hellgelbe Struktur)

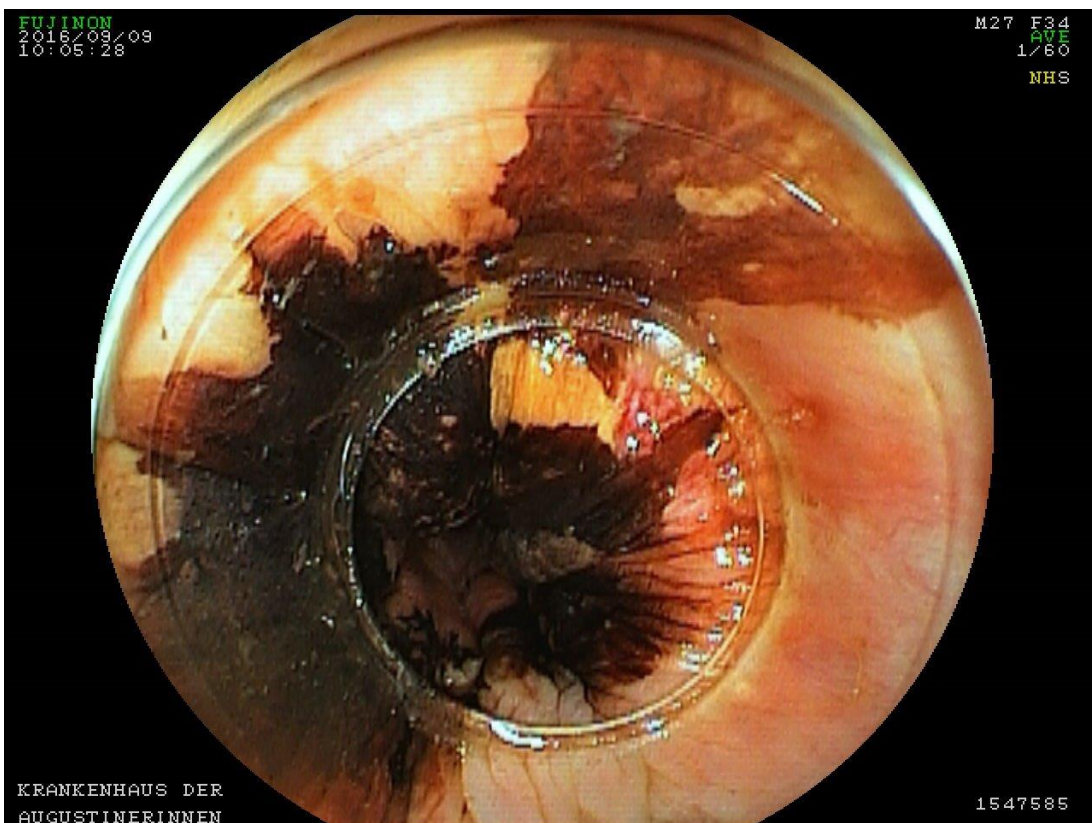


Abbildung 8: AIN (im Bild mittig bei 12 Uhr, gelbe Struktur)



Abbildung 9: AIN (im Bild 3 – 4 Uhr außen, Kondylom bei 5 Uhr innen)

Eine zusätzliche Funktion bietet die virtuelle Chromoendoskopie, herstellerspezifisch als FICE® (*Fuji Intelligent Colour Enhancement*, Firma Fuji) und NBI® (*Narrow Band Imaging*, Firma Olympus) vermarktet. Hierbei handelt es sich um einen digitalen (FICE®) oder optischen (NBI®) Algorithmus, der die Wellenlängenbereiche des endoskopischen Bildes begrenzt und so zusätzliche Eindrücke auffälliger Läsionen verschaffen kann. Der diagnostische Zusatznutzen dieser Systeme bleibt im endoskopischen Alltag fraglich, kann aber insbesondere durch stärkere Kontrastbildung zur Erkennung und Einschätzung von Läsionen beitragen.

Die folgenden Abbildungen geben einen Eindruck über verschiedene FICE®-Darstellungen.

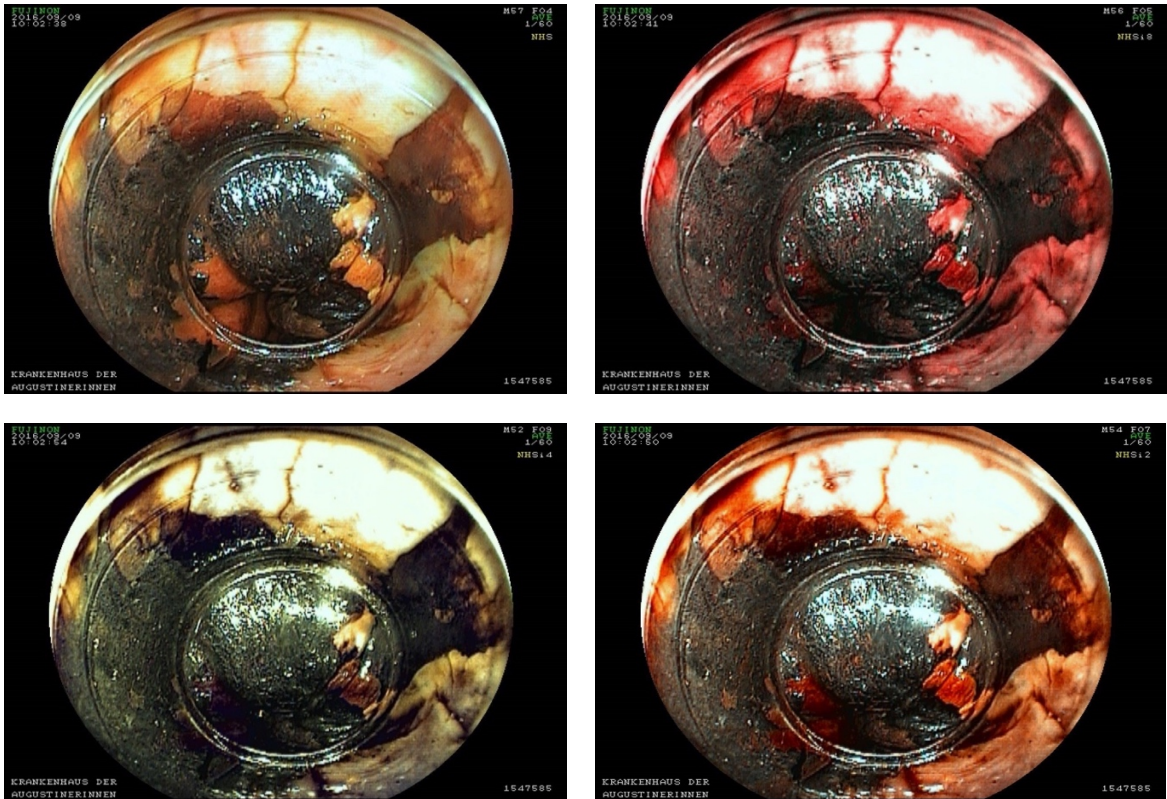


Abbildung 10: AIN (2 Uhr mittig) ohne (Bild oben links) und mit FICE®

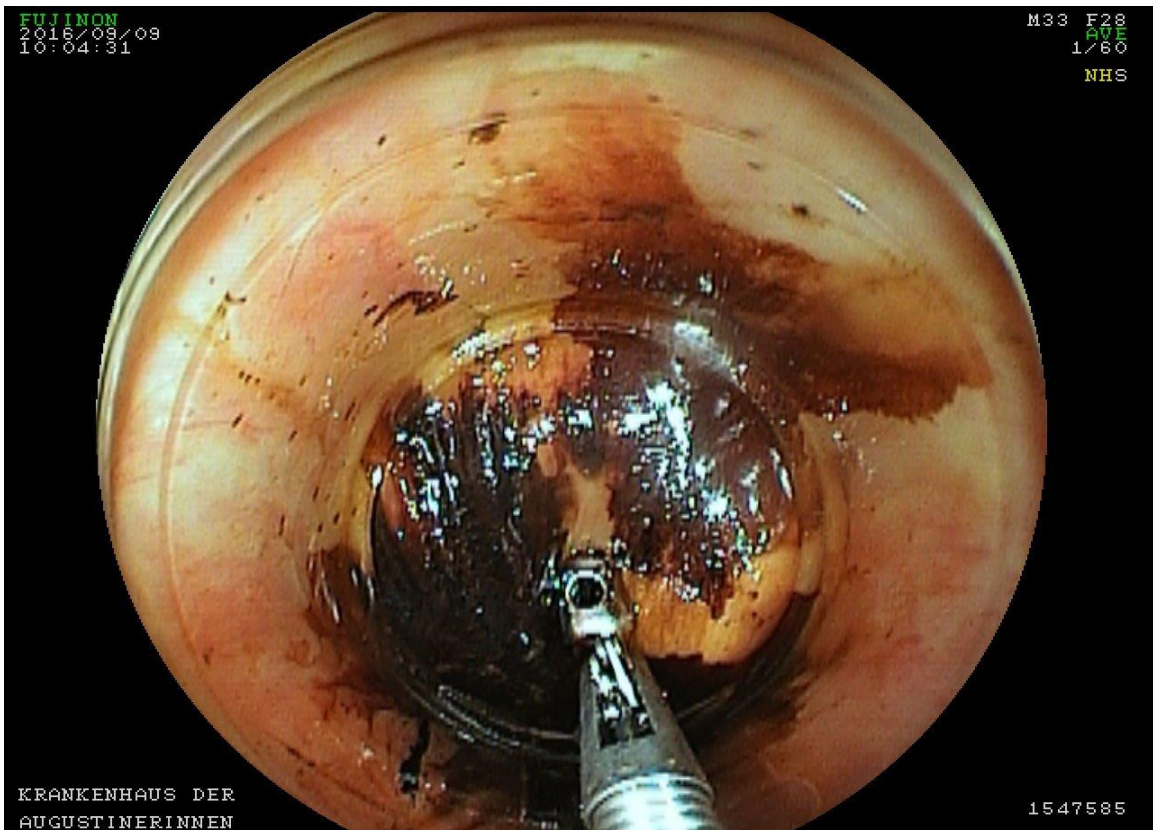


Abbildung 11: Biopsie einer dysplasiesuspekten Läsion (im Bild bei 3 Uhr)

1.4.6 Histologie

Zur histologischen Beurteilung werden Biopsien nach Hämatoxylin-Eosin-Färbung auf Entzündungen, virusbedingte Veränderungen, Dysplasien oder sonstige Veränderungen untersucht. Liegen Dysplasien vor, werden diese anhand des Tiefenausdehnungsgrades bezogen auf die Mukosa eingeteilt: Eine AIN 1 beschränkt sich auf das untere Drittel der Epidermis, eine AIN 2 breitet sich bis in das mittlere Drittel aus. Bei Vorliegen einer AIN 3 ist die gesamte Epidermis befallen.

Eine 2010 veröffentlichte Studie führte immunhistochemische Untersuchungen an analen Läsionen durch und stellte durch Nachweis von Ki-67 erhöhte Proliferationsraten in analen Dysplasien fest. Das Tumorsuppressor-Protein p16 konnte in allen AIN 3 und in einigen AIN 2 nachgewiesen werden. In allen rekurreierenden oder persistierenden Läsionen war p16 nachweisbar, so dass dieser Marker möglicherweise ein Prädiktor für einen schweren Verlauf sein könnte [116]. Bean et al. kamen zu einem ähnlichen Ergebnis mit einer Sensitivität von 76% und Spezifität von 86% für p16 als diagnostischen Marker für eine hochgradige AIN (diagnostische Genauigkeit 84%). Ähnliche Werte erreichte auch Ki-67 (Sensitivität 71%, Spezifität 84%, diagnostische Genauigkeit 83%) [10].

Auch in der vorliegenden Studie wurde bei verdächtigen Befunden eine genaue Klassifizierung anhand einer p16-Färbung unternommen.

1.5 Therapie analer Neoplasien

1.5.1 Therapie der AIN

Bei Vorliegen einer AIN stehen ablativ und operative Verfahren der lokalen Immuntherapie und der topischen Chemotherapie gegenüber. Bisher wurden nur wenige kontrollierte Vergleichsstudien veröffentlicht, so dass das Vorgehen mehr auf Erfahrungswerten als auf Evidenz beruht. De Richel et al. verglichen 2013 die Elektrokauterisation gegen eine Lokaltherapie mit Imiquimod und topischem 5-Fluorouracil mit dem Ergebnis, dass die Elektrokauterisation den anderen Verfahren überlegen war [122]. Andere Autoren untersuchten die Effektivität der chirurgischen und elektrokauterischen Verfahren mit dem Ergebnis hoher Rezidivraten in beiden Verfahren sowohl bei HIV-positiven als auch bei HIV-negativen MSM [18, 114]. Auch birgt die

Operation die Gefahr einer narbigen Strikturbildung.

In Deutschland wird in proktologischen Zentren zur lokalen Ablation die Argonplasma-Koagulation favorisiert, hierfür liegen jedoch nur Daten zur Effektivität bei Condylomata vor. Demnach ist die Methode bei Condylomata effektiv und sicher, jedoch wird eine Rezidivrate von bis zu 33% beschrieben [153].

Allgemeiner Konsens ist, dass eine Exzision bei höhergradigen AIN, die umschriebenen, monofokal und maximal semizirkulär sind, durchgeführt werden sollte. Alle anderen Läsionen sollten mit APC behandelt werden. Bedacht werden müssen hierbei die hohe Rezidivrate sowie die Schmerzhaftigkeit beider Methoden.

Imiquimod ist ein immunmodulatorisches Virustatikum, das in der Dermatologie zur Therapie der aktinischen Keratose, kleinen Basalzellkarzinomen und äußerlichen Condylomata verwendet wird. Sein genauer Wirkmechanismus ist nicht bekannt, jedoch wird die antivirale Wirkung auf eine Aktivierung des Immunsystems durch Induktion von IFN, TNF, IL-1, IL-6 und IL-8 zurückgeführt. Nachweislich wird durch Imiquimod die Viruslast in infiziertem Gewebe reduziert [5].

2001 erschien erstmals eine Studie, die eine Wirksamkeit der Substanz bei CIN nachwies [34]. Im selben Jahr erschien ein erster case report, in der ein Carcinoma in situ des Analrandes bei einem HIV-positiven Mann mit Imiquimod und 5%igem 5-FU erfolgreich therapiert worden war – zumindest über einen Nachsorge-Zeitraum von 3 Monaten [109]. Es folgten insbesondere durch die Arbeitsgruppe um Kreuter und Wieland Untersuchungen zur Effektivität bei AIN. In einer Pilotstudie 2006 wiesen Wieland et al. eine 77%ige klinische und histologische Clearance-Rate bei HIV-positiven MSM mit AIN nach 16-wöchiger, dreimal wöchentlicher topischer Anwendung nach. Dies war verbunden mit einem deutlichen Rückgang von analer HPV-Viruslast und Anzahl der Virustypen. Eine langfristige HPV-Beseitigung konnte jedoch nicht belegt werden [154]. Eine 2008 veröffentlichte Arbeit belegte bei HIV-positiven MSM mit AIN über eine mittlere Nachbeobachtungszeit von 30,3 Monaten bei 74% der Patienten eine komplette Remission der AIN sowie einen signifikanten Rückgang der HPV-Typen und HPV-DNA-Last. Allerdings erlitten 58% aller Probanden neue AIN in zuvor unauffälligen anodermalen Regionen. Fast alle Läsionen waren höhergradige AIN und assoziiert mit HR-HPV-Typen, die vor der Therapie nicht nachweisbar waren [86].

Pelletier et al. wiesen in einer (allerdings kleinen) placebo-kontrollierten Doppelblindstudie bei latenter analer HPV-Infektion bei HIV-positiven MSM keine signifikante Viruselimination durch eine Imiquimod-Therapie nach [111].

Insgesamt sprechen die bisherigen Daten für eine Effektivität der Imiquimod-Therapie in Bezug auf die Rückbildung von AIN. Ein langfristiger Erfolg kann jedoch nicht vorausgesetzt werden. Ebenso ist insbesondere die Gruppe der MSM HPV-Reinfektionen ausgesetzt. Im Anschluss an eine Behandlung mit Imiquimod sollten AIN-Patienten also engmaschig nachbeobachtet werden.

Die an der vorliegenden Studie teilnehmenden Untersucher setzen Imiquimod als Reservemittel bei höhergradigen AIN, die sich unter mehrfacher APC-Therapie nicht adäquat zurückbilden, ein.

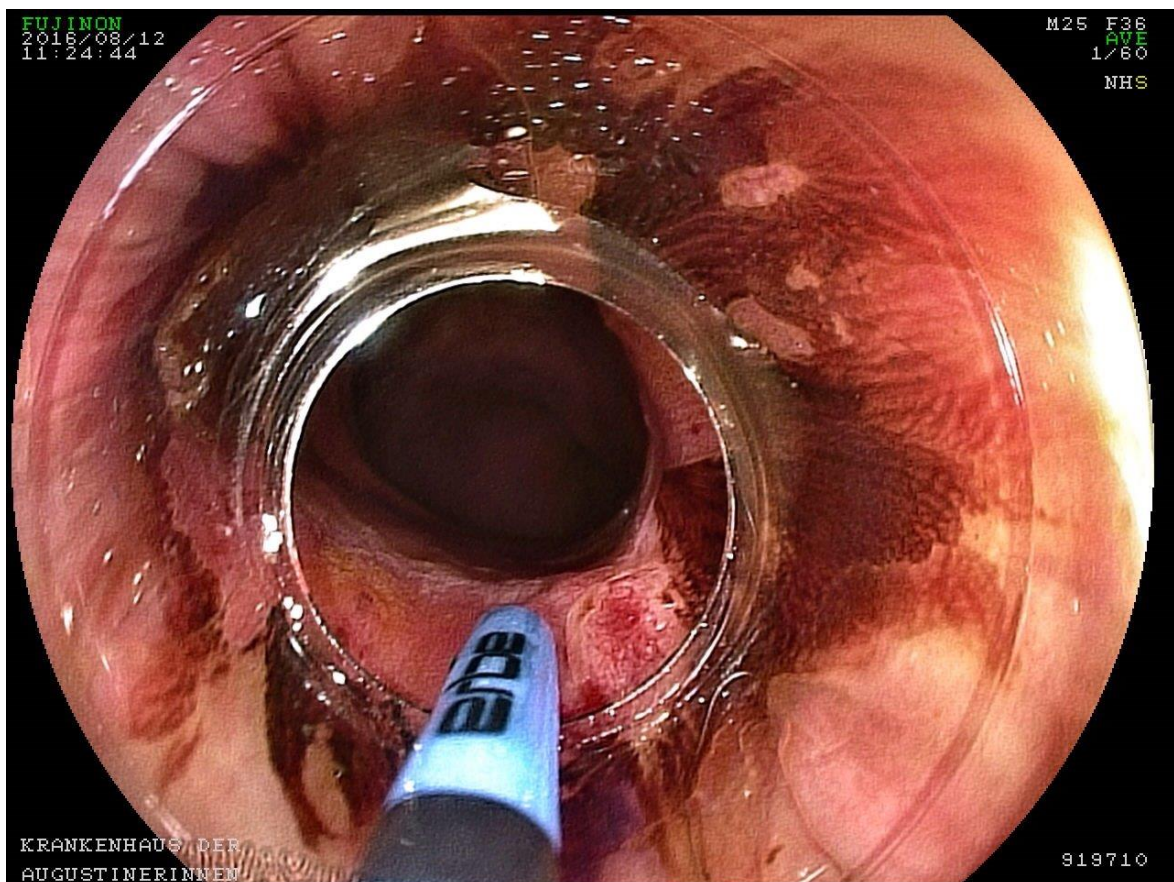


Abbildung 12: APC-Therapie einer AIN (helle Fläche bei 5 Uhr, nach Biopsie (roter Bereich im Zentrum der Läsion)); vor APC-Therapie

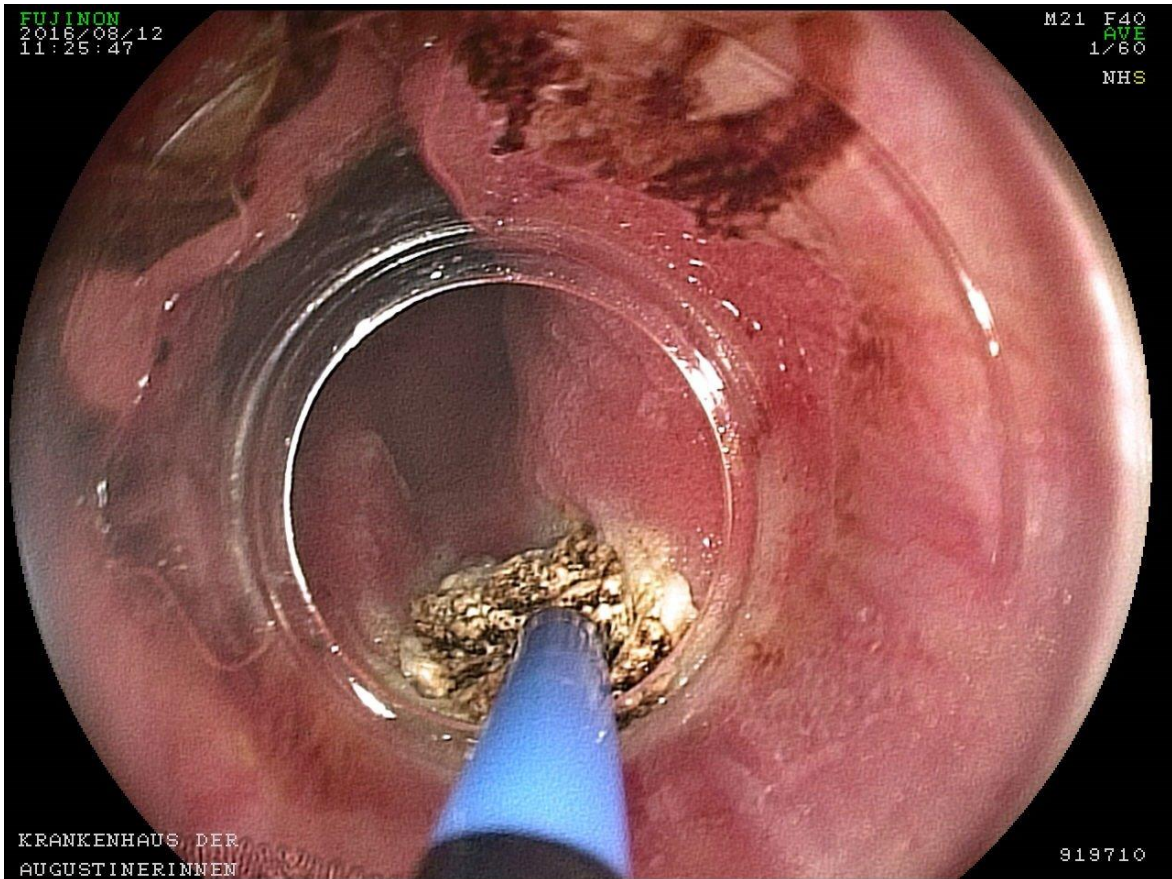


Abbildung 13: APC-Therapie einer AIN: dieselbe Läsion nach gezielter Behandlung

1.5.2 Therapie des Analkarzinoms

Bis Anfang der 1970er Jahre bestand die Therapie des Analkarzinoms vorwiegend in einer abdomino-perinealen Amputation mit permanenter Colostomie. Die 5-Jahres-Überlebensraten lagen bei 40–70% [80, 115].

1974 wurde durch Nigro et al. eine kombinierte Radiochemotherapie des Analkarzinoms eingeführt und hat zu einer erheblichen Verbesserung der Prognose geführt [101]. Diese multimodale Therapie, bestehend aus 5-FU, Mitomycin (MMC) und einer Gesamt-Strahlendosis von 30 Gray, hat zu einer deutlichen Verbesserung der Prognose geführt. Die britische UKCCCR-Studie aus dem Jahre 1996 wies hinsichtlich lokoregionaler Kontrolle, Kolostomiefreiheit, krankheitsspezifischem und Gesamtüberleben, bezogen auf alle TNM-Stadien mit Ausnahme von T1N0, eine deutliche Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Radiotherapie nach. Dies bestätigte sich auch im *Follow-Up* nach zwölf Jahren [102]. Nebenwirkungen der Therapie sind hämatotoxischer Art durch

Mitomycin und lokal durch die Radiatio, so dass Vergleichsstudien den Verzicht auf MMC oder den Austausch von MMC gegen Cisplatin untersuchten. Zwar waren MMC-freie Therapien hinsichtlich der Akut- und Spättoxizität verträglicher, führten jedoch zu schlechteren Raten hinsichtlich einer Kolostomie, kolostomiefreiem Überleben und krankheitsfreiem Überleben [7, 46]. Weitere Arbeiten beschäftigten sich mit Induktions- und Erhaltungstherapien sowie mit erhöhter Strahlendosis, allesamt ohne Nachweis eines Vorteils gegenüber der Standardtherapie [75, 110].

Zusammenfassend besteht der therapeutische Standard des Analkarzinoms unabhängig vom Stadium aus einer Radiatio in Kombination mit 5-FU und Mitomycin. Hierdurch können 5-Jahresraten an krankheitsfreiem Überleben von 67,8%, kolostomiefreiem Überleben von 73% und Gesamtüberlebensraten von 82% erreicht werden [64, 142]. Eine chirurgische Therapie ist nur noch bei Analrandkarzinomen und Resttumoren nach Radiochemotherapie indiziert. Die abdominoperineale Exstirpation bleibt nur noch Rezidiven und Ausnahmefällen als *Salvage-Operation* vorbehalten.

1.6 Vorsorgemaßnahmen

1.6.1 Deutsch-Österreichische Leitlinie für Anale Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten

In der Gynäkologie ist das Screening auf zervikale intraepitheliale Neoplasien mittels Exfoliativzytologie und Papanicolaou-Färbung seit Jahrzehnten etabliert. Angesichts der gemeinsamen pathogenetischen und Risikofaktoren liegt es nahe, diese Verfahren bei auch analen Dysplasien anzuwenden. Aufgrund der niedrigen Prävalenz des Analkarzinoms in der Allgemeinbevölkerung ist ein flächendeckendes Screening hierfür jedoch nicht sinnvoll. Anders sieht dies beim Kollektiv der HIV-Kranken aus. Diese können aufgrund ihres deutlich erhöhten Analkarzinomrisikos von diesen Methoden profitieren [129].

Im September 2013 wurde die Deutsch-Österreichische Leitlinie für anale Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten veröffentlicht. Hierin wird erstmals ein diagnostischer Algorithmus im Sinne eines Screeningprogrammes empfohlen. Ausgangsuntersuchung ist eine jährliche anale Zytologie. Abhängig vom Ergebnis wird bei leichten Veränderungen (LSIL, ASCH, ASCUS) das Intervall der Zytologie verringert (3–6 Monate) und bei höhergradigen Veränderungen eine hochauflösende Chromoendoskopie empfohlen. Bei

dieser Anoskopie sollten suspekta Befunde biopsiert und histologisch eingestuft werden. Bei Nachweis einer AIN sollte die Untersuchung im Dreimonatsrhythmus wiederholt werden und die dysplastischen Areale lokal ablatiert werden [41].

Die Leitlinie sieht für die Diagnostik die Verwendung eines konventionellen Anoskops oder eines gynäkologischen Kolposkops vor. Ein modernes flexibles Endoskop mit aufgesetzter Distanzkappe kann alternativ verwendet werden. Empfohlen wird eine Färbung des Anoderms mit Essigsäure. Als Alternative wird die Anwendung von Lugol'scher Lösung als Kann-Empfehlung ausgesprochen.

1.6.2 Vakzinierung

Analog zum Vorgehen bei jungen Frauen im Rahmen der Zervixkarzinom-Prävention liegt es nahe, auch beim Analkarzinom Impfprävention zu betreiben. Jedoch ist das Analkarzinom in der Normalbevölkerung eine derart seltene Entität, dass eine allgemeine Impfeempfehlung nicht ausgesprochen wird und auch nicht kosteneffektiv wäre.

Anders ist dies beim Risikokollektiv der HIV-Infizierten. Zwar ist problematisch, dass die Indikation zur Impfung gestellt wird, wenn die HPV-Infektion bereits manifest geworden ist. Es liegen jedoch Hinweise vor, dass eine Impfung das Risiko rekurrenter HG-AIN beim MSM um bis zu 50% verhindern kann [33]. Dieselbe Veröffentlichung errechnete ein um 63% verringertes Lebenszeit-Risiko für dieses Kollektiv (HIV-positive MSM ≥ 27 Jahre zum Zeitpunkt der quadrivalenten Impfung, nach Behandlung einer HG-AIN), an einem Analkarzinom zu erkranken [33].

Zur Impfung stehen in Europa ein bivalenter ([bHPV] Cervarix[®], gegen HPV 16 und 18) ein quadrivalenter ([qHPV] Gardasil[®], gegen HPV 6, 11, 16 und 18) sowie seit 2015 ein nonavalenter Impfstoff (Gardasil 9[®], gegen HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 und 66) zur Verfügung.

2011 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um Palefsky zur Effektivität des quadrivalenten HPV-Impfstoffes Daten einer placebokontrollierten Doppelblindstudie an 602 gesunden, 16 bis 26-jährigen MSM. Es wurde ein Rückgang HPV 6, 11, 16 oder 18-assoziiertes höhergradiger AIN um 74,9% in der geimpften per-protocol-Population beschrieben [105].

Diesen Daten halten Wieland et al. entgegen, dass es hinsichtlich der HPV-Subtypen regionale Verteilungsunterschiede gibt und dass gerade bei HIV-Positiven nicht alle Analkarzinome mit HPV 16 und 18 assoziiert sind. Ihre retrospektive Analyse einer Kölner Kohorte von 103 HIV-Positiven mit AIN 2 und 3 wies nach, dass 31,1% der Biopsien ausschließlich HPV-Typen enthielten, die nicht von dem qHPV abgedeckt wurden. Als Schlussfolgerung sollte ein möglichst großes Impfspektrum – wie durch den nonavalenten Impfstoff gewährleistet – berücksichtigt werden.

Andererseits wiesen Toft et al. 2014 an 91 HIV-positiven Männern und Frauen nach, dass sowohl der bHPV als auch der qHPV zur kreuzreaktiven Antikörperbildung gegen HPV-31, -33 und -45 führt. Dieses Phänomen war bei sämtlichen Probanden beobachtet worden [141].

Zusammenfassend ist die gegenwärtige Datenlage zur HPV-Impfung bei MSM mit oder ohne HIV eher spärlich, und wenngleich es Hinweise auf einen Schutz vor persistierenden HPV-Infektionen und Verhinderung einer Progression und Rekurrenz höhergradiger AIN auch bei Impfung nach Beginn der sexuellen Aktivität gibt, kann derzeit keine generelle Empfehlung für die HPV-Vakzinierung ausgesprochen werden.

1.7 Zielsetzung der Studie

Die Effektivität des Dysplasiescreenings auf CIN zur Prävention von Zervixkarzinomen ist hinreichend untersucht, und die Zytologie und Kolposkopie werden flächendeckend eingesetzt.

Das Analkarzinom mit seiner Vorstufe AIN besitzt die gleiche Ätiopathogenese wie das Zervixkarzinom, ist jedoch in der Normalbevölkerung eine wesentlich seltenere Erkrankung. Dennoch gibt es ein Risikokollektiv, bei dem die Erkrankung wesentlich häufiger auftritt: HIV-Infizierte, insbesondere MSM. Für diese Gruppe ist ein Screeningprogramm notwendig und bereits etabliert.

Derzeit ist es im Rahmen des Screenings bei Nachweis von zytologischen Abnormalitäten gängige Praxis, eine hochauflösende Anoskopie mit Hilfe von Kolposkopen mit Essigsäurefärbung durchzuführen. Diese wird auch in der aktuellen Leitlinie empfohlen, ist aber nicht flächendeckend verfügbar. Es liegt also nahe, andere, breiter verfügbare

Untersuchungsverfahren zu evaluieren.

Gastroenterologisch eingesetzte Endoskope sind heutzutage hoch entwickelt, und ein hochauflösender Bildsensor mit exzellenter Bildqualität ist, ebenso wie chromoendoskopische Verfahren, in gastroenterologischen Zentren Standard. Die vorliegende Arbeit untersucht die hochauflösende Endoskopie mit Hilfe von flexiblen Chipkamera-Endoskopen kombiniert mit Chromoendoskopie mittels Lugol'scher Lösung (anale Chromoendoskopie, ACE) hinsichtlich ihrer Effektivität zur Früherkennung von analen Dysplasien im Risikokollektiv der HIV-infizierten Männer und Frauen. So soll diese Studie langfristig dazu beitragen, die Analkrebsvorsorge besser zu etablieren und verfügbar zu machen.

2 Methodik

2.1 Fragestellung

Ziel der vorliegenden prospektiven Querschnittsuntersuchung war, die gastroenterologische hochauflösende Video- und Chromoendoskopie (ACE) als neues Verfahren zur Früherkennung analer Dysplasien bei HIV-kranken Männern und Frauen auf seine Effektivität zu überprüfen.

2.2 Patientenkollektiv

Von 2007 bis 2013 wurden 211 Patienten rekrutiert. Eingeschlossen wurden HIV-infizierte Männer und Frauen, die noch nie ein anales Dysplasiescreening erhalten hatten und eine negative Anamnese hinsichtlich analer Malignomerkrankungen aufwiesen. Alle Patienten wurden mündlich und schriftlich über das endoskopische Verfahren, die Chromoendoskopie und die Studienteilnahme informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis.

Die zuständigen Ethikkommissionen gaben ein positives Votum zum Protokoll (Aktenzeichen 2010337). Die Studie wurde von der Klinischen Arbeitsgemeinschaft AIDS Deutschland (KAAD) unterstützt.

2.3 Untersuchungsablauf

Wegen der Endoskopie, des Brennens von Lugol'scher Lösung bei Hautkontakt und der potentiellen Schmerzhaftigkeit von analen Biopsien wurden die Patienten unter Sedierung mit Propofol untersucht. Ein Monitoring von Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und Blutdruck wurde gemäß Leitlinie für Sedierung in der Gastrointestinalen Endoskopie durchgeführt.

Zur Untersuchung wurden die Patienten in Linksseitenlage positioniert. Nach analer Inspektion wurde erst eine Bürstenzytologie, dann je ein Trockenabstrich für die HPV-PCR und Genotypisierung sowie Chlamydien- und Gonokokken-PCR entnommen. Es folgte eine digitale Austastung, bevor eine Proktoskopie mit Beurteilung des Anoderms im

Nativzustand durchgeführt wurde. Anschließend wurde im Rahmen der Proktoskopie 3-%ige Essigsäure appliziert, mit einem Watteträger verteilt und der Überschuss entfernt. Nach erneuter Inspektion wurde nach dem selben Prinzip Jod-Kaliumjodidlösung (Lugol'sche Lösung) appliziert. Die Qualität der Färbung wurde makroskopisch beurteilt, bei mangelnder Farbannahme wurde die Färbung ein zweites Mal durchgeführt.

Die Endoskopie wurde mit hochauflösenden Videokoloskopen der Firma Fujinon® (Serie EC-590 und -600) und Olympus® (Serie CV-180) mit aufgesetzter transparenter Mukosektomiekappe zur Expansion des Analkanals durchgeführt.

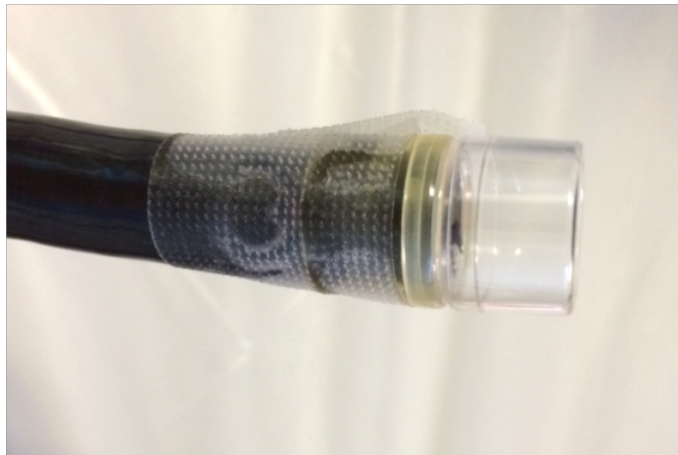


Abbildung 14: Mukosektomiekappe am Koloskop-Ende, mit transparentem Pflaster fixiert

Bei der visuellen Beurteilung wurde das dunkelbraune Anoderm identifiziert und nach darin enthaltenen, nicht farbannehmenden Arealen abgesucht. Diese Areale wurden gezielt biopsiert. In den Fällen, bei denen keine minderfärbenden Areale vorkamen, wurden mindestens zwei ungezielte Biopsien entnommen. Es folgte je eine Kontrollbiopsie aus normalem Anoderm und Rektum. Anderweitig auffällige Befunde wie Kondylome wurden ebenfalls separat biopsiert.

Zur Gewinnung zusätzlicher Eindrücke wurde in einigen, schwer zu beurteilenden Fällen während der Untersuchung eine virtuelle Chromoendoskopie (FICE®) angewandt.

Die Untersuchungen fanden an zwei gastroenterologischen Zentren durch fünf Untersucher, die alle durch den Studienleiter in das Verfahren eingewiesen und darin trainiert wurden, statt.

2.4 Auswertung

2.4.1 Zytologische Auswertung

Die Auswertung der zytologischen Proben wurde durch vier verschiedene Institute (Zytologisches Institut der Universität Düsseldorf, Cytologisches Labor Dr. med. Topalidis Hannover, Zentrum für Pathologie und Zytodiagnostik Köln und Zytologisches Institut Bensberg) durchgeführt. Hierbei wurden zwei Verfahren angewendet. Ein Teil der Proben wurde nach Durchzug eines Watteträgers auf einem Objektträger ausgestrichen und luftgetrocknet, vom zytologischen Institut nach Papanicolaou gefärbt, lichtmikroskopisch ausgewertet und nach der Münchner Nomenklatur klassifiziert. Zur Vereinheitlichung erfolgte im Rahmen der Auswertung eine Zuordnung zur Bethesda-Klassifikation. Ein größerer Teil der Präparate wurde nach Institutswechsel im Dünnschichtzytologie-Verfahren analysiert. Hierzu wurde eine Spezialbürste (Rovers[®] Anex[®] Brush RT, Anal Cell Sampler, REF 380390331) peranal in das Rektum geführt und mit kreisenden Bewegungen durch den Analkanal gezogen. Der Bürstenaufsatz wurde anschließend entfernt, in das ethanolhaltige Transportmedium (SafePrep[®], CytoGlobe GmbH, REF 42-1321-00) gegeben und innerhalb von 24 Stunden ins Zytologielabor transportiert. Dort folgte eine automatisierte Aufbereitung des Zellmaterials im ThinPrep 2000-Prozessor[®] mit Dispersion (Trennung von Entzündungszellen, Erythrozyten, Mucus und Detritus), Aspiration und Kollektion (Filtration durch einen TransCyt[®]-Filter mit computergestützter Bildung eines *Monolayers*, einer dünnen Zellschicht mit definierter Zellzahl) und anschließendem Zelltransfer und Fixierung auf einen Objektträger. Anschließend wurden die Präparate nach Papanicolaou gefärbt, ausgewertet und nach Bethesda klassifiziert [51].

2.4.2 Molekularbiologische Auswertung

Die molekularbiologische Auswertung wurde vom Institut für Virologie der Universität zu Köln (Nationales Referenzzentrum für Papillom- und Polyomaviren), durchgeführt (Prof. Dr. Ulrike Wieland, Prof. Dr. Dr. h.c. Herbert Pfister, Uniklinik Köln, Fürst-Pückler-Str. 56, 50935 Köln).

Zur Materialgewinnung wurde ein Watteträger in das Rektum eingeführt, mit kreisender Bewegung durch den Analkanal gezogen und anschließend in einem Becher mit physiologischer Kochsalzlösung ausgeschlagen. Am selben Tag erfolgte der Transport in

das Institut. Zur DNA-Isolation wurde das QIAamp Mini Kit (Qiagen, Hilden, Deutschland) verwendet. Die HPV-Detektion und Typisierung wurden mittels alpha-HPV PCR (A6/A8-PCR), die Hybridisierung der PCR-Produkte mit 38 spezifischen PCR-Sonden mittels *bead-based* multiplex Genotypisierungs-Assay durchgeführt. Eine Beta-globin Gen-PCR wurde durchgeführt, um zu demonstrieren, dass die Proben eine ausreichende DNA-Menge enthielten und frei von PCR-inhibierenden Substanzen waren (Light Cyler Control Kit DNA, Roche, Mannheim, Deutschland). HPV 16, 18, 26, 30, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 70, 73 und 82 wurden als Hochrisiko- oder möglicherweise/wahrscheinlich Hochrisiko-HPV-Typen eingeordnet. HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 71, 72, 81, 83, 84 und 89 wurden als low-risk (LR)-HPV-Typen eingestuft [51].

2.4.3 Histologische Auswertung

Dysplasieverdächtige Veränderungen des Analkanals wurden, ebenso wie ungezielte Biopsien bei fehlendem Dysplasienachweis sowie Kontrollbiopsien aus normalem Anoderm und Rektumschleimhaut, mittels Biopsiezange entnommen und in separaten Töpfen in Formalinlösung fixiert. Im zwei Zentren für Pathologie (Institut für Pathologie, Universitätsklinik Düsseldorf, Zentrum für Pathologie und Zytodiagnostik Köln) erfolgte die histologische Befundung nach Hämatoxylin-Eosin-Färbung sowie Periodic Acid-Schiff-Reaktion. Histologisch auffällige Befunde wurden zur besseren Einteilung zusätzlich durch p16-/Ki-67-Immunhistochemie nachbearbeitet. Die Einteilung erfolgte in Kenntnis der endoskopischen Verdachtsdiagnose nach der WHO-Klassifikation in folgende Kategorien:

- Histologisch negativ (keine Dysplasie),
- AIN 1 (leichte Dysplasie),
- AIN 2 (mäßige Dysplasie),
- AIN 3 (schwere Dysplasie),
- Carcinoma in situ.

2.5 Datenerfassung und Auswertung

Zur Datenerfassung wurde eine Excel-Datenbank angelegt. Diese enthielt zu jedem

Probanden folgende Merkmale:

- Patientenname,
 - Einschlussjahr,
 - Geschlecht,
 - Alter,
 - Untersuchungsdatum,
 - Indikation,
 - Befund der Proktoskopie,
 - Proktoskopischer Verdacht auf Dysplasie,
 - Befund der Endoskopie,
 - Endoskopischer Verdacht auf Dysplasie,
 - Histologischer Befund der endoskopisch dysplasieverdächtigen Läsionen,
 - Sonstige histologische Pathologien,
 - Histologischer Befund der Referenzbiopsie aus dem Anoderm,
 - Vorliegen einer Entzündung im Anoderm,
 - Histologischer Befund der Referenzbiopsie aus dem Rektum,
 - Vorliegen einer Entzündung im Rektum,
 - Zytologisches Institut,
 - Zytologische Klassifikation nach Bethesda,
 - Zytologische Klassifikation nach München II,
 - Sonstige zytologische Pathologien,
 - Infektion mit Chlamydia trachomatis,
 - Infektion mit Neisseria gonorrhoeae,
 - HPV-Nachweis,
 - Vorliegen einer Infektion mit HPV
- 6/11/16/18/26/31/33/34/35/39/40/42/44/45/51/52/53/54/55/56/57/58/59/61/62/66/67/68/70/
71/72/73/81/82/83/84/89/97,
- Erstdiagnose der HIV-Erkrankung,
 - Transmissionsweg,
 - CDC-Stadium,
 - Vorliegen eines AIDS-Stadiums,
 - Antiretrovirale Therapie,
 - Beginn der ART,

- CD4-Zellzahl,
- HI-Viruslast.

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS 19 für Windows mit dem Ziel, Sensitivität, Spezifität, diagnostische Genauigkeit und positive sowie negative Vorhersagewerte der Chromoendoskopie zu evaluieren. Die univariaten Vergleichsanalysen wurden mit dem Wilcoxon Rangsummentest und dem Exakten Test nach Fisher berechnet. Ein p-Wert ≤ 0.05 wurde als signifikant angesehen.

Multivariate Analysen hinsichtlich der Prädiktoren für die Diagnosen einer analen Dysplasie wurden mittels logistischer Regression durchgeführt.

Ergänzend wurde die Prävalenz analer Dysplasien und der HPV-Befall im untersuchten Kollektiv ermittelt.

2.6 Studienzentren

Die Studie wurde an folgenden Instituten durchgeführt:

Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
Universitätsklinikum Düsseldorf
Heinrich-Heine-Universität
Moorenstraße 5
40225 Düsseldorf

Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie und Infektiologie
Krankenhaus der Augustinerinnen
Jakobstraße 27 – 31
50678 Köln

3 Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika der Patientenkohorte

Zwischen 2007 und 2013 wurden 228 Patienten in die Studie aufgenommen, von denen bei 211 Fällen komplette histologische Daten erhoben und verwertet werden konnten. Diese Gruppe wurde weiter evaluiert.

3.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Der größte Teil der Untersuchten war männlich (n=202, 95,7%), hiervon lag der Anteil der MSM bei 183 (86,7% bezogen auf die Gesamtkohorte). Das mediane Alter der Probanden lag bei 45 Jahren, der jüngste Patient war 24, der älteste 75 Jahre alt. Eine Übersicht der Basisdaten gibt Tabelle 6.

Parameter		Ergebnisse	
Teilnehmer	Gesamt	n (%)	211 (100)
	Periode 2 (2011–2013)		132 (62,6)
Geschlecht	männlich	n (%)	202 (95,7)
	weiblich		9 (4,3)
Alter	Jahre	Median (range)	45 (24–75)

Periode 2: siehe Ausführungen in Kapitel 3.9.

Tabelle 6: Alters- und Geschlechtsverteilung der Patientenkohorte

3.1.2 HIV-spezifische Daten

Die Dauer der HIV-Erkrankung zwischen Erstdiagnose und Studieneinschluss betrug im Median 8 Jahre mit einer Streuung von 0–27 Jahren (0 Jahre: Screening im Rahmen der HIV-Erstdiagnose). Der HIV-Transmissionsweg war überwiegend über MSM-Kontakt (n=183; 86,7%). Zu nahezu jeweils gleichen Teilen erfolgte die Transmission heterosexuell, endemisch und durch i.v.-Drogenabusus (jeweils ca. 2,5%). Die Verteilung ist in Tabelle 7 dargestellt.

Bei 36,5% der Probanden lag ein AIDS-Stadium der HIV-Erkrankung vor. Die Mehrzahl (62,1%) befand sich im CDC-Stadium A oder B.

Parameter		Ergebnisse	
Dauer der HIV-Infektion	Jahre	Median (range)	8 (0–27)
Transmission	MSM	n (%)	183 (86,7)
	heterosexuell	n (%)	6 (2,8)
	Endemiegebiet	n (%)	5 (2,4)
	i.v. Drogenabusus	n (%)	5 (2,4)
	unbekannt	n (%)	12 (5,7)
CDC-Stadium	A	n (%)	85 (40,3)
	B	n (%)	46 (21,8)
	C	n (%)	77 (36,5)

Tabelle 7: HIV-spezifische Parameter des Patientenkollektivs

Zum Zeitpunkt der Untersuchung erhielten 160 (75,8%) Probanden eine ART mit einer medianen Therapiedauer von 2 Jahren (Spannweite 0–19 Jahre). Die Verteilung der Substanzen ist in Tabelle 8 dargestellt.

ART bei Einschluss		n (%)	160 (75,8)
Dauer der ART	Jahre	Median (range)	2 (0–19)
ART Substanzen: NRTI Backbone	Tenofovir	n (%)	105 (49,8)
	Abacavir	n (%)	31 (14,7)
	Zidovudin	n (%)	11 (5,2)
	andere	n (%)	4 (1,9)
ART-Substanzen: Kombinationspartner	Proteaseinhibitoren	n (%)	82 (38,9)
	NNRTI	n (%)	54 (25,6)
	Integraseinhibitoren	n (%)	6 (2,8)
	CCR-5-Inhibitoren	n (%)	1 (0,5)
	Mehr als 1 Klasse	n (%)	12 (5,7)
CD4-Zellzahl	/ μ l	Median (range)	500 (20–1.900)
HI-Viruslast	/ml	Median (range)	19 (19–2.160.000)

Tabelle 8: Antiretrovirale Therapie und Immunstatus des Patientenkollektivs

Im Median lag die Zahl der CD4-Helferzellen bei 500/ μ l (Spannweite 20–1.900/ μ l). Die HI-Viruslast lag im Median bei 19 Kopien/ml (Spannweite 19–2.160.000). Der größte Teil der Probanden (n=139 Probanden (65,9%)) war mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze virologisch stabil eingestellt.

3.2 Zytologische Befunde:

In 127 Fällen (60,2%) wurde ein unspezifischer oder normaler zytologischer Befund erhoben. 3 Fälle (1,4%) wurden als ASC-US beschrieben. Eine LSIL lag in 51 (24,2%), eine HSIL in 23 Fällen (10,9%) vor. Ein Plattenepithelkarzinom (*squamous cell carcinoma*, SCC) wurde in einem Fall (0,5%) beschrieben. 7 Fälle (3,3%) waren zytologisch nicht auswertbar oder fehlten.

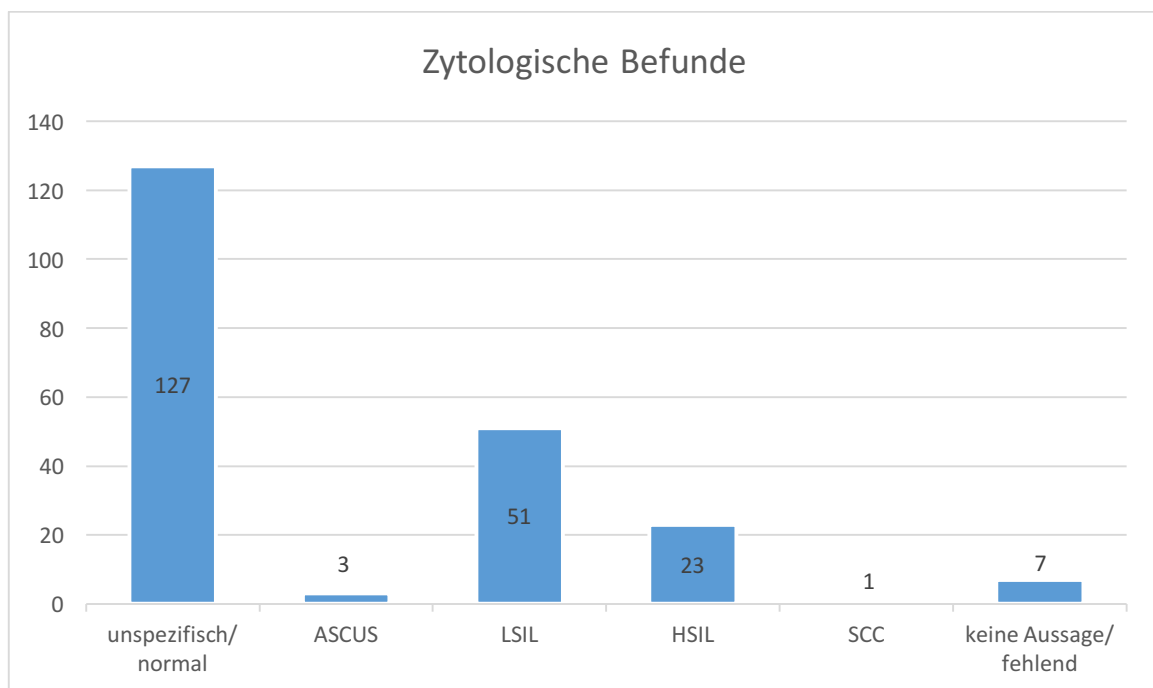


Abbildung 15: Zytologische Befunde, nach Bethesda klassifiziert

3.3 Proktoskopische Befunde

Bei 13 Patienten (6,2%) wurde proktoskopisch in der Nativbeurteilung der Verdacht auf eine Dysplasie erhoben. Eine Übersicht über die weiteren Befunde gibt Tabelle 9.

Proktoskopischer Befund		n (%)
Entzündung	Entzündung vorhanden	17 (8,1)
	Keine Entzündung vorhanden	194 (91,9)
Kondylom	Kondylom vorhanden	56 (26,5)
	Kondylom nicht vorhanden	155 (73,5)
Dysplasie	Dysplasie vorhanden	13 (6,2)
	Dysplasie nicht vorhanden	198 (93,8)

Tabelle 9: Ergebnisse der nativen Proktoskopie (optischer Eindruck)

3.4 Video-chromoendoskopische und histologische Befunde

Bei 111 Probanden (52,6%) wurde der Verdacht auf eine anale Dysplasie erhoben und entsprechende Region gezielt biopsiert. Hiervon wurde bei 61 Proben (54,9%) der Befund einer AIN erhoben. Weitere Befunde waren entzündliche Veränderungen, Hyper- und Parakeratosen, hyperplastisch-regenerative Veränderungen, Condylomata acuminata und Rektumschleimhaut-Inseln. In Abbildung 16 sind die histologischen Befunde mit ihrer Häufigkeit aufgeführt.

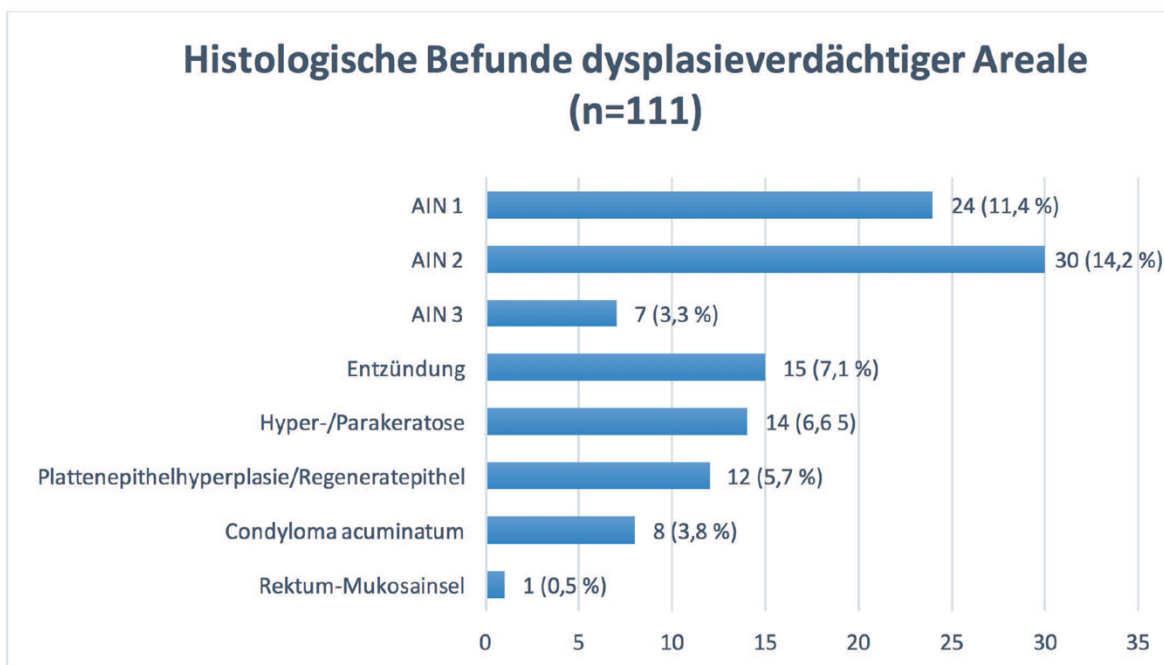


Abbildung 16: Histologische Befunde gezielter Biopsien dysplasieverdächtiger Areale

Neben dysplasiesuspekten Arealen wurden bei allen Probanden ungezielte Biopsien aus

dem normal erscheinenden Anoderm entnommen. Hiervon waren 106 von 211 Biopsaten (50,2%) auch histologisch unauffällig. In 26 Fällen (12,3%) wurde histologisch eine AIN beschrieben. Abbildung 17 zeigt die Verteilung der pathologischen Befunde aus den ungezielten Biopsien des Gesamtkollektivs.

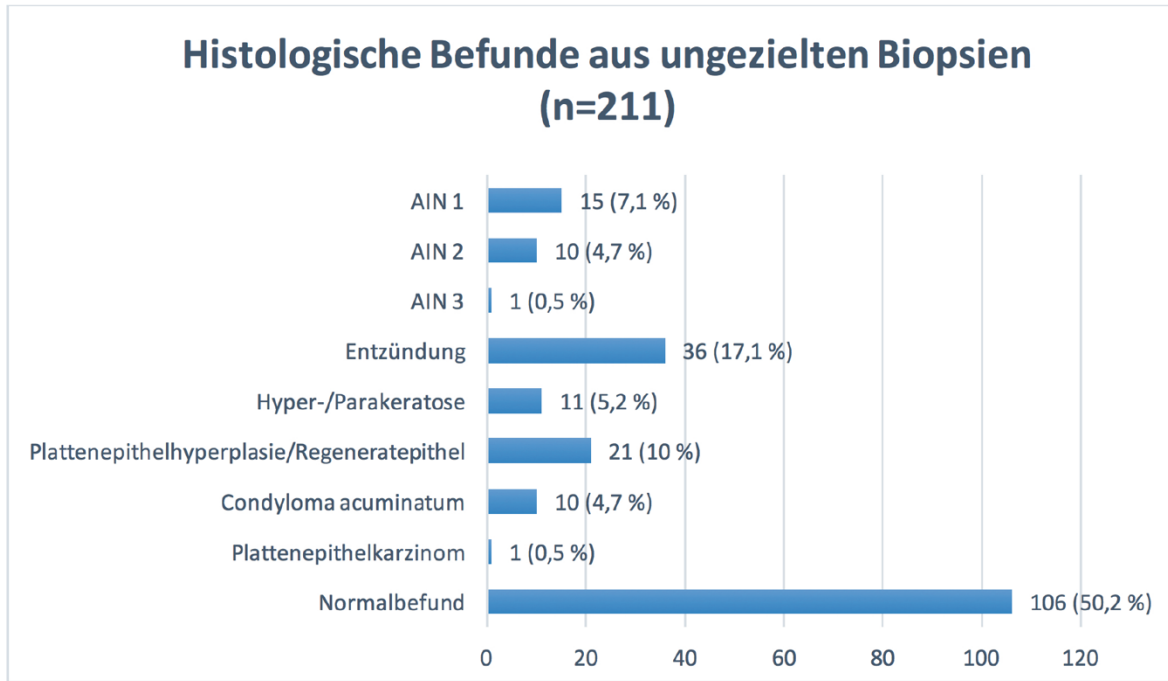


Abbildung 17: Histologische Befunde ungezielter Biopsien aus normal erscheinendem Anoderm

Insgesamt wurde bei 7 von 211 Probanden (34,6%) eine anale Dysplasie nachgewiesen. Hierbei wurden Doppelnachweise (positiver Nachweis in sowohl der gezielten als auch ungezielten Biopsie) berücksichtigt und zu einem Einzelwert zusammengefasst. Bezogen auf das Gesamtkollektiv lag eine AIN 1 bei 15,2%, AIN 2 bei 16,1% und eine AIN 3 bei 3,8% vor.

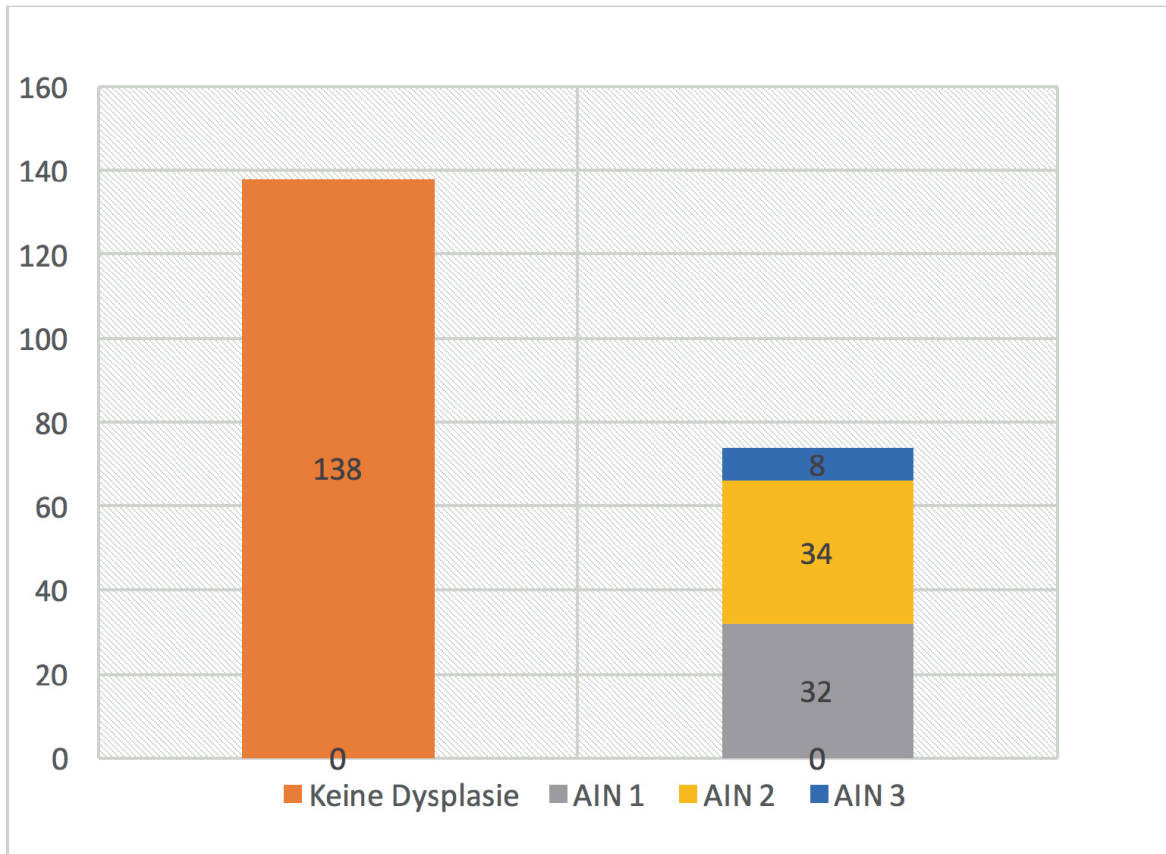


Abbildung 18: Detektion von Dysplasien: kombiniert gezielte und ungezielte Biopsien

3.5 Virologische Ergebnisse

3.5.1 Humanes-Papillomavirus-Nachweis

Von den 211 Probanden konnten bei 192 HPV-PCRs durchgeführt werden. 19 Probeabstriche waren nicht verwertbar.

Bei 173 Probanden (90,1%) wurde ein HPV-Befall des Analkanals nachgewiesen. Von den HPV-Subtypen wurde HPV 16 am häufigsten nachgewiesen: in 71 Proben (37%). HR-HPV-Typen wurden insgesamt 327 Mal gefunden. HPV-Niedrigrisikotypen wurden 122 Mal identifiziert. Die Abbildungen 19 und 20 stellen die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Subtypen ohne Berücksichtigung von multiplem Befall dar.

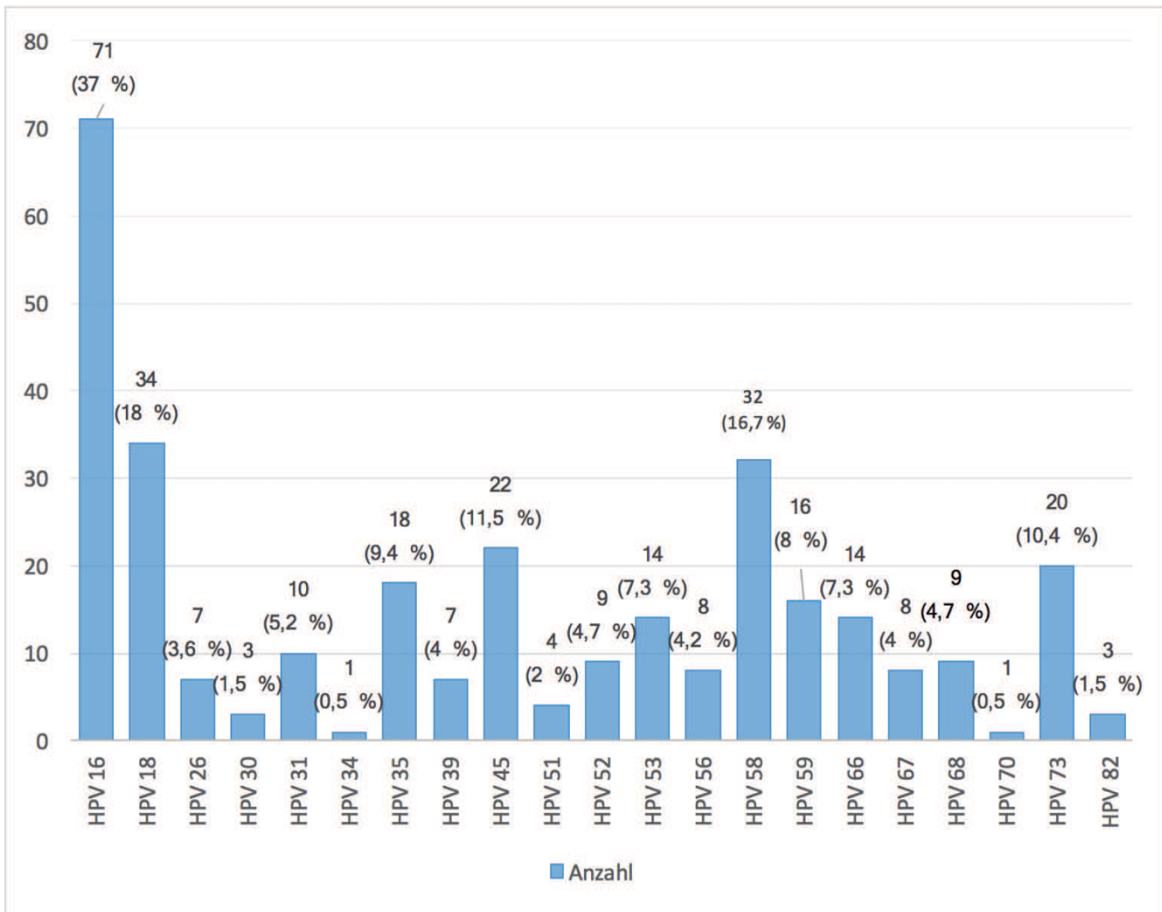


Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung der HR-HPV-Subtypen im untersuchten Kollektiv (n=173), Befall mit multiplen Subtypen nicht berücksichtigt

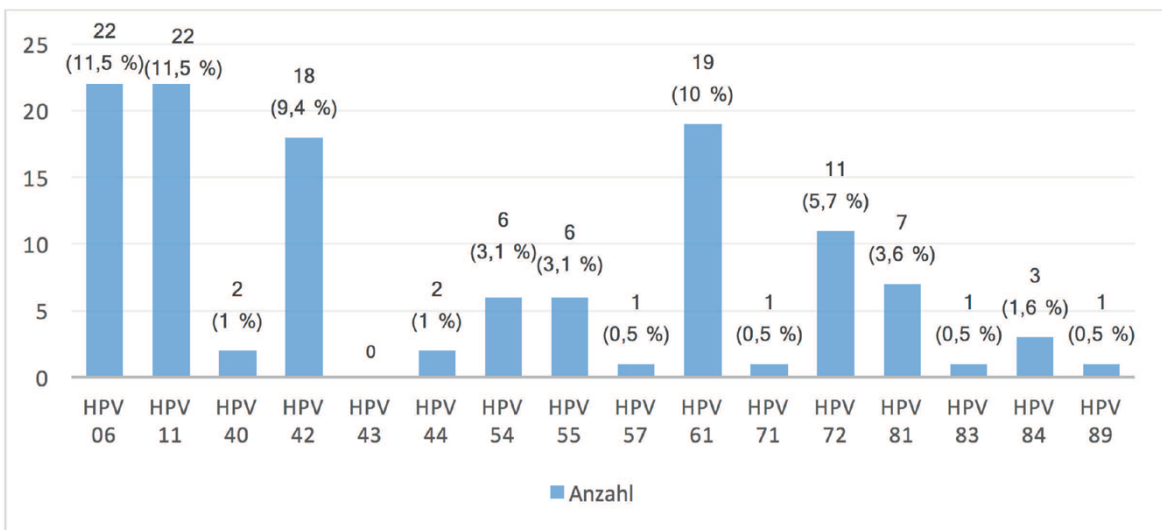


Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der LR-HPV-Subtypen im untersuchten Kollektiv (n=173), Befall mit multiplen Subtypen nicht berücksichtigt

Ein Befall mit multiplen HPV-Subtypen lag bei 110 von 173 Patienten (63,6%) vor. Von diesen 110 Patienten lagen bei 100 (91%) HR-HPV-Typen vor. Bei einer Anzahl von mehr als 2 Subtypen lagen bei nahezu allen Probanden HR-Subtypen vor. Abbildung 21 demonstriert die Verteilung der Patienten mit multiplem Befall in Abhängigkeit der Anzahl an Subtypen.

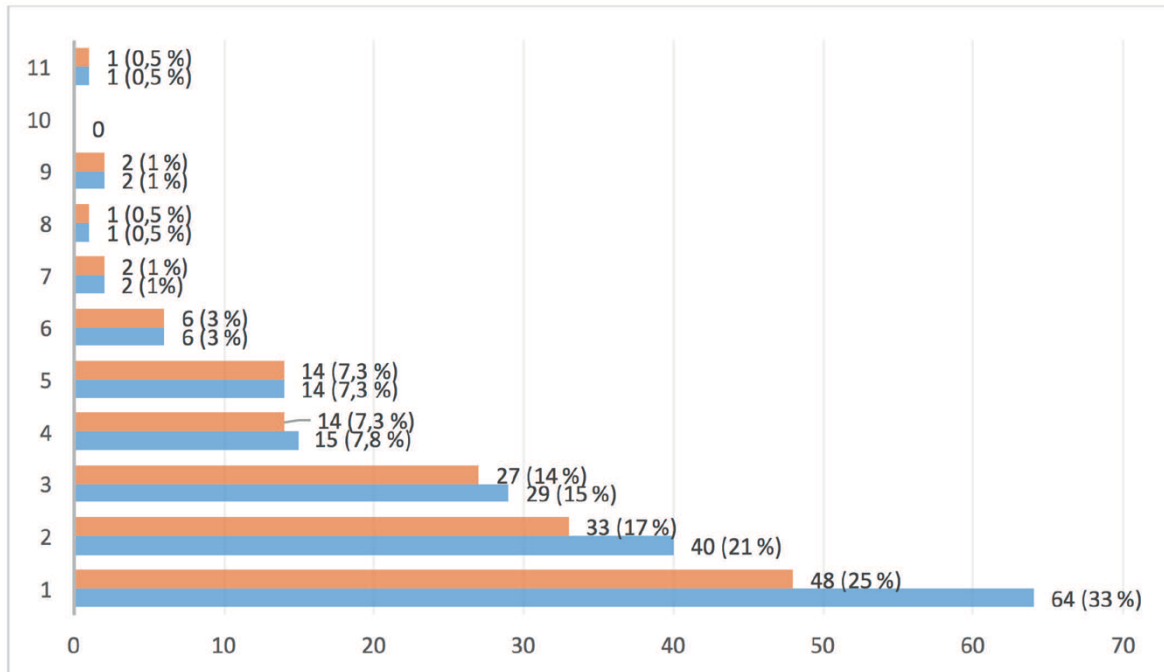


Abbildung 21: Verteilung des HPV-Befalls anhand der Anzahl an HPV-Subtypen (Ordinate). Blau: Gesamtzahl der Patienten. Orange: Anteil der Patienten mit HR-HPV-Typen

3.6 Bakteriologische Ergebnisse

Bei 6 Probanden (3,1%) wurde *Neisseria gonorrhoeae* mittels PCR nachgewiesen. Bei 18 Personen (9,1%) lag ein Befall mit *Chlamydia trachomatis* vor, ebenfalls mittels PCR nachgewiesen.

3.7 Univariate Analysen

Zur Untersuchung auf prädiktive Faktoren für die Entstehung von analen Dysplasien wurde das Kollektiv in Subgruppen ohne und mit histologischem Dysplasienachweis (letztere bestehend aus Dysplasienachweis aus gezielten und ungezielten Biopsien)

unterteilt. Analysiert wurden die Faktoren Geschlecht, Alter, Dauer der HIV-Infektion, Transmissionsweg, CDC-Stadium, ART bei Einschluss, Dauer der ART, CD4-Zellzahl, HI-Viruslast, Ergebnis der analen Chromoendoskopie (Dysplasieverdacht vs. keinen Verdacht), anale Zytologie und HPV-Nachweis.

3.7.1 Geschlecht und Alter

Bei einem sehr geringen Frauenanteil (n=9 (4,3%)) unter den Probanden erreichte der Geschlechtervergleich kein signifikantes Niveau (p=0.17). Das mediane Alter war in beiden Gruppen nahezu gleich, so dass auch hier keine Signifikanz in der Prädiktion analer Dysplasien vorlag (p=0.61).

Parameter			Verteilung in Subgruppen		p-Wert
			Patienten mit nachgewiesener AIN	Patienten ohne AIN	
Geschlecht	männlich	n (%)	72 (35.6)	130 (64.4)	0.17
	weiblich		1 (11.1)	8 (88.9)	
Alter		Jahre [median (range)]	44.5 (25–73)	44 (24–75)	0.61

Tabelle 10: Prädiktoren von analer Dysplasie, univariate Analyse, Geschlecht und Alter

3.7.2 HIV-spezifische Ergebnisse

Die Dauer der HIV-Infektion zur Zeit des Einschlusses in die Studie war mit einem Median von 8 Jahren in dem Kollektiv ohne Dysplasienachweis länger als im Kollektiv mit Nachweis (Median 6 Jahre, p=0.07). Auch der Transmissionsweg (MSM vs. die anderen Transmissionswege zusammengefasst, p=0.29) erwies sich ebenso wie der Vergleich der Kollektive im AIDS-Stadium CDC C sowie in den Nicht-AIDS-Stadien CDC A und B als nicht signifikant unterschiedlich (p=0.1). Ob die Patienten bei Studieneinschluss eine ART einnahmen (p=0.86), spielte ebenso wenig eine Rolle wie die Dauer der ART bei Studieneinschluss (p=0.17).

Ein Signifikanzniveau unter 0.05 wurde bei dem Faktor HI-Viruslast ($p=0.035$) erreicht. Ein hohes Signifikanzniveau wies die Verteilung der CD4-Zellzahl ($p<0.001$) auf.

Parameter			Verteilung in Subgruppen		p-Wert
			Patienten mit nachgewiesener AIN	Patienten ohne AIN	
Dauer der HIV-Infektion		Jahre [median (range)]	6 (0–27)	8 (0–27)	0.07
Transmissionsgruppen	MSM	n (%)	66 (36.1)	117 (63.9)	0.29
	andere		7 (25.0)	21 (75.0)	
CDC-Stadium	non-AIDS	n (%)	39 (29.8)	92 (70.2)	0.10
	AIDS		32 (41.6)	45 (58.4)	
ART bei Einschluss	ja	n (%)	56 (35.0)	104 (65.0)	0.86
	nein		16 (32.7)	33 (67.3)	
Dauer der ART		Jahre [median (range)]	1 (0–19)	2 (0–19)	0.17
CD4-Zellzahl		/ μ L [median (range)]	419 (20–1.630)	533 (59–1.900)	<0.001
HI-Viruslast		/mL [median (range)]	19 (19–740.000)	19 (19–2.160.000)	0.035

Tabelle 11: Prädiktoren von analer Dysplasie, univariate Analyse, HIV-spezifische Ergebnisse

3.7.3 Ergebnisse der Chromoendoskopie, Zytologie und Virologie

Der optische Eindruck der analen Chromoendoskopie ($p<0.001$), die anale Zytologie ($p<0.001$) und der Nachweis von HPV11 ($p=0.03$), HPV16 ($p=0,005$), HPV18 ($p=0,003$), HPV45 ($p=0,008$) und HPV66 ($p=0,04$) erreichten signifikante Werte bezogen auf den histologischen Nachweis einer analen Dysplasie.

Parameter			Verteilung in Subgruppen		p-Wert
			Patienten mit nachgewiesener AIN	Patienten ohne AIN	
Anale Chromoendoskopie (optischer Eindruck)	Dysplasie-Verdacht	n (%)	62 (50.0)	62 (50.0)	<0.001
	Normalbefund		11 (12.6)	76 (87.4)	
Anale Zytologie	Jede Dysplasie	n (%)	41 (54.7)	34 (45.3)	<0.001
	normale Zytologie		32 (23.5)	104 (76.5)	
HPV-Nachweis	HPV 11 positiv	n (%)	13 (59.1)	9 (40.9)	0.03
	HPV 11 negativ		56 (32.9)	114 (67.1)	
	HPV 16 positiv	n (%)	35 (49.3)	36 (50.7)	0.005
	HPV 16 negativ		34 (28.1)	87 (71.9)	
	HPV 18 positiv	n (%)	20 (58.8)	14 (41.2)	0.003
	HPV 18 negativ		49 (31.0)	109 (69.0)	
	HPV 45 positiv	n (%)	14 (63.6)	8 (36.4)	0.008
	HPV 45 negativ		55 (32.4)	115 (67.6)	
	HPV 66 positiv	n (%)	9 (64.3)	5 (35.7)	0.04
	HPV 66 negativ		60 (33.7)	118 (66.3)	
	andere Genotypen	Kein signifikanter Unterschied			

Tabelle 12: Prädiktoren von analer Dysplasie, univariate Analyse, Ergebnisse der Chromoendoskopie, Zytologie und Virologie

3.8 Multivariate Analyse hinsichtlich der Prädiktoren einer analen Dysplasie

Zur vertiefenden Evaluation wurden drei Modelle multivariater Analysen auf die Daten angewandt (logistische Regression). Eingeschlossen wurden Parameter, die in den univariaten Analysen signifikante Unterschiede aufwiesen, sowie Faktoren, die in der Literatur als für die AIN bedeutsam beschrieben wurden (siehe Einleitung).

Entsprechend der univariaten Analyse erreichte der Nachweis einer HPV-Infektion in allen drei Modellen Signifikanz. Das Vorliegen von HPV erhöht das Risiko für anale Dysplasien etwa um den Faktor 9 (odds ratio 8.48 bis 9.86 in den drei Modellen). Eine CD4-Helferzellzahl unter 500/ μ l stellt ebenfalls mit einer odds ratio zwischen 2.33 und 2.48 und p-Werten von 0.02 und 0.01 in den drei Modellen einen Risikofaktor für anale Dysplasien dar.

HI-Viruslast, Alter und Transmissionsweg erreichten keine Signifikanz.

Parameter	Odds ratio	95% Konfidenzintervall	p-Wert
Modell 1			
HPV-Positivität	9.86	1.26–77.0	0.03
CD4-Zellzahl < 500/μL	2.33	1.18–4.61	0.02
HIV-Last (pro Logstufe Kopien/ml)	0.96	0.77–1.19	0.68
Modell 2			
HPV- Positivität	9.38	1.20–73.47	0.03
CD4-Zellzahl < 500/μL	2.43	1.21–4.86	0.01
HIV-Last (pro Logstufe Kopien/ml)	0.94	0.75–1.17	0.58
Alter (für jedes Personenjahr)	0.99	0.96–1.02	0.42
Modell 3			
HPV- Positivität	8.48	1.07–66.95	0.04
CD4-Zellzahl < 500/μL	2.48	1.23–4.97	0.01
HIV-Last (pro Logstufe Kopien/ml)	0.94	0.75–1.17	0.58
Alter (für jedes Personenjahr)	0.99	0.96–1.02	0.39
Transmission MSM	1.61	0.57–4.57	0.37

HPV: Humanes Papillomavirus

MSM: Männer, die Sex mit Männern haben

Tabelle 13: Multivariate Analyse hinsichtlich der Prädiktoren einer analen Dysplasie

3.9 Diagnostische Genauigkeit

Zur Errechnung der diagnostischen Genauigkeit wurde zum einen der gesamte Zeitraum der Studie (2007–2013) untersucht. Da es sich bei der ACE um ein schwer zu erlernendes, durch Übung und Erfahrung gewinnendes Verfahren handelt, wurde eine zweite Phase (2011–2013) separat analysiert.

Für den Gesamtzeitraum der Studie erreichte die ACE eine Sensitivität von 85%. Die Spezifität betrug 55% für alle AIN-Stadien. Der positive prädiktive Wert (PPW) lag bei 0.5. Der negative prädiktive Wert lag mit 0.87 deutlich höher.

Bezogen auf die verschiedenen Stadien der AIN war die Sensitivität für höhergradige Läsionen besser (AIN 2: 94%, AIN 3: 88%), ebenso der negative prädiktive Wert (AIN 2: 0.98, AIN 3: 0.99).

In Phase 2 der Studie wurde die Sensitivität insgesamt höher (für alle AIN-Stadien: 93%,

AIN 2: 96%, AIN 3: 100%). Dieser Trend war auch beim negativen prädiktiven Wert zu verzeichnen (AIN gesamt: 0.94, AIN 2: 0.98, AIN 3: 1.0). Tabelle 14 gibt eine Übersicht der diagnostischen Güte bezogen auf die AIN-Stadien.

ACE	Dysplasie (alle Stadien)	AIN 1	AIN 2	AIN 3
Komplette Studie (2007–2013)				
Sensitivität	0.85	0.75	0.94	0.88
Spezifität	0.55	0.44	0.48	0.42
Positiver prädiktiver Wert	0.50	0.19	0.26	0.06
Negativer prädiktiver Wert	0.87	0.91	0.98	0.99
Studienphase 2 (2011–2013)				
Sensitivität	0.93	0.87	0.96	1.0
Spezifität	0.51	0.40	0.44	0.38
Positiver prädiktiver Wert	0.47	0.16	0.27	0.05
Negativer prädiktiver Wert	0.94	0.96	0.98	1.0

Tabelle 14: Diagnostische Güte der analen Chromoendoskopie (ACE) bei der Detektion analer Dysplasien

4. Diskussion

HIV-krankte Männer und Frauen haben unabhängig von ihrer antiretroviralen Therapie und ihrer Immunsituation ein erhöhtes Risiko, an einem Analkarzinom zu erkranken [51]. Sie erkranken wesentlich früher als Gesunde und weisen schlechte therapeutische Erfolgsraten auf [63]. Das Analkarzinom ist nach westlichen Standards zwar gut behandelbar, kann jedoch bei zu später Diagnose zu einem erheblichen Verlust an Lebensqualität führen. Das Erkrankungsrisiko kann durch Früherkennung und konsequente Therapie der Vorläufer-Läsion, der AIN, kontrolliert werden [51, 129]. Daher erscheint es sinnvoll und notwendig, dem Risikokollektiv der HIV-Positiven eine Früherkennungsmaßnahme anzubieten. Entsprechend wurde 2013 erstmals hierzu eine Leitlinie veröffentlicht [41].

Die Datenlage zu diagnostischen Standards im analen Dysplasiescreening ist dürftig. Aufgrund der pathogenetischen Analogie zum Zervixkarzinom wurden die empfohlenen Untersuchungsverfahren aus der Gynäkologie übertragen. So sind die anale Zytologie und die mit einem Kolposkop durchgeführte Anoskopie gegenwärtig der diagnostische Standard [61] und werden in der Regel nur von Dermatologen angeboten.

Die Analzytologie eignet sich als alleiniges Mittel aufgrund ihrer schlechten Sensitivität nicht. Nahas et al. ermittelten 2009 für alle drei AIN-Stadien eine Sensitivität von 61% mit einer Spezifität von 60%. Für hochgradige Dysplasien lag die Sensitivität nur bei 16%, allerdings mit hoher Spezifität (97%) [98]. Wir fanden in 39,8% eine abnormale Analzytologie. Dies deckt sich mit anderen Studien, die Werte zwischen 38 und 47%, abhängig von der Höhe der CD4-Zellzahl, beschreiben [26, 129, 150].

Die geringe Anzahl an Studien, die sich mit der hochauflösenden Anoskopie befassen, spiegelt die schlechte Verfügbarkeit dieser Methode wider. Es gibt eine einzige Veröffentlichung, die die HRA im gleichen Kontext wie unsere Arbeit überprüft [56]. Mit der Absicht, breiter verfügbare Verfahren zu evaluieren und einzuführen, nutzten wir die in den letzten Jahren erheblich verbesserte Technik der hochauflösenden Endoskopie und untersuchten sie – in Kombination mit der Chromoendoskopie – als Früherkennungsverfahren im Rahmen einer prospektiven Studie. So wäre jeder mit entsprechender Technik ausgestattete Gastroenterologe in der Lage, ein solches Screening durchzuführen.

211 Patienten wurden in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie des Universitätsklinikums Düsseldorf sowie in der Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie und Infektiologie des Krankenhauses der Augustinerinnen, Köln, rekrutiert. Das Patientenkollektiv bestand größtenteils aus HIV-positiven Männern mittleren Alters, die sich beim Sex mit Männern infiziert hatten. Der Altersmedian lag bei 45 Jahren, die Erstdiagnose der HIV-Infektion lag im Median 8 Jahre zurück. Unser Kollektiv spiegelte die gute Versorgung HIV-Krankter in Deutschland wider: Der größte Teil erhielt bereits seit längerer Zeit eine ART, die Viruslast war im Median niedrig, und die Mehrzahl der Patienten befand sich in einem Non-AIDS-Stadium.

Durch die hochauflösende anale Chromoendoskopie wurden bei 34,6% der Untersuchten anale Dysplasien nachgewiesen. Der Anteil an höhergradigen Dysplasien (AIN 3) war mit 3,8% verhältnismäßig gering, in der Mehrzahl der Fälle lagen AIN 1 (15,2%) oder AIN 2 (16,1%) vor. Die Studie von Giminez et al. wies vergleichbare Werte für die Anoskopie nach, allerdings mit anderer Verteilung der Schweregrade (39,1% anale Dysplasien allgemein, 25% niedriggradige AIN (AIN 1 und 2 zusammengefasst), 14,1% AIN 3) und berechnete für die HRA eine Sensitivität von 90% mit einer Spezifität von 19,2%. Der PPW lag bei 41,7%, der NPW bei 75%.

Die diagnostische Leistung unseres Verfahrens war mit einer Sensitivität von 85% sehr gut. Insbesondere bei höhergradigen Läsionen war die Sensitivität hervorragend (AIN 2: 94%; AIN 3: 88%). Auch hinsichtlich des negativen Vorhersagewertes erreichte das Verfahren exzellente Werte: bezogen auf Dysplasien allgemein 94%, bei AIN 3 sogar 99%. Die hochauflösende anale Chromoendoskopie ist also ein effektives Verfahren zur Detektion von analen Dysplasien und eine hocheffektive Methode zum Ausschluss hochgradiger AIN.

Schwächen weist die ACE in der Spezifität (55%) und im positiven Vorhersagewert (50%) auf. Minderfärbende Areale innerhalb des Anoderms kommen nicht nur bei Dysplasien, sondern auch bei benignen Läsionen wie Parakeratosen, Rektumschleimhautinseln und inflammatorischen Veränderungen vor. Es ist nicht möglich, diese anhand des optischen Eindrucks von Dysplasien zu unterscheiden. Somit bleibt die histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose auch für das Verfahren der ACE unumgänglich.

Die anale Chromoendoskopie ist eine technisch anspruchsvolle Untersuchung, die viel Übung erfordert bei flacher Lernkurve. Zur Evaluation dieser Tatsache führten wir eine

Trendanalyse durch, indem wir die diagnostische Performance der zweiten Hälfte des Studienzeitraumes (2011–2013, Phase 2) mit den Gesamtergebnissen verglichen. In Phase 2 stieg erwartungsgemäß die Gesamtsensitivität (93%) wie auch die Sensitivität für jede einzelne Dysplasiestufe (AIN 1: 87%; AIN 2: 96%; AIN 3: 100%) an. Auch der negative Vorhersagewert besserte sich auf 94% bezogen auf alle Dysplasiestufen. Die Spezifität fiel jedoch in allen Bereichen, ebenso wie der positive Vorhersagewert, ab. Erklären lässt sich dieses Phänomen möglicherweise durch die geschulteren Augen der Untersucher, die in der zweiten Phase insbesondere niedriggradige AIN aber auch nicht-neoplastische Läsionen besser erkannten. Allerdings beweist die geringere Spezifität bei höherer Sensitivität in Phase 2 auch, dass es trotz viel Übung nicht möglich ist, anhand des optischen Eindrucks benigne von dysplastischen Läsionen zu unterscheiden.

Dennoch erfüllt die ACE zwei Anforderungen: Sie erkennt mit hoher Sensitivität anale Dysplasien, und sie schließt mit großer Sicherheit insbesondere hochgradige AIN aus.

Bislang wurde eine einzige Studie aus Brasilien veröffentlicht, die mit dem Vorgehen unserer Studie vergleichbar ist. Hierbei wurde die Methode der kolposkopischen Anoskopie nach topischer Behandlung mit Essigsäure auf Sensitivität und Spezifität untersucht [56]. Die Ergebnisse unseres hier evaluierten Verfahrens liegen sehr nahe an den Daten aus Brasilien und lassen schlussfolgern, dass die ACE eine valide und effektive diagnostische Methode ist.

	Anale Chromoendoskopie	Anoskopie mit Kolposkop [56]
Sensitivität	0.85	0.9
Spezifität	0.55	0.19
Positiver prädiktiver Wert	0.5	0.42
Negativer prädiktiver Wert	0.87	0.75

Tabelle 15: Vergleich anale Chromoendoskopie/Anoskopie mit Kolposkop

Die deutsch-österreichische Leitlinie sieht als primäres Screeningverfahren eine anale Zytologie vor, die in über 40% pathologisch sein kann [26, 129]. Im diagnostischen

Algorithmus wird als weiterführende Maßnahme die hochauflösende Anoskopie oder die anale Chromoendoskopie empfohlen. Vergleicht man die Studienergebnisse beider Verfahren, zeigt sich, dass die ACE eine der hochauflösenden Anoskopie mindestens gleichwertige Methode ist. Für beide Untersuchungsverfahren sollten größere prospektive und vergleichende Studien eine solidere Basis für die Leitlinienempfehlungen schaffen.

Im Rahmen unserer Untersuchungen wurden aus ungezielten Biopsien aus endoskopisch normalem Anoderm bezogen auf die Gesamtdauer der Studie 15,1% AIN nachgewiesen. In Phase 2 hatte sich dieser Wert mehr als halbiert (7,1%), was wiederum als Lerneffekt der Untersucher gewertet werden kann. Eine Studie, in der die diagnostische Wertigkeit ungezielter Biopsien während HRA untersucht wurde (n=391), wies in 9,8% hochgradige AIN nach [133]. In unserer Studie wurde eine einzige AIN 3 mittels ungezielter Biopsie ermittelt, so dass die Wertigkeit dieser Maßnahme von untergeordneter Bedeutung ist. Vergleiche mit chromoendoskopischen Screeningmethoden beim Barrett-Ösophagus stützen dies: Ungezielte Quadrantenbiopsien bringen keinen zusätzlichen Nutzen zum chromoendoskopischen Screening [117]. Überdies zeigen neuere Daten im gleichen Kontext, dass die neuesten technischen Verfahren in der Endoskopie – virtuelle und reelle Chromoendoskopie eingeschlossen – zu einer höheren Treffsicherheit gezielter Biopsien führen und ungezielte Biopsien eher in den Hintergrund treten werden [29].

Allerdings weist unsere Studie auch Limitationen auf. In der Probandenauswahl lag ein Selektionsbias, da sich viele der Patienten in stationärer Behandlung befanden – zum Teil auch wegen HIV-abhängiger Erkrankungen. Dies hatte sicherlich einen Einfluss auf die HIV-abhängigen Variablen des Gesamtkollektivs. Zudem wurde die Indikation zur Endoskopie oft wegen des Verdachtes auf eine infektiöse Erkrankung gestellt. Hierdurch erklärt sich wohl auch der hohe Nachweis von *Chlamydia trachomatis* (> 9%). Das Vorliegen einer rektoanalen Infektion hat potentiell den optischen Eindruck der Endoskopie beeinflusst. Hier wäre eine weitere Studie, die ausschließlich klinisch gesunde, asymptomatische HIV-Patienten untersucht, wünschenswert.

Das Verfahren ist abhängig vom optischen Eindruck und der Erfahrung. Beides ist untersucherabhängig. Dieser Einschränkung wurde versucht entgegenzuwirken, indem alle Untersucher von derselben Person trainiert und supervidiert wurden. Dennoch muss angenommen werden, dass die Untersuchungsqualität heterogen war, was einerseits die Studienergebnisse sicherlich beeinflusst hat, andererseits jedoch auch die Realität eines flächendeckenden Einsatzes dieser Methode widerspiegelt.

Unsere Methode weist zwar eine sehr hohe Sensitivität auf, die Spezifität ist jedoch wie bei der HRA gering. Hier sollten weitere Studienansätze eine Besserung erzielen. Denkbar wären alternative oder zusätzliche Färbeverfahren oder mikroskopisches Imaging im Rahmen der Endoskopie zur besseren Differenzierung der malignen von den benignen Läsionen.

Abschließend wäre eine Studie, die die anale Chromoendoskopie mit der hochauflösenden Anoskopie direkt vergleicht, wünschenswert.

Die Analkarzinomvorsorge bei HIV-Positiven ist ein vergleichsweise junges Themengebiet, das auf einer kleinen Datenbasis fußt. Dennoch sind die Aussichten spannend, und gegenwärtige Studien wie die TECAIN-Studie der Universitätsklinik Essen, eine Vergleichsstudie verschiedener Therapiemodalitäten der AIN, geben Hoffnung auf eine Versorgungsoptimierung dieses Patientenkollektivs.

5. Literaturverzeichnis

1. *From the Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults.* JAMA, 1993. **269**(6): p. 729-30.
2. *German-Austrian guidelines for antiretroviral therapy in HIV infection. June 1999. Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG). Osterreichische AIDS-Gesellschaft (OAG).* Eur J Med Res, 2000. **5**(3): p. 129-38.
3. *Epidemiologisches Bulletin 28/2016.* 2016 [cited 2017 10.01.2017]; Available from:
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/38_16.pdf;jsessionid=3601144EBEE32A4FE0174C56A53A43E5.1_cid381?__blob=publicationFile
4. *WHO | HIV/AIDS.* WHO, 2016.
5. *Altmeyers Enzyklopedie - Imiquimod.* 2017 25.10.2017]; Available from:
<http://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/artikel?id=9198>.
6. Abramowitz, L., et al., *Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors.* AIDS, 2007. **21**(11): p. 1457-65.
7. Ajani, J.A., et al., *Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial.* JAMA, 2008. **299**(16): p. 1914-21.
8. Amador-Molina, A., et al., *Role of innate immunity against human papillomavirus (HPV) infections and effect of adjuvants in promoting specific immune response.* Viruses, 2013. **5**(11): p. 2624-42.
9. Apgar, B.S., L. Zoschnick, and T.C. Wright, Jr., *The 2001 Bethesda System terminology.* Am Fam Physician, 2003. **68**(10): p. 1992-8.
10. Bean, S.M., et al., *Immunohistochemical expression of p16 and Ki-67 correlates with degree of anal intraepithelial neoplasia.* Am J Surg Pathol, 2007. **31**(4): p. 555-61.
11. Bernard, H.U., et al., *Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments.* Virology, 2010. **401**(1): p. 70-9.
12. Berry, J.M., et al., *Progression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions to invasive anal cancer among HIV-infected men who have sex with men.* Int J Cancer, 2014. **134**(5): p. 1147-55.
13. Bosch, F.X., et al., *Suppression in vivo of human papillomavirus type 18 E6-E7 gene expression in nontumorigenic HeLa X fibroblast hybrid cells.* J Virol, 1990. **64**(10): p. 4743-54.
14. Bulkmand, N.W., et al., *Prevalence of types 16 and 33 is increased in high-risk human papillomavirus positive women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse.* Int J Cancer, 2005. **117**(2): p. 177-81.
15. Campo, M.S., et al., *HPV-16 E5 down-regulates expression of surface HLA class I and reduces recognition by CD8 T cells.* Virology, 2010. **407**(1): p. 137-42.
16. Castle, P.E., et al., *Performance of carcinogenic human papillomavirus (HPV) testing and HPV16 or HPV18 genotyping for cervical cancer screening of women*

- aged 25 years and older: a subanalysis of the ATHENA study. *Lancet Oncol*, 2011. **12**(9): p. 880-90.
17. Centers for Disease, C., *Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men--New York City and California*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1981. **30**(25): p. 305-8.
 18. Chang, G.J., et al., *Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial lesions: a prospective study*. *Dis Colon Rectum*, 2002. **45**(4): p. 453-8.
 19. Chermann, J.C., et al., *Isolation of a new retrovirus in a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome*. *Antibiot Chemother (1971)*, 1983. **32**: p. 48-53.
 20. Chiao, E.Y., et al., *A population-based analysis of temporal trends in the incidence of squamous anal canal cancer in relation to the HIV epidemic*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005. **40**(4): p. 451-5.
 21. Clifford, G.M., et al., *Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis*. *Lancet*, 2005. **366**(9490): p. 991-8.
 22. Coffin, J., et al., *What to call the AIDS virus?* *Nature*, 1986. **321**(6065): p. 10.
 23. Cotter, M.B., et al., *Anal intraepithelial neoplasia: a single centre 19 year review*. *Colorectal Dis*, 2014. **16**(10): p. 777-82.
 24. Cozzi-Lepri, A., et al., *The rate of accumulation of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) resistance in patients kept on a virologically failing regimen containing an NNRTI**. *HIV Med*, 2012. **13**(1): p. 62-72.
 25. Crothers, B.A., *The Bethesda System 2001: update on terminology and application*. *Clin Obstet Gynecol*, 2005. **48**(1): p. 98-107.
 26. D'Souza, G., et al., *Anal Cancer Screening in Men Who Have Sex With Men in the Multicenter AIDS Cohort Study*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2016. **71**(5): p. 570-6.
 27. Daling, J.R., et al., *Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer*. *N Engl J Med*, 1987. **317**(16): p. 973-7.
 28. Dalla Pria, A., et al., *High-resolution anoscopy screening of HIV-positive MSM: longitudinal results from a pilot study*. *AIDS*, 2014. **28**(6): p. 861-7.
 29. Davis-Yadley, A.H., et al., *Advances in the Endoscopic Diagnosis of Barrett Esophagus*. *Cancer Control*, 2016. **23**(1): p. 67-77.
 30. de Jong, J.S., et al., *Limited value of staging squamous cell carcinoma of the anal margin and canal using the sentinel lymph node procedure: a prospective study with long-term follow-up*. *Ann Surg Oncol*, 2010. **17**(10): p. 2656-62.
 31. De Vuyst, H., et al., *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**(7): p. 1626-36.
 32. Deng, H., et al., *Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1*. *Nature*, 1996. **381**(6584): p. 661-6.
 33. Deshmukh, A.A., et al., *Long-Term Outcomes of Adding HPV Vaccine to the Anal Intraepithelial Neoplasia Treatment Regimen in HIV-Positive Men Who Have Sex With Men*. *Clin Infect Dis*, 2015. **61**(10): p. 1527-35.
 34. Diaz-Arrastia, C., et al., *Clinical and molecular responses in high-grade intraepithelial neoplasia treated with topical imiquimod 5%*. *Clin Cancer Res*, 2001. **7**(10): p. 3031-3.
 35. Dindo, D. and M. Weber, *Humanes Papillomavirus und anale Dysplasien: Diagnose, Screening und Therapie*. *Schweiz Med Forum*, 2012. **12**(13): p. 282-285.

<https://doi.org/10.4414/smf.2012.01010>. Publiziert unter der CC BY-NC-ND 4.0-Lizenz <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG.

36. Dorrucchi, M., et al., *Incidence of invasive cervical cancer in a cohort of HIV-seropositive women before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2001. **26**(4): p. 377-80.
37. du Bois, R.M., et al., *Primary Pneumocystis carinii and cytomegalovirus infections*. Lancet, 1981. **2**(8259): p. 1339.
38. Durst, M., et al., *A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1983. **80**(12): p. 3812-5.
39. Einstein, M.H., et al., *Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns*. Lancet Infect Dis, 2009. **9**(6): p. 347-56.
40. Eron, J.J., et al., *Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials*. Lancet Infect Dis, 2013. **13**(7): p. 587-96.
41. Esser, S., 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**(12): p. 1302-19.
42. Fagan, S.P., et al., *Length of human immunodeficiency virus disease and not immune status is a risk factor for development of anal carcinoma*. Am J Surg, 2005. **190**(5): p. 732-5.
43. Fei, M.W., et al., *Predicting mortality from HIV-associated Pneumocystis pneumonia at illness presentation: an observational cohort study*. Thorax, 2009. **64**(12): p. 1070-6.
44. Fenger, C. and V.T. Nielsen, *Dysplastic changes in the anal canal epithelium in minor surgical specimens*. Acta Pathol Microbiol Scand A, 1981. **89**(6): p. 463-5.
45. Fiedler, M., et al., *High level HPV-16 E7 oncoprotein expression correlates with reduced pRb-levels in cervical biopsies*. FASEB J, 2004. **18**(10): p. 1120-2.
46. Flam, M., et al., *Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study*. J Clin Oncol, 1996. **14**(9): p. 2527-39.
47. Fontaine, J., et al., *High levels of HPV-16 DNA are associated with high-grade cervical lesions in women at risk or infected with HIV*. AIDS, 2005. **19**(8): p. 785-94.
48. Frisch, M., *On the etiology of anal squamous carcinoma*. Dan Med Bull, 2002. **49**(3): p. 194-209.
49. Frisch, M., et al., *Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer*. N Engl J Med, 1997. **337**(19): p. 1350-8.
50. Frisch, M., et al., *Tobacco smoking as a risk factor in anal carcinoma: an antiestrogenic mechanism?* J Natl Cancer Inst, 1999. **91**(8): p. 708-15.
51. Fuchs, W., et al., *The male Screening Study: prevalence of HPV-related genital and anal lesions in an urban cohort of HIV-positive men in Germany*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. **30**(6): p. 995-1001.
52. Gal, A.A., S.H. Saul, and M.H. Stoler, *In situ hybridization analysis of human papillomavirus in anal squamous cell carcinoma*. Mod Pathol, 1989. **2**(5): p. 439-43.

53. Gao, F., et al., *Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes troglodytes*. Nature, 1999. **397**(6718): p. 436-41.
54. Garcia, F.U., et al., *Increased sensitivity of anal cytology in evaluation of internal compared with external lesions*. Acta Cytol, 2007. **51**(6): p. 893-9.
55. Gervaz, P., B. Hirschel, and P. Morel, *Molecular biology of squamous cell carcinoma of the anus*. Br J Surg, 2006. **93**(5): p. 531-8.
56. Gimenez, F., et al., *The value of high-resolution anoscopy in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in HIV-positive patients*. Arq Gastroenterol, 2011. **48**(2): p. 136-45.
57. Gissmann, L., et al., *Presence of human papillomavirus in genital tumors*. J Invest Dermatol, 1984. **83**(1 Suppl): p. 26s-28s.
58. Giuliano, A.R., et al., *Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions*. Vaccine, 2008. **26 Suppl 10**: p. K17-28.
59. Goldstone, S., et al., *Prevalence of and risk factors for human papillomavirus (HPV) infection among HIV-seronegative men who have sex with men*. J Infect Dis, 2011. **203**(1): p. 66-74.
60. Gonzalez-Ruiz, C., et al., *Anorectal pathology in HIV/AIDS-infected patients has not been impacted by highly active antiretroviral therapy*. Dis Colon Rectum, 2004. **47**(9): p. 1483-6.
61. Gosens, K.C., O. Richel, and J.M. Prins, *Human papillomavirus as a cause of anal cancer and the role of screening*. Curr Opin Infect Dis, 2017. **30**(1): p. 87-92.
62. Gottlieb, M.S., et al., *Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency*. N Engl J Med, 1981. **305**(24): p. 1425-31.
63. Grew, D., et al., *HIV Infection Is Associated With Poor Outcomes for Patients With Anal Cancer in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era*. Dis Colon Rectum, 2015. **58**(12): p. 1130-6.
64. Gunderson, L.L., et al., *Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin*. J Clin Oncol, 2012. **30**(35): p. 4344-51.
65. Harris, T.G., et al., *Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results*. JAMA, 2005. **293**(12): p. 1471-6.
66. Hensel, M., et al., *HIV and cancer in Germany*. Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(8): p. 117-22.
67. Hernandez, A.L., et al., *Prevalence of Anal HPV Infection Among HIV-Positive Men Who Have Sex With Men in India*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2016. **71**(4): p. 437-43.
68. Hessol, N.A., et al., *Anal intraepithelial neoplasia in a multisite study of HIV-infected and high-risk HIV-uninfected women*. AIDS, 2009. **23**(1): p. 59-70.
69. Hidalgo Tenorio, C., et al., *[CD4 lymphocytes as a protective factor against infection by oncogenic genotypes of human papillomavirus in the anal mucosa of men who have sex with human immunodeficiency virus positive men]*. Med Clin (Barc), 2013. **140**(5): p. 193-9.
70. Ho, G.Y., et al., *Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women*. N Engl J Med, 1998. **338**(7): p. 423-8.

71. Hoffmann, C. and J.K. Rockstroh. <http://www.hivbuch.de/>. 2014-15; Available from: <http://www.hivbuch.de/>.
72. Holly, E.A., et al., *Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids, and smoking*. J Natl Cancer Inst, 1989. **81**(22): p. 1726-31.
73. Humans, I.W.G.o.t.E.o.C.R.t., *Human papillomaviruses*. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 2007. **90**: p. 1.
74. Iftner, T., et al., *Prevalence of low-risk and high-risk types of human papillomavirus and other risk factors for HPV infection in Germany within different age groups in women up to 30 years of age: an epidemiological observational study*. J Med Virol, 2010. **82**(11): p. 1928-39.
75. James, R.D., et al., *Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial*. Lancet Oncol, 2013. **14**(6): p. 516-24.
76. Kahn, J.A., et al., *Prevalence and risk factors for HPV in HIV-positive young women receiving their first HPV vaccination*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2012. **61**(3): p. 390-9.
77. Karas, Z. and E. Poreba, *HPV sequences in blood of patients with condyloma acuminata*. J Invest Dermatol, 1998. **110**(5): p. 843-4.
78. Katlama, C., et al., *Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials*. Antivir Ther, 2010. **15**(7): p. 1045-52.
79. Khan, M.J., et al., *The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice*. J Natl Cancer Inst, 2005. **97**(14): p. 1072-9.
80. Klas, J.V., et al., *Malignant tumors of the anal canal: the spectrum of disease, treatment, and outcomes*. Cancer, 1999. **85**(8): p. 1686-93.
81. Klatzmann, D. and J.C. Gluckman, *HIV infection: facts and hypotheses*. Immunol Today, 1986. **7**(10): p. 291-6.
82. Klug, S.J., et al., *A randomized trial comparing conventional cytology to liquid-based cytology and computer assistance*. Int J Cancer, 2013. **132**(12): p. 2849-57.
83. Koch, J., W. Kirschner, and A. Schäfer, *Bestimmung der Prävalenz genitaler HPV- und Chlamydia-trachomatis-Infektionen in einem repräsentativen Querschnitt der weiblichen Normalbevölkerung in Berlin*. Infektionsepidemiologische Forschung, 1997. **2**: p. 1-7.
84. Kreuter, A., et al., *Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection*. J Am Acad Dermatol, 2005. **52**(4): p. 603-8.
85. Kreuter, A., N.H. Brockmeyer, and U. Wieland, *[Anal intraepithelial neoplasia and anal carcinoma: an increasing problem in HIV patients]*. Hautarzt, 2010. **61**(1): p. 21-6.
86. Kreuter, A., et al., *Imiquimod leads to a decrease of human papillomavirus DNA and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men*. J Invest Dermatol, 2008. **128**(8): p. 2078-83.
87. Kreuter, A., et al., *Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany*. Br J Dermatol, 2010. **162**(6): p. 1269-77.

88. Kreuter, A., et al., [*Screening and therapy of anal intraepithelial neoplasia (AIN) and anal carcinoma in patients with HIV-infection*]. Dtsch Med Wochenschr, 2003. **128**(38): p. 1957-62.
89. Li, X., et al., *Anal HPV/HIV co-infection among Men Who Have Sex with Men: a cross-sectional survey from three cities in China*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 21368.
90. Mallal, S., et al., *HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir*. N Engl J Med, 2008. **358**(6): p. 568-79.
91. Marchetti, G., et al., *HPV Infection in a Cohort of HIV-Positive Men and Women: Prevalence of Oncogenic Genotypes and Predictors of Mucosal Damage at Genital and Oral Sites*. J Sex Transm Dis, 2013. **2013**: p. 915169.
92. Martinez-Zapien, D., et al., *Structure of the E6/E6AP/p53 complex required for HPV-mediated degradation of p53*. Nature, 2016. **529**(7587): p. 541-5.
93. Meulendijks, D., et al., *HPV-negative squamous cell carcinoma of the anal canal is unresponsive to standard treatment and frequently carries disruptive mutations in TP53*. Br J Cancer, 2015. **112**(8): p. 1358-66.
94. Miura, S., et al., *CD1d, a sentinel molecule bridging innate and adaptive immunity, is downregulated by the human papillomavirus (HPV) E5 protein: a possible mechanism for immune evasion by HPV*. J Virol, 2010. **84**(22): p. 11614-23.
95. Mosthaf, F.A., et al., [*High incidence of non-AIDS-defined cancers among HIV-infected patients in Germany. A 3-year nationwide review*]. Dtsch Med Wochenschr, 2006. **131**(34-35): p. 1849-52.
96. Müller, J.M., *Topographie des Analkanals*, in *Chirurgenmanual.charite.de*. 2001.
97. Munoz, N., et al., *Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer*. N Engl J Med, 2003. **348**(6): p. 518-27.
98. Nahas, C.S., et al., *Screening anal dysplasia in HIV-infected patients: is there an agreement between anal pap smear and high-resolution anoscopy-guided biopsy?* Dis Colon Rectum, 2009. **52**(11): p. 1854-60.
99. Nakagawa, F., M. May, and A. Phillips, *Life expectancy living with HIV: recent estimates and future implications*. Curr Opin Infect Dis, 2013. **26**(1): p. 17-25.
100. Nathan, M., et al., *Performance of anal cytology in a clinical setting when measured against histology and high-resolution anoscopy findings*. AIDS, 2010. **24**(3): p. 373-9.
101. Nigro, N.D., V.K. Vaitkevicius, and B. Considine, Jr., *Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report*. Dis Colon Rectum, 1974. **17**(3): p. 354-6.
102. Northover, J., et al., *Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I)*. Br J Cancer, 2010. **102**(7): p. 1123-8.
103. Nyitray, A., et al., *Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in heterosexual men*. J Infect Dis, 2008. **197**(12): p. 1676-84.
104. Oriel, J.D. and I.W. Whimster, *Carcinoma in situ associated with virus-containing anal warts*. Br J Dermatol, 1971. **84**(1): p. 71-3.
105. Palefsky, J.M., et al., *HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia*. N Engl J Med, 2011. **365**(17): p. 1576-85.
106. Palefsky, J.M., et al., *Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men*. J Infect Dis, 1998. **177**(2): p. 361-7.
107. Palmer, J.G., et al., *Anal cancer and human papillomaviruses*. Dis Colon Rectum, 1989. **32**(12): p. 1016-22.

108. Park, I.U. and J.M. Palefsky, *Evaluation and Management of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Negative and HIV-Positive Men Who Have Sex with Men*. *Curr Infect Dis Rep*, 2010. **12**(2): p. 126-33.
109. Pehoushek, J. and K.J. Smith, *Imiquimod and 5% fluorouracil therapy for anal and perianal squamous cell carcinoma in situ in an HIV-1-positive man*. *Arch Dermatol*, 2001. **137**(1): p. 14-6.
110. Peiffert, D., et al., *Induction chemotherapy and dose intensification of the radiation boost in locally advanced anal canal carcinoma: final analysis of the randomized UNICANCER ACCORD 03 trial*. *J Clin Oncol*, 2012. **30**(16): p. 1941-8.
111. Pelletier, F., et al., *[Effects of imiquimod on latent human papillomavirus anal infection in HIV-infected patients]*. *Ann Dermatol Venereol*, 2004. **131**(11): p. 947-51.
112. Perez-Saleme, L.M. and G. Hernandez-Tepichin, *[Epidemiology of HIV infection: twenty-years of experience]*. *Rev Invest Clin*, 2004. **56**(2): p. 134-42.
113. Piketty, C., et al., *High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse*. *Ann Intern Med*, 2003. **138**(6): p. 453-9.
114. Pineda, C.E., et al., *High resolution anoscopy in the planned staged treatment of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative patients*. *J Gastrointest Surg*, 2007. **11**(11): p. 1410-5; discussion 1415-6.
115. Pintor, M.P., J.M. Northover, and R.J. Nicholls, *Squamous cell carcinoma of the anus at one hospital from 1948 to 1984*. *Br J Surg*, 1989. **76**(8): p. 806-10.
116. Pirog, E.C., K.D. Quint, and R.K. Yantiss, *P16/CDKN2A and Ki-67 enhance the detection of anal intraepithelial neoplasia and condyloma and correlate with human papillomavirus detection by polymerase chain reaction*. *Am J Surg Pathol*, 2010. **34**(10): p. 1449-55.
117. Pohl, J., et al., *Incidence of macroscopically occult neoplasias in Barrett's esophagus: are random biopsies dispensable in the era of advanced endoscopic imaging?* *Am J Gastroenterol*, 2010. **105**(11): p. 2350-6.
118. Poizot-Martin, I., et al., *High level of HPV 16 and 18 DNA load in anal swabs from male and female HIV-1 infected patients*. *J Clin Virol*, 2009. **44**(4): p. 314-7.
119. Radhi, S., et al., *Outcome of HIV-associated Pneumocystis pneumonia in hospitalized patients from 2000 through 2003*. *BMC Infect Dis*, 2008. **8**: p. 118.
120. Raptis, D., et al., *The differential diagnosis and interdisciplinary treatment of anal carcinoma*. *Dtsch Arztebl Int*, 2015. **112**(14): p. 243-9.
121. Ribeiro, A.A., et al., *HPV infection and cervical neoplasia: associated risk factors*. *Infect Agent Cancer*, 2015. **10**: p. 16.
122. Richel, O., et al., *Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial*. *Lancet Oncol*, 2013. **14**(4): p. 346-53.
123. Rockstroh, J.K., et al., *A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013. **62**(5): p. 483-6.

124. Rodriguez, A.C., et al., *The natural history of human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia among young women in the Guanacaste cohort shortly after initiation of sexual life*. Sex Transm Dis, 2007. **34**(7): p. 494-502.
125. Ryan, D.P., C.C. Compton, and R.J. Mayer, *Carcinoma of the anal canal*. N Engl J Med, 2000. **342**(11): p. 792-800.
126. Scheffner, M., et al., *The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53*. Cell, 1990. **63**(6): p. 1129-36.
127. Schiffman, M., et al., *Human papillomavirus and cervical cancer*. Lancet, 2007. **370**(9590): p. 890-907.
128. Schmidt, D., et al., *Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany*. PLoS One, 2014. **9**(8): p. e104474.
129. Schofield, A.M., et al., *A prospective study of anal cancer screening in HIV-positive and negative MSM*. AIDS, 2016. **30**(9): p. 1375-83.
130. Scholefield, J.H., et al., *Anal and cervical intraepithelial neoplasia: possible parallel*. Lancet, 1989. **2**(8666): p. 765-9.
131. Sharma, M. and S.L. Walmsley, *Raltegravir as antiretroviral therapy in HIV/AIDS*. Expert Opin Pharmacother, 2014. **15**(3): p. 395-405.
132. Siebers, A.G., et al., *Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial*. JAMA, 2009. **302**(16): p. 1757-64.
133. Silvera, R., M.M. Gaisa, and S.E. Goldstone, *Random biopsy during high-resolution anoscopy increases diagnosis of anal high-grade squamous intraepithelial lesions*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2014. **65**(1): p. 65-71.
134. Solomon, D., et al., *The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology*. JAMA, 2002. **287**(16): p. 2114-9.
135. Soriano, V., et al., *Update on HIV/HCV coinfection*. Curr HIV/AIDS Rep, 2013. **10**(3): p. 226-34.
136. Stier, E.A., et al., *Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review*. Am J Obstet Gynecol, 2015. **213**(3): p. 278-309.
137. Stoler, M.H., et al., *The expanded use of HPV testing in gynecologic practice per ASCCP-guided management requires the use of well-validated assays*. Am J Clin Pathol, 2007. **127**(3): p. 335-7.
138. Surawicz, C.M., et al., *Anal dysplasia in homosexual men: role of anoscopy and biopsy*. Gastroenterology, 1993. **105**(3): p. 658-66.
139. Tabernilla, A. and E. Poveda, *The START Trial: Definitive Evidence to Treat All HIV-Positive Persons Regardless of CD4 Counts*. AIDS Rev, 2015. **17**(3): p. 187.
140. Thoden, J., et al., *Therapy and prophylaxis of opportunistic infections in HIV-infected patients: a guideline by the German and Austrian AIDS societies (DAIG/OAG) (AWMF 055/066)*. Infection, 2013. **41** Suppl 2: p. S91-115.
141. Toft, L., et al., *Comparison of the immunogenicity of Cervarix(R) and Gardasil(R) human papillomavirus vaccines for oncogenic non-vaccine serotypes HPV-31, HPV-33, and HPV-45 in HIV-infected adults*. Hum Vaccin Immunother, 2014. **10**(5): p. 1147-54.
142. Tomaszewski, J.M., et al., *Twenty-five-year experience with radical chemoradiation for anal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012. **83**(2): p. 552-8.

143. van der Graaf, M. and R.J. Diepersloot, *Transmission of human immunodeficiency virus (HIV/HTLV-III/LAV): a review*. Infection, 1986. **14**(5): p. 203-11.
144. van Zyl, G.U., et al., *Antiretroviral resistance patterns and factors associated with resistance in adult patients failing NNRTI-based regimens in the Western Cape, South Africa*. J Med Virol, 2011. **83**(10): p. 1764-9.
145. Vardas, E., et al., *External genital human papillomavirus prevalence and associated factors among heterosexual men on 5 continents*. J Infect Dis, 2011. **203**(1): p. 58-65.
146. Varnai, A.D., et al., *HPV in anal squamous cell carcinoma and anal intraepithelial neoplasia (AIN). Impact of HPV analysis of anal lesions on diagnosis and prognosis*. Int J Colorectal Dis, 2006. **21**(2): p. 135-42.
147. Vernon, S.D., et al., *The HIV-1 tat protein enhances E2-dependent human papillomavirus 16 transcription*. Virus Res, 1993. **27**(2): p. 133-45.
148. von Knebel Doeberitz, M., et al., *Influence of chromosomal integration on glucocorticoid-regulated transcription of growth-stimulating papillomavirus genes E6 and E7 in cervical carcinoma cells*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1991. **88**(4): p. 1411-5.
149. Walzer, P.D., et al., *Early predictors of mortality from Pneumocystis jirovecii pneumonia in HIV-infected patients: 1985-2006*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(4): p. 625-33.
150. Weis, S.E., et al., *Prevalence of anal intraepithelial neoplasia defined by anal cytology screening and high-resolution anoscopy in a primary care population of HIV-infected men and women*. Dis Colon Rectum, 2011. **54**(4): p. 433-41.
151. Weissenborn, S.J., et al., *Oncogenic human papillomavirus DNA loads in human immunodeficiency virus-positive women with high-grade cervical lesions are strongly elevated*. J Clin Microbiol, 2003. **41**(6): p. 2763-7.
152. Wells, M., et al., *Squamous carcinoma arising in a giant peri-anal condyloma associated with human papillomavirus types 6 and 11*. Histopathology, 1988. **12**(3): p. 319-23.
153. Weyandt, G.H., et al., *[Controlled layered removal of anogenital warts by argon-plasma coagulation]*. J Dtsch Dermatol Ges, 2005. **3**(4): p. 271-5.
154. Wieland, U., et al., *Imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men*. Arch Dermatol, 2006. **142**(11): p. 1438-44.
155. Wikstrom, A., et al., *Prospective study on the development of antibodies against human papillomavirus type 6 among patients with condyloma acuminata or new asymptomatic infection*. J Med Virol, 1995. **46**(4): p. 368-74.
156. Wong, A.K., et al., *Human papillomavirus genotypes in anal intraepithelial neoplasia and anal carcinoma as detected in tissue biopsies*. Mod Pathol, 2010. **23**(1): p. 144-50.
157. Yang, X. and L. Lu, *Expression of HPV-16 E6 protein and p53 inactivation increases the uterine cervical cancer invasion*. Drug Res (Stuttg), 2015. **65**(2): p. 70-3.

6. Anhang: Patientenaufklärung und Einwilligung

Aufklärung/Einwilligung zur Teilnahme an einer Studie zur hochauflösenden Endoskopie in der Diagnostik analer Dysplasien

Aufkleber

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ihnen ist angeboten worden, an einer Studie zur Diagnostik von Gewebeveränderungen im Analkanal teilzunehmen. Dies geschieht vor dem Hintergrund, dass einerseits Vorläufer von bösartigen Erkrankungen im Analkanal relativ häufig bei HIV-Infizierten auftreten und andererseits noch keine Standards für die Diagnosestellung existieren. Ziel der Studie ist eine Verbesserung der Erkennung dieser Erkrankungen.

Bei Ihnen ist eine endoskopische Untersuchung des letzten Teils des Darmes sowie des Darmausganges mit modernen Methoden geplant. Hierbei wird in einer normalen flexiblen Endoskopie mit einer auf das Endoskop aufgetragenen Kappe vorgegangen. Die Untersuchung wird nach Darmentleerung mittels eines kleinen Einlaufes durchgeführt. Sie erhalten eine Spritze in die Vene, die Sie während der Untersuchung schlafen lässt. Hierbei handelt es sich nicht um eine Narkose.

Während der Untersuchung wird ein Farbstoff auf die Haut bzw. Schleimhaut aufgebracht, um die genannten Veränderungen besser zu erkennen. Da dieser Jod enthält, sollte die Untersuchung nicht durchgeführt werden, wenn eine Jodallergie bei Ihnen bekannt ist. Die Färbung kann örtliche Reizzustände hervorrufen, die in der Regel rasch von selbst verschwinden. Es werden kleine Gewebeproben, sogenannte Biopsien, aus der Oberfläche der Darmschleimhaut entnommen. Diese werden auf Veränderungen, die das Risiko einer bösartigen Erkrankung andeuten, untersucht. Die Entnahme kann dazu führen, dass eine Blutung im Gefolge auftritt, die jedoch in der Regel spontan zum Stillstand kommt. Falls sogenannte „Dysplasien“, also Vorläufer von bösartigen Erkrankungen, gefunden werden, wird Ihnen unabhängig von dieser Studie eine Therapie angeboten werden, um der Entwicklung einer Krebserkrankung vorzubeugen. Hier kann z.B. eine Behandlung mit örtlich wirksamen Medikamenten erforderlich werden. Ihr Arzt wird Ihnen bei Bedarf auch Kontroll-Untersuchungstermine vorschlagen, um den weiteren Verlauf der Erkrankung zu beobachten und gegebenenfalls erneut zu behandeln.

Die Anwendung der Endoskopie erfolgt unter Anwendung etablierter Methoden der Gastroenterologie, hierbei soll auf die Beachtung von minimalen Veränderungen im Bereich des Darmausganges besonderer Wert gelegt werden. In vielen Zentren erfolgt die Diagnostik mit anderen bildgebenden Methoden. Die in der Studie eingesetzte Technik ist weniger eingreifend als viele gängige Verfahren, da die Untersuchung mit einem Gerät durchgeführt wird, das flexibel und schmal ist. Auch eine Dehnung des Darmausganges

mit einem Spekulum wird nicht erfolgen. Weiterhin ist eine Narkose nicht erforderlich, da Sie eine Spritze erhalten, die sie schlafen lässt. Insgesamt ist von einem sehr geringen Risiko für Nebenwirkungen oder Komplikationen auszugehen, die sich nicht von denen der üblichen Enddarmspiegelung unterscheiden. Das Untersuchungsverfahren wird im Gespräch mit ihrem Arzt und auf dem zusätzlich ausgehändigten Informationsbogen erläutert. Die Studie dient der Datensammlung, um Erkenntnisse über den Nutzen der Endoskopie zu gewinnen. Sie wurde von der zuständigen Ethikkommission positiv bewertet.

Sie werden durch ein Gespräch mit Ihrem Arzt und mit Hilfe der üblichen Texte für die Endoskopie aufgeklärt. Zögern Sie bitte nicht, Fragen zu stellen und Unklarheiten mit Ihrem Arzt zu klären. Die Risiken der Endoskopie gehen nicht über die üblichen, wie im Aufklärungsbogen und im Gespräch genannt, hinaus.

Ihre Daten werden gespeichert und pseudonymisiert weiterverarbeitet. Es gilt selbstverständlich die ärztliche Schweigepflicht. Aus den Aufzeichnungen wird kein Rückschluss auf Ihre Person möglich sein. Auch eine wissenschaftliche Veröffentlichung erfolgt ohne Nennung Ihres Namens. Sie können jederzeit die Zustimmung zur Studienteilnahme zurückziehen, ohne dass Ihnen daraus Nachteile entstehen.

Einwilligung: Ich erkläre, dass ich über die Studienteilnahme ausreichend aufgeklärt worden bin und Gelegenheit zur Klärung von Fragen bestand. Ich erkläre hiermit meine Zustimmung zur Studienteilnahme, zur Entnahme von Gewebeproben und zur Speicherung meiner pseudonymisierten Daten. Ich weiß, dass ich jederzeit meine Einwilligung zurückziehen kann, ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

Ort, Datum: Proband:

Datum: Arzt: (Name:)

Danksagung

Mein oberster Dank gilt Professor Dr. med. Mark Oette, der die Untersuchungstechnik, die Gegenstand der vorliegenden Studie ist, entwickelt hat, die Studie initiiert und betreut hat und mir die Möglichkeit gegeben hat, die Technik zu erlernen. Sie ist ein fester Bestandteil meiner ärztlichen Tätigkeit geworden und wird auch künftig von mir weitergeführt werden.

Aber nicht nur diese Studie verpflichtet mich zum Dank. Professor Oette hat mir in den 10 Jahren unserer Zusammenarbeit die Gastroenterologie und Infektiologie in all ihren Facetten beigebracht. Mir persönlich am wichtigsten war jedoch seine Vermittlung des kritischen Hinterfragens sowohl im ärztlichen Alltag als auch in wissenschaftlichen Fragestellungen. In dieser Eigenschaft hat Professor Oette mich im ärztlichen Denken und Handeln stark geprägt, und ich danke ihm hierfür zutiefst.

Ich danke Claudia Müller für die unverzichtbare Hilfe bei der Vervollständigung der Daten. Ferner danke ich meinem Freund und Kollegen Dr. med. Johannes Haes für das Korrekturlesen und die angenehme Zusammenarbeit. Ebenso danke ich Anne Heigl für das Korrekturlesen der englischen Zusammenfassung.

Ich bin den Patienten dankbar, die in die Teilnahme der Studie eingewilligt haben und von denen ein großer Teil noch immer regelmäßig zu den Untersuchungen und Behandlungen kommt.

Meinen geliebten Eltern, Adolf und Waltraud Schünemann, und meinen Brüdern, Thomas und Holger, danke ich von Herzen für ihre Unterstützung in allem, was ich tue.

Abschließend gilt mein herzlichster Dank Michael Schulz, ohne dessen Unterstützung ich es nicht geschafft hätte, diese Arbeit zu Ende zu bringen.