



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Tilo Biedermann)

# **Zytologisches Screening auf anale intraepitheliale Neoplasien bei HIV-Patienten - Ergebnisse der IZAR-Kohorte**

Daniel Turek

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender:

Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfer der Dissertation:

1. Prof. Dr. Claudia Traidl-Hoffmann
2. Priv-Doz. Dr. Gregor Weirich

Die Dissertation wurde am 08.05.2018 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 11.12.2018 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen</b>	<b>III</b>
<b>1. Einführung</b>	<b>1</b>
1.1 Epidemiologie des Analkarzinoms	1
1.2 Lokalisation und Histologie des Analkarzinoms	2
1.3 Symptomatik und Diagnose des Analkarzinoms	4
1.4 Therapie und Prognose des Analkarzinoms	7
1.5 Die anale intraepitheliale Neoplasie als Präkanzerose des Analkarzinoms	8
1.5.1 Risikofaktoren für die Entstehung einer AIN bei HIV-Patienten	10
1.6 Zytologisches Screening auf AIN	14
1.6.1 Konventionelle Zytologie vs. Dünnschichtzytologie	14
1.6.2 Zytologische Klassifikationssysteme für die AIN	15
1.7 Zielsetzung der Arbeit	20
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>21</b>
2.1 Einschlusskriterien und Ablauf der Vorsorgeuntersuchung	21
2.2 Studienablauf nach dem Abstrichergebnis	24
2.3 Einteilung der Patienten nach CDC-Klassifikation	24
2.4 Datenverwaltung und statistische Auswertung	27
2.5 Datenschutz und Ethikvotum	28
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>29</b>
3.1 Geschlecht	29
3.2 Alter	30
3.3 Übertragungsweg der HIV-Infektion	32
3.4 HIV-Stadium nach CDC	33
3.5 Nikotinabusus	34
3.6 Vitamin-D-Spiegel	35
3.7 ART und Viruslastsuppression	37
3.8 Therapieregime	39
3.9 CD4-Helferzellzahl	40
3.10 CD4/CD8-Ratio	43
3.11 Lues	44
3.12 Hepatitis B und C	45
3.13 Condylomata acuminata	47
3.14 Chlamydien	49

3.15 Tuberkulose .....	50
3.16 Coloskopie .....	51
3.17 Verlaufsbeobachtung bei mehreren durchgeführten Abstrichen.....	52
3.18 Anoskopie-und Biopsiefunde.....	54
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>56</b>
<b>5. Zusammenfassung und Empfehlungen.....</b>	<b>68</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>7. Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>80</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>82</b>
<b>9. Anhang.....</b>	<b>83</b>

## Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

AIDS	Aquired Immune Deficiency Syndrome
AIN	Anale intraepitheliale Neoplasie
ART	Antiretrovirale Therapie
CD	Cluster of Differentiation
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CIN	Zervikale intraepitheliale Neoplasie
DNA	Desoxyribonukleinsäure
HE	Hämatoxylin-Eosin (histologische Färbung)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papillomvirus
HSIL	High-grade squamous intraepithelial lesion
IZAR	Interdisziplinäres HIV-Zentrum am Klinikum rechts der Isar
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesion
MSM	Men who have Sex with Men
NNRTI	Nichtnukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor
PAP	Papanicolaou (zytologische Färbung)
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
RNA	Ribonukleinsäure
STD	Sexually Transmitted Diseases
STIKO	Ständige Impfkommission
TNM	Tumor-Node-Metastasis
UICC	Union internationale contre le cancer
VL	Viruslast
WHO	World Health Organization



# 1. Einführung

Das Spektrum der Erkrankungen bei HIV-Infizierten hat sich während der vergangenen Jahre parallel zu den Fortschritten der antiretroviralen Therapie deutlich verändert. Während noch vor zwanzig Jahren der Schwerpunkt der Erkrankungen eindeutig im Bereich der opportunistischen Infektionen und AIDS-definierenden Tumorerkrankungen lag, konnte mit den immer besseren Behandlungsoptionen und der damit verbundenen Verlängerung der allgemeinen Lebenserwartung bei HIV-Infizierten eine Verschiebung des Krankheitsspektrums zugunsten nicht-AIDS-definierender Krankheiten und Tumoren beobachtet werden (Preis 2011). Die nicht-AIDS-definierenden Tumore weisen unter HIV-Patienten eine im Vergleich zur HIV-negativen Bevölkerung erhöhte Prävalenz auf und sind für einen großen Teil der HIV-assoziierten Morbidität und Mortalität verantwortlich. Angesicht der gestiegenen Lebenserwartung von HIV-Patienten ist zu erwarten, dass die Inzidenz dieser Tumore weiter steigen wird (Rubinstein et al. 2014). Zu diesen Tumoren zählt unter anderen auch das Analkarzinom.

## 1.1 Epidemiologie des Analkarzinoms

Das Analkarzinom ist ein insgesamt seltener Tumor. Es macht nur einen Anteil von 2-4 % aller gastrointestinalen Tumoren aus (Raptis et al. 2015). Die Inzidenz des Analkarzinoms hat jedoch in den letzten 40 Jahren deutlich zugenommen. Sie liegt heute für Frauen bei 0,5 – 1/100.000 und für Männer bei 0,3– 0,8/100.000 pro Jahr. Der Erkrankungsgipfel liegt im sechsten Lebensjahrzehnt mit sinkender Tendenz in den letzten Jahren (Frisch 2002). Patienten mit einer insuffizienten zellulären Immunabwehr, wie sie bei einer HIV-Infektion auftritt, erkranken gehäuft und deutlich früher: Die Inzidenz des Analkarzinoms ist bei dieser Patientengruppe um den Faktor 40 bis 80 erhöht, das mittlere Erkrankungsalter um 10 Jahre vermindert (Kim et al. 2001). Unter HIV-Patienten erkranken im Vergleich mit HIV-Negativen mehr Männer als Frauen an einem Analkarzinom (HIV-positiv 92% Männer vs. HIV-negativ 42% Männer). Dies erklärt u.a. die hohe Spannweite der erhöhten Inzidenz (Faktor 40 vs. 80), da sich die höchste Inzidenz in Studien mit ausschließlich männlichen Studienteilnehmern findet. Je höher der Frauenanteil in der Studienpopulation, desto niedriger die Inzidenz (Rubinstein et al 2014).

## 1.2 Lokalisation und Histologie des Analkarzinoms

Das Analkarzinom als Sammelbegriff kann sowohl nach histologischen Aspekten gemäß WHO als auch nach der Lokalisation des Tumors weiter unterteilt werden. Nach Lokalisation werden das Analrandkarzinom sowie das Analkanalkarzinom unterschieden. Erstere machen unter den Analkarzinomen einen Anteil von ca. 30 Prozent aus und werden den Hauttumoren zugeordnet, was sich unter anderem in der primär operativen Therapie niederschlägt (Fuchshuber et al. 1997). Sie treten, der anatomischen Definition des Analrandes entsprechend, distal der Linea anocutanea im Umkreis von etwa 5 cm um den Anus auf (Schiedeck 2006). Mit absteigender Häufigkeit kommen hier Plattenepithelkarzinome (siehe Abbildung 1), Basaliome und - fast ausschließlich bei immungeschwächten Patienten wie z.B. bei HIV-Infektion - Kaposi-Sarkome vor. Sowohl durch ihre bessere Prognose (bedingt durch einen meist hohen Differenzierungsgrad und eine geringe Metastasierungstendenz) als auch die häufig nur lokal notwendige Therapie unterscheiden sich Karzinome des Analrandes deutlich von den häufigeren Karzinomen des Analkanals (Mendenhall et al. 1996).

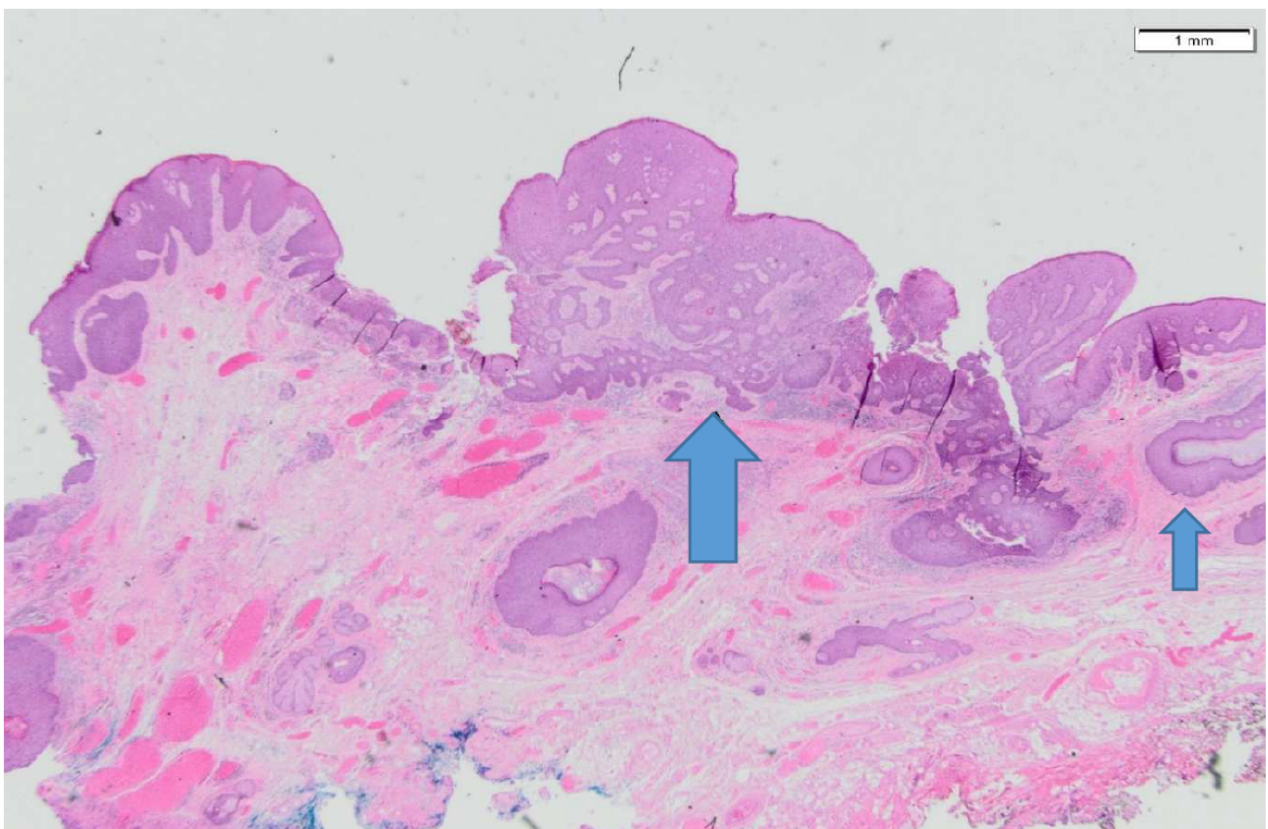
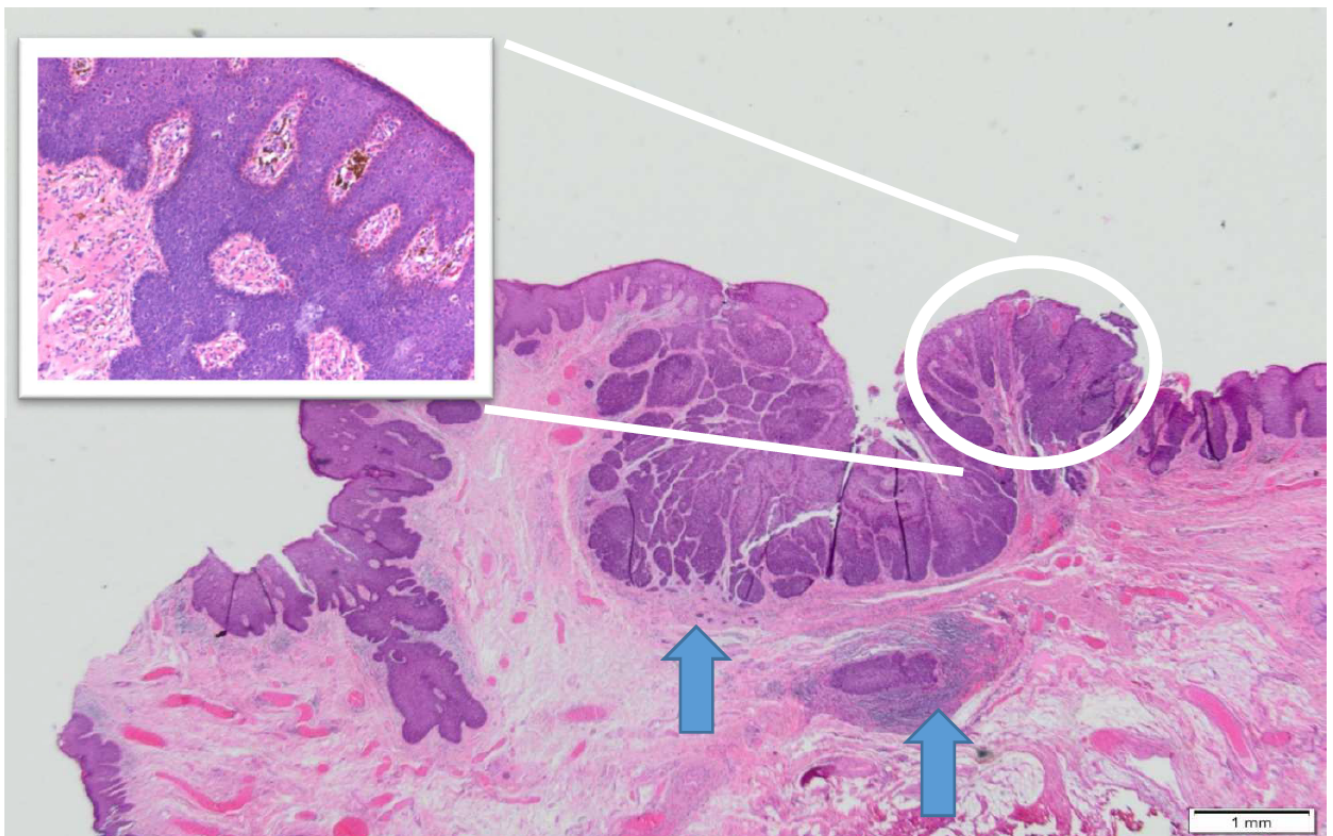


Abbildung 1: **Plattenepithelkarzinom des Analrandes.** Der große Pfeil zeigt auf das vertikal-invasive Wachstum des Karzinoms, der kleine Pfeil auf normale Haut. (HE, 40x) (eigene Aufnahme)

Das Analkanalkarzinom zwischen der Linea anocutanea und der Linea anorectalis macht etwa 70 Prozent aller Analkarzinome aus. Am häufigsten kommen mit ca. 90 % verhornende, nicht-verhornende oder basaloide Plattenepithelkarzinome (früher auch „kloakogenes Karzinom“ genannt, siehe Abbildung 2) vor, gefolgt von Adenokarzinomen mit ca. 10 %. Obwohl Adenokarzinome innerhalb der kolorektalen Karzinome die häufigste Differenzierung darstellen, kommen Sie im Analkanal selten vor und gehen zumeist aus den submukösen Proktodäaldrüsen hervor. Sie werden bei der Therapieplanung wie nach aboral gewachsene Adenokarzinome des Rektums behandelt (Schlag 1992). Neuroendokrine Karzinome und undifferenzierte Karzinome sind Raritäten. Eine Metastasierung von anderweitigen Primärtumoren in den Analkanal ist insgesamt sehr selten (Buchmann 1994); genaue Zahlen zur Häufigkeit sind nicht verfügbar.

In der vorliegenden Arbeit bezeichnet der Begriff „Analkarzinom“ ausschließlich Analkanalkarzinome.



**Abbildung 2: Anorektaler Übergang mit verhornendem Plattenepithelkarzinom.** Die Pfeile zeigen auf das vertikal-invasive Wachstum. Rechts im Bild schwere Plattenepitheldysplasie mit fehlender Ausreifung bis weit ins obere Epithel (Detail siehe Einschub; HE, 200x). (HE, 40x) (eigene Aufnahme)

Das histologische Grading erlaubt eine Einteilung der Tumore nach ihrem Differenzierungsgrad. Gebräuchlich sind folgende Abkürzungen:

- G1: Tumor gut differenziert
- G2: Tumor mäßig differenziert
- G3: Tumor schlecht differenziert
- G4: Tumor nahezu undifferenziert (anaplastisch)

In der Literatur wird bisweilen eine Zusammenfassung der Stadien G1 und G2 zum low-grade-Karzinom, der Stadien G3 und G4 zum high-grade-Karzinom praktiziert, da hierdurch eine genauere Prognose im Hinblick auf das Tumorverhalten und das Gesamtüberleben möglich sein soll (Hermanek et al. 2007).

Histologische Mischtypen (z.B. sowohl basaloide als auch plattenepitheliale Differenzierung) innerhalb eines Tumors werden häufig beobachtet; die genaue Zuordnung erfolgt in diesem Fall nach dem vorherrschenden Typus (Nutz 2009).

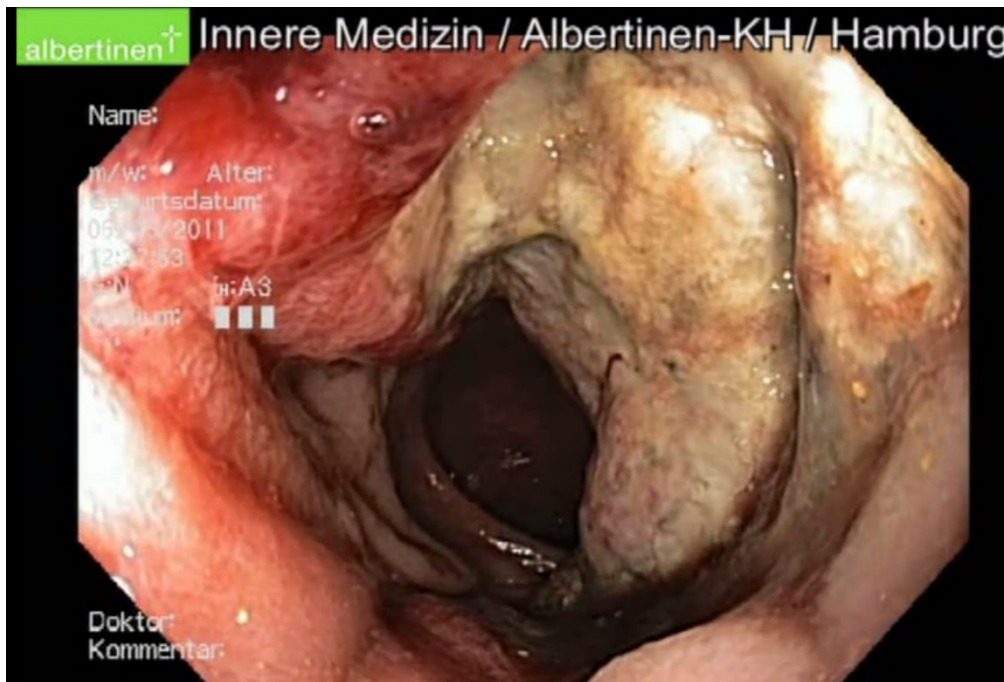
Bei Plattepithelkarzinomen des Analkanals mit basaloider Differenzierung muss an ein infiltratives Basaliom des Analrandes gedacht werden; gleichwohl gestaltet sich die Unterscheidung allein anhand der Histologie oft schwierig. In derartigen Fällen ist die Korrelation mit dem klinischen Befund von großer Bedeutung.

Die Klassifikation der Analkarzinome nach UICC bzw. TNM-Systematik soll in dieser Arbeit mangels Relevanz für die Fragestellung nicht thematisiert werden.

### **1.3 Symptomatik und Diagnose des Analkarzinoms**

Das Analkarzinom weist häufig nur eine wenig spezifische Symptomatik auf, mitunter kann diese auch völlig fehlen. Dies ist laut Literaturangaben in bis zu 20 Prozent der Fall. In absteigender Häufigkeit wird das Analkarzinom durch Blutabgang-bzw. auflagerungen bei der Defäkation, perianalen Juckreiz und Fremdkörpergefühl sowie Schmerzen symptomatisch (Siewert et al. 2010). Veränderungen der Stuhlgewohnheiten im Sinne von sog. „Bleistiftstühlen“ und paradoxer Diarrhoe durch zunehmende Stenosierung des Analkanals

treten erst in sehr späten Krankheitsstadien auf. Abbildung 3 zeigt ein derart fortgeschrittenes Stadium mit beginnender Stenosierung des Analkanals.



*Abbildung 3: **Oberflächlich ulzeriertes, exophytisch wachsendes Analkarzinom.**  
(Endoskopie-Atlas Albertinen-Krankenhaus Hamburg, 2016)*

Bei entsprechendem Anfangsverdacht sollten zunächst eine gründliche Inspektion der Analregion, eine digitale rektale Untersuchung sowie eine Palpation der Leistenlymphknoten erfolgen. Dieser schließt sich eine hochauflösende Anoskopie bzw. Rektoskopie an. Hier zeigt sich oft ein ulzerierter, diffus wachsender Tumor im Analkanal. Unverzichtbar ist eine Biopsie und anschließende histopathologische Aufarbeitung, um die Diagnose zu sichern. Immunhistochemische Methoden können die Diagnosesicherheit in unklaren Fällen erhöhen oder überhaupt erst ermöglichen (z.B. bei undifferenzierten Karzinomen). Das weiterführende Staging sollte multimodal erfolgen:

- Endosonographie für die Bestimmung der Infiltrationstiefe des Tumors
- Computertomographie des Beckens sowie ggf. des Abdomens und des Thorax für die Suche nach Lymphknoten-, bzw. Fernmetastasen
- Magnetresonanztomographie bei uneindeutigen Fällen sowie bei Verdacht auf Infiltration der benachbarten Organe oder des Schließmuskels



Die klassische Sonographie spielt bei der Untersuchung der Analregion keine wesentliche Rolle, doch bietet sich ihr Einsatz bei der Abklärung vergrößerter Lymphknoten, z.B. in der Leistenregion, oder bei der Suche nach Lebermetastasen an. Bei letzterem gilt die Sonographie aufgrund ihrer hohen Sensitivität von 91 Prozent sogar als Mittel der Wahl (Vogel et al. 2001).

Die Bestimmung der Tumormarker SCC (*squamous cell carcinoma antigen*, Plattenepithelkarzinom-assoziiertes Antigen) und CEA (Carcinoembryonales Antigen) wird bei Verdacht auf ein Analkarzinom zwar von einigen Autoren empfohlen (Baenkler et al. 2015; Siewert et al. 2001), doch finden sich in den Leitlinien diesbezüglich keine Empfehlungen. Zu einem routinemäßigen Einsatz der Tumormarker kann derzeit noch nicht geraten werden. Wie bei anderen malignen Erkrankungen eignen sich die Tumormarker nicht zum verdachtsunabhängigen Screening, sondern vielmehr zur Verlaufsbeobachtung bei gesicherter Diagnose.

Nicht selten wird die Diagnose „Analkarzinom“ erst spät im Krankheitsverlauf gestellt, weil fälschlicherweise Fissuren, Condylomata oder Hämorrhoiden für die Beschwerden verantwortlich gemacht werden, sowohl von ärztlicher als auch von Patientenseite. In einer älteren Studie aus dem Jahre 1994 wurde bei bis zu 75 Prozent aller Behandlungsfälle bei Erstvorstellung zunächst eine benigne Diagnose (am häufigsten Hämorrhoiden) angenommen. Etwa ein Drittel der Patienten wies bei Diagnosestellung bereits ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit Infiltration von Nachbarorganen auf (Deans et al. 1994). Dieser Missstand verdeutlicht die Notwendigkeit einer Früherkennung von Karzinomen in Frühstadien bzw. von Vorstufen im Sinne einer AIN, insbesondere bei Patientengruppen mit einem hohen Erkrankungsrisiko.

## 1.4 Therapie und Prognose des Analkarzinoms

Ziel der Therapie ist die vollständige Regression des Tumors bei gleichzeitig hoher Lebensqualität für den Patienten. Dies bedeutet – soweit möglich – u.a. den Erhalt der natürlichen Kontinenz (funktionsfähiger Sphinkter) sowie den Verzicht auf ein Colostoma.

Als Therapie der Wahl gilt aktuell die Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil/Mitomycin und einer kumulativen Strahlendosis von 40-90 Gy. Hierdurch kann bei Fehlen von Fernmetastasen ein tumorfreies Überleben von 84 Prozent nach drei Jahren und von 75 Prozent nach fünf Jahren erreicht werden; eine Langzeitheilung ist möglich (Mai et al. 2002). Bei gutem Ansprechen auf die Radiochemotherapie mit Regression des Tumors bzw. der Lymphknotenmetastasen kann auf eine chirurgische Therapie mittels abdominoperinealer Exstirpation verzichtet werden, wie sie noch bis in die 1990er Jahre üblich war (Abbas et al. 2010). Modifikationen der aktuellen Therapieleitlinien (z.B. Einsatz von Cisplatin, Veränderung der Medikamentendosierung als auch der Bestrahlungsintensität) sind in Erprobung (Cummings BJ 2005).

HIV-Patienten unter ART weisen jedoch einige Besonderheiten in der Radiochemotherapie auf. Nebenwirkungen der Therapie treten gehäuft (48 % vs. 31 % bei HIV-negativen Patienten) und in stärkerem Ausmaß auf, was auf Interaktionen zwischen den Virostatika und den Chemotherapeutika zurückgeführt wird. Das lokale Rezidivrisiko ist im Vergleich zu nicht HIV-positiven Patienten deutlich erhöht (62% vs. 13%) und die 5-Jahres-Überlebenschance niedriger (Oehler-Jänne et al. 2008). Dies erfordert eine engmaschige Überwachung und Nachsorge der Patienten.

Ohne Therapie wächst das Analkarzinom lokal infiltrierend und kann sich per continuitatem auf die benachbarten Organe (z.B. Rektum, Blase, Vagina, Uterus) ausbreiten. Die Metastasierung erfolgt hauptsächlich lymphogen: Oberhalb der Linea dentata in die pararektalen, paravertebralen und mesocolischen Lymphknoten, unterhalb der Linea dentata in die femoralen und inguinalen Lymphknoten. Letzteres ist häufiger und bei etwa 30 Prozent aller Patienten mit Analkarzinom der Fall (Coerper et al. 2009). Die hämatogene Metastasierung erfolgt über die Pfortader in die Leber und anschließend über die Vena cava inferior in die Lunge, ist jedoch erst in weit fortgeschrittenen Stadien zu erwarten. Etwa 10

Prozent aller Patienten weisen bei Diagnosestellung Fernmetastasen auf (Zimmermann et al. 2007). Todesursächlich ist selbst in Fällen von Fernmetastasierung jedoch vielmehr ein unkontrolliertes Tumorwachstum im Becken mit Kompression von Gefäßen anzunehmen (Fuchshuber et al. 1997).

### **1.5 Die anale intraepitheliale Neoplasie als Präkanzerose des Analkarzinoms**

Analkarzinome entstehen zu 90 % auf dem Boden präinvasiver, dysplastischer Vorstufen, den sogenannten analen intraepithelialen Neoplasien (AIN).

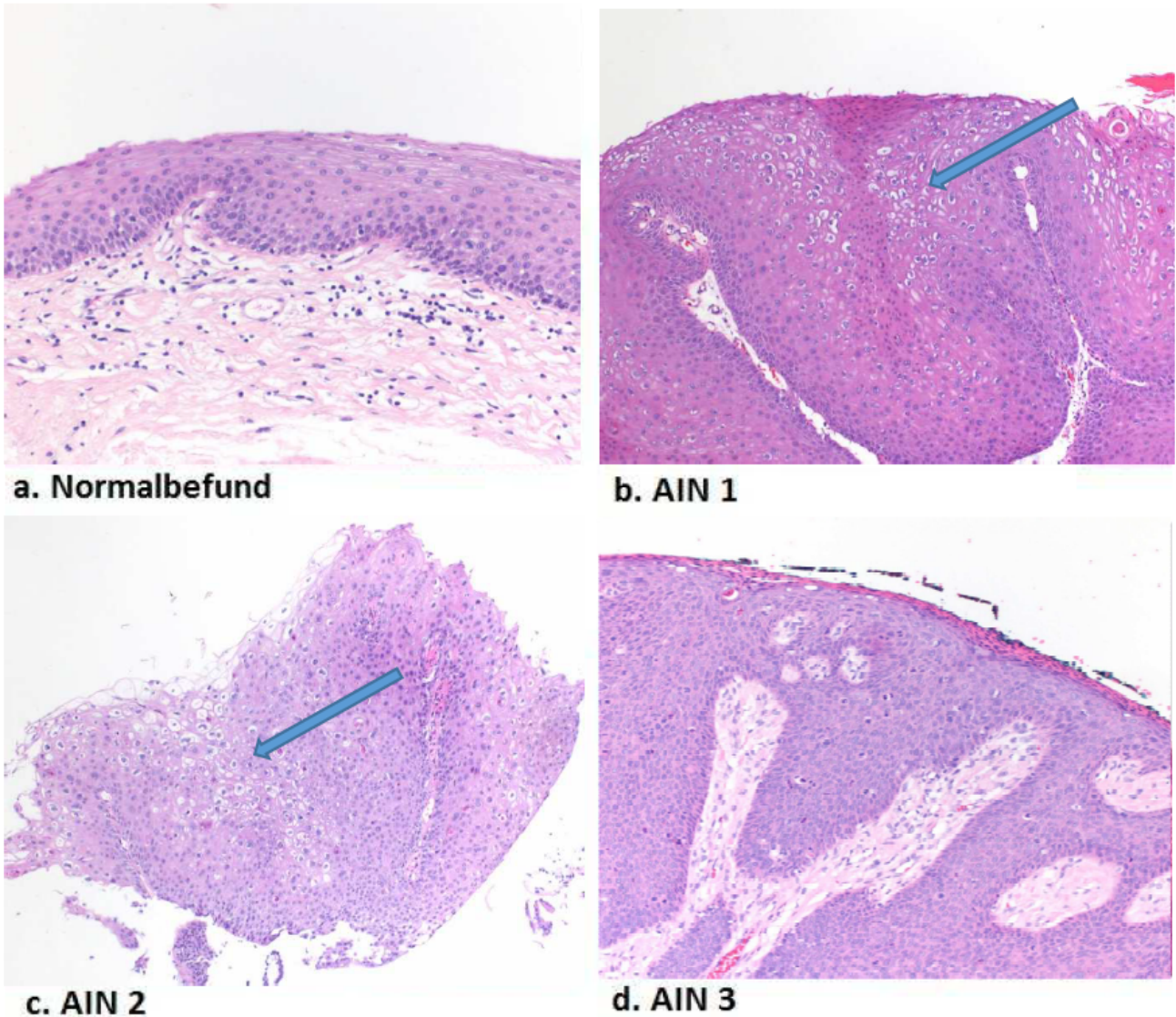
Die AIN kann in drei Stadien eingeteilt werden (AIN 1-3), wobei das Differenzierungsverhalten der Keratinozyten in Bezug auf die vertikale Ausdehnung des Epithels zugrunde gelegt wird:

Bei einer AIN 1 finden sich dysplastische Keratinozyten mit z.B. verschobener Kern-Plasma-Relation oder Kernpleomorphie nur im unteren Epitheldrittel, bei der AIN 2 reichen diese bis in die unteren zwei Drittel des Epithels und bei der AIN 3 besteht das gesamte Epithel aus dysplastischen Zellen. Eine Schichtung oder Ausreifung der Keratinozyten ist bei der AIN 3 nicht mehr erkennbar. Die AIN 3 entspricht damit einem Carcinoma in situ, solange die Basalmembran noch nicht durchbrochen ist. In einem derartigen Fall wäre bereits ein Karzinom zu diagnostizieren. Abbildung 4 zeigt die verschiedenen AIN-Stadien.

Die Akkumulation von genetischen Veränderungen führt zu einem Übergang von normalem Gewebe hin zum Karzinom (sog. Tumorprogressionsmodell). Die häufigsten Veränderungen umfassen die Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen (z.B. p53, p27, pRB) sowie die Aktivierung von Onkogenen. Der Zeitraum bis zur Entstehung des Analkarzinoms aus dysplastischem Gewebe ist individuell sehr unterschiedlich und wird zwischen 8 Monaten (Kreuter et al. 2010) und 3 bis 5 Jahren (Palefsky & Berry 2015) angegeben. Die Wahrscheinlichkeit für die Progression einer AIN in ein Karzinom liegt bei einer AIN 1-2 bei 10 % und bei einer AIN 3 bei 50% (Fleshner et al. 2008). Gleichwohl können jedoch selbst schwere Dysplasien vollständig remittieren. Die hierfür notwendigen Faktoren sind nach wie vor nicht vollständig bekannt.



Unglücklicherweise ist die Nomenklatur der analen intraepithelialen Neoplasie nicht immer eindeutig. So ist bisweilen noch von der analen intraepithelialen Dysplasie oder vom analen Morbus Bowen (für AIN 3) die Rede. In der Literatur hat sich die Bezeichnung „anale intraepitheliale Neoplasie (AIN)“ größtenteils durchgesetzt, weshalb in dieser Arbeit ausschließlich dieser Begriff verwendet wird.



**Abbildung 4: Normale Analschleimhaut (a) und AIN 1-3 (b-d).** Beachte die zunehmend ausbleibende vertikale Ausreifung der Keratinozyten. Der Pfeil zeigt auf koilozytäre Veränderungen (perinukleäres Halo, Kernpyknose) als Hinweis für einen HPV-Infekt. (HE, 40x) (eigene Aufnahme)

### **1.5.1 Risikofaktoren für die Entstehung einer AIN bei HIV-Patienten**

In den vergangenen Jahren konnten einige Risikofaktoren für die Entstehung der AIN und damit für das Analkarzinom ausgemacht werden, die synergistisch wirken können.

#### **Rauchen**

Bei Rauchern ist das Risiko für die Entstehung einer hochgradigen AIN um den Faktor 5 bis 7 erhöht. Dies ist sowohl vom Patientenalter als auch von Sexualvorlieben unabhängig (Ryan et al. 2000). Die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag korreliert direkt mit dem Erkrankungsrisiko. Ursächlich hierfür werden direkt kanzerogene Wirkungen durch die Inhaltsstoffe der Zigaretten (v.a. Benzol und Benzopyren) und Beeinträchtigungen des Immunsystems angenommen: Es wird vermutet, dass das Rauchen im Stratum spinosum der Epidermis die Anzahl der Langerhans'schen Zellen reduziert, die für die Antigenpräsentation an T- Lymphozyten notwendig sind (Daling et al. 1992). Bei einer vorbestehenden leichten oder mittelgradigen Dysplasie (AIN 1 oder 2) kommt es bei Rauchern häufiger zu einer Progression in eine schwere Dysplasie (AIN 3) oder ein Analkarzinom (Wieland et al. 2015). Inwieweit sich das Risiko für die Entstehung einer AIN zwischen männlichen und weiblichen Rauchern unterscheidet, ist nicht bekannt.

Rauchen scheint über die kanzerogene und immunmodulatorische Wirkung hinaus auch einen negativen Effekt auf den Erfolg der Radiochemotherapie beim Analkarzinom zu haben (Mai et al. 2007).

#### **Sexualverhalten**

Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen bestimmten sexuellen Verhaltensweisen, insbesondere dem rezeptiven Analverkehr, und dem Auftreten von AIN (Frisch 2002). Dies gilt gleichermaßen für homosexuelle Männer als auch für Frauen. 30% der Frauen, die an einem Analkarzinom erkrankt waren, gaben an, im Laufe ihres Lebens ungeschützten Analverkehr gehabt zu haben (Deans et al. 1994). Bis zu 95% der homosexuellen Männer mit AIN gaben an, rezeptiven Analverkehr zu praktizieren bzw. praktiziert zu haben (Welton 2004).

Einen weiteren unabhängigen Risikofaktor stellt Promiskuität dar: Bei mehr als zehn Sexualpartnern im Laufe des Lebens steigt das Erkrankungsrisiko für Analkarzinome um den Faktor 4,5 bei Frauen und um den Faktor 2,5 bei Männern. Dies gilt sowohl für HIV-positive als HIV-negative Patienten (Frisch 2002, Karlsson 1995). Ein früher Beginn sexueller Aktivität geht mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit einher (Frisch et al. 1997).

Schon früh wurde für beide Fälle die Übertragung von sexuell übertragbaren Infektionen, insbesondere des Humanen Papilloma Virus (HPV), als ursächlich diskutiert (Daling et al. 1987).

### **HPV-Infektionen und STDs**

Infektionen mit HPV gelten für die Entstehung zahlreicher Neoplasien und deren Vorstufen (u.a. Analkarzinom, Zervixkarzinom, cervicale intraepitheliale Neoplasie (CIN), Condylomata acuminata) als bedeutender Risikofaktor. Virale Proteine (z.B. E6 und E7) können mit tumorsuppressiv wirkenden Proteinen wie p53 oder retinoblastoma-Protein in menschlichen Zellen Komplexe bilden und diese dadurch inaktivieren. Dies kann über die Störung von Zellwachstum, Differenzierung und Apoptose zu maligner Entartung der Zellen führen (Stelzer et al. 2010). Bei 90% aller Analkarzinome werden HPV-Infektionen als zumindest mitursächlich für deren Entstehung betrachtet (Forman et al. 2012).

Anale Infektionen mit HPV sind bei HIV-Patienten sehr häufig. Bei MSM (men who have sex with men) mit rezeptivem Analverkehr konnte bei 90 % aller Untersuchten HPV-DNA in der analen Schleimhaut nachgewiesen werden. Koinfektionen mit mehreren HPV-Genotypen sind bei HIV-Patienten häufiger und es dominieren sog. Hochrisiko-Genotypen (v.a. 16 und 18, jedoch auch 31, 33 und andere), die ein besonders hohes onkogenes Potential aufweisen (Videla et al. 2013).

Anale Condylomata acuminata sind als Prädiktor einer HPV-Infektion ein Risikofaktor für Analkarzinome und AIN, eine maligne Transformation in ein Plattenepithelkarzinom ist bei langwährendem Bestehen möglich. Die oben genannten Hochrisiko-Genotypen, die für eine

AIN als ursächlich betrachtet werden, konnten in Condylomata nachgewiesen worden (Nishijima et al. 2015).

Beim Vorliegen HPV-verursachter cervicaler intraepithelialer Neoplasien (CIN) ist das Risiko für eine AIN um den Faktor 4 erhöht. Dies trifft auch für Frauen zu, die nie rezeptiven Analverkehr praktiziert haben. Der Übertragungsweg ist in diesen Fällen unklar, am ehesten kommt Autoinokulation in Betracht (Ramirez et al. 2014).

Interessanterweise geht die Verwendung von hormonellen Kontrazeptiva mit einer erhöhten Prävalenz von HPV-Infektionen sowohl bei Frauen als auch bei Männern (!) und damit einem erhöhten Erkrankungsrisiko einher. Dies wird auf die seltenere Verwendung von Kondomen unter Antikonzeption zurückgeführt (Abbasakoor F & Boulos PB 2005).

Es konnte gezeigt werden, dass eine Impfung mit einem quadrivalenten HPV-Impfstoff (Genotyp 6,11,16 und 18) sowohl die Auftretenswahrscheinlichkeit von Analkarzinomen und AIN 3 um 54 % senkt als auch die Persistenz von HPV in der Mukosa reduziert (Palefsky et al. 2011). Laut Altmeyer ist das Analkarzinom damit ein „impfpräventables Karzinom“ (Altmeyer 2016). Die Kosteneffektivität einer allgemeinen HPV-Impfempfehlung konnte für die dänische Population nachgewiesen werden (Olsen & Jorgensen 2015). Zu bedenken ist hierbei jedoch, dass in derartigen volkswirtschaftlichen Studien alle HPV-assoziierten Erkrankungen wie z.B. Cervixkarzinome und Feigwarzen eingerechnet und Analkarzinome bzw. AIN nicht explizit betrachtet wurden. Eine Impfempfehlung für HPV liegt in Deutschland nur für Mädchen im Alter von 9 – 13 bzw. 9 – 14 Jahren (je nach verwendetem Impfstoff) vor; Jungen wird die Impfung laut STIKO nicht empfohlen. In zahlreichen Ländern (u.a. USA, Kanada, England, Südafrika, Südkorea) gelten geschlechtsunabhängige Impfempfehlungen (Barroso 2011).

Als unabhängiger Risikofaktor für anale HPV-Infekte wird des Weiteren das Vorliegen von sexuell übertragbaren Erkrankungen (sexually transmitted disease) diskutiert, die eine Schädigung der analen Schleimhaut verursachen und so eine Virustransmission erleichtern. Derartiges ist bei Herpesinfektionen, Lues oder erosive/ulzeröse Proktitiden durch Chlamydien oder seltener Gonokokken der Fall (McCloskey et al 2017).

## Zelluläre Immunschwäche

Eng mit (latenten und aktiven) Infektionen ist der zelluläre Immunstatus der Patienten verbunden, der bei HIV-Patienten naturgemäß eingeschränkt ist. Hierbei reicht das Spektrum von einem nahezu unbeeinträchtigten Immunsystem bei gut therapierten HIV-Infektionen bis zum Vollbild der Immunschwäche AIDS mit manifester Abwehrschwäche und dem Auftreten von opportunistischen Infektionen. Von besonderer Bedeutung sind bekanntlich die CD4-Helferzellen, die an der Initiation der Immunabwehr beteiligt sind und durch das HI-Virus zerstört werden, was letztlich zum klinischen Bild einer Immunschwäche führt. Die besondere Bedeutung der Helferzellzahl spiegelt sich in der CDC-Klassifikation (siehe Tabelle 3, Seite 27) wieder, wo die Helferzellen einer der beiden Hauptfaktoren für die Stadieneinteilung der HIV-Infektion sind. Es überrascht folglich nicht, dass ein Zusammenhang zwischen einer – HIV- oder anderweitig (z.B. im Rahmen von Immunsuppression nach Organtransplantationen) bedingten – Immunschwäche und dem Auftreten von Analkarzinomen und AIN beschrieben wurde (Chin-Hong 2016). Der gleiche Zusammenhang fand sich auch in Bezug auf die Viruslast im Blut der Patienten, da die Viruslast invers mit der CD4-Helferzellzahl zusammenhängt: Je mehr Viren im Blut zirkulieren, desto weniger Helferzellzellen stehen dem Patienten letztlich für die Immunabwehr zur Verfügung. Neben der absoluten CD4-Helferzellzahl steht als weiterer, gleichwertiger Parameter zur Beurteilung der zellulären Immunfunktion die sog. CD4/8-Ratio (Quotient aus absoluter CD4- und CD8-Zellzahl) zur Verfügung (Lu et al. 2015).

Ein erst in den letzten Jahren in den Fokus der Wissenschaft geratener Parameter ist der Vitamin-D-Spiegel im Blut und insbesondere die Bedeutung des Vitamins D für ein funktionierendes Immunsystem: Vitamin D scheint über die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren u.a. die Phagozytosefähigkeit von Makrophagen, die Produktion von Interleukin-8 in neutrophilen Granulozyten sowie die Rekrutierung von dendritischen Zellen zu steigern und so zu einer adäquaten Immunantwort beizutragen (Eckard et al. 2017). Studien zum Zusammenhang zwischen dem Auftreten von AIN und Analkarzinomen und einem Vitamin-D-Mangel existieren bis zum heutigen Tag jedoch nicht. Das ist insofern erstaunlich, als dass bekannt ist, dass ein Vitamin-D-Mangel mit einem gehäuften Auftreten von

opportunistischen Infektionen bei HIV-Patienten und einem schnelleren Krankheitsfortschreiten assoziiert ist (Viard et al. 2011). Auch anogenitale HPV-Infekte fanden sich bei HIV-Patienten mit Vitamin-D-Mangel häufiger als bei HIV-Patienten mit einem ausreichenden Vitamin-D-Spiegel (Shim et al. 2016). Es erscheint somit aus pathophysiologischen Überlegungen durchaus denkbar, dass ein erniedrigter Vitamin-D-Spiegel im Blut mit einer erhöhten Rate an AIN vergesellschaftet ist.

## **1.6 Zytologisches Screening auf AIN**

In den vergangenen Jahren haben sich zunehmend Früherkennungsmaßnahmen für Risikogruppen etabliert, die auf einer analytologischen Untersuchung beruhen und eine Früherkennung von AIN zum Ziel haben. Grundlage ist die Gewinnung von Zellen (z.B. mittels Bürstchen) aus dem Analkanal und anschließende zytopathologische Begutachtung zum Ausschluss von dysplastischen Veränderungen. Mit diesen Vorsorgeprogrammen soll die Inzidenz und die Mortalität von Analkarzinomen gesenkt werden. Obwohl letzteres bisher noch nicht nachgewiesen werden konnte (Kim et al. 2001; Health Quality Ontario 2007), haben zytologische Screeningverfahren auf AIN mittlerweile Eingang in internationale Leitlinien zur Versorgung von HIV-Patienten gefunden (DAIG 2013). Jin et al. berichten von einer hohen Sensitivität der zytologischen Untersuchung von 83,2% und einer mäßig hohen Spezifität von 52,6%. Der positive prädiktive Wert wird mit 45,8% angegeben, der negative prädiktive Wert mit 86,7% (Jin et al. 2016). Gleichwohl wird von einer nur geringen Übereinstimmung zwischen auffälligen Abstrichergebnissen und bioptisch gesicherten Dysplasien berichtet (Palefsky et al. 1998; Goldstone et al. 2001).

### **1.6.1 Konventionelle Zytologie vs. Dünnschichtzytologie**

Die Weiterverarbeitung der durch Abstrich aus dem Analkanal gewonnenen Zellen kann prinzipiell auf zwei Arten erfolgen: Die klassische Methode besteht im Ausstreichen des Materialträgers (Wattestäbchen, Zellbürstchen) auf einen gläsernen Objektträger mit anschließender Fixierung mittels Methanol. Alternativ bietet sich die sog. Dünnschichtzytologie (liquid based cytology) an. Hierbei wird der Materialträger in ein mit Fixierlösung (meist Methanol) gefülltes Röhrchen eingebracht; der Schritt des

manuellen Fixierens entfällt. Diese Methode hat sich im Laufe der vergangenen Jahre gegenüber der klassischen Zytologie als überlegen gezeigt. Durch die Dünnschichtzytologie lassen sich Fehler bei der Präparatfixierung sowie Artefakte durch Zellüberlagerungen und Verunreinigungen (bakterielle Kontaminationen, Detritus, Blut, Schleim) vermeiden, was zu einer geringeren Rate unbrauchbarer Proben führt (Beerman et al. 2009). Für diese Studie wurde daher ausschließlich die Dünnschichtzytologie verwendet. Der praktische Ablauf der Abstrichentnahme ist im Kapitel 2.1 zu finden.

### **1.6.2 Zytologische Klassifikationssysteme für die AIN**

Die im deutschsprachigen Raum gebräuchlichste und mittlerweile auch verbindliche Klassifikation für die zytologischen Proben ist die sog. Münchner Nomenklatur II, bzw. III. Beide beruhen auf der von Papanicolaou begründeten Einteilung in fünf diagnostische Kategorien, die weiter unterteilt werden können. Jedem auffälligen PAP-Befund kann ein histologisches Korrelat gegenübergestellt werden.

Mit der Umstellung der seit 1990 gültigen Münchner Klassifikation II auf III wurde im Oktober 2013 begonnen; seit dem 1. Juli 2014 gilt die Münchner Klassifikation III als verbindlich. Da die in dieser Studie untersuchten Patienten noch zum Großteil nach der Münchner Klassifikation II befundet wurden, zeigt die nachfolgende Tabelle die verschiedenen Gruppen der „alten“ Münchner Klassifikation II.

Tabelle 1: Münchner Klassifikation II (modifiziert nach Wagner 1990)

Erläuterung	
PAP I	Altersentsprechender Normalbefund
PAP II	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altersentsprechender Normalbefund bei Vorliegen von Risikofaktoren</li> <li>• Entzündliche, metaplastische oder degenerative Veränderungen</li> </ul>
PAP III	Unklarer Befund mit schweren degenerativen oder entzündlichen Zellveränderungen
PAP IIID	Leicht-bis mittelgradige Dysplasie
PAP IVa	Schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ, invasives Karzinom kann ausgeschlossen werden
PAP IVb	Schwere Dysplasie oder Carcinoma in situ, invasives Karzinom nicht auszuschließen
PAP V	Invasives Karzinom

Wesentliche Unterschiede zwischen der Münchner Nomenklatur II und der Münchner Nomenklatur III liegen in einer neu eingeführten Gruppe 0 für diagnostisch unbrauchbare Proben (bisher Suffix „w“ für „wiederholungsbedürftig“), eine genaue Angabe des vorliegenden Zelltyps als Suffix (z.B. „p“ für Plattenepithelien, „g“ für glanduläre Zellen) und einer Aufschlüsselung der ehemaligen IIID-Gruppe in IIID1 und IIID2 (Griesser et al. 2013). Insbesondere die letzte Änderung ist von großer Bedeutung für die Diagnostik der AIN, da die vormals zusammengefassten AIN 1 und 2 als PAP IIID nun separat in PAP IIID1 (=AIN 1) und PAP IIID2 (=AIN2) aufgeschlüsselt werden können.

Im englischsprachigen Raum hat sich statt der PAP-Klassifikation die sogenannte Bethesda-Klassifikation etabliert. Wesentliche Unterschiede liegen in der Terminologie („squamöse intraepitheliale Läsion SIL“ statt „intraepitheliale Neoplasie“) und dem Vorhandensein von



nur zwei diagnostischen Gruppen: *low grade* oder *high grade squamous intraepithelial lesion*, abgekürzt LSIL und HSIL (Solomon et al. 2002). Aus letzterem Grund ist dieses Klassifikationssystem in Deutschland umstritten und kommt nur selten zur Anwendung. Eine Ergänzung der Bethesda-Klassifikation um eine dritte, „intermediate SIL“-Gruppe, wurde diskutiert, konnte sich jedoch bisher nicht durchsetzen (Ravinsky & Baker 2009).

Eine Übersicht über die verschiedenen, für die AIN-Diagnostik bei HIV-Patienten relevanten Klassifikationsgruppen zeigt folgende Tabelle.

*Tabelle 2: Gegenüberstellung der zytologischen Klassifikationen*

	Münchner Nomenklatur II	Münchner Nomenklatur III	Bethesda Klassifikation	Histologisches Korrelat
<b>Normalbefund mit Risikofaktor</b>	PAP II	PAP II	-	-
<b>Leichte Dysplasie</b>	PAP IIID	PAP IIID1	LSIL	AIN 1
<b>Mäßige Dysplasie</b>	PAP IIID	PAP IIID2	HSIL	AIN 2
<b>Schwere Dysplasie</b>	PAP IVa	PAP IVa-p	HSIL	AIN 3
<b>Carcinoma in situ</b>	PAP IVa	PAP IVa-p	HSIL	AIN 3

Es wird deutlich, dass eine histologische und zytologische Unterscheidung zwischen einer schweren Dysplasie und einem Carcinoma in situ nicht möglich ist. Die Abbildungen 5 bis 7 zeigen typische zytologische Befunde der oben genannten PAP-Gruppen. Das weitere Vorgehen bei Vorliegen eines auffälligen PAP-Befundes ist im Kapitel 2.2 dargelegt.

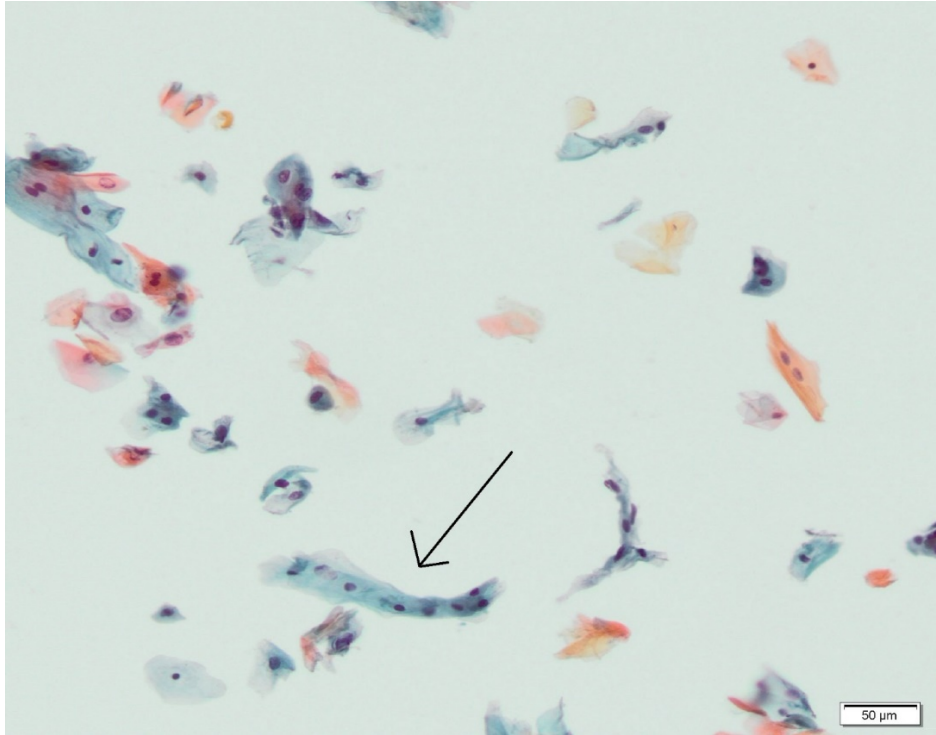


Abbildung 5: **Unauffälliges Zellbild.** Gruppe II nach Münchner Klassifikation II. Der Pfeil zeigt auf Epithelien der Übergangsmukosa (Pap, 200x) (eigene Aufnahme)

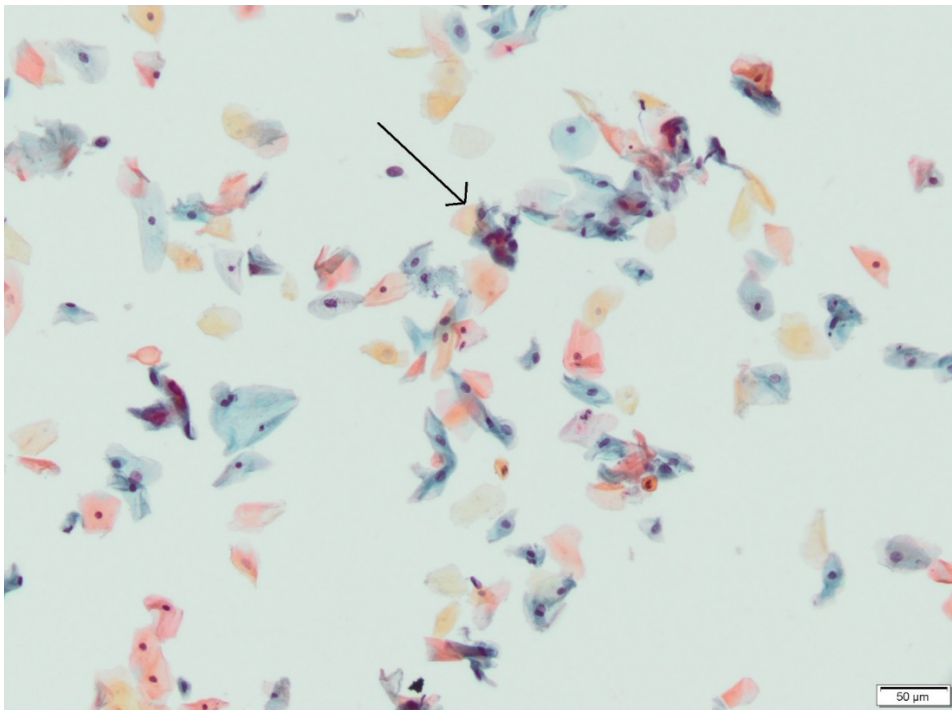
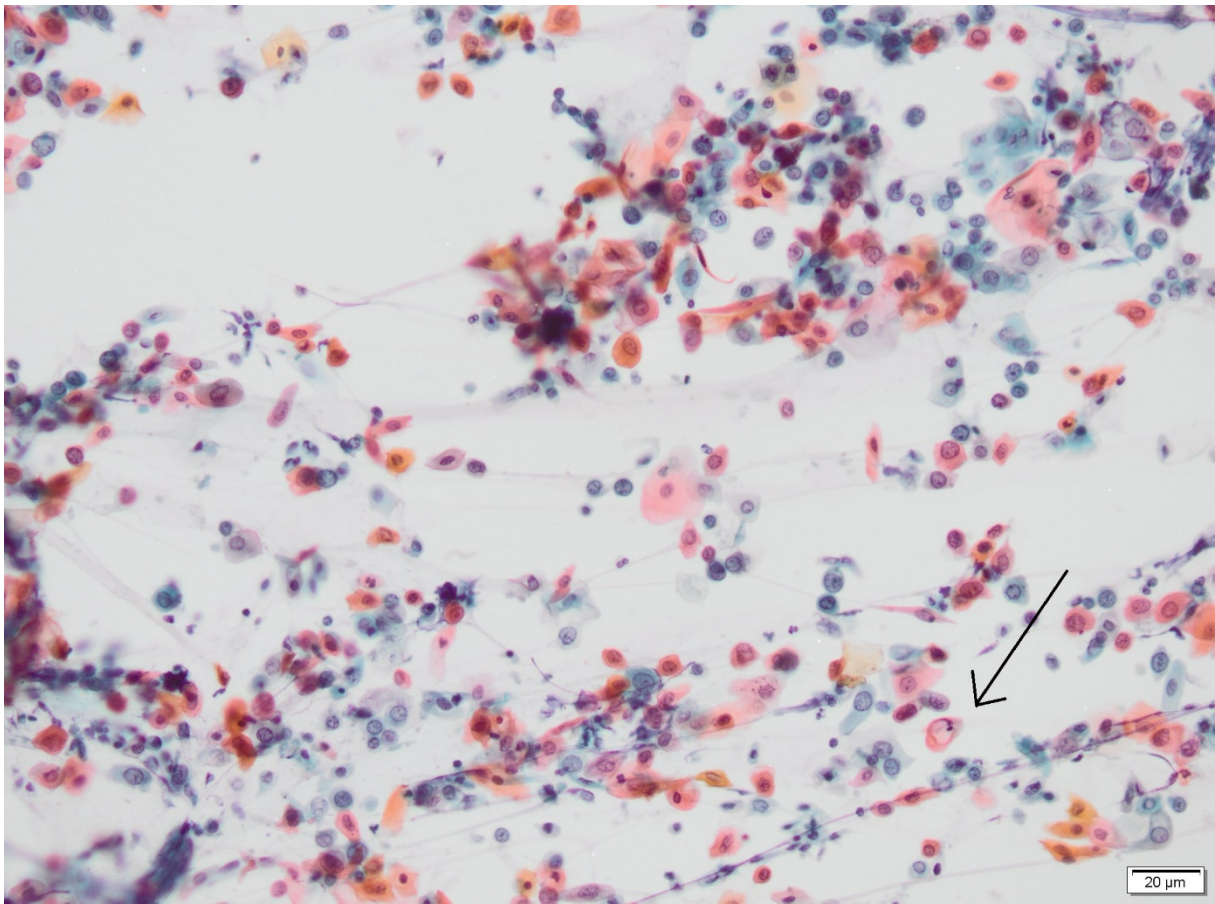


Abbildung 6: **Leicht-bis mittelgradige Dysplasie analog AIN 1-2.** Gruppe IIID nach Münchner Klassifikation II. Der Pfeil zeigt auf Zellen mit vergrößerten, pleomorphen Kernen (Pap, 200x) (eigene Aufnahme)



**Abbildung 7: Schwere Dysplasie analog AIN 3. Gruppe IVa nach Münchner Klassifikation II.**  
„Unruhiges“ Zellbild mit zahlreichen kleinen, basaloiden Zellen. Der Pfeil zeigt auf intrazelluläre Vakuolen als Hinweis für einen möglichen HPV-Infekt (Pap, 400x) (eigene Aufnahme)

## 1.7 Zielsetzung der Arbeit

Die AIN stellt als Präkanzerose des Analkarzinoms sowohl einen wichtigen medizinischen, sozioökonomischen als auch für das Patientenschicksal bedeutsamen Faktor dar. Aufgrund der bei HIV-Patienten erhöhten Prävalenz von Analkarzinomen ist gerade für diese Patientengruppe eine effektive, breit akzeptierte und leicht verfügbare Früherkennung notwendig. Mit unserer epidemiologischen Kohortenstudie werden in einem ersten Schritt erstmals Daten zur Evaluation der aktuellen Prävalenz von AIN bei HIV-Patienten in München gewonnen. In einem zweiten Schritt wird versucht, anhand einer klinischen Phänotypisierung der Studienpopulation mögliche Risiko- und Schutzfaktoren für die Entwicklung der AIN bzw. des Analkarzinoms in unserer Kohorte zu eruieren. Erstmals wird in diesem Zusammenhang der Vitamin-D-Spiegel im Blut als möglicher Schutzfaktor für die Entstehung von AIN untersucht.

Langfristig sollen die erhobenen Daten als Referenz bei der Verbesserung von Präventionsstrategien bei HIV-Patienten verwendet werden. Dies ist insofern von Bedeutung, als dass parallel zur steigenden Lebenserwartung von HIV-Patienten mit einem weiteren Anstieg der Häufigkeit von nicht-AIDS-definierenden Tumoren wie dem Analkarzinom zu rechnen ist und diese in Zukunft eine bedeutendere Rolle als noch heute spielen werden. Es lohnt sich daher, bereits jetzt die bestehenden Präventionsmaßnahmen auszubauen und zu verbessern bzw. allfällige Schwachstellen aufzudecken.

Wir erhoffen uns mit unserer Studie darüber hinaus einen Beitrag zur Klärung der bisher teilweise uneindeutigen Studienlage in Bezug auf die Wertigkeit zytologischer Abstrichuntersuchungen aus dem Analkanal.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Einschlusskriterien und Ablauf der Vorsorgeuntersuchung

Die Studie schließt 101 Patienten mit ein, die in den Jahren 2013 bis einschließlich 2015 im interdisziplinären HIV-Zentrum am Klinikum rechts der Isar (IZAR) in Behandlung waren. Das 2012 gegründete IZAR ist neben der HIV-Ambulanz des Klinikums der LMU eines der beiden universitären HIV-Zentren des Großraumes München und behandelt jährlich etwa 200 HIV-Patienten in allen Erkrankungsstadien. Es besteht eine enge interdisziplinäre Anbindung an alle am Klinikum rechts der Isar vertretenen Fachbereiche; die Sprechstunden am IZAR werden gemeinsam durch einen Dermatologen sowie einen Internisten abgehalten. Somit besteht ein ganzheitlicher Behandlungsansatz, der sowohl internistische als auch venerisch-dermatologische Aspekte umfasst und einen engen Erfahrungsaustausch zwischen den Disziplinen ermöglicht.

Großstädte dominieren das Geschehen, was HIV-Neuinfektionen betrifft: Knapp 40 % aller HIV-Infektionen wurden 2016 in Deutschland in den Großstädten Berlin, Hamburg, Köln, Düsseldorf, Frankfurt am Main sowie München diagnostiziert; Bayern lag nach den Stadtstaaten Berlin, Hamburg und Bremen (auf die Einwohnerzahl bezogen) auf Platz 4 im Inzidenz-Ranking (Robert-Koch-Institut 2017). Insofern können die am IZAR gewonnenen Daten als repräsentativ für andere deutsche und europäische Großstädte gelten, zumal die Verteilung nach Geschlechtern und Infektionsmodus am IZAR den bundesweiten Mittelwerten nahekommt (ca. 60% Männer unter den HIV-Patienten, MSM unter diesen dominierend).

Für eine Teilnahme an dieser Studie mussten folgende Kriterien erfüllt sein:

- Alter über 18 Jahre
- Labormedizinisch mittels PCR gesicherte HIV-1-Diagnose
- Kein rezeptiver Analverkehr oder Anwendung von Klistieren innerhalb der letzten 48 Stunden vor der zytologischen Untersuchung
- Einwilligung in die Studie

Nicht einwilligungsfähige Patienten und Patienten ohne Einwilligung wurden nicht in die Studie aufgenommen. Lagen Bedingungen vor, die eine ungünstige Beeinflussung des zytologischen Abstrichs erwarten ließen, so wurden die Patienten zu einem späteren Zeitpunkt wieder einbestellt. Die Auswahl der potentiell geeigneten Patienten erfolgte über das hauseigene EDV-System sowie über die Durchsicht der Krankenakten in Papierform.

Das Screening auf AIN erfolgte gemäß der aktuellen S3-Leitlinie für anale Dysplasien und Analkarzinome (DGAI 2013) einmal pro Jahr, bei Bedarf (d.h. entsprechender klinischer Symptomatik, neu aufgetretenen Condylomata etc.) häufiger.

Es wurde eine ausführliche Anamnese erhoben, die neben der allgemeinen und internistischen Krankheitsgeschichte auch den Infektionsweg, stattgehabte opportunistische Infektionen, Nikotinabusus, sexuell übertragbare Erkrankungen und eine antiretrovirale Therapie umfasste. Symptome im Analbereich (Brennen, Juckreiz, Schmerzen oder Blutungen beim Stuhlgang oder rezeptivem Geschlechtsverkehr) oder ein Analkarzinom in der Vorgeschichte wurden aktiv erfragt. Falls bei den Patienten zuvor eine Koloskopie erfolgt war, wurden deren Datum und das Ergebnis der Untersuchung (einschließlich des histopathologischen Befunds) vermerkt.

Zeitgleich zu jeder klinisch-zytologischen Untersuchung wurden durch das Institut für klinische Chemie und Pathobiochemie (Direktor: Prof. Dr. med. J. Ruland) sowie das Institut für Virologie (Direktorin: Prof. Dr. med. U. Protzer) folgende Laborwerte erhoben bzw. aus den Krankenakten zusammengetragen (die hausinternen Referenzwerte sind in eckigen Klammern angegeben):

- CD4-Helferzellzahl [500-1200]
- CD4/CD8- Ratio [1,0 – 3,6]
- CD4-Nadir (tiefster jemals gemessener Wert)
- Viruslast [nicht nachweisbar]
- Vitamin-D3-Spiegel [30 – 50 µg/l]
- Serologische Tests auf das Vorliegen von Lues, Hepatitis B, Hepatitis C und Chlamydien

Fehlende Laborwerte wurden aus den die Patienten vorher behandelnden Praxen und Kliniken angefordert und in diese Studie integriert.

Nach erneuter mündlicher Aufklärung über Nutzen und Risiken der Untersuchung erfolgte nach Einwilligung der Patienten eine Inspektion der Perianalregion. Hierbei wurde insbesondere auf tumoröse oder entzündliche Veränderungen (Marisken, Condylomata), farbliche Abweichungen der Perianalhaut (Hyper- oder Hypopigmentierungen) und Indurationen bzw. Ulzerationen geachtet. Danach erfolgte die digitale Palpation des Analkanals mit besonderem Augenmerk auf Tumoren und Veränderungen der Analschleimhaut (aufgehobene Verschieblichkeit derselben, erhöhte Blutungsneigung auf Berührung). Zeigten sich bei der Inspektion oder der Palpation Befunde, die eine Beeinträchtigung der Aussagekraft der zytologischen Untersuchung erwarten ließen (z.B. Blutung, entzündliche Veränderungen, Wunden), wurde auf die Abstrichuntersuchung verzichtet und die Patienten zu einem späteren Zeitpunkt erneut einbestellt.

Der eigentliche zytologische Abstrich aus dem Analkanal erfolgte in Bauch- oder Linksseitenlage mittels der sogenannten Cytobrush-Technik. Hierbei wurde ein dünnes Abstrichbürstchen mit Nylon-BüscheIn (siehe Abbildung 8) für ca. 4 cm ab ano in den Analkanal eingeführt und zweimal im Uhrzeigersinn um die eigene Achse gedreht. Dabei wurde leichter Druck gegen die Schleimhaut des Analkanals ausgeübt, um möglichst viele Zellen für die zytologische Diagnostik zu gewinnen. Das Bürstchen wurde nach der Gewinnung des Zellmaterials in eine mit 10 ml 96%-prozentigem Ethanol gefüllte Plastikkuvette überführt und diese nach Verschließen leicht geschüttelt, um die Zellen aus dem Bürstchen zu lösen und den Übertritt in die Konservierungsflüssigkeit zu erleichtern (sog. „thin prep“-Verfahren). Die Abstrichbürstchen sowie die Gefäße wurden vom Institut für Pathologische Anatomie und Pathologie (Direktor: Prof. Dr. med. H. Höfler) zur Verfügung gestellt.





*Abbildung 8: Zytologisches Abstrichbürstchen. Nahaufnahme (eigene Aufnahme)*

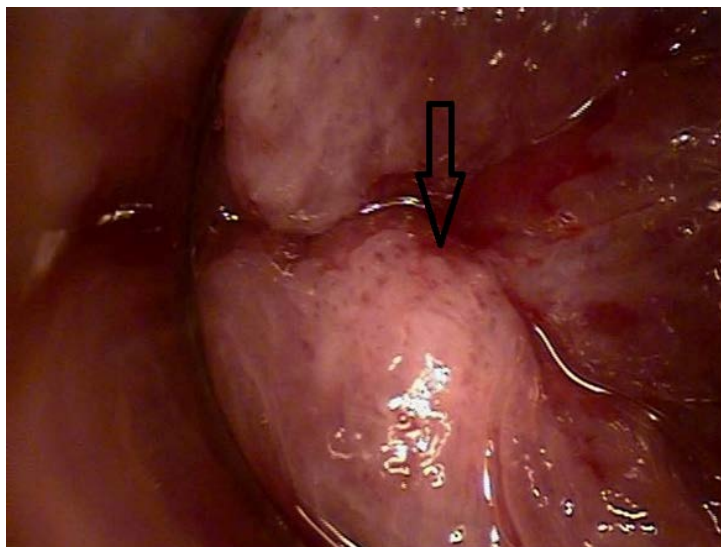
Nach Versand an das Institut für Pathologie wurden die Zellen nach Papanicolaou gefärbt und durch einen Facharzt für Pathologie begutachtet. Die diagnostische Einteilung erfolgte nach der Münchner Nomenklatur II (siehe Tabelle 1, Seite 14). Ein routinemäßiger Nachweis von HPV-DNA in den Zellkernen der gewonnenen Zellen erfolgte nicht. Um die sog. Interobserver-Variabilität (also die unterschiedliche diagnostische Einstufung gleicher Präparate durch verschiedene Befunder) möglichst klein zu halten, wurden alle Abstriche ausschließlich vom selben Pathologen befundet.

## **2.2 Studienablauf nach dem Abstrichergebnis**

Patienten mit einem unauffälligen Zellbild (Gruppe II nach Münchner Klassifikation) wurden nach einem Jahr erneut untersucht, sofern nicht in der Zwischenzeit Beschwerden oder eine Symptomatik auftraten, die eine erneute Untersuchung notwendig erscheinen ließen.



Patienten mit einer leicht- bis mittelgradigen Dysplasie (Gruppe IIID nach Münchner Klassifikation, entsprechend AIN 1-2) wurden eine proktologische Untersuchung sowie eine Wiederholung des Abstriches nach 3 Monaten empfohlen. Ergab diese ein unauffälliges Zellbild (Gruppe II nach Münchner Klassifikation), so erfolgte eine erneute Untersuchung nach einem Jahr ab dem 1. Abstrich (d.h. 9 Monate nach dem zweiten Abstrich). Bei Persistenz des IIID-Befundes oder Progression zu einer schweren Dysplasie (Gruppe IVa nach Münchner Klassifikation, analog AIN 3) wurde zusätzlich zur Wiederholung des Abstrichs nach 3 Monaten eine sofortige Anoskopie in der Klinik für Dermatologie des Klinikums rechts der Isar oder alternativ bei niedergelassenen Proktologen empfohlen. Hierbei wurde ein Anoskop in den Analkanal eingeführt und die Analschleimhaut bis zur Linea dentata begutachtet. Gegebenenfalls wurde zuvor ein mit 3%iger Essigsäure getränkter Tupfer rektal eingeführt und kurz belassen; hierunter kommt es zu einer weißlichen Verfärbung dysplastischer Areale (sog. Essigprobe, siehe Abbildung 9). Auffällige Bereiche wurden mittels einer Biopsiezange biopsiert und histopathologisch begutachtet. Eine entsprechende Therapie erfolgte auf Grundlage des histologischen Befunds. Bei makroskopisch unauffälliger Schleimhaut und negativer Essigprobe wurde auf sog. „blinde“ Biopsien verzichtet. 3 bis 6 Monate nach der Anoskopie, bzw. der Biopsie erfolgte eine erneute klinisch-zytologische Untersuchung. Die Ergebnisse der am Klinikum rechts der Isar durchgeführten proktologischen Untersuchungen wurden in einem klinikeigenen Formblatt dokumentiert.



**Abbildung 9: Anale Schleimhaut nach Applikation von 3%iger Essigsäure. Der Pfeil zeigt auf die weißlichen, dysplasieverdächtigen Areale (modifiziert nach Wilkin 2010)**

Patienten, die in der ersten zytologischen Untersuchung eine schwere Dysplasie/Carcinoma in situ (Gruppe IVa nach Münchner Klassifikation, analog AIN 3) oder klinische Hinweise darauf aufwiesen, wurden umgehend anoskopiert. Das dreimonatige Beobachtungsintervall vor der Anoskopie entfiel hierbei. Die technische Durchführung, therapeutische Konsequenzen etc. erfolgte analog der oben genannten Beschreibung bei Patienten mit leicht-bis mittelgradiger Dysplasie. Frauen mit einem PAP-IVa-Befund wurde aufgrund der in diesem Fall gehäuft simultan vorkommenden CIN eine gynäkologische Untersuchung bei ihrem Gynäkologen oder im Hause empfohlen.

Der gesamte Studienablauf ist in Abbildung 10 graphisch dargestellt.

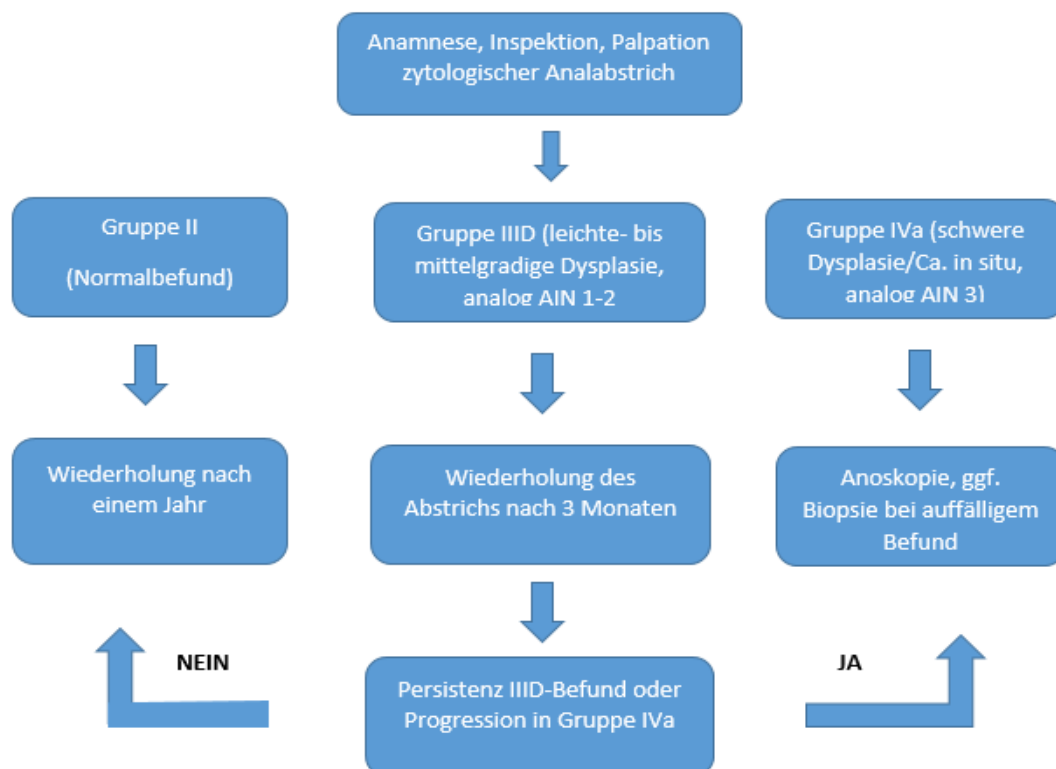


Abbildung 10: **Studienablauf**

## 2.3 Einteilung der Patienten nach CDC-Klassifikation

Das Stadium der HIV-Erkrankung wurde bei jedem Patienten zeitgleich zur Abstrichuntersuchung nach dem einheitlichen CDC-System klassifiziert.

Die CDC-Klassifikation zur Beurteilung des HIV-Stadiums betrachtet zwei Kriterien, nämlich sowohl die Anzahl der CD4+ T-Lymphozyten pro  $\mu\text{l}$  Blut als auch die Einteilung in drei klinische Kategorien A, B und C (siehe Tabelle 3). Welche Erkrankungen bzw. Komorbiditäten welche klinische Einteilung bedingen, ist im Anhang A ersichtlich.

Die Einteilung der Patienten in die Kategorien erfolgt unidirektional, d.h. die einmal erreichte niedrigste Klassifikation wird beibehalten, auch wenn sich z.B. die CD4-Zellzahl durch Therapie wieder normalisieren sollte.

*Tabelle 3: CDC-Klassifikation*

CD4-Lymphozyten (Anzahl/ $\mu\text{l}$ )	Klinische Kategorie		
	A	B	C
> 500	A1	B1	C1
200 – 499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

## 2.4 Datenverwaltung und statistische Auswertung

Jeder Patient erhielt ein Pseudonym, bestehend aus dem dritten Buchstaben des Vor- und Nachnamens, sowie darauf aufbauend eine persönliche Identifikationsnummer, deren Entschlüsselung ausschließlich dem Autor bekannt ist.

Die vorliegenden Variablen wurden in eine Excel-Tabelle (Microsoft Office Excel 2013) eingetragen und für bestimmte Fragestellungen zur weiteren Bearbeitung in das Statistikprogramm SPSS (Version 23.0) importiert. Als deskriptive Statistiken für quantitative Merkmale wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Quantilswerte sowie Spannweiten

(Minimum und Maximum) angegeben. Für kategoriale Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten (in %) berechnet.

Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden für kontinuierliche Variablen mit dem unverbundenen T-Test (bei Normalverteilung) bzw. dem Mann-Whitney U Test (bei Nicht-Normalverteilung) auf statistische Signifikanz getestet.

Signifikanzunterschiede beim Vergleich von relativen und absoluten Häufigkeiten wurden mittels des Chi<sup>2</sup>-Tests und des Likelihood-Quotienten geprüft. Wo sinnvoll, wurde das 95%-Konfidenzintervall (KI) verwendet. Der p-Wert für statistische Signifikanz ( $\alpha$ -Level) war 0,05.

Beratung bei den statistischen Analysen erfolgt durch Herrn Diplom-Ingenieur Nikolaus Marin, Schwabach.

## **2.5 Datenschutz und Ethikvotum**

Die Identität der Probanden wurde an keiner Stelle bekannt gegeben. Alle erhobenen Daten wurden ausschließlich pseudonymisiert weiterverwendet. Alle Untersucher und an der Studie Beteiligten unterliegen sowohl der ärztlichen Schweigepflicht als auch den Auflagen des Datenschutzes. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München geprüft und genehmigt.

Bei Diagnose sonstiger therapiebedürftiger Veränderungen oder Erkrankungen wurde unabhängig vom Studienablauf eine Behandlung durch die Ärzte des IZAR oder niedergelassene Dermatologen empfohlen bzw. veranlasst.

### 3. Ergebnisse

Hinweis: Alle erhobenen Daten beziehen sich auf den jeweiligen Zeitpunkt des analytologischen Abstrichs. Bei mehreren durchgeführten Abstrichen werden sich geänderte Parameter (z.B. zwischenzeitlich begonnene Therapie) gesondert erwähnt.

#### 3.1 Geschlecht

Insgesamt wurden 101 Patienten untersucht. Hiervon waren 84 Männer (83,2 %) und 17 Frauen (16,8 %). Die Patienten waren im Mittel 50,43 Jahre alt, wobei Frauen im Mittel 5 Jahre jünger waren als Männer (Durchschnitt Frauen 47 Jahre vs. Männer 52 Jahre). Abbildungen 11 zeigt die Geschlechtsverteilung des Studienkollektivs.

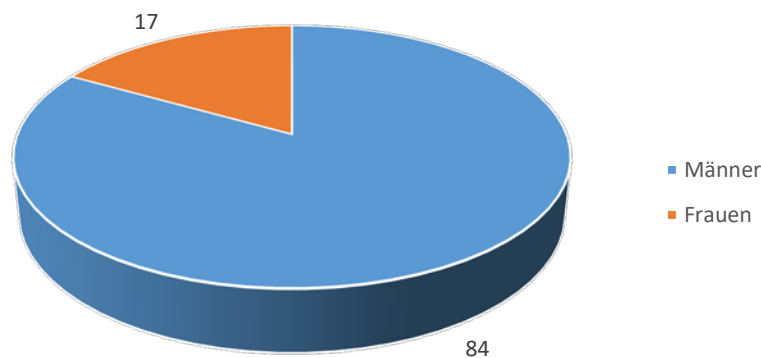


Abbildung 11: **Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer**

Von den 27 Patienten mit einem PAP-IIID-Befund (AIN 1-2) waren 77,8 % männlich (n=21) und 22,2 % (n=6) weiblich. Gemessen an der Gesamtanzahl der Studienteilnehmer wiesen damit 35 % der teilgenommenen Frauen einen PAP-IIID-Befund auf, während dies bei Männern nur bei 25 % der Fall war.

Von den 10 Patienten mit einem PAP-IVa-Befund (AIN 3) waren dagegen 90 % männlich (n=9) und nur 10 % weiblich (n=1). Bezogen auf das Gesamtkollektiv wiesen damit 11 % der Männer und 6 % der Frauen einen PAP-IVa-Befund auf. Statistisch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Vorliegen eines auffälligen Abstrichbefundes, der p-Wert lag bei 0,619 (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Kreuztabelle Geschlecht mit AIN

			Ergebnis Abstrich			Gesamt
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)	
Geschlecht	männlich	Anzahl	54	21	9	84
		%	84,4%	77,8%	90,0%	83,2%
	weiblich	Anzahl	10	6	1	17
		%	15,6%	22,2%	10,0%	16,8%
Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,960	2	0,619
Likelihood-Quotient	0,967	2	0,617
Zusammenhang linear-mit-linear	0,001	1	0,972

(Hinweis: Ein rot gefärbter Signifikanzwert bedeutet nicht signifikant, eine grüne Schriftfarbe bedeutet signifikant. Wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt, ist der Wert in orange gefärbt).

### 3.2 Alter

Das mittlere Alter aller Studienteilnehmer lag bei 50,4 Jahren mit einer Standardabweichung von 13,312. Der jüngste Patient war 25 Jahre alt, der älteste 80 Jahre (siehe Abbildung 12).

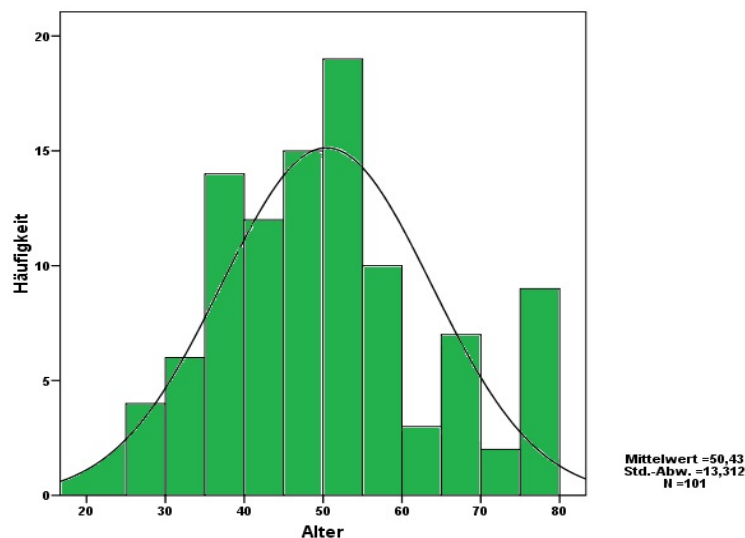


Abbildung 12: Altersverteilung des Patientenkollektivs

Bei den PAP-IIID-Befunden war der jüngste Patient 29 Jahre alt, der älteste 76 Jahre. Der Median lag bei 45 Jahren, der Mittelwert bei 47,8 Jahren. Sowohl Median als auch Mittelwert lagen damit unter dem der unauffälligen PAP-II-Gruppe (Median 47 Jahre, Mittelwert 49,9 Jahre).

In der PAP-IVa-Gruppe war der jüngste Patient dagegen 46 Jahre alt, der älteste 78 Jahre. Der Median lag bei 54 Jahren, der Mittelwert bei 60,3 Jahren und somit sowohl über der PAP-II- als auch der PAP-IIID-Gruppe. Abbildung 13 zeigt die Altersverteilung nach PAP-Befund.

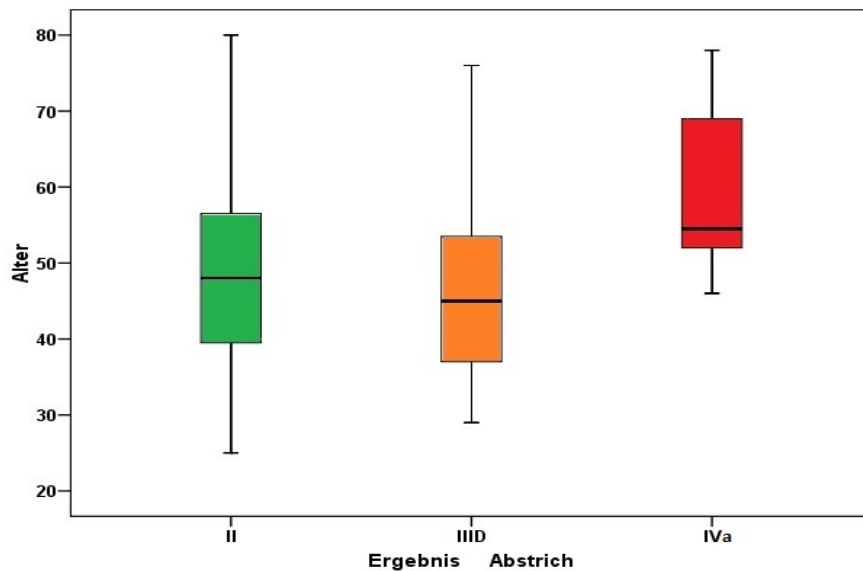


Abbildung 13: Altersverteilung nach PAP-Befund

Um eine bessere Vergleichbarkeit untereinander zu ermöglichen, wurden die Patienten für die statistische Auswertung in drei Altersgruppen zusammengefasst (siehe Tabelle 5). Die zweite Altersgruppe (41-60 Jahre) enthält allerdings mehr als drei Mal so viel Patienten wie die dritte und fast doppelt so viele Patienten wie die erste Gruppe. Dies soll bei der Interpretation der Ergebnisse nicht vergessen werden.

Auf das Gesamtkollektiv bezogen war ein PAP-IIID-Befund bei 30,7 % aller 20-bis-40-Jährigen zu finden. Bei den 41-bis-60-Jährigen war dies in 24,0 % der Fall und bei den über-60-Jährigen in 28,5 %.

Einen PAP-IVa-Befund wiesen 11,1 % der 41-bis-60-Jährigen und 19,0 % der über-60-Jährigen auf. Unter-40-Jährige waren nicht betroffen.

Ein statistisch nachweisbarer Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und einem auffälligem Abstrichbefund zeigte sich indes nicht ( $p=0,256$ ).

Tabelle 5: Kreuztabelle Alter mit AIN

			Ergebnis Abstrich			Gesamt
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)	
Altersgruppen	20-40 Jahre	Anzahl	18	8	0	26
		%	28,1%	29,6%	0,0%	25,7%
	41-60 Jahre	Anzahl	35	13	6	54
		%	54,7%	48,1%	60,0%	53,5%
	> 60 Jahre	Anzahl	11	6	4	21
		%	17,2%	22,2%	40,0%	20,8%
Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,315	4	0,256
Likelihood-Quotient	7,523	4	0,111
Zusammenhang linear-mit-linear	3,286	1	0,070

### 3.3 Übertragungsweg der HIV-Infektion

Den größten Anteil am Übertragungsweg stellten MSM dar: 53 Patienten gaben diese Option an (52,5 %), gefolgt von heterosexuellem Verkehr bei 37 Patienten (36,6 %). Bei 11 Patienten (10,9 %) blieb der Übertragungsweg unklar oder wollte durch die Patienten nicht näher spezifiziert werden. Abbildung 14 zeigt die absoluten Anteile.

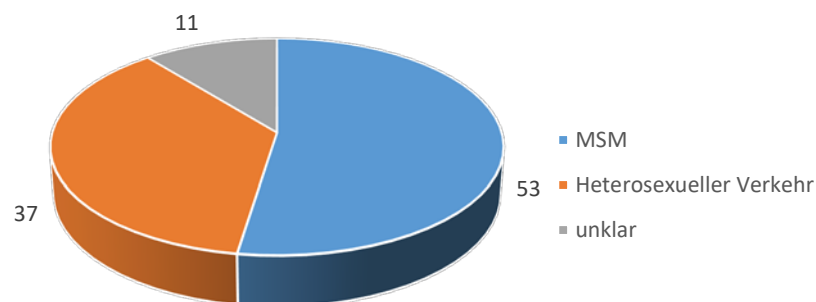


Abbildung 14: Häufigkeit der Infektionsmodi

Von den 27 Patienten mit einem PAP-IIID-Befund gaben 59,3 % (n=16) MSM-Kontakte als HIV-Infektionsquelle an, gefolgt von 33,3% mit heterosexuellem Verkehr (n= 9). Ein unklarer



Infektionsweg lag bei 7,4 % (n=2) der PAP-IIID-Befunde vor. Bezogen auf das Gesamtkollektiv waren homosexuelle Männer zu 30,2 % von einem PAP IIID betroffen, Patienten mit heterosexuellem Verkehr zu 24,3% und bei unklarem Übertragungsweg zu 18,2 %.

Bei den 10 Patienten mit einem PAP-IVa-Befund lag bei 70 % (n=7) MSM und bei 30 % (n=3) heterosexueller Verkehr als Übertragungsweg vor. Patienten mit unklarem Infektionsmodus waren nicht betroffen. Bezogen auf alle Probanden hatten 13,2 % der MSM zytologische Hinweise auf eine AIN 3, während dies bei Heterosexuellen nur auf 8,1 % zutraf.

Statistisch ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Übertragungsweg und einem auffälligen Abstrichbefund nachweisen, der p-Wert lag bei 0,480 (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Kreuztabelle Übertragungsweg HIV mit AIN

			Ergebnis Abstrich			Gesamt
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)	
Übertragungsweg	MSM	Anzahl	30	16	7	53
		%	46,9%	59,3%	70,0%	52,5%
	Heterosexueller Verkehr	Anzahl	25	9	3	37
		%	39,1%	33,3%	30,0%	36,6%
	unklar	Anzahl	9	2	0	11
		%	14,1%	7,4%	0,0%	10,9%
Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
		Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		
Chi-Quadrat nach Pearson		3,489	4	0,480		
Likelihood-Quotient		4,523	4	0,340		
Zusammenhang linear-mit-linear		3,404	1	0,065		

### 3.4 HIV-Stadium nach CDC

In unserem Kollektiv dominierten die CDC-Klassifikationen A2 und C3. Dies bedeutet, dass sowohl viele Patienten in einem frühen, größtenteils asymptomatischen (A2) als auch in sehr spätem (C3) Erkrankungsstadium untersucht wurden, was bei der Interpretation der Ergebnisse bedacht werden sollte. Abbildung 15 zeigt die Häufigkeit der verschiedenen CDC-Stadien.

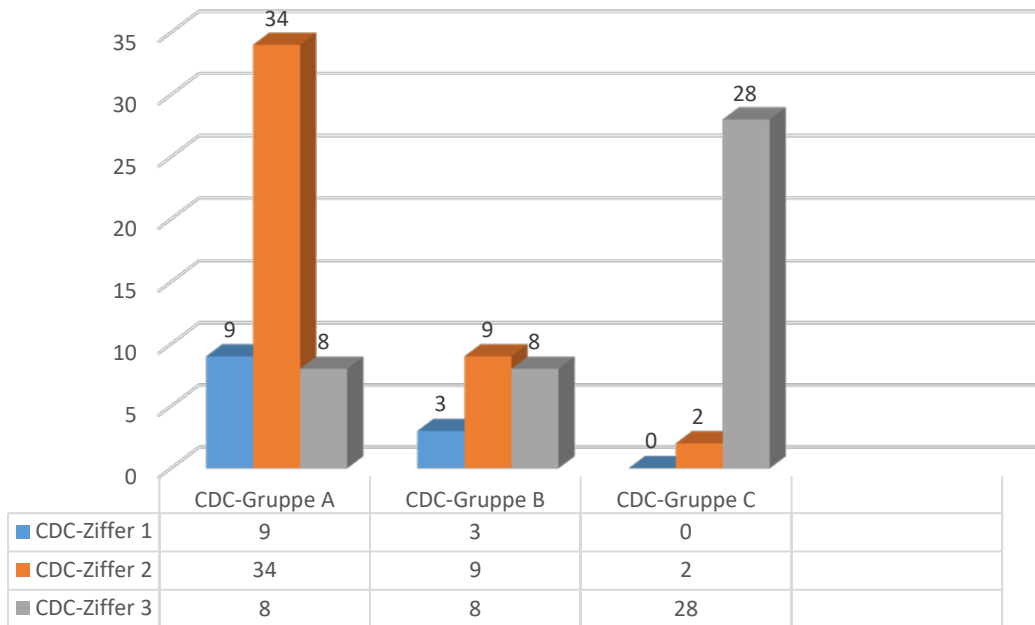


Abbildung 15: Häufigkeit der verschiedenen CDC-Stadien

### 3.5 Nikotinabusus

Mehr als die Hälfte der untersuchten Patienten verneinte erfreulicherweise regelmäßigen Nikotinkonsum, nämlich 63 (62,4 %). 38 Patienten gaben an, regelmäßig Tabakwaren zu konsumieren. Abbildung 16 zeigt die Häufigkeit von Nikotinabusus im Studienkollektiv.

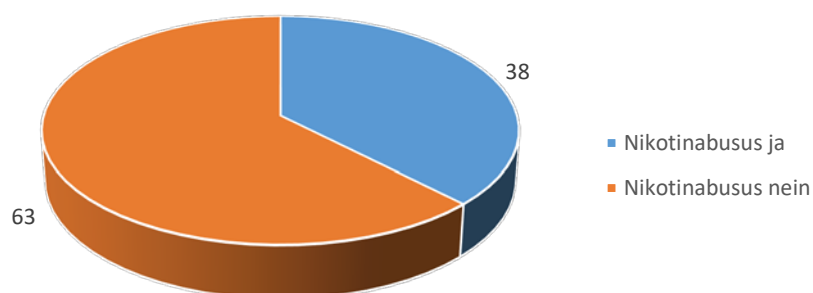


Abbildung 16: Häufigkeit von Nikotinabusus

Von den 27 Patienten mit einem PAP-IIID-Befund waren 55,6 % Nichtraucher (n=15) und 44,4 % (n=12) Raucher. Zu einem Patienten lagen keine Angaben vor (Patient verzogen). Bezogen

auf das Gesamtkollektiv waren 31,6 % aller Raucher von einem PAP-IIID betroffen, während Nichtraucher nur zu 23,8% betroffen waren.

Bei den 10 Patienten mit einem PAP-IVa-Befund lag bei 80 % (n=8) Nikotinabusus vor, 20% waren Nichtraucher (n=2). Auf alle untersuchten Patienten bezogen lag bei Rauchern in 21,0 % ein PAP IVa vor. Nichtraucher waren hiervon fast sieben Mal seltener betroffen, nämlich nur in 3,1 % der Fälle.

Kumulativ betrachtet (PAP IIID und IVa) lag damit bei 52,6 % der Raucher ein auffälliger analytologischer Befund vor. Bei Nichtrauchern lag diese Quote nur bei 26,9 %.

Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem auffälligen Abstrichergebnis (sowohl PAP IIID als auch PAP IVa) und Rauchen. Der p-Wert lag bei 0,005 (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Kreuztabelle Nikotinabusus mit AIN

			Ergebnis Abstrich			Gesamt
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)	
Nikotinabusus	Nein	Anzahl	46	15	2	63
		%	71,9%	55,6%	20%	62,4%
	Ja	Anzahl	18	12	8	38
		%	28,1%	44,4%	80,0%	37,6%
Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
			Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	
Chi-Quadrat nach Pearson			10,648	2	0,005	
Likelihood-Quotient			10,610	2	0,005	
Zusammenhang linear-mit-linear			9,950	1	0,002	

### 3.6 Vitamin-D-Spiegel

Weniger erfreulich fiel die Kontrolle des Vitamin-D-Spiegels aus. Beinahe die Hälfte des Kollektivs wies zum Abstrichzeitpunkt einen schweren Mangel (Vitamin D < 20 µg/l) auf, nämlich 44 Patienten (43,6%). Ein leichter Mangel (Vitamin D 20-30 µg/l) lag bei 32 Patienten vor (31,7 %). Nur 25 Patienten (24,7 %) lagen mit ihrem Vitamin-D-Spiegel im empfohlenen Bereich (Vitamin D > 30 µg/l). Einschränkend muss jedoch beachtet werden, dass die

Messwerte während des ganzen Jahres erhoben wurden und daher jahreszeitlichen Beeinflussungen (erniedrigter Vitamin-D-Spiegel durch verminderte UV-Bestrahlung im Winter) unterliegen. Abbildung 17 zeigt die Häufigkeit von Vitamin-D-Mangel im Kollektiv.

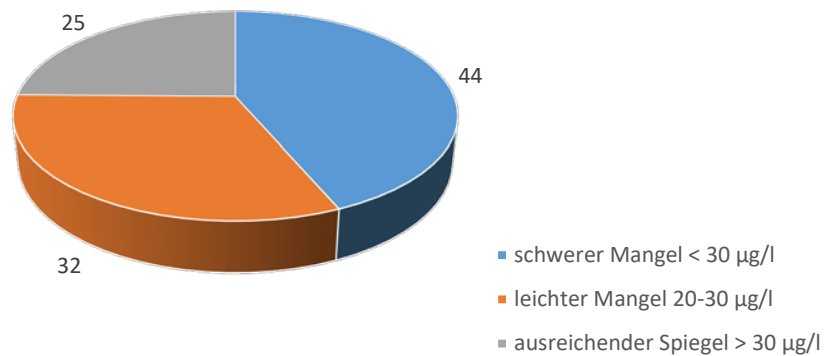


Abbildung 17: Häufigkeit von Vitamin-D-Mangel

Unter den Patienten mit PAP-IIID-Befund wiesen 40,7 % (n=11) einen schweren und 33,3 % (n=9) einen leichten Vitamin-D-Mangel auf. Bei Patienten mit PAP-IVa-Befund wurde ein schwerer Mangel in 50% (n=5) und ein leichter Mangel in 20 % (n=2) gefunden. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vitamin-D-Spiegel und einem auffälligen Abstrichergebnis (p= 0,239; siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Kreuztabelle Vitamin-D-Spiegel mit AIN

			Ergebnis Abstrich			Gesamt
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)	
Vitamin-D-Spiegel	< 20 µg/l	Anzahl	28	11	5	44
		%	43,8%	40,7%	50,0%	43,6%
	20-30 µg/l	Anzahl	21	9	2	32
		%	32,8%	33,3%	20,0%	31,7%
	> 30 µg/l	Anzahl	15	7	3	25
		%	23,4%	26,0%	30,0%	24,7%
Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	12,735	4	0,239
Likelihood-Quotient	15,178	4	0,126
Zusammenhang linear-mit-linear	2,856	1	0,091

### 3.7 ART und Viruslastsuppression

92 Patienten (91,1 %) erhielten eine ART, bei 9 Patienten (8,9 %) war dies nicht der Fall. Von letzteren wünschen 5 Patienten (55,6 %) trotz zum Teil fortgeschrittener Infektion keine Therapie. Bei 3 Patienten (33,3 %) war aufgrund guter Immunitätslage (CD4-Helferzellzahl > 500/ml) und nicht übermäßig hoher Viruslast im CDC-Stadium A1 eine Therapie nicht absolut indiziert. Ein Patient war trotz fehlender Therapie mit seiner Viruslast unter der Nachweisgrenze (sog. „elite controller“). Die Verteilung ist in Abbildung 18 dargestellt.

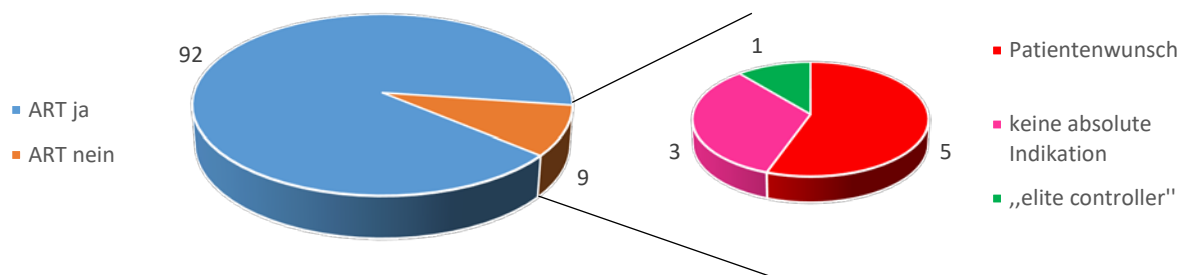
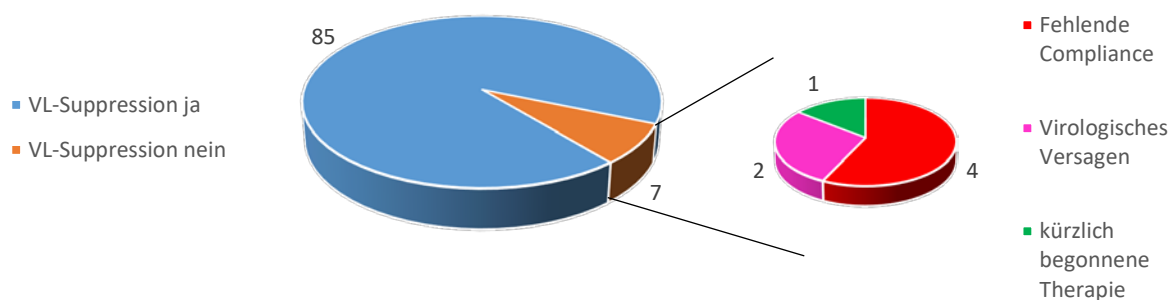


Abbildung 18: **ART-Häufigkeit und Gründe für ausbleibende Therapie**

Bei 85 Patienten (84,2 %) konnte durch die ART eine Suppression der Viruslast unter bzw. nur knapp über die Nachweisgrenze erreicht werden. Auch der oben genannte „elite controller“ zählte zu dieser Gruppe. Damit war, bei insgesamt 92 mit ART behandelten Patienten, bei 7 Patienten die Viruslast nicht supprimiert. Der häufigste Grund hierfür war mangelnde Compliance bei vier Patienten (57,1 %), gefolgt von virologischem Versagen bei zwei Patienten (28,6%). Bei einem Patienten (14,3 %) war zum Screeningzeitpunkt die ART erst kürzlich begonnen worden und daher die Viruslast noch nicht supprimiert (siehe Abbildung 19). Im weiteren Verlauf konnte eine VL-Suppression erreicht werden.



**Abbildung 19: Häufigkeit der VL-Suppression und Gründe für deren Ausbleiben**

Von den 27 Patienten mit einem PAP-IIID-Befund wurden drei Patienten nicht therapiert (11,1 %). Bei den 10 Patienten mit einem IVa-Befund (AIN 3) war dies in zwei Fällen (20 %) der Fall. Damit wiesen mehr als die Hälfte der nicht therapierten Patienten einen auffälligen Befund auf, obgleich ein statistischer Zusammenhang zwischen fehlender ART und AIN nicht nachgewiesen werden konnte ( $p=0,691$ ; siehe Tabelle 9).

Bei den vier incomplianten Patienten lag zwei Mal ein unauffälliger Abstrich vor, zwei Mal wurde PAP-IIID diagnostiziert. Die zwei Patienten mit virologischem Versagen wiesen einen unauffälligen Analabstrich, bzw. einen PAP-IIID-Befund auf. Der Patient mit erst kürzlich begonnener Therapie zeigte sich analytologisch unauffällig.

Bei zwei Patienten mit PAP-IVa-Befund war die Viruslast nicht supprimiert (20 %). Beide Fälle waren auf fehlende Therapie zurückzuführen, virologisches Versagen oder Incompliance bei ART-Therapie spielten hier keine Rolle.

Statistisch war kein Zusammenhang zwischen fehlender Viruslast-Suppression und einem auffälligen Abstrichergebnis nachweisbar ( $p=0,771$ ; siehe Tabelle 10).

**Tabelle 9: Kreuztabelle ART mit AIN**

			Ergebnis Abstrich			Gesamt
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)	
Antiretrovirale Therapie	nein	Anzahl	4	3	2	9
		%	6,3%	11,1%	20,0%	9,0%
	ja	Anzahl	60	24	8	92
		%	93,8%	88,9%	80,0%	92,0%
Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,740	2	0,691
Likelihood-Quotient	0,713	2	0,700
Zusammenhang linear-mit-linear	0,617	1	0,432

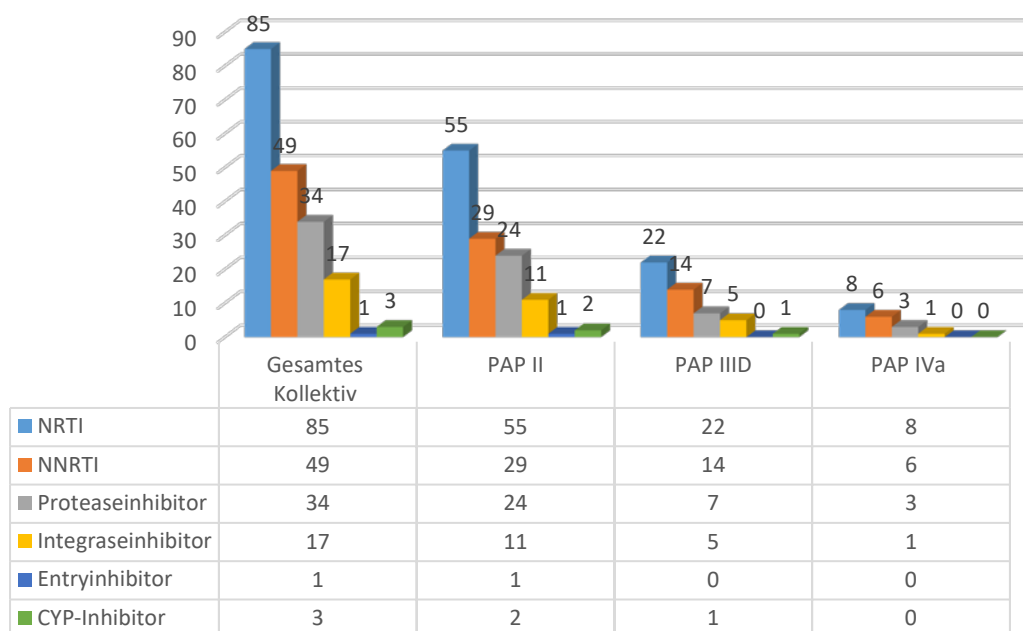
Tabelle 10: Kreuztabelle VL-Suppression mit AIN

			Ergebnis Abstrich			Gesamt	
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)		
VL-Suppression?	ja	Anzahl	56	21	8	85	
		%	87,5%	77,8%	80,0%	85,0%	
	nein, keine Therapie	Anzahl	4	3	2	9	
		%	6,3%	11,1%	20,0%	9,0%	
	nein, Incompliance	Anzahl	2	2	0	4	
		%	3,1%	7,4%	0,0%	4,0%	
	Nein, virologisches Versagen	Anzahl	1	1	0	2	
		%	1,6%	3,7%	0,0%	2,0%	
	nein, bei erst kürzlich begonnener Therapie	Anzahl	1	0	0	1	
		%	1,6%	0,0%	0,0%	1,0%	
	Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
			%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,872	8	0,771
Likelihood-Quotient	5,077	8	0,749
Zusammenhang linear-mit-linear	0,205	1	0,651

### 3.8 Therapieregime

Alle unter ART stehenden Patienten nahmen Kombinationen verschiedener Substanzklassen ein. Die am häufigsten eingenommene Medikamentenklasse waren NRTIs: 85 Patienten nahmen ein Regime mit diesen Substanzen ein (84,2 %). Darauf folgten NNRTIS bei 49 Patienten (48,5 %), Proteaseinhibitoren bei 34 Patienten (33,7 %) und Integraseinhibitoren bei 17 Patienten (16,8 %). Ein Patient erhielt einen Entry-Inhibitor (1,0 %). Bei drei Patienten wurden die ART-Plasmaspiegel durch Cytochrom-P-Inhibitoren gesteigert (3,0 %). Abbildung 20 zeigt die Häufigkeit der eingenommenen Therapieregime in Abhängigkeit von der Abstrichklassifikation.



**Abbildung 20: Eingenommenen Substanzklassen in Abhängigkeit vom PAP-Befund**

Wie schon in Abbildung 20 ersichtlich, unterscheiden sich die PAP-Gruppen nicht wesentlich durch die eingenommene Therapie. Statistisch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines auffälligen PAP-Befundes und der Einnahme bestimmter Substanzklassen. Die p-Werte lagen für die Regime wie folgt:

- NRTI: p=0,808
- NNRTI: p=0,634
- Proteaseinhibitoren: p=0,547
- Integraseinhibitoren: p=0,821
- Entry-Inhibitoren: p=0,747
- CYP-Inhibitoren: p=0,835

Der Übersichtlichkeit halber sind die Kreuztabellen nicht gesondert aufgeführt, sondern im Anhang ersichtlich (siehe Anhang 2).

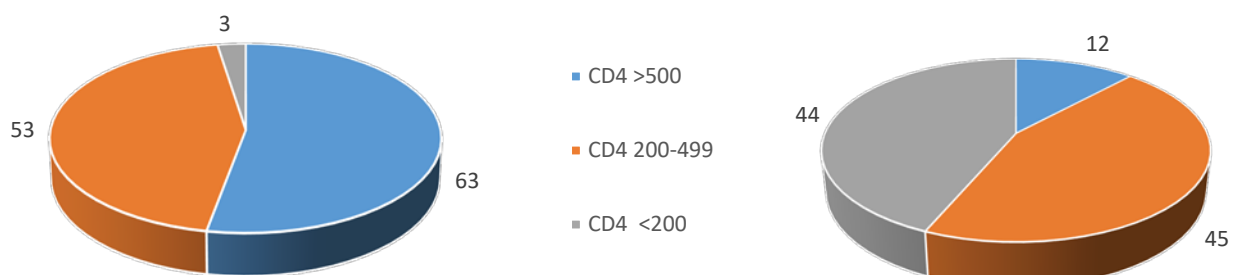
### 3.9 CD4-Helferzellzahl

Die CD4-Zellzahl wurde sowohl in Form des sog. CD4-Zellzahl-nadirs (niedrigste jemals gemessene Zellzahl) als auch zum Zeitpunkt des Abstrichs erneut bestimmt. Während das



CD4-nadir für die Einstufung in ein CDC-Stadium wichtig ist, war es therapiebedingt oft zu einem Anstieg der CD4-Zellzahl gekommen. Der damit einhergehenden verbesserten zellulären Immunitätslage wurde durch die wiederholte Bestimmung zum Abstrichzeitpunkt Rechnung getragen.

Während zu Beginn 44 Patienten ein CD4-nadir unter 200 aufwiesen, war die aktuelle CD4-Zellzahl beim Abstrichzeitpunkt therapiebedingt nur noch bei 3 Patienten unter 200. Im Gegenzug erhöhte sich der Anteil der Patienten mit einer CD4-Zellzahl > 500 von 12 (nadir) auf 63 (aktueller Wert beim Abstrich). Die Abbildung 21 gibt die Häufigkeit des CD4-nadirs und der aktuellen Zellzahl dar.



**Abbildung 21: CD4-Zellzahl-nadir (rechts) und CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt des Abstrichs (links), jeweils in Zellen/ $\mu$ l**

Die Verteilung des CD4-Zellzahl-nadirs in Abhängigkeit vom Abstrichbefund ist in Abbildung 22 dargestellt, die Verteilung der aktuellen CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt des Abstrichs in Abbildung 23.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einem auffälligen Abstrichbefund und einem niedrigen CD4-nadir (bzw. damit einhergehend dem CDC-Stadium) oder einer niedrigen CD4-Zellzahl beim Abstrichzeitpunkt.

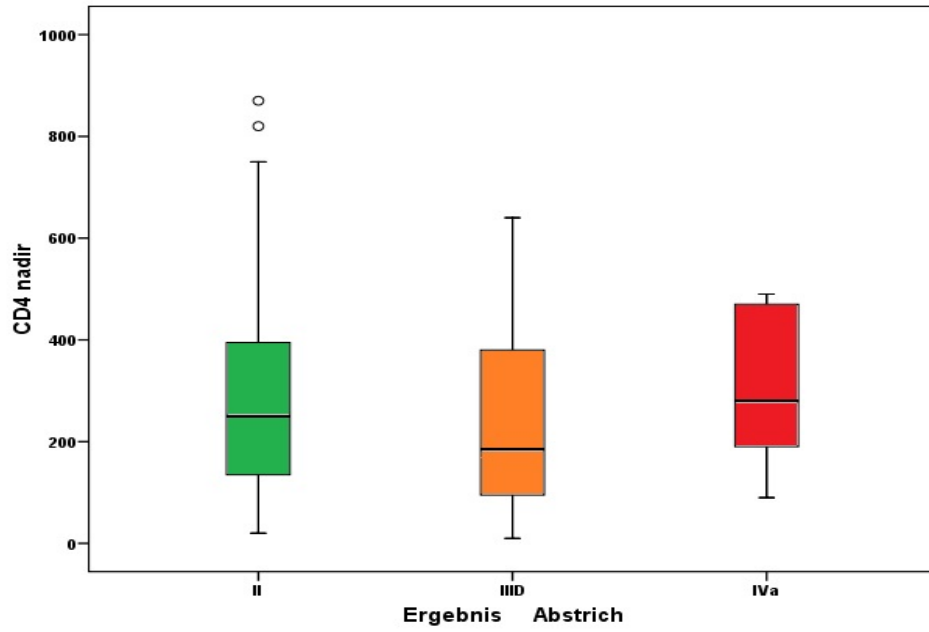


Abbildung 22: *CD4-nadir in Zellen/ $\mu$ l in Abhängigkeit vom PAP-Befund*

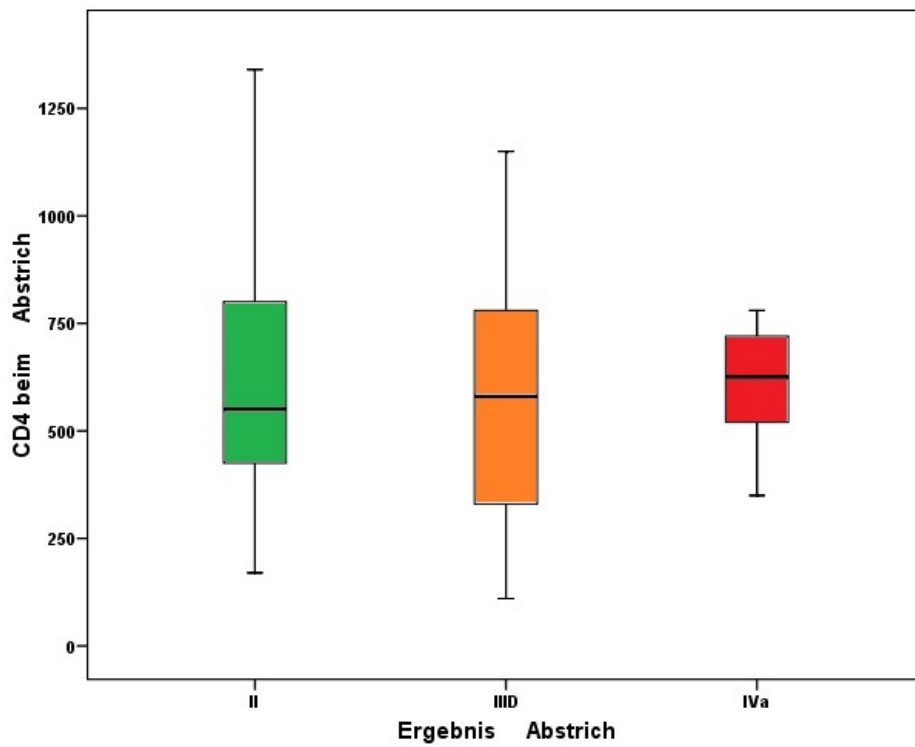


Abbildung 23: *CD4-Helferzellen in Zellen/ $\mu$ l beim Abstrich in Abhängigkeit vom PAP-Befund*

### 3.10 CD4/CD8-Ratio

Als weiteres Maß für die zelluläre Immunitätslage wurde die CD4/CD8-Ratio erfasst. Der Median der CD4/CD8-Ratio liegt in der PAP-II-Gruppe bei 0,82, in der PAP-IIID-Gruppe bei 0,83 und in der PAP-IVa-Gruppe erstaunlicherweise höher bei 0,94. Eine Patientin der PAP-IIID-Gruppe wies zum Abstrichzeitpunkt eine sehr hohe Ratio von 3,2 auf, deren Ursache nicht bekannt ist. Dieser Wert wurde in der Berechnung des Medianes nicht berücksichtigt, um eine Verfälschung der Werte zu vermeiden. Abbildung 24 zeigt die Verteilung der CD4/CD8-Ratio zum Abstrichzeitpunkt.

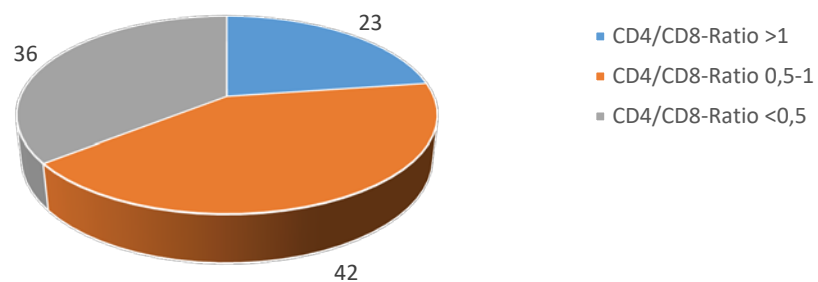


Abbildung 24: CD4/CD8-Ratio zum Abstrichzeitpunkt

Die Verteilung der aktuellen CD4/CD8-Ratio in Abhängigkeit vom PAP-Befund zeigt Abbildung 25.

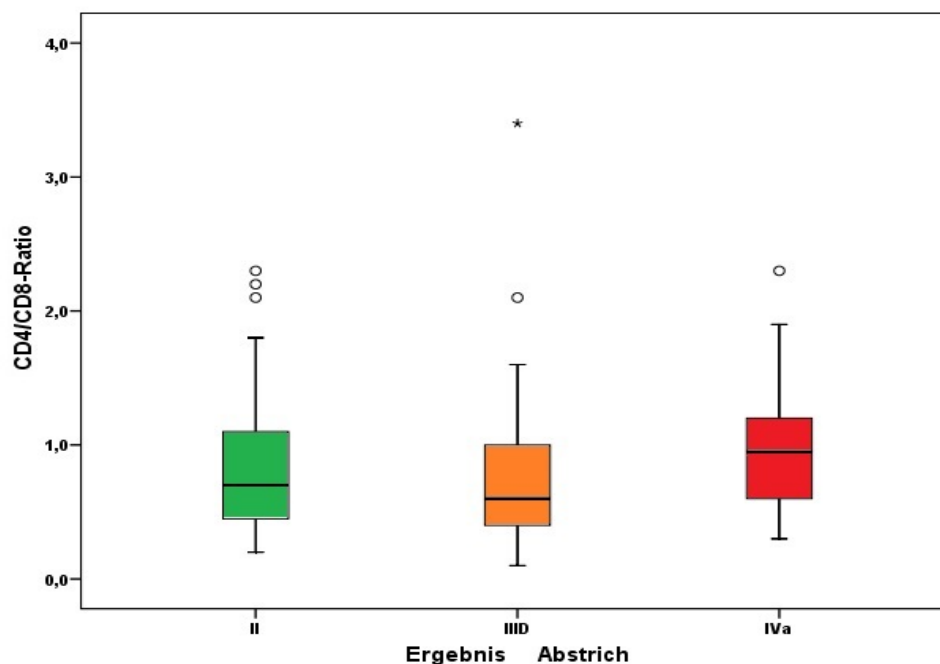


Abbildung 25: CD4/CD8-Ratio in Abhängigkeit vom PAP-Befund

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der CD4/CD8-Ratio und dem Auftreten eines auffälligen PAP-Befundes.

### 3.11 Lues

Lues war in unserem Kollektiv die häufigste Koinfektion, die durch das obligatorische STD-Screening erfasst wurde. Insgesamt 17,8 % der Patienten hatten im Laufe des Lebens mindestens eine Luesinfektion gehabt (n=18), 12,9% waren beim Zeitpunkt des Abstrichs an einer aktiven Lues erkrankt (n=13). Der hohe Anteil an aktiver Lues ist durch Erstvorstellungen in unserer Ambulanz zu erklären, bei denen bisher keine Therapie begonnen wurde bzw. die teils asymptomatischen Patienten sich der Infektion nicht bewusst waren. Reinfektionen wurden häufig beobachtet. Therapieverweigerer o.ä. fanden wir nicht. Als aktive Lues wurden für die Auswertung alle Erscheinungsformen der Lues zusammengefasst, bei denen eine antibiotische Behandlung indiziert ist (z.B. Früh- lues, Spät- lues, Neurolues, Reinfektionen etc.). Abbildung 26 zeigt die Lueshäufigkeit im Studienkollektiv.

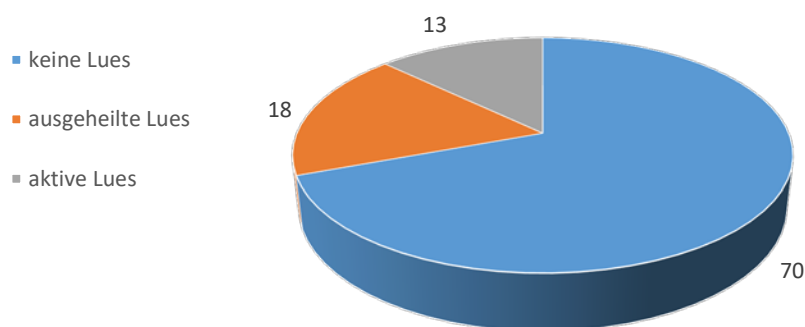


Abbildung 26: **Häufigkeit der Luesinfektion**

Eine aktive Luesinfektion konnte bei 25,9 % der Patienten mit PAP IIID gefunden werden (n=7). Geringfügig größer war der Anteil in der PAP IVa Gruppe mit 30% (n=3). Eine ausgeheilte Lues wurde vor allem bei Patienten mit unauffälligem Abstrich gesehen, nämlich in 20,3% der Fälle (n=13). Etwas seltener ließ sich auch in 18,5% der PAP IIID Patienten eine ausgeheilte Lues nachweisen (n=5), jedoch bei keinem PAP-IVa-Patienten.

Der Zusammenhang zwischen einer aktiven oder stattgehabten Lues und einem auffälligen PAP-Befund war statistisch signifikant ( $p=0,016$ ; siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Kreuztabelle Luesinfektion mit AIN

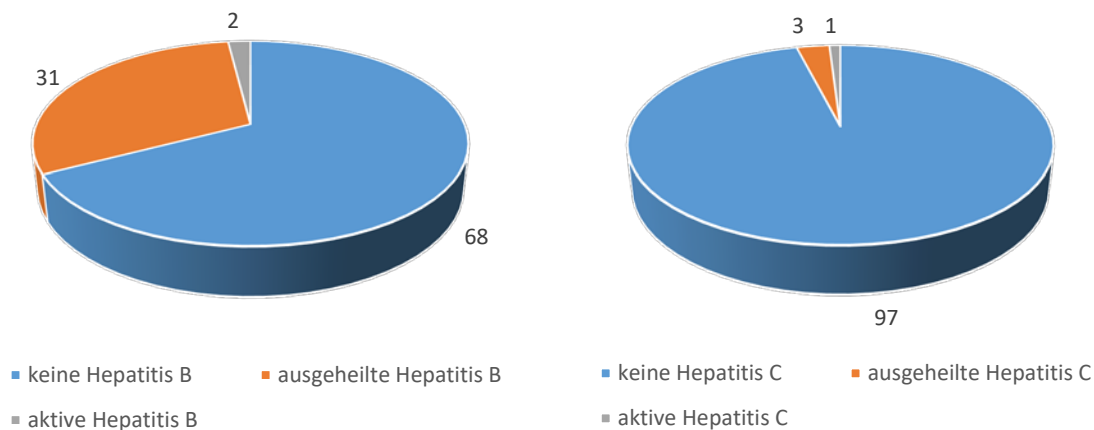
		Ergebnis Abstrich			Gesamt	
		PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)		
Syphilis	nein	Anzahl	48	15	7	70
		%	75,0%	55,6%	70,0%	69,3%
	aktive Infektion	Anzahl	3	7	3	13
		%	4,7%	25,9%	30,0%	12,9%
	Zustand nach ausgeheilter Infektion	Anzahl	13	5	0	18
		%	20,3%	18,5%	0,0%	17,8%
Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	12,234	4	0,016
Likelihood-Quotient	13,688	4	0,008
Zusammenhang linear-mit-linear	0,001	1	0,970

### 3.12 Hepatitis B und C

Hepatitis B war nach der Lues die zweithäufigste Koinfektion. 30,7 % aller untersuchten Patienten wiesen eine ausgeheilte Hepatitis B auf ( $n=31$ ). Eine zum Screeningzeitpunkt aktive Hepatitis-B-Infektion fand sich in 2,0 % der Patienten ( $n=2$ ).

Deutlich seltener wurde eine Hepatitis C diagnostiziert. Bei einem Patienten war sie aktiv, 3 Patienten hatten eine ausgeheilte Infektion. Koinfektionen mit gleichzeitig Hepatitis B und C kamen in drei Patienten vor. Abbildung 27 zeigt den Anteil der Hepatitis-B- und C-Infizierten am Gesamtkollektiv.



**Abbildung 27: Häufigkeit von Hepatitis B und C**

Eine ausgeheilte Hepatitis B fand sich in der PAP IIID Gruppe zu 29,6 % (n=8), was nahezu identisch mit der Gruppe der unauffälligen PAP II Befunde ist (29,7 %, n=19). In der PAP IVa Gruppe lag diese Quote mit 40 % (n=4) höher. Die beiden Patienten mit einer aktiven Hepatitis B wiesen einen PAP IIID bzw. einen PAP IVa Befund auf. Rechnerisch hatten damit 10% der IVa-Gruppe und 3,7 % der IIID-Gruppe eine aktive Hepatitis B. Die geringe Fallzahl der aktiven Hepatitis B-Infektionen darf hierbei jedoch nicht übersehen werden.

Alle drei Patienten mit einer ausgeheilten Hepatitis C wiesen Auffälligkeiten im Abstrich auf: Zwei Patienten waren PAP IIID, ein Patient PAP IVa. Der einzige Patient mit einer aktiven Hepatitis C hatte einen PAP IIID Befund. Rechnerisch hatten damit 7,4 % der PAP IIID Patienten und 10 % der PAP IVa Patienten eine Hepatitis C durchlaufen. Auch diese Prozentzahlen sind aufgrund der geringen Fallzahl an Hepatitis-C-Erkrankten vorsichtig zu beurteilen.

Statistisch fand sich kein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Hepatitis B und einem auffälligen Abstrich ( $p= 0,217$ ; siehe Tabelle 12). Für die Hepatitis C wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt ( $p=0,069$ ), sodass (noch) von keinem statistisch gesichertem Zusammenhang gesprochen werden kann (siehe Tabelle 13).

Tabelle 12: Kreuztabelle Hepatitis B mit AIN

			Ergebnis Abstrich			Gesamt
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)	
Hepatitis B	nein	Anzahl	45	18	5	68
		%	70,3%	66,7%	50,0%	67,3%
	aktive Infektion	Anzahl	0	1	1	2
		%	0,0%	3,7%	10,0%	2,0%
	Zustand nach ausgeheilter Infektion	Anzahl	19	8	4	31
		%	29,7%	29,6%	40,0%	30,7%
Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	5,766	4	0,217
Likelihood-Quotient	5,355	4	0,253
Zusammenhang linear-mit-linear	0,706	1	0,401

Tabelle 13: Kreuztabelle Hepatitis C mit AIN

			Ergebnis Abstrich			Gesamt
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)	
Hepatitis C	nein	Anzahl	64	24	9	97
		%	100,0%	88,9%	90,0%	96,0%
	aktive Infektion	Anzahl	0	1	0	1
		%	0,0%	3,7%	0,0%	1,0%
	Zustand nach ausgeheilter Infektion	Anzahl	0	2	1	3
		%	0,0%	7,4%	10,0%	3,0%
Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,381	4	0,069
Likelihood-Quotient	9,011	4	0,061
Zusammenhang linear-mit-linear	5,839	1	0,016

### 3.13 Condylomata acuminata

Anale Condylomata wurden als Surrogatmarker für eine stattgefundene Infektion mit HPV erhoben. 16 Patienten wiesen Condylomata auf, was am Gesamtkollektiv einen Anteil von 15,8 % ausmacht. Von diesen 16 Patienten waren 15 männlich und nur 1 weiblich. 10 Condylom-Patienten waren MSM, bei 5 Patienten war der Übertragungsweg heterosexueller

Verkehr und bei einem Patienten unklar. 11 Patienten waren Raucher. Abbildung 28 zeigt die Auftretenshäufigkeit von Condylomata im Kollektiv.

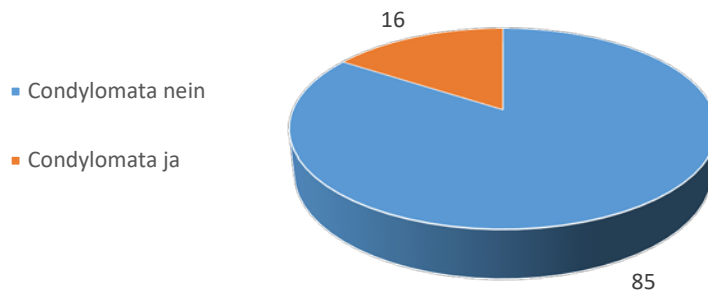


Abbildung 28: Häufigkeit von Condylomata

Während Condylomata bei Patienten mit unauffälligem Abstrich nur in 12,5 % der Fälle vorkamen (n=8), war dies in der PAP IIID Gruppe geringfügig häufiger der Fall (14,8%, n=4). In der PAP IVa Gruppe waren Condylomata in 40 % vorhanden (n=4), was eine deutliche Steigerung gegenüber der PAP II und PAP IIID Gruppe ist.

Zwischen dem Vorliegen von Condylomen und einem auffälligen Abstrich zeigte sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p=0,045$ ; siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Kreuztabelle Condylomata acuminata mit AIN

			Ergebnis Abstrich			Gesamt
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)	
Condylomata	nein	Anzahl	56	23	6	85
		%	87,5%	85,2%	60,0%	84,2%
	ja	Anzahl	8	4	4	16
		%	12,5%	14,8%	40,0%	15,8%
Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,935	2	0,045
Likelihood-Quotient	3,942	2	0,139
Zusammenhang linear-mit-linear	3,414	1	0,065



### 3.14 Chlamydien

Ebenfalls selten wurden Chlamydien festgestellt. Bei 6 Patienten war dies der Fall, was am gesamten Kollektiv einen Anteil von 5,9% ausmacht. Von diesen sechs Patienten hatten drei eine Chlamydienproktitis, die restlichen drei waren durch urethralen Ausfluss auffällig geworden. Alle an Chlamydien Erkrankten waren männlich und bis auf einen MSM. Eine aktive Lues wurde in vier Chlamydienpatienten, eine abgeheilte Lues in einem Patienten gefunden.

Ein systematisches Chlamydien screening (z.B. mittels Urin-PCR oder Abstrich) erfolgte nicht, sodass die wahre Anzahl an Chlamydien-Erkrankten höher liegen könnte. Abbildung 29 zeigt die Häufigkeit von Chlamydieninfektionen im Studienkollektiv.

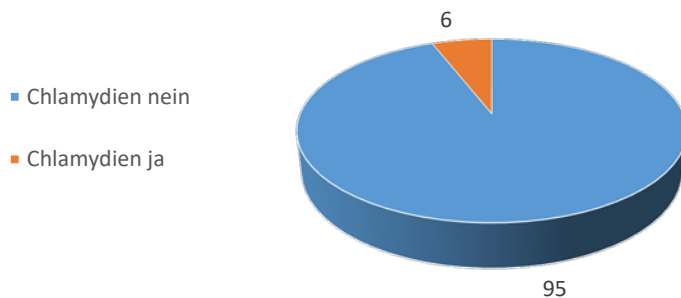


Abbildung 29: **Häufigkeit von Chlamydieninfektionen**

Drei der sechs Erkrankten wiesen einen auffälligen Abstrich (PAP IIID) auf, drei waren unauffällig. Damit traten in der gesamten PAP-IIID-Gruppe Chlamydieninfektionen zu 11,1%, auf, während dies bei den PAP-II-Klassifizierten nur in 4,7 % der Fälle war. Die geringe Fallzahl an Chlamydienerkrankten muss hierbei jedoch beachtet werden.

Statistisch fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Chlamydieninfektion bei Männern und einem auffälligen Abstrich ( $p=0,349$ ; siehe Tabelle 15). Da in unserem Kollektiv keine Frau eine Chlamydieninfektion aufwies, können zur Signifikanz bei Frauen folglich keine Angaben gemacht werden.

Tabelle 15: Kreuztabelle Chlamydieninfektion mit AIN

			Ergebnis Abstrich			Gesamt
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)	
Chlamydien	nein	Anzahl	61	24	10	95
		%	95,3%	88,9%	100,0%	94,1%
	ja	Anzahl	3	3	0	6
		%	4,7%	11,1%	0,0%	5,9%
Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,103	2	0,349
Likelihood-Quotient	2,461	2	0,292
Zusammenhang linear-mit-linear	0,017	1	0,896

### 3.15 Tuberkulose

Insgesamt 5 Patienten berichteten von einer aktiven oder latenten Tuberkulose. Dies macht am Gesamtkollektiv einen Anteil von 4,9 % aus. Damit war die Tuberkulose erfreulicherweise die seltenste Koinfektion in unserem Kollektiv. Ausgeheilte Tuberkulosen wurden nicht berücksichtigt, da ein systematisches Tuberkulose-Screening nicht erfolgte. Es besteht daher grundsätzlich die Möglichkeit, dass aktive Infektionen nicht entdeckt und fälschlicherweise den Tuberkulose-Negativen zugeordnet wurden. Abbildung 30 zeigt die Häufigkeit der Tuberkulose im Patientenkollektiv.

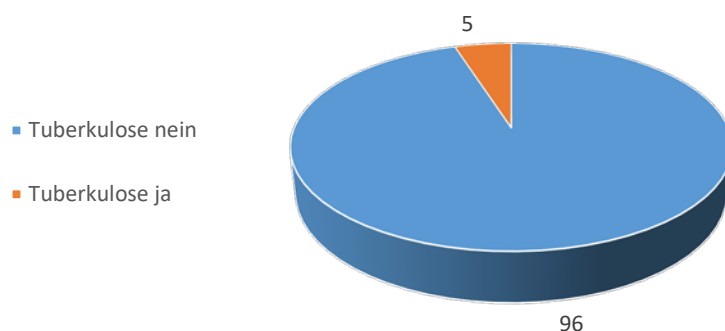


Abbildung 30: Häufigkeit der Tuberkulose

2 Patienten mit Tuberkulose wiesen einen analytologischen Normalbefund auf, 2 Patienten wurden PAP IIID und ein Patient PAP IVa getestet. Zwar nahm der prozentuale Anteil in den

Subgruppen von 3,1 % (PAP II) auf 7,4 % (PAP IIID) bzw. 10 % (PAP IVa) zu, jedoch schränkt die geringe Fallzahl an Tuberkulosen die Bewertbarkeit dieser Prozentangaben ein.

Statistisch fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Tuberkulose und einem auffälligen Abstrich ( $p=0,511$ ; siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Kreuztabelle Tuberkulose mit AIN

			Ergebnis Abstrich			Gesamt
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)	
Tuberkulose	nein	Anzahl	62	25	9	96
		%	96,9%	92,6%	90,0%	95,0%
	aktive Infektion	Anzahl	2	2	1	5
		%	3,1%	7,4%	10,0%	5,0%
Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,342	2	0,511
Likelihood-Quotient	1,245	2	0,537
Zusammenhang linear-mit-linear	1,305	1	0,253

### 3.16 Coloskopie

13 Patienten hatten sich im Jahr vor der analytologischen Untersuchung aus verschiedenen Gründen einer Coloskopie unterzogen (12,9 %). Hiervon waren 11 Männer und 2 Frauen. Der jüngste Patient war 43 Jahre alt, der älteste 80.

Von den 13 durchgeführten Coloskopien waren 8 (61,5 %) ohne pathologischen Befund. In 2 der Coloskopien fanden sich tubuläre Adenome mit geringer intraepithelialer Neoplasie (15,4 %). Zu jeweils 7,7 % (jeweils  $n=1$ ) kamen eine unspezifische Colitis, eine reaktive Schleimhauthyperplasie sowie eine Pancolitis vor. Letztere drei Patienten wiesen einen PAP-IIID-Befund in der Analytologie auf, während die zwei Patienten mit tubulären Adenomen einen unauffälligen zytologischen Befund zeigten.

Lediglich ein Patient mit PAP-IVa-Befund wurde im Jahr vor Studienteilnahme coloskopiert. Es fand sich kein pathologischer Befund.

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen nicht durchgeführten Coloskopien und AIN ( $p=0,408$ , siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Kreuztabelle Coloskopie mit AIN

			Ergebnis Abstrich			Gesamt	
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)		
Coloskopie	nein	Anzahl	58	21	9	88	
		%	90,6%	77,8%	90,0%	87,1%	
	ohne pathologischen Befund	Anzahl	4	3	1	8	
		%	6,3%	11,1%	10,0%	7,9%	
	Tubuläres Adenom mit geringer intraepithelialer Neoplasie	Anzahl	2	0	0	2	
		%	3,1%	0,0%	0,0%	2,0%	
	Unspezifische Colitis	Anzahl	0	1	0	1	
		%	0,0%	3,7%	0,0%	1,0%	
	Reaktive Schleimhauthyperplasie	Anzahl	0	1	0	1	
		%	0,0%	3,7%	0,0%	1,0%	
	Pancolitis	Anzahl	0	1	0	1	
		%	0,0%	3,7%	0,0%	1,0%	
	Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
			%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	10,376	10	0,408
Likelihood-Quotient	10,721	10	0,380
Zusammenhang linear-mit-linear	1,250	1	0,264

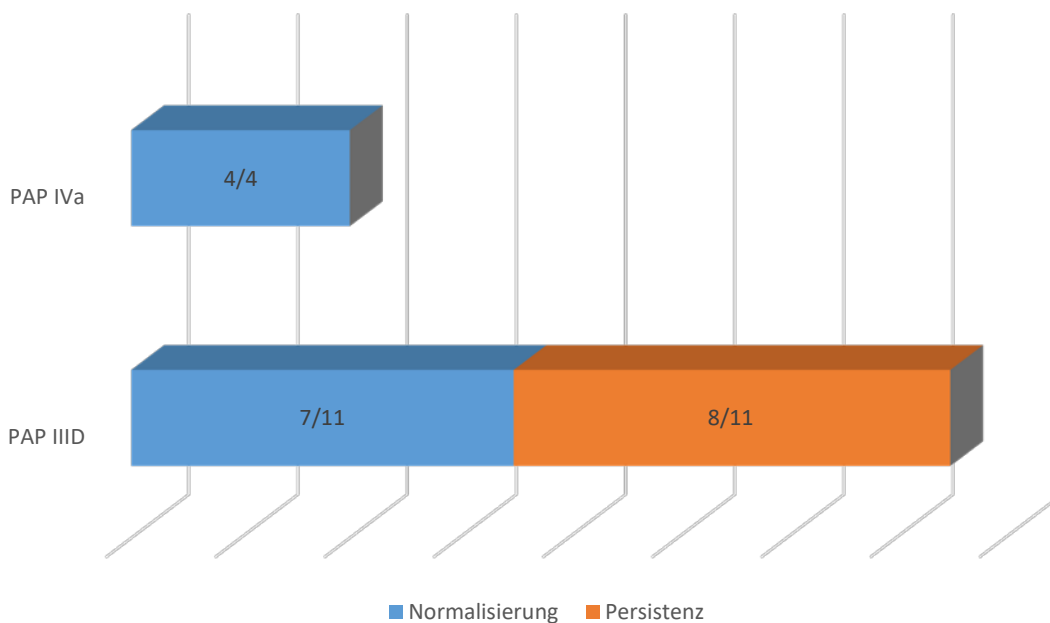
### 3.17 Verlaufsbeobachtung bei mehreren durchgeführten Abstrichen

Bei 15 Patienten wurden während des Studienzeitraums zwei Abstriche und bei 7 Patienten drei Abstriche durchgeführt. Von diesen 15 hatten 11 einen PAP IIID in der Erstuntersuchung, die restlichen vier einen PAP IVa.

Es zeigte sich in 8 Fällen eine PAP-IIID-Persistenz. Eine Verbesserung von PAP IIID auf PAP II nach einem oder zwei Abstrichen wurde in 7 Patienten beobachtet. Alle (!) vier Patienten mit einem auffälligen PAP IVa normalisierten sich im Kontrollabstrich auf PAP II. Drei Patienten verschlechterten sich nach einem oder zwei Kontrollabstrichen von PAP II auf PAP IIID. Ein Großteil der Kontrollabstriche zeigte damit unerwarteterweise eine Normalisierung des Zellbildes (11/22). Persistenzen eines auffälligen Befundes (8/22) waren häufiger als

Verschlechterungen (3/22). Ein Übergang von PAP IIID in PAP IVa wurde nicht beobachtet, ebenso wenig wie eine Regression von PAP IVa in PAP IIID.

Abbildung 31 zeigt die Änderungshäufigkeit im Kontrollabstrich. Die vermeintlich zu große Summe der Normalisierungen und Persistenzen in Gruppe IIID ist dadurch zu erklären, dass manche Patienten mehr als einen Kontrollabstrich innerhalb kurzer Zeit erhielten und das letzte Abstrichergebnis gewertet wurde (Beispiel: 1. Abstrich IIID – 2. Abstrich IIID- 3. Abstrich II → wird als Normalisierung gewertet).



**Abbildung 31: Veränderungen im Kontrollabstrich nach PAP-Gruppen**

Bei 5 Patienten konnte parallel zur Verbesserung des PAP-Befundes ein Anstieg der CD4-Zellzahl beobachtet werden. Ein Absinken der CD4-Zellzahl trotz gebessertem PAP-Befund fand sich bei 6 Patienten.

### 3.18 Anoskopie-und Biopsiefunde

Insgesamt wurden 19 Anoskopien durchgeführt, d.h. bei 13,8 % des Gesamtkollektivs. Von diesen 19 Patienten waren zuvor 10 durch einen PAP-IIID-Befund auffällig geworden und 9 Patienten durch einen PAP-IVa-Befund. Ein Patient wurde aufgrund geäußerter Symptomatik (Blutauflagerungen beim Stuhlgang, gelegentlich Schmerzen) trotz unauffälliger Zytologie anoskopiert. Abbildung 32 zeigt die Raten an Anoskopien und Biopsien im Gesamtkollektiv sowie nach PAP-Gruppen aufgeschlüsselt. In einem Großteil der Anoskopien konnte kein auffälliger Befund erhoben werden, der das Zustandekommen einer auffälligen Zytologie hinreichend erklärt. Lediglich in fünf der 14 Anoskopien wurden verdächtige Areale biopsiert. Zwei Biopsien wurden bei persistierendem PAP-IIID-Befund durchgeführt, drei Biopsien aufgrund eines IVa-Befunds.

Von den 27 Patienten der PAP IIID Gruppe wurden damit 37 % anoskopiert (n=10) und 7,4 % biopsiert (n=2). Bei den 10 Patienten der PAP IVa Gruppe betrug die Rate an Anoskopien 90 % (n=9). Die Rate an Biopsien lag bei diesen Patienten bei 30 % (n=3).

Die Gründe für nicht stattgefundenen Anoskopien waren im Wesentlichen Ablehnung durch die Patienten sowie zugesagte -jedoch nicht stattgefundene- fachärztliche Vorstellung außerhalb des Hauses.

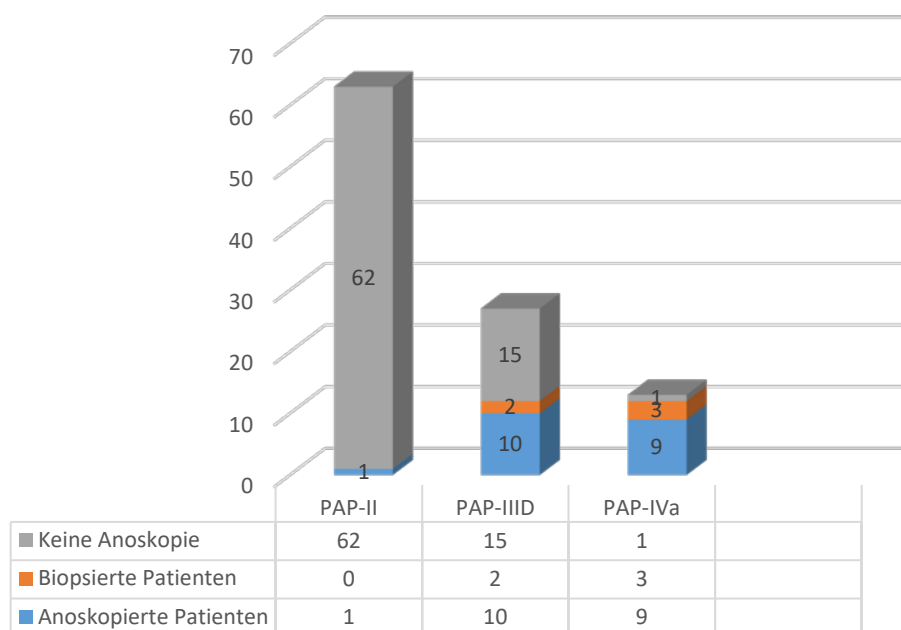


Abbildung 32: Häufigkeit von Anoskopien und Biopsien nach PAP-Gruppe

Die Biopsien ergaben ein breites Spektrum an folgenden Diagnosen (Alter, Nikotinabusus sowie der PAP-Befund stehen in Klammern):

- Regelrechte Analschleimhaut, kein pathologischer Befund (36, Nichtraucher; PAP-IVa)
- Verruziformes Akanthom und Condylomata plana (52, Raucher; PAP-IVa)
- Hochdifferenziertes verruköses Plattenepithelkarzinom Buschke-Löwenstein (69, Raucher; PAP-IVa)
- Keratoakanthom (syn.: Selbstheilendes Plattenepithelkarzinom) mit bowenoiden Atypien (29, Raucher; PAP-IIID)
- Intraanale Condylomata acuminata (36, Raucher; PAP-IIID)

Alle biopsierten Patienten waren männlich, diejenigen mit auffälligem Biopsieergebnis auch Raucher.

Bioptisch konnten damit zwei maligne Befunde verifiziert werden, was am Gesamtkollektiv einen Anteil von mindestens 1,9 % ausmacht. Der Patient mit dem verrukösen Plattenepithelkarzinom Buschke-Löwenstein wurden in Kooperation mit der Chirurgie leitliniengerecht therapiert. Der Patient mit dem Keratoakanthom stellt sich zur Therapie bei einem niedergelassenen Proktologen vor. Es wird trotz allem jedoch deutlich, dass die auffälligen analytologischen Abstriche nur in Einzelfällen anoskopisch bzw. bioptisch reproduziert werden konnten.

## 4. Diskussion

In unserem Kollektiv ergab sich bei 37% aller Patienten (n=37) ein auffälliger Befund in der analytologischen Untersuchung. Dies ist im Vergleich mit der Literatur ein erfreulich niedriger Wert. Eine Studie von Sammet et al. der Infektionsambulanz des Klinikums Innenstadt München ergab für das dortige Kollektiv Raten von 63% an auffälligen zytologischen Befunden (Sammet et al. 2015). Worauf dieser Unterschied letztlich zurückzuführen ist, kann angesichts der fehlenden Beschreibung des dortigen Kollektivs nicht geklärt werden.

Eine Möglichkeit besteht aber darin, dass unser Patientenkollektiv zu 17 % aus Frauen bestand. Viele der bereits zitierten Studien mit teils großen Kohorten zum Thema AIN und analytologische Diagnostik konzentrieren sich auf die Risikogruppe MSM und erreichen dort höhere Raten an auffälligen Befunden (Goldstone et al. 2001, Latini et al. 2014, Jin et al. 2016). Auch die oben erwähnte Studie aus München beinhaltet ausschließlich HIV-positive Männer. Unsere Studie schloss jedoch ausdrücklich auch Frauen mit ein, um einen ungefilterten Querschnitt des IZARs abzubilden und auch für Frauen eine Risikobewertung vornehmen zu können.

Dabei ist zu bedenken, dass wir in unserem Kollektiv keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten von AIN finden konnten. Dies ist insofern erstaunlich, als dass in der Literatur vor allem Männer (und hier besonders MSM) als AIN-gefährdet geführt werden. In unserer Studie wiesen prozentual gesehen mehr Frauen einen PAP IIID-Befund auf (35 % aller Frauen vs. 25 % aller Männer). Von den schweren Dysplasien (PAP IVa) waren dagegen mehr Männer betroffen (11 % aller Männer vs. 6 % aller Frauen); auch alle biopsierten Patienten mit auffälligem Befund in der Histologie waren ausschließlich Männer. Einschränkend ist dabei jedoch die geringere Absolutzahl an Frauen (n=17) in unserem Kollektiv zu berücksichtigen. Auch die große Heterogenität unseres Kollektivs in Bezug auf Alter, Komorbiditäten und Immunstatus etc. verhindert einen passenden Vergleich von Patienten allein anhand des Geschlechts. Zur Steigerung der Aussagekraft wären somit mehr weibliche Studienteilnehmer erforderlich.



Die soeben erwähnte Heterogenität des Kollektivs spiegelt sich auch in der Altersverteilung wieder: Die Altersspanne reicht von 25 Jahren bis 80 Jahren. PAP IVa-Befunde fanden wir jedoch deutlich häufiger bei älteren Patienten ab einem Alter von 46 Jahren. Unterhalb dieses Alters traten keine derartigen Befunde auf. Unsere Beobachtung deckt sich daher mit der Literatur, die eine Erhöhung des AIN-Risikos ab ca. dem 50 Lebensjahr angibt (Nelson et al. 2013).

Der niedrigere Altersmedian und Altersmittelwert der PAP IIID-Gruppe gegenüber den unauffälligen Patienten (45 Jahre bei PAP IIID vs. 47 Jahre bei PAP II) ist auf die mehr als dreimal höhere Patientenzahl im IIID-Arm zurückzuführen.

Wie bereits oben erwähnt, gelten MSM und hier insbesondere der anorezeptive Geschlechtsverkehr als Risikofaktor für die Entstehung der AIN. Von herausragender Bedeutung ist die hierbei stattfindende Transmission von HPV. HPV-Infektionen können zwar auch bei HIV-negativen MSM zu AIN führen, jedoch ist dies seltener der Fall und mit einer höheren Remissionsrate assoziiert (Latini et al. 2014). Auch in unserem Kollektiv waren zytologische Auffälligkeiten bei homosexuellen Männern häufig zu finden. Unter den schwergradigen AIN waren 70% der Infektionsmodi MSM, unter den leicht-bis mittelgradigen AIN immerhin noch 52,3%. Es ist möglich, dass sich Patienten mit unklarem Übertragungsweg evtl. doch über MSM-Kontakte infiziert haben und dies beispielsweise aus Scham o.ä. nicht angeben wollten, weshalb die Rate an MSM-Transmission womöglich höher liegen könnte (Love M & Farber BA 2016; Hequembourg et al. 2013). Gleichwohl konnten wir keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Infektionsmodus und dem Auftreten von AIN nachweisen.

Die Bedeutung von HPV für die Entstehung und Progression intraepithelialer Neoplasien ist durch zahlreiche Studien bekannt, so auch für die AIN. Nahezu 100 % aller Analkarzinome sind HPV-DNA positiv; selbst in unauffälligen Abstrichen wurde HPV-DNA nachgewiesen (Kreuter et al. 2009; Wong et al. 2010). Ein routinemäßiger Test wird nach der aktuellen Leitlinie demnach nicht empfohlen, da ein positives Testergebnis mit größter Wahrscheinlichkeit

eintreten wird. Auch stellt sich die Frage nach der therapeutischen Konsequenz des Nachweises (Tong et al. 2014). In unserer Studie erfolgte daher keine Testung auf HPV im Abstrichmaterial.

Stattdessen verwendeten wir das Auftreten von Condylomata acuminata als Surrogatparameter für eine stattgefundene HPV-Infektion. Wir fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem pathologischen Abstrichergebnis und dem Vorhandensein von analen Condylomata acuminata ( $p=0,045$ ), was sich mit zahlreichen Studien deckt.

Zwar erwähnt die Leitlinie, dass anale Condylomata als Hochrisikofaktor für die Entstehung von AIN und Analkarzinomen gelten, geht jedoch nicht darauf ein, dass gerade die Low-Risk-HPV-Typen (meist 6 und 11) für die Entstehung von Feigwarzen verantwortlich sind, während die High-Risk-Typen eher für die Karzinogenese von Bedeutung sind. Dieser scheinbare Widerspruch ist vermutlich dadurch bedingt, dass in Condylomata neben den Low-Risk-Typen auch zahlreiche weitere Typen nachgewiesen werden konnten (Altmeyer 2016). Das Diagnose von Condylomata darf daher nicht dazu verleiten, die ausschließliche Infektion mit Low-Risk-Typen anzunehmen. Dies wird durch einen unserer Patienten verdeutlicht, in dem Condylomata acuminata als Erklärung für einen persistierenden PAP-IIID-Befund gefunden wurden, der anoskopisch abgeklärt und biopsiert wurde. Histopathologisch stellte sich das auffällige Areal als Condylomata acuminata dar. Ein weiterer Patient wies einen schon bei der Inspektion sichtbaren Tumor auf, der als Buschke-Löwenstein-Tumor (syn: hochdifferenziertes verruköses Plattenepithelkarzinom) klassifiziert und bioptisch gesichert wurde. Auch für die Entwicklung dieser Tumorentität gelten HPV (v.a. 6,11 und 56) als kausal (Altmeyer 2016). Es ist zu bedenken, dass der Einfluss von HPV auf die Häufigkeit von AIN in dieser Studie möglicherweise sogar noch unterschätzt wird, da nicht alle Patienten mit auffälliger Zytologie einer Anoskopie zustimmten. Damit könnten intraanale Condylomata verborgen geblieben sein, ebenso wie asymptomatischen HPV-Infektionen.

Unklar ist, wann die Ansteckung mit HPV erfolgte. Im Nachhinein ist es höchstwahrscheinlich nicht mehr möglich, den Infektionszeitpunkt anzugeben. Somit ist auch eine Ansteckung vor der HIV-Infektion denkbar, wobei unklar ist, ob der Infektionszeitpunkt von Relevanz ist.

Eine Impfung gegen HPV hatte kein Studienteilnehmer erhalten, was auf das Alter derselben zurückzuführen ist: Eine Schutzimpfung wird in Deutschland nur Mädchen im Alter von 9-13, bzw. 9-14 Jahren empfohlen (je nach Impfstoff). Zudem sollte die Immunisierung vor dem ersten Geschlechtsverkehr abgeschlossen sein. Palefsky et al. konnten zeigen, dass eine HPV-Impfung sowohl bei Männern als auch bei Frauen u.a. die Prävalenz von AIN und Analkarzinomen senken kann und trotz der hohen Impfstoffkosten gesamtgesellschaftlich kostensparend ist. Modellberechnungen zeigen, dass die Impfung von jungen Männern einen Rückgang der HPV-Infektionen von bis zu 90 % erwarten lässt, da sowohl die geimpften Patienten als auch ihre Geschlechtspartner von der Schutzwirkung profitieren (Zhang et al 2017). Die momentan noch hohen Impfstoffkosten werden durch die Einsparung an HPV-notwendigen Therapien (topisch-lokale oder chirurgische Therapie von Condylomen, chirurgisch-onkologische Therapien der HPV-assoziierten Karzinome etc.) amortisiert und führen letztlich zu einer Entlastung des Gesundheitswesens. Erste positive Ergebnisse diesbezüglich werden aus Kanada und Australien gemeldet, die bereits seit 2015 geschlechtsunabhängige Impfempfehlungen haben und die Impfung für Jungen im Alter zwischen 9 und 26 Jahren empfehlen (Sauvageau et al 2016). Interessanterweise existiert in Kanada die obere Altersgrenze von 26 Jahren für MSM nicht; für diese Patientengruppe wird offensichtlich auch nach dem 26. Lebensjahr eine Impfung in Einzelfällen als sinnvoll erachtet (z.B. in Abhängigkeit der stattgefundenen Sexualkontakte). Auch in den USA liegen MSM mit einer oberen Altersgrenze für die HPV-Impfung von 26 Jahren über derjenigen für nicht-MSM-Männer und Jugendliche von 21 Jahren. Da gerade männliche HIV-Patienten und HIV-positive MSM eine Hochrisikogruppe für HPV-Infektionen darstellen und aufgrund gehäuft wechselnder Geschlechtspartner ein erhebliches Übertragungsrisiko haben (Glick et al 2012), erscheint es überlegenswert, die derzeit geltenden Impfempfehlungen auch in Deutschland auf diese Bevölkerungsgruppe auszudehnen und Schutzwirkung und Kosteneffektivität in großen Kohorten zu evaluieren.

Eine Patientin hatte neben einem persistierenden PAP IIID-Befund in der Analzytologie ebenfalls einen persistierenden PAP IIID – bzw. PAP IVa-Befund in der gynäkologischen Zervixzytologie. Diese Komorbidität ist bei Frauen häufig, was auf eine anale als auch vaginale HPV-Infektion zurückgeführt wird (Gami et al. 2014). Die Anzahl an auffälligen Zervixabstrichen könnte in dieser Studie höher liegen, da trotz Empfehlung nicht alle

Patientinnen die gynäkologische Vorsorge mit Zervixabstrich in Anspruch nahmen. Es ist sicherlich sinnvoll, dass in der Versorgung von HIV-Patientinnen tätige Gynäkologen dieser Komorbidität Beachtung schenken und ggf. weitere Diagnostik veranlassen.

Der Nachweis mindestens einer stattgehabten oder floriden sexuell übertragbaren Erkrankung (Lues, Hepatitis B oder C, Chlamydien) gelang in insgesamt 51 Fällen, wobei auch Mischinfektionen in 15 Fällen vorkamen. Am häufigsten wurde eine abgelaufene oder floride Lues diagnostiziert, wobei beides signifikant mit einem pathologischen Abstrich zusammenhing ( $p=0,016$ ). Dies ist in der Literatur so bisher nicht beschrieben, womöglich auch deshalb, weil der Fokus auf den Infektionen mit HPV liegt. Nishijima et al. fanden in einer japanischen Kohorte lediglich die HIV-Infektion als risikoerhöhend für AIN und Condylomata, nicht jedoch Lues (und Hepatitis B) (Nishijima et al. 2015). Dabei ist bekannt, dass HIV-Patienten häufiger an STDs im Allgemeinen und Lues im Besonderen erkrankt sind und diese oft schwerer und langwieriger verläuft (sog. Lues maligna) (McNeil & Bachmann 2016).

Obwohl für die Kombination HPV + Lues so bisher nicht beschrieben, ist es aus pathophysiologischen Überlegungen durchaus möglich, dass die bei Lues vorhandenen Schleimhautulzerationen eine erleichterte Transmission von HPV zur Folge haben. Für HIV ist diese Erklärung allgemein anerkannt und dient u.a. als Erklärung, dass das HIV-Übertragungsrisiko bei Vorliegen einer oder mehrerer STDs stark ansteigt. Auch deutet die Luesinfektion auf ungeschützten Geschlechtsverkehr und damit an sich schon auf ein erhöhtes Transmissionsrisiko von HPV hin. Diese Theorie setzt jedoch voraus, dass sowohl Lues- als auch HPV-Infektion simultan oder kurz nacheinander stattfinden, solange noch Schleimhautschäden vorliegen. Diese müssen naturgemäß anal lokalisiert gewesen sein, was im Nachhinein schlecht überprüfbar ist. Da in unserer Kohorte Reinfektionen häufig waren, ist auch ein mehrzeitiger Ablauf denkbar. Das häufigere Auftreten von pathologischen Abstrichen bei einer positiven Luesserologie und die zunehmende Häufigkeit der Lues an sich verdeutlichen die Bedeutung eines regelmäßigen Screenings auf STDs, wie es im IZAR praktiziert wird. Gerade bei Erstvorstellung erscheint ein obligatorisches STD-Screening sinnvoll, da in unserer Kohorte häufig aktive Infektionen aufgedeckt und therapiert werden konnten. Die

Infektionskette konnte somit unterbrochen und zukünftige Sexualpartner der mit STDs infizierten Patienten geschützt werden. Gerade durch die zunehmend häufiger eingesetzte Präexpositionstherapie („PrEP“) mittels antiretroviralen Substanzen und den damit einhergehenden Verzicht auf safer-sex-Praktiken ist in Zukunft mit einer weiteren Zunahme von STDs – v.a. Lues und Chlamydieninfektionen- zu rechnen (Beymer et al. 2018). Sowohl HIV-Patienten als auch nicht-HIV-Patienten muss also nach wie vor regelmäßig in Erinnerung gerufen werden, dass trotz PrEP safer-sex-Praktiken (z.B. die Verwendung von Kondomen) zum Schutz vor STDs nicht an Bedeutung verlieren.

Zwischen einer Chlamydieninfektion und einer AIN fand sich in unserer Studie indes kein statistisch signifikanter Zusammenhang. Einschränkend ist hierbei allerdings die geringe Fallzahl an Chlamydieninfektionen (n=6). Da das obligatorische STD-Screening Chlamydien nicht einschließt und nur bei entsprechender Symptomatik (z.B. urethraler Ausfluss) eine weiterführende Diagnostik veranlasst wurde, könnte der Anteil der mit Chlamydien Infizierten höher liegen. Da Chlamydieninfektionen mit geschätzt weltweit 128 Millionen -teils asymptomatischen- Neuinfektionen pro Jahr die häufigste STD darstellen und gerade bei HIV-Patienten überdurchschnittlich oft vorkommen, erscheint ein generelles Chlamydien-Screening -z.B. mittels Urin-PCR- auf den ersten Blick sinnvoll (Newman et al. 2015). Allerdings konnten Tsoumanis et al in einer aktuellen Studie keine Reduktion der Chlamydienprävalenz in MSM durch ein generelles Screening nachweisen (Tsoumanis et al. 2018). Diesbezüglich sind also weitere Abklärungen notwendig.

Passend zur oben zitierten Studie von Nishijima et al. gelang es auch in unserer Studie nicht, einen Zusammenhang zwischen Hepatitis B und AIN herzustellen. Für Hepatitis C wurde das Signifikanzniveau knapp verfehlt ( $p=0,069$ ). Einschränkend ist diesbezüglich jedoch auch hier auf die geringe Fallzahl an Hepatitis-C-Erkrankten (ausgeheilte Hepatitis C n=3; floride Hepatitis C n=1) hinzuweisen. Kein Zusammenhang mit pathologischen Abstrichen fand sich des Weiteren bei der Tuberkulose. Hier ist zu beachten, dass kein systematisches Screening aller Patienten erfolgte, sondern nur bei Beschwerdeschilderung. Die Anzahl der (asymptomatischen) Erkrankten könnte also höher liegen.

Der Nachweis statistischer Signifikanz gelang dagegen beim Nikotinabusus: Sowohl für leicht- bis mittelgradige als auch schwere Dysplasien und Rauchen zeigte sich ein sehr signifikanter Zusammenhang ( $p=0,001$ ). Im PAP IVa-Arm waren Raucher sieben Mal häufiger vertreten als Nichtraucher. Auch waren alle Patienten mit auffälliger Biopsie Raucher. Dies bestätigt die Beobachtung aus zahlreichen anderen Studien, die das Rauchen als wesentlichen Risikofaktor erkannt haben. Es werden verschiedene Modelle diskutiert, die den schädlichen Einfluss von Inhaltsstoffen der Tabakwaren (nicht allein Nikotin) auf die Mukosa erklären: So kommt es bei Rauchern zu einer veränderten Genexpression und Beeinflussung von DNA-Reparatur-Genen (z.B. MLH1, MSH2, ATM), was zu einer Proliferation dysplastischer Zellen führen kann (Alves et al. 2016; Mullany et al. 2016). Auch eine Störung von Langerhans'schen Zellen und damit der lokoregionären Immunreaktion ist beschrieben (Dahling et al. 1992). Diese Störungen wirken sehr wahrscheinlich synergistisch.

Die Bedeutung der Tabakentwöhnung kann daher – gerade auch im Hinblick auf die bei HIV-Patienten gehäuft auftretenden kardiovaskulären und pneumologischen Erkrankungen (z.B. Arteriosklerose, koronare Herzkrankheit, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung) – im Sinne einer interdisziplinären Prävention nicht hoch genug eingeschätzt werden und sollte regelmäßig Bestandteil des ärztlichen Gesprächs sein (Crothers et al. 2006).

Ein Patient unseres Kollektivs war sog. elite controller. Dies bedeutet, dass bei diesem Patienten eine Suppression der Viruslast unter die Nachweisgrenze ganz ohne Therapie erfolgt ist. Eine derartige Konstellation finden bei nur 0,15 % aller HIV-Infizierten (Grabar et al. 2009). In unserer Studie hatte der Patient (45 Jahre alt, MSM, Raucher) zu jeder Zeit einen unauffälligen Abstrich. Zwar lassen sich aus einem einzelnen Patienten keine Schlussfolgerungen ziehen, doch wird es angesichts der sehr geringen Häufigkeit von elite controllern schwierig sein, deren zytologische Befunde in größeren Kohorten mit „regulären“ HIV-Patienten zu vergleichen. In der Literatur findet sich keine einzige Studie über analytologische Abstriche oder die Häufigkeit von Analkarzinomen bei elite controllern.

Es ist bekannt, dass elite controller eine stark ausgeprägte und aktive Immunabwehr haben (Pereyra et al. 2013). Daher ist es aus pathophysiologischen Überlegungen durchaus möglich,

dass diese Immunabwehr in der Lage ist, eine vorliegende HPV-Infektion zur Abheilung zu bringen und damit präventiv auf die Entstehung von AIN und Analkarzinomen zu wirken. Diesbezüglich sind weitere Studien (v.a. mit HPV-Untersuchung der gewonnenen Zellen) notwendig.

Die Rate an Anoskopien betrug im PAP IIID-Arm 37 % und im PAP IVa-Arm 90 %. Dies ist insbesondere bei den persistierenden PAP IIID-Befunden ein verbesserungswürdiger Wert. Als wesentliche Schwierigkeit erwies es sich in unserer Studie, die Patienten von der Bedeutung der Anoskopie zu überzeugen. Trotz mehrfacher Ermutigungen waren nicht alle Patienten zu dieser Diagnostik bereit, in Einzelfällen lehnten die Patienten die Untersuchung erst im Untersuchungsraum spontan ab. Hier ist von ärztlicher Seite ein empathisches, aber doch konsequentes Vorgehen erforderlich. Auch die Aufklärung über das diagnostische Procedere bei auffälligen Abstrichen sollte noch intensiver und v.a. vor dem ersten Abstrich mit den Patienten kommuniziert werden. Es wird daher deutlich, dass die in unserer Studie gefundenen anoskopischen und histopathologischen Auffälligkeiten nur die Mindestanzahl derselben darstellen können, da natürlich ohne Anoskopie keine pathologischen Befunde erhoben werden konnten.

Deutlich erfreulicher ist die Rate an Biopsien. Hier konnten in jedem Fall mit makroskopischen Auffälligkeiten Biopsien gewonnen werden. Bei unauffälligem anoskopischen Befund verzichteten wir auf sog. „blinde“ oder „Quadrantenbiopsien“, wie sie von manchen Proktologen praktiziert werden. Die Leitlinie lässt hier beide Optionen als adäquates Vorgehen zu. In der Literatur finden sich keine Angaben, ob durch blinde Biopsien ein Mehr an pathologischen Befunden gefunden werden kann. Aus Gründen der (wenn auch sehr geringen) Gefahr von iatrogenen Infektionen und Perforationen entschieden wir uns für diese Studie daher gegen dieses Vorgehen.

Sehr häufig zeigte sich in der Anoskopie kein pathologischer Befund: Dies war bei den PAP-IIID-Patienten in 82% und bei den PAP-IVa-Patienten in 80% der Fall. Dieses einerseits erfreuliche Ergebnis zeigt jedoch, dass die Zytologie zu einem relevanten Anteil falsch-positive Befunde erbrachte, die anoskopisch nicht reproduziert werden konnten. Dieses Problem ist in der Literatur bekannt. So geben Chiao et al. für die Spezifität der analytologischen

Untersuchung einen Wert zwischen lediglich 32 % und 59 % an. Die Sensitivität liegt mit 69 % bis 93 % höher (Chiao et al. 2006). Ein möglicher Grund für die falsch-positiven Ergebnisse in unserer Studie ist der Zeitraum, der zwischen dem Abstrich und der Anoskopie lag und in Einzelfällen mehr als einen Monat betrug. Es scheint daher nicht ausgeschlossen, dass es in dieser Zeit zu spontanen Remissionen kam. Unklar ist auch, wie streng sich die Patienten an die erforderlichen Voraussetzungen für den Abstrich (kein anorezeptiver Verkehr oder Gebrauch von Klistieren innerhalb der letzten 48 Stunden vor Abstrich) hielten. In der Literatur finden sich keine Angaben, inwiefern diese Situationen das Abstrichergebnis verändern können. Aus pathophysiologischen Überlegungen ist jedoch durchaus eine mechanische Abschilferung der oberen Epidermis denkbar, die sich in einer Häufung basaler Zellen im Abstrich äußern kann. Dies kann mikroskopisch eine ungenügende Ausreifung der Zellen imitieren und daher zum Befund „AIN“ führen, ohne dass diese vorliegt. Die Patienten sollten in Zukunft diesbezüglich noch einmal explizit befragt und die Bedeutung der genannten Voraussetzungen verdeutlicht werden. Inwiefern diese Maßnahmen die Rate an falsch-positiven Zytologiebefunden verringern können, ist jedoch aktuell noch unklar und bedarf der Untersuchung in größeren Kohorten.

Die Biopsien zeigten ein buntes histologisches Bild sowohl benigner als auch (semi-)maligner Befunde, die allesamt mit Veränderungen bzw. Reifungsstörungen der Epidermis einhergehen. Es kam sowohl zu einer Klassifizierung benigner Befunde als PAP-IVa (z.B. Fibropapillom, Akanthom u.a.) als auch umgekehrt der Einstufung eines Keratoakanthoms (syn.: selbstheilendes spinözelluläres Karzinom) als PAP-IIID. Dies macht deutlich, dass die Zytologie zwar die – sowohl bei malignen als auch benignen Erkrankungen vorkommenden – Ausreifungsstörungen der Keratinozyten entdeckt, die endgültige Diagnose aber Domäne der Biopsie bleibt. Auch Betancourt et al. beklagen eine nur geringe Übereinstimmung zwischen zytologischem und biopischem Befund (Betancourt et al. 2013).

Erstmals wurde in dieser Studie der Einfluss vom Vitamin-D-Spiegel auf die Häufigkeit pathologischer Befunde in der Analzytologie untersucht. Ein Vitamin-D-Mangel ist bei HIV-Patienten sehr häufig und geht mit einem schnelleren Krankheitsfortschreiten, höheren AIDS-Raten und erhöhter Mortalität einher (Viard et al. 2011). Die bei HIV-Patienten erniedrigten



Serumspiegel sind zum Teil auf die ART zurückzuführen, da für zahlreiche Substanzklassen (am häufigsten Proteaseinhibitoren) Interaktionen mit dem Vitamin-D-Metabolismus beschrieben sind (Yin & Stein 2011). Als ursächlich für die Verminderung des Vitamin-D-Spiegels werden unselektive Hemmungen von im Vitamin-D-Stoffwechsel beteiligten Enzymen angenommen. Folglich haben HIV-Patienten ein im Vergleich zur Normalbevölkerung dreifach erhöhtes Risiko, an Osteopenie und manifester Osteoporose zu erkranken (Compston 2015). Auch in unserer Studie zeigten sich bei 31,7 % aller Patienten eine Vitamin-D-Insuffizienz und bei 43,6 % ein manifester Mangel. Nur vereinzelt nahmen Patienten bereits vor der Untersuchung Vitamin-D-Präparate (z.B. aufgrund hausärztlicher Verschreibung) ein.

Einen Zusammenhang zwischen niedrigen Vitamin-D-Spiegeln und einer auffälligen Zytologie fanden wir indes nicht. Dies ist insofern erstaunlich, als dass Shim et al. bei niedrigen Vitamin-D-Spiegeln gehäuft HPV in zervikalen Abstrichen fanden und daraus schlussfolgern, dass Vitamin D die Ausheilung von HPV-Infektionen fördert (Shim et al. 2016). Dieser Aspekt sollte in prospektiven Studien im Hinblick auf die AIN weiter untersucht werden.

Es ist zu beachten, dass die Blutuntersuchungen für diese Studie ganzjährig erfolgten und somit aufgrund der jahreszeitlich unterschiedlichen Sonneneinstrahlung Schwankungen im individuellen Vitamin-D-Haushalt auftraten. Auch die Heterogenität des Kollektivs (dunkelhäutige Patienten mit niedrigen Vitamin-D-Spiegeln in unseren Breiten, vorwiegende Berufstätigkeit im Freien vs. geschlossene Räume etc.) verhinderte möglicherweise den Nachweis einer Signifikanz.

Ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang ergab sich bei Betrachtung der zellulären Immunabwehr (aktuelle CD4-Zellzahl, CD4-nadir, CD4-8-Ratio) sowie der Viruslast. Auch Patienten mit hohem CDC-Stadium (z.B. C3) hatten nicht signifikant häufiger Auffälligkeiten im Abstrich. Diese Beobachtung widerspricht zahlreichen Studien, die der Immunsuppression – sei es nun HIV-bedingt oder iatrogen verursacht, z.B. nach Organtransplantationen- eine zentrale Rolle für die Entstehung von Analkarzinomen und AIN beimessen (Chin-Hong 2016; Abbas et al. 2010). Auch die hierfür als kausal erachteten HPV-Infektionen treten gehäuft und öfter symptomatisch bei Immunsupprimierten auf (Wieland et al. 2014).

Allerdings ist bekannt, dass mit Einführung und Verbesserung der ART die Prävalenz von Analkarzinomen und AIN nicht rückgängig, sondern sogar leicht ansteigend ist (Bower et al. 2004). Dies mag wahrscheinlich daran liegen, dass die Patienten der Vor-ART-Ära bereits zu einem frühen Zeitpunkt verstarben, ohne die langsame Entwicklung eines Analkarzinoms zu erleben. Die verbesserten Therapien „ermöglichen“ daher erst das Manifestwerden des Karzinoms.

Wilkin et al. fanden keinen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von analen HPV-Infektionen und niedrigen CD4-Zellzahlen oder einer Therapie (Wilkin et al. 2004). Bei unserem Kollektiv muss zudem bedacht werden, dass ein Großteil (43 %) der Patienten erst vor kurzem HIV-positiv diagnostiziert worden war bzw. sich noch in sehr guter klinischer Verfassung befand (CDC-Stadium A1 und A2). Möglicherweise reichte die Zeit zwischen Infektionszeitpunkt und Abstrichentnahme daher nicht aus, um einen relevanten Grad an Immunsuppression zu „erreichen“. Insgesamt ist die Studienlage uneindeutig. Insbesondere ist nicht klar, welchen Anteil nun die Immunsuppression und welchen die HPV-Infektion an der Entstehung des Analkarzinoms ausmacht. Die Ergebnisse unserer Studie weisen eher auf die Bedeutung der HPV-Infektion hin (siehe oben). Dennoch konnte in der Verlaufsbeobachtung in vereinzelt Fällen ein Rückgang der zytologischen Auffälligkeiten parallel zu einem (wenn auch teilweise geringen) Anstieg der CD4-Zellzahl beobachtet werden. Bei einem weiteren Patienten wurde vor Beginn der ART ein PAP IIID gefunden, der sich mit Aufnahme der Therapie normalisierte.

Derartige Normalisierungen des Zellbildes ohne therapeutische Intervention kamen nach 3 Monaten insgesamt häufig vor: Im PAP-IIID-Arm in 25 %, bei den PAP-IVa-Befunde in 27 % der Fälle. Ein Patient remittierte von PAP IVa auf PAP IIID. Wie bereits erwähnt, ging mit der Remission in Einzelfällen ein Anstieg der CD4-Zellzahl einher. Auch wenn ein Einfluss der zellulären Immunabwehr auf die Ausheilung von HPV-Infektionen prinzipiell denkbar ist, ist es aufgrund der geringen Fallzahl jedoch nicht sinnvoll, in diesem Fall über mögliche Kausalitäten zu spekulieren bzw. statistische Analysen anzustellen. Hierzu sind weitere Studien in größeren Kohorten notwendig. Auch bei den Normalisierungen des Zellbildes kann der oben erwähnte Einfluss des Nichtbefolgens der Voraussetzungen (kein anorezeptiver Verkehr und keine Klistiere innerhalb von 48 Stunden vor dem Abstrich) auf die pathologischen Befunde nicht

ausgeschlossen werden. Es ist daher denkbar, dass dem ersten „pathologischen“ Abstrich eine mechanische Abschilferung der Analschleimhaut zugrunde liegt und eine Einstufung als PAP IIID oder IVa bedingt, diese Abschilferung jedoch in der Nachkontrolle nicht mehr vorhanden ist und folglich als Remission imponiert, ohne dass überhaupt eine Dysplasie vorlag.

Da das biologische Verhalten der AIN größtenteils noch nicht genau geklärt ist, fehlen in der Literatur Daten zur Häufigkeit von Remissionen (Dindo & Weber 2012). Auf intraepitheliale Neoplasien allgemein bezogen sind diese jedoch gerade in niedrigen Stadien häufig. Bei den zervikalen intraepithelialen Neoplasien CIN werden z.B. folgende Remissionsraten angegeben: PAP IIID: 43 % - 57 %; PAP IVa: 32% (Katz et al. 2016).

Die Erfahrungen dieser Studie stehen daher im Einklang mit dem empfohlenen Vorgehen der Leitlinie, aufgrund der hohen Remissionsraten bei PAP-IIID-Befunden eine abwartende Haltung einzunehmen und engmaschig (d.h. im Abstand von 3 Monaten) zu kontrollieren. Bei PAP-IVa-Befunden kann dieses Vorgehen -trotz der in unserer Studie gefundenen Raten an Spontanremissionen sowie unauffälligen anoskopischen und bioptischen Befunden- jedoch nicht empfohlen werden, da in jedem Fall ein Analkarzinom ausgeschlossen werden muss. Die Leitlinie ist hierzu eindeutig.

## 5. Zusammenfassung und Empfehlungen

In unserer Studie wurden im Zeitraum 2013-2015 101 HIV-Patienten des Interdisziplinären HIV-Zentrums am Klinikum rechts der Isar analytologisch auf das Vorliegen einer analen intraepithelialen Neoplasie (AIN) untersucht. Zeitgleich wurden Laborparameter (CD4-Zellzahl, CD4-nadir, CD4-8-Ratio, Viruslast, Vitamin-D3-Spiegel; Lues- und Hepatitisserologie) erfasst. Ziel der Studie war es, erstmals eine epidemiologische Klassifizierung dieses Patientenkollektivs durchzuführen und Risikofaktoren für die Entstehung von AIN in dieser Population zu identifizieren. Zugleich war ein weiterer Fokus die Kontrolle der auffälligen Befunde nach einem Drei-Monats-Zeitraum.

Bei 35% Prozent aller Untersuchungen ergaben sich auffällige analytologische Befunde. Am häufigsten zeigten sich Hinweise auf eine leicht-bis mittelgradige AIN (PAP IIID); dies war in 24% der Fall. Ein PAP IVa-Befund im Sinne einer schweren AIN zeigte sich in 11% aller Fälle.

Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem auffälligem Abstrichbefund und Nikotinabusus ( $p= 0,005$ ), dem Vorhandensein von Condylomata acuminata ( $p=0,045$ ) und einer positiven Lues-Serologie ( $p=0,016$ ) gezeigt werden. Insbesondere die positive Korrelation zwischen einer akuten oder stattgefundenen Luesinfektion und einer pathologischen Analytologie ist bislang in der Literatur so nicht beschrieben.

Kein signifikanter Zusammenhang zeigte sich zwischen einem auffälligem Abstrichbefund und dem Alter des Patienten, dem Geschlecht, dem HIV-Stadium nach CDC, den Immunitätsparametern (CD4-Zellzahl, CD4-nadir, CD4-8-Ratio, Viruslast), dem Infektionsmodus, dem Vitamin-D-Spiegel, einer Hepatitis B oder C- Infektion, dem Therapiestatus oder den einzelnen Therapiesubstanzklassen.

In einer Kontrolluntersuchung drei Monate nach dem ersten Abstrich konnten hohe Raten spontaner Regressionen des zytologischen Befundes festgestellt werden. In 25 % der vormals niedrig-bis mittelgradigen AIN war dies der Fall; in der Gruppe schwerer AIN in 27 %. Ein einzelner Patient zeigte nach drei Monaten eine Verminderung des Schweregrades (von PAP IVa auf PAP IIID).

Parallel zu diesen Remissionen konnte in einzelnen Fällen ein (teilweise nur geringer) Anstieg der CD4-Zellzahl nachgewiesen werden.

Bei insgesamt 46% aller niedrig-bis mittelgradigen AIN und 91% aller hochgradigen AIN konnte eine Anoskopie durchgeführt werden. Hierbei zeigten sich zum Großteil unauffällige makroskopische Befunde. Auffällige Areale wurden biopsiert und zeigten ein buntes Bild an histologischen Befunden: Verruziformes Akanthom und Condylomata plana (1x), Keratoakanthom (syn: selbstheilendes Stachelzellkarzinom) mit bowenoiden Atypien (1x), intraanale Condylomata acuminata (1x), regelrechte Analschleimhaut ohne pathologischen Befund (1x). Des Weiteren wurde ein hochdifferenziertes verruköses Plattenepithelkarzinom Buschke-Löwenstein diagnostiziert, das jedoch bereits bei der Inspektion des Anus sichtbar war. Alle Patienten mit auffälliger Histologie waren männlich und Raucher.

Mit den in dieser Studie gewonnenen Ergebnissen sind folgende Empfehlungen möglich:

- Nikotinabusus korreliert mit pathologischen Befunden in der Analytologie. Patienten sollten daher zum Nikotinverzicht ermutigt und diesbezüglich Hilfestellung geleistet werden.
- Aufgrund der Korrelation zwischen einer Lues-Infektion und pathologischen Befunden in der zytologischen Untersuchung kommt dem Screening auf STDs eine große Bedeutung zu. Die Bedeutung von safer-sex-Praktiken ist (auch gerade für HIV-Patienten) enorm und sollte daher Eingang in die ärztliche Beratung finden.
- Aufgrund der hohen Rate an spontaner Remissionen selbst schwerer AIN kann eine Kontrolluntersuchung nach drei Monaten anstatt einer sofortigen Anoskopie erwogen werden. Die Wertigkeit dieses Vorgehens sollte in weiteren Studien überprüft werden.
- Die analytologische Untersuchung bietet den Rahmen, um mit den Patienten einfühlsam über die oft schambesetzten und verdrängten Erkrankungen der Anogenitalregion zu sprechen. Diese Möglichkeit sollte genutzt werden.

Es sind weitere Studien in größeren Kollektiven notwendig.

## 6. Literaturverzeichnis

**Abbas A, Yang G, Fakh M (2010):** Management of Anal Cancer in 2010 Part 1: Overview, Screening, and Diagnosis. *Oncology*. Vol. 24, 4:364-369

**Abbasakoor F, Boulos PB (2005):** Anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg*; Volume 92, 277-290

**Altmeyer (2016):** Analkarzinom [Internetseite]. Retrieved 10.06.2016 from <https://www.enzyklopaedie-dermatologie.de/dermatologie/analkarzinom-76>

**Alves MG, Carta CF, de Barros PP, Issa JS, Nunes FD, Almeida JD (2016):** Repair genes expression profile of MLH1, MSH2 and ATM in the normal oral mucosa of chronic smokers. *Archives of oral biology*; 73:60-65

**Baenkler HW, Goldschmidt H, Hahn JM, Hinterseer M, Knez A (2015):** Kurzlehrbuch Innere Medizin. 3. Auflage. Stuttgart, Thieme-Verlag

**Barroso F, Wilkin TJ (2011):** Human Papillomavirus Vaccination in Males: the State of the Science. *Current Infectious Disease Reports*, Volume 13, Issue 2, 175-181

**Beermann H, van Dorst EBL, Kuenen-Boumeester V, Hogendoorn PCW (2009):** Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program. *Gynecologic Oncology*, Volume 112, Issue 3, 572 – 576

**Beymer MR, DeVost MA, Weiss RE, Dierst-Davies-R, Shover CL, Landovitz RJ, Beniasians C, Talan AJ, Flynn RP, Krysiak R, McLaughlin K, Bolan RK (2018):** Does HIV pre-exposure prophylaxis use lead to a higher incidence of sexually transmitted infections? A case-crossover study of men who have sex with men in Los Angeles, California. *Sex Transm Infect*. doi: 10.1136/sextrans-2017-053377. [Epub ahead of print]

**Betancourt EM, Wahbah MM, Been LC, Chiao EY, Citron DR, Laucirica R (2013):** Anal cytology as a predictor of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. *Diagnostic Cytopathology*, Volume 41; 8:697-702

**Buchmann P (1994):** Lehrbuch der Proktologie. 3. vollst. überarb. und erg. Aufl. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Huber-Verlag, S. 96-98

**Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H (2006):** Screening HIV-Infected Individuals for Anal Cancer Precursor Lesions: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 43; 2:223-233

**Chin-Hong PV (2016):** Human Papillomavirus in Kidney Transplant Recipients. *Seminars in Nephrology*, Volume 36, Issue 5a, 397-404

**Coerper S, Belka C, Bitzer M, Burkart Ch, Buntrock M, Geißler M, Grund KE, Hartmann JT, Hiller S, Jehle E, Käfer G, Königsrainer A, Ladurner R, Lauer U, Müller C, Nenning A, Baum E, Pfannenbergl C, Simon H, Stammer W, Steinke B, Wehrmann M, Zimmermann T (2009):** Kolonkarzinom, Rektumkarzinom, Analkarzinom. Schriftenreihe „Therapieempfehlungen des südwestdeutschen Tumorzentrums CCC. Tübingen. 3. Auflage. S. 65- 66

**Compston J (2015):** HIV infection and osteoporosis. *Bonekey Rep.* 4:636

**Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC, Veterans Aging Cohort 5 Project Team (2006):** Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest*;130(5):1326-33

**Cummings BJ (2005):** Current Management of Anal Cancer. *Seminars in Oncology*; 32:123-128

**DAIG (2013):** Deutsch-Österreichische Leitlinie – Anale Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik, Therapie. AWMF-Register-Nr.: 055 / 007. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

**Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, Maden C, Mandelson MT, Beckmann AM (1992):** Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol.* Volume 135, 2:180–189

**Daling JR, Weiss NS, Hislop GT (1992):** Cigarette Smoking and the Risk of Anogenital Cancer. *American Journal of Epidemiology*; 135:180-189

**Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, Maden C, Coates RJ, Sherman KJ, Ashley RL, Beagrie M, Ryan JA, Corey L (1987):** Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med*; 317: 973-97

**Deans GR, McAlleer JJA, Spence RAJ (1994):** Malignant anal tumours. *British Journal of Surgery*; 81:500-508

**Dindo D, Weber M (2012):** Humanes Papillomavirus und anale Dysplasien: Diagnose, Screening und Therapie. *Schweiz Med Forum*; 12(13):282-285

**Eckard AR, O'Riordan MA, Rosebush JC, Lee ST, Habib JG, Ruff JH, Labbato D, Daniels JE, Uribe-Leitz M, Tangpricha V, Chahroudi A, McComsey GA (2017):** Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. *Antivir Ther.* doi: 10.3851/IMP3199. [Epub ahead of print]

**Endoskopie-Atlas Albertinen-Krankenhaus Hamburg (2016):** [Internetseite]. Retrieved 19.05.2016 from <http://www.endoskopiebilder.de/endoskopie-videos/colon-videos/rektum-videos/tumor/>

**Fleshner PR, Chalasani S, Chang GJ (2008):** Practice parameters for anal squamous neoplasms. *Dis. Col. Rectum*, 51:2-9

**Forman D, de Martel C, Lacey C, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J (2012):** Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*; 30(Suppl. 5): F12–F23

**Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJC (1997):** Sexually Transmitted Infection As A Cause Of Anal Cancer. *N Engl J Med*; 337: 1350-1358

**Frisch M (2002):** On the etiology of anal squamous carcinoma. *Dan Med Bull*; 49: 194-209

**Fuchshuber PR, Rodriguez-Bigaz M, Weber T, Petrelli NJ (1997):** Anal canal and perianal epidermoid cancers. *J Am Coll Surg*; 185: 494-505

**Gami B, Kubba F, Zipri P (2014):** Human Papilloma Virus and Squamous Cell Carcinoma of the Anus. *Clin Med Insights Oncol*; 8:113-119



**Glick SN, Morris M, Foxman B, Aral SO, Manhart LE, Holmes KK, Golden MR (2012):** A comparison of sexual behavior patterns among men who have sex with men and heterosexual men and women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012 May 1; 60(1): 83–90

**Goldstone SE, Winkler B, Ufford LJ, Alt E, Palefsky JM (2001):** High prevalence of anal squamous intraepithelial lesions and squamous-cell carcinoma in men who have sex with men as seen in a surgical practice. *Dis Colon Rectum*; 44:690-8

**Grabar S, Selinger-Leneman H, Abgrall S, Pialoux G, Weiss L, Costagliola D (2009):** Prevalence and comparative characteristics of long-term nonprogressors and HIV controller patients in the French Hospital Database on HIV. *AIDS, Volume 23*; 9:1163-1169

**Griesser H, Marquardt K, Jordan B (2013):** Gynäkologische Zytodiagnostik der Zervix: Münchener Nomenklatur III. *Frauenarzt*; 11: 1042–1048

**Health Quality Ontario (2007):** Anal Dysplasia Screening. *Ont Health Technol Assess Ser* 7; 4:1-43

**Hequembourg AL, Dearing RL (2013):** Exploring shame, guilt, and risky substance use among sexual minority men and women. *J Homosex.*; 60(4):615-38

**Hermanek P, Merkel S, Fietkau R, Rödel C, Hohenberger W (2010):** Regional lymph node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TME surgery. Implications for treatment decisions. *International Journal of Colorectal Disease*; 25:359-368

**Jin F, Grulich AE, Poynten IM, Hillman RJ, Templeton DJ, Law CL, Farnsworth A, Garland SM, Fairley CK, Roberts JM, SPANC Study Team (2016):** The performance of anal cytology as a screening test for anal HSILs in homosexual men. *Cancer Cytopathol, Volume 124, Issue 6*, 415-424

**Karlsson R, Jonsson M, Edlund K, Evander M, Gustavsson A, Boden E (1995):** Lifetime number of partners as the only independent risk factor for human papillomavirus-infection: a population based study. *Sex Transm Dis*, 22:119–127

**Katz IT, Butler LM, Crankshaw TL, Wright AA, Bramhill K, Leone DA, Giddy J, Mould S (2016):** Cervical Abnormalities in South African Women Living With HIV With High Screening and Referral Rates. *J Glob Oncol*, Volume 2; 6:375-380

**Kim JH, Sarani B, Orkin BA, Young HA, White J, Tannebaum I, Stein S, Bennett B (2001):** HIV-Positive Patients with Anal Carcinoma Have Poorer Treatment Tolerance and Outcome than HIV-Negative Patients. *Dis Colon Rectum*, Volume 44; 10:1496-1502

**Kreuter A, Skrygan M, Gambichler T, Brockmeyer NH, Stücker M, Herzler C, Potthoff A, Altmeyer P, Pfister H, Wieland U (2009):** Human papillomavirus-associated induction of human  $\beta$ -defensins in anal intraepithelial neoplasia. *British Journal of Dermatology*; 160, 1197–1205

**Latini A, Gabriella Dona M, Ronchetti L, Giglio A, Moretto D, Colafigli M, Laquintanta V, Frasca M, Zaccarelli M, Antinori A, Cristaudo A, Giuliani M (2014):** Prevalence of anal human papillomavirus infection and cytologic abnormalities among HIV-infected and HIV-uninfected men who have sex with men. *Journal of the International AIDS Society*, Volume 17; 3:19662

**Love M, Farber BA (2017):** Lets not talk about sex. *J Clin Psychol*. 2017 Nov;73(11):1489-1498. doi: 10.1002/jclp.22530

**Lu W, Mehraj V, Vyboh K, Cao W, Li T, Routy JP (2015):** CD4:CD8 ratio as a frontier marker for clinical outcome, immune dysfunction and viral reservoir size in virologically suppressed HIV-positive patients. *J Int AIDS Soc.*; 18:20052

**Mai SK, Grieger J, Lachmann R, Bohrer M, Tiefenbacher U, Wenz F (2002):** Radiochemotherapy for Anal Carcinoma – Effectivity and Late Toxicity. *Oncology*; 25:55-59

**Mai SK, Welzel G, Haegele V, Wenz F (2007):** The influence of smoking and other risk factors on the outcome after radiochemotherapy for anal cancer. *Radiation Oncology*. Volume 2; 3:1-8

**McCloskey JC, Martin KW, Flexman JP, McCallum D, French MA, Phillips M (2017):** Syndemic synergy of HPV and other sexually transmitted pathogens in the development of high-grade anal squamous intraepithelial lesions. *Papillomavirus Res* 2017;4:90-98

**McNeil C, Bachmann LH (2016):** Syphilis: An Old Disease With Present-Day Implications. *N C Med J*, Volume 77; 5:365-368

**Mendenhall WM, Sombeck MD, Speer TW, Marsh RD, Carroll RR, Copeland EM (1994):** Current management of squamous cell carcinoma of the anal canal. *Surgical Oncology*; 3:135-146

**Mullany LE, Herrick JS, Wolff RK, Stevens JR, Slattery ML (2016):** Association of cigarette smoking and microRNA expression in rectal cancer: Insight into tumor phenotype. *Cancer Epidemiology*; 45:98-107

**Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N, Stevens G, Gottlieb S, Kiarie J, Temmerman M (2015):** Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLoS One.*; 10:1-17

**Nishijima T, Naoyoshi N, Kazuhiro W, Katsunori S, Shohei T, Yoshihiro K, Tomonori A, Yohei H, Hirohisa Y, Katsuji T, Hiroyuki G, Yoshimi K, Toru I, Junichi A, Masashi M, Kazumo F, Naomi U, Shinichi O (2015):** HIV-1 infection, but not syphilis or HBV infection, is a strong risk factor for anorectal condyloma in Asian population: A prospective colonoscopy screening study. *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 37, 70 – 76

**Nutz V (2009):** Analkarzinom: Radiochemotherapie ist Standard der Behandlung. *Im Focus Onkologie*; 1-10

**Oehler-Jänne C, Huguet F, Provencher S, Seifert B, Negretti L, Riener MO, Bonet M, Allal AS, Ciernik F (2015):** HIV-Specific Differences in Outcome of Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal: A Multicentric Cohort Study of HIV-Positive Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. *Journal of Clinical Oncology*; Volume 26, 15,2550-2557

**Olsen J, Jorgensen TR (2015):** Revisiting the cost-effectiveness of universal HPV-vaccination in Denmark accounting for all potentially vaccine preventable HPV-related diseases in males and females. *Cost Effectiveness and Resource Allocation: C/E.* 2015;13:4. doi:10.1186/s12962-015-0029-9

**Palefsky J, Berry M (2015):** Prevention of anal cancer- can we do better? *Dis Colon Rectum*; 58(5)

**Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, Hillman R, Ferris D, Coutlee F, Stoler MH, Marshall JB, Radley D, Vuocolo S, Haupt RM, Guris D, Garner EI (2011):** HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*; 27, 365(17): 1576-85

**Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML (1998):** 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*;177:361–7

**Pereyra F, Lo J, Traint VA, Wie J, Buzon MJ, Fitch KV, Hwang J, Campbell JH, Burdo TH, Williams KC, Abbara S, Grinspoon SK (2013):** Increased Coronary Atherosclerosis and Immune Activation in HIV-1-Elite Controllers. *AIDS, Volume 26*; 18:2409-2412

**Preis S (2011):** Todesursachen bei HIV Patienten in Deutschland am Beispiel der HIV Patienten der Medizinischen Poliklinik München. *Dissertationsschrift. LMU München.*

**Ramirez MK, Khan F, Rady PL, Tyring SK (2014):** Human Papillomavirus – Bench to bedside. *Current Problems in Dermatology. Basel, Karger, Volume 45*, 19-32

**Raptis D, Schneider I, Matzel KE, Ott O, Fietkau R, Hohenberger W (2015):** The differential diagnosis and interdisciplinary treatment of anal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*; 112: 243–9. DOI:10.3238/arztebl.2015.0243

**Ravinsky E, Baker P (2009):** Intermediate-grade squamous intraepithelial lesion may be a valid diagnostic/interpretive category. *Diagnostic Cytopathology, Volume 37*; 2:81-85

**Robert-Koch-Institut (2017):** Epidemiologisches Bulletin 47/2017: Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland, Stand Ende 2016. Epid Bull 2017;47:531 – 545 | DOI 10.17886/EpiBull-2017-066.2

**Rubinstein PG, Aboulaflia DM, Zloza A (2014):** Malignancies in HIV/AIDS: from epidemiology to therapeutic challenges. AIDS.;28(4):453-65

**Ryan DP, Compton CC, Mayer RJ (2000):** Carcinoma of the anal canal. N Engl J Med;342(11):792-800

**Sauvageau C, Dufour-Turbis C (2016):** HPV vaccination for MSM: Synthesis of the evidence and recommendations from the Québec Immunization Committee. Hum Vaccin Immunother. 12(6):1560-5

**Schiedeck THK (2006):** Analkarzinom. Coloproctology; 28:107-118

**Schlag P (1992):** Chirurgische und multimodale Therapie des Analkarzinoms. In: Schmoll HJ, Meyer HJ, Wilke H, Pichlmayr R: Aktuelle Therapie gastrointestinaler Tumoren. Berlin Heidelberg-New-York: Springer-Verlag, 385-396

**Shim J, Perez A, Symanski E, Nyitray A (2016):** Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Human Papillomavirus Cervicovaginal Infection in Women in the United States. The Journal of Infectious Diseases, Volume 213; 12:1886-1892

**Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V (2010):** Praxis der Viszeralchirurgie. Onkologische Chirurgie. In: Zimmermann F, Tympner C: Analkarzinom. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg, Springer-Verlag, 735–12

**Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O`connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T, Young N, Forum Group Members and the Bethesda 2001 Workshop (2002):** The 2001 Bethesda System. JAMA, Volume 287, No. 16

**Stelzer MK, Pitot HC, Liem A, Schweizer J, Mahoney C, Lambert PF (2010):** A mouse model for human anal cancer. Cancer Prev Res; 3(12): 1534-41

**Tong W, Hillman R, Kelleher A, Grulich A, Carr A (2014):** Anal intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma in HIV-infected adults. *HIV Med*; 15:65–76

**Tsoumanis A, Hens N, Kenyon CR (2018):** Is screening for chlamydia and gonorrhoea in men who have sex with men associated with reduction of the prevalence of these infections? A systematic review of observational studies. *Sex Transm Dis*. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000824 [Epub ahead of print]

**Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, Reekie J, Knysz B, Losso M, Gatell J, Pedersen C, Bogner JR, Lundgren JD, Mocroft A (2011):** Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *AIDS*. Volume 25; 10:1305-1315

**Videla S, Darwich L, Canadas MP, Coll J, Pinol M, Garcia-Cuyas F, Molina-Lopez RA, Cobarsi P, Clotet B, Sirera G (2013):** Natural history of human papillomavirus infections involving anal, penile, and oral sites among HIV-positive men. *Sex Transm Dis* ;40(1):3-10

**Vogel TJ, Mack MG, Balzer JO (2001):** Kongressbericht: Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie von Lebermetastasen. *Dtsch Ärzteblatt*; 98: 1067-1068

**Wagner D (1990):** Münchner Nomenklatur II für die gynäkologische Zytodiagnostik. *Acta Cytol*; 34:900–901

**Welton ML, Sharkey FE, Kahlenberg MS (2004):** The etiology and epidemiology of anal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. Volume 13,2:263-275

**Wieland U, Hellmich M, Wetendorf J, Potthoff A, Höfler D, Swoboda J, Fuchs W, Brockmeyer N, Pfister H, Kreuter A (2015):** Smoking and anal high-risk human papillomavirus DNA loads in HIV-positive men who have sex with men. *Int J Med Microbiol*. Volume 15; 1438-4221

**Wieland U, Kreuter A, Pfister H (2014):** Human Papillomavirus and Immunosuppression Current Problems in Dermatology. Basel, Karger, Volume 45, 154-165

**Wilkin TJ, Palmer S, Brudney KF, Chiasson MA, Wright TC (2004):** Anal Intraepithelial Neoplasia in Heterosexual and Homosexual HIV-Positive Men with Access to Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases*; 190:1685-1691

**Wilkin TJ (2010):** Screening for Anal Cancer: Who, When and How. Medscape. Apr 22, 2010

**Wong AK, Chan RC, Aggarwal N, Singh MK, Nichols WS, Bose S (2010):** Human papillomavirus genotypes in anal intraepithelial neoplasia und anal carcinoma as detected in tissue biopsies. Modern Pathology; 23:144-150

**Yin M, Stein E (2011):** The effect of antiretrovirals on vitamin D. Clin Infect Dis. Volume 1, Issue 52; 3:406-408

**Zhang L, Regan DG, Ong JJ, Gambhir M, Chow EPF, Zou H, Law M, Hocking J, Fairley CK (2017):** Targeted human papillomavirus vaccination for young men who have sex with men in Australia yields significant population benefits and is cost-effective. Vaccine; 35(37):4923-4929

**Zimmermann F, Adam M, Tympner C, Stollfuß J, Nüssler N (2007):** Diagnostik und Therapie des Analkarzinoms. Coloproctology; 29:23-26

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Plattenepithelkarzinom des Analrandes	2
Abbildung 2	Anorektaler Übergang mit verhornendem Plattenepithelkarzinom	3
Abbildung 3	Oberflächlich ulzeriertes, exophytisch wachsendes Analkarzinom	5
Abbildung 4	Normale Analschleimhaut und AIN 1-3	9
Abbildung 5	Unauffälliges Zellbild	18
Abbildung 6	Leicht- bis mittelgradige Dysplasie analog AIN 1-2	18
Abbildung 7	Schwere Dysplasie analog AIN 3	19
Abbildung 8	Zytologisches Abstrichbürstchen („Cytobrush“)	24
Abbildung 9	Anale Schleimhaut nach Applikation von 3%iger Essigsäure	25
Abbildung 10	Studienablauf	26
Abbildung 11	Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer	29
Abbildung 12	Altersverteilung des Patientenkollektivs	30
Abbildung 13	Altersverteilung nach PAP-Befund	31
Abbildung 14	Häufigkeit der Infektionsmodi	32
Abbildung 15	Häufigkeit der verschiedenen CDC-Stadien	34
Abbildung 16	Häufigkeit von Nikotinabusus	34
Abbildung 17	Häufigkeit von Vitamin-D-Mangel	36
Abbildung 18	ART-Häufigkeit und Gründe für ausbleibende Therapie	36
Abbildung 19	Häufigkeit der VL-Suppression und Gründe für deren Ausbleiben	37
Abbildung 20	Eingenommene Substanzklassen in Abhängigkeit vom PAP-Befund	40
Abbildung 21	CD4-Zellzahl nadir und CD4-Zellzahl zum Zeitpunkt des Abstrichs	41
Abbildung 22	CD4 nadir in Zellen/ $\mu$ l in Abhängigkeit vom PAP-Befund	42
Abbildung 23	CD4-Helferzellen in Zellen/ $\mu$ l in Abhängigkeit vom PAP-Befund	42
Abbildung 24	CD4/CD8-Ratio zum Abstrichzeitpunkt	43
Abbildung 25	CD4/CD8-Ratio in Abhängigkeit vom PAP-Befund	43
Abbildung 26	Häufigkeit der Luesinfektion	44
Abbildung 27	Häufigkeit von Hepatitis B und C	46



Abbildung 28	Häufigkeit von Condylomata	48
Abbildung 29	Häufigkeit von Chlamydieninfektionen	49
Abbildung 30	Häufigkeit der Tuberkulose	50
Abbildung 31	Veränderungen im Kontrollabstrich nach PAP-Gruppen	53
Abbildung 32	Häufigkeit von Anoskopien und Biopsien nach PAP-Gruppen	54

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Münchener Klassifikation II	16
Tabelle 2	Gegenüberstellung der zytologischen Klassifikationen	17
Tabelle 3	CDC-Klassifikation	27
Tabelle 4	Kreuztabelle Geschlecht mit AIN	30
Tabelle 5	Kreuztabelle Alter mit AIN	32
Tabelle 6	Kreuztabelle Übertragungsweg HIV mit AIN	33
Tabelle 7	Kreuztabelle Nikotinabusus mit AIN	35
Tabelle 8	Kreuztabelle Vitamin-D-Spiegel mit AIN	36
Tabelle 9	Kreuztabelle ART mit AIN	38
Tabelle 10	Kreuztabelle VL-Suppression mit AIN	39
Tabelle 11	Kreuztabelle Luesinfektion mit AIN	45
Tabelle 12	Kreuztabelle Hepatitis B mit AIN	47
Tabelle 13	Kreuztabelle Hepatitis C mit AIN	47
Tabelle 14	Kreuztabelle Condylomata acuminata mit AIN	48
Tabelle 15	Kreuztabelle Chlamydieninfektion mit AIN	50
Tabelle 16	Kreuztabelle Tuberkulose mit AIN	51
Tabelle 17	Kreuztabelle Coloskopie mit AIN	52
Tabelle 18	Kreuztabelle NRTI mit AIN	85
Tabelle 19	Kreuztabelle NNRTI mit AIN	85
Tabelle 20	Kreuztabelle Proteaseinhibitor mit AIN	86
Tabelle 21	Kreuztabelle Integraseinhibitor mit AIN	87
Tabelle 22	Kreuztabelle Entry-Inbitor mit AIN	87
Tabelle 23	Kreuztabelle CYP-Inhibitor mit AIN	88

## 9. Anhang

### Anhang 1: CDC-Klassifikation nach klinischen Kategorien

modifiziert nach *Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults, 1992*

#### Klinische Kategorie A nach CDC-Klassifikation

- Asymptomatische HIV-Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)
- Akute, symptomatische (primäre) HIV – Infektion (auch in der Anamnese)

#### Klinische Kategorie B nach CDC- Klassifikation

Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die AIDS-definierende Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV – Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen.

- Bazilläre Angiomatose
- Oropharyngeale Candida-Infektionen
- Vulvovaginale Candida-Infektionen, die entweder chronisch (länger als einen Monat) oder nur schlecht therapierbar sind
- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38.5 oder länger als 4 Wochen bestehende Diarrhoe
- Orale Haarleukoplakie
- Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Listeriose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarial-abszesses Periphere Neuropathie

#### Klinische Kategorie C nach CDC-Klassifikation:

- Pneumocystis jirovecii-Pneumonie (carinii)
- Toxoplasma-Enzephalitis
- Ösophageale Candida-Infektion oder Befall von Bronchien, Trachea oder Lungen
- Chronische Herpes simplex-Ulzera oder Herpes-Bronchitis, -Pneumonie oder –Ösophagitis
- CMV-Retinitis
- Generalisierte CMV-Infektion (nicht von Leber oder Milz)
- Rezidivierende Salmonellen-Septikämien

- Rezidivierende Pneumonien innerhalb eines Jahres
- Extrapulmonale Kryptokokkeninfektionen
- Chronische intestinale Kryptosporidieninfektion
- Chronische intestinale Infektion mit *Isospora belli*
- Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose
- Tuberkulose
- Infektionen mit Mykobakterium-avium-Komplex oder *M. kansasii*, disseminiert oder extrapulmonal
- Kaposi-Sarkom
- Maligne Lymphome (Burkitts-, immunoblastisches oder primäres zerebrales Lymphom)
- Invasives Zervix-Karzinom
- HIV- Enzephalopathie
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Wasting-Syndrom

## Anhang 2: Kreuztabellen zu Kapitel 3.8

Tabelle 18: Kreuztabelle NRTI mit AIN

			Ergebnis Abstrich			Gesamt
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)	
NRTI	nein	Anzahl	9	5	2	16
		%	14,1%	18,5%	20,0%	15,8%
	ja	Anzahl	55	22	8	85
		%	85,9%	81,5%	80,0%	84,2%
Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,427	2	0,808
Likelihood-Quotient	0,417	2	0,812
Zusammenhang linear-mit-linear	0,398	1	0,528

Tabelle 19: Kreuztabelle NNRTI mit AIN

			Ergebnis Abstrich			Gesamt
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)	
NNRTI	nein	Anzahl	35	13	4	52
		%	54,7%	48,1%	40,0%	51,5%
	ja	Anzahl	29	14	6	49
		%	45,3%	51,9%	60,0%	48,5%
Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,911	2	0,634
Likelihood-Quotient	0,914	2	0,633
Zusammenhang linear-mit-linear	0,898	1	0,343

Tabelle 20: Kreuztabelle Proteaseinhibitor mit AIN

			Ergebnis Abstrich			Gesamt
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)	
Proteaseinhibitor	nein	Anzahl	40	20	7	67
		%	62,5%	74,1%	70,0%	66,3%
	ja	Anzahl	24	7	3	34
		%	37,5%	25,9%	30,0%	33,7%
Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,206	2	0,547
Likelihood-Quotient	1,232	2	0,540
Zusammenhang linear-mit-linear	0,782	1	0,376

Tabelle 21: Kreuztabelle Integraseinhibitor mit AIN

			Ergebnis Abstrich			Gesamt
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)	
Integraseinhibitor	nein	Anzahl	53	22	9	84
		%	82,8%	81,5%	90,0%	83,2%
	ja	Anzahl	11	5	1	17
		%	17,2%	18,5%	10,0%	16,8%
Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,394	2	0,821
Likelihood-Quotient	0,439	2	0,803
Zusammenhang linear-mit-linear	0,130	1	0,718

Tabelle 22: Kreuztabelle Entry-Inhibitor mit AIN

			Ergebnis Abstrich			Gesamt
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)	
Entry-Inhibitor	nein	Anzahl	63	27	10	100
		%	98,4%	100,0%	100,0%	99,0%
	ja	Anzahl	1	0	0	1
		%	1,6%	0,0%	0,0%	1,0%
Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,584	2	0,747
Likelihood-Quotient	0,918	2	0,632
Zusammenhang linear-mit-linear	0,485	1	0,486

Tabelle 23: Kreuztabelle CYP-Inhibitor mit AIN

			Ergebnis Abstrich			Gesamt
			PAP II	PAP IIID (AIN 1-2)	PAP IVa (AIN 3)	
CYP-Inhibitor	nein	Anzahl	62	26	10	98
		%	96,9%	96,3%	100,0%	97,0%
	ja	Anzahl	2	1	0	3
		%	3,1%	3,7%	0,0%	3,0%
Gesamt		Anzahl	64	27	10	101
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,362	2	0,835
Likelihood-Quotient	0,655	2	0,721
Zusammenhang linear-mit-linear	0,119	1	0,730



### **Anhang 3: Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung

#### **Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie**

der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel

#### **Zytologisches Screening auf anale intraepitheliale Neoplasien bei HIV-Patienten – Ergebnisse der IZAR-Kohorte**

im Lehrstuhl und Institut für Umweltmedizin am Klinikum Augsburg (UNIKA-T) unter der Anleitung und Betreuung durch Frau Prof. Dr. med. Claudia Traidl-Hoffmann ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die gemäss § 6 Ab. 6 und 7 Satz 2 angebotenen Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder teilweise erledigt.

Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.

Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad endgültig gescheitert.

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM bin ich einverstanden.

Liestal, 5.4.2018