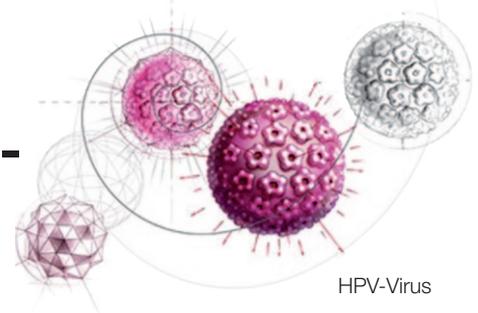


CHRISTIAN HOFFMANN, HAMBURG

Ist ein generelles Analkarzinom-Screening wirklich sinnvoll?



HPV-Virus

Im Herbst 2013 wurden Deutsch-Österreichische Leitlinien zur „Prävention, Diagnostik, Therapie von Analen Dysplasien und Analkarzinomen bei HIV-Infizierten“ veröffentlicht. Eine Kernbotschaft lautet: „Allen HIV-Infizierten sollen zusätzlich zur jährlichen körperlichen Routineuntersuchung mit genitoanaler Inspektion und Palpation ein Analabstrich für eine zytologische Untersuchung angeboten werden“. So sehr zu begrüßen ist, dass nun endlich eine Grundlage vorliegt, mit der Kliniker arbeiten können, so wenig bin ich u.a. mit diesem Punkt einverstanden. Anhand einiger Argumente aus den Leitlinien soll dies im Folgenden begründet werden.

1. DIE STEIGENDE INZIDENZ DES ANALKARZINOMS

„Epidemiologische Daten unterstreichen die besondere klinische Relevanz der analen Malignome und ihrer Vorstufen bei HIV-Infizierten“, heißt es in den Leitlinien. Tun sie das? Eine Metaanalyse aller Daten bis Ende 2011 ergab, bezogen auf 100.000 Patientenjahre, für die HAART-Ära insgesamt eine AC-Inzidenz von 78, gegenüber 22 in der prä-HAART-Ära (Machalek 2013). Regional bestehen große Unterschiede. So lag die Inzidenz in den USA zuletzt bei 147 (Chiao 2013), in der europäisch dominierten D:A:D-Kohorte nur bei 45 (Worm 2013) und in der Schweizer Kohorte mit 25 noch niedriger (Franceschi 2010). Bei den geschätzt 64.000 in Behandlung befindlichen HIV-Patienten wären das, der Metaanalyse zufolge, momentan ca. 50 inzidente Fälle jährlich in Deutschland. Die in den Leitlinien zitierte DAGNAE-Umfrage (Mosthaf 2006) ergäbe sogar nur 22 Fälle jährlich. Zwar hat es bei HIV-Patienten einen gewissen Anstieg in der HAART-Ära gegeben, ist die Inzidenz mit HIV erhöht, keine Frage. Doch selbst ein 30-40-fach erhöhtes Risiko bleibt niedrig – wenn in der deutschen Allgemeinbevölkerung bei ca. 2-400 inzidenten Fällen pro Jahr die Wahrscheinlichkeit, an einem AC zu sterben, ungefähr so hoch ist wie vom Blitz getroffen zu werden (= jährlich 50 Fälle in Deutschland).

2. ZUR SICHERHEIT ALLE PATIENTEN SCREENEN?

Das AC-Risiko ist nicht für alle HIV-Patienten gleich. Viele Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz bei Patienten mit niedrigen CD4-Zellen um einiges höher ist als bei Patienten, deren CD4-Zellen niemals unter 200 fielen (Piketty 2012, Bertisch 2013, Chiao 2013). Vor allem der CD4-Nadir (mehr als die aktuellen Werte) scheint ein ganz wesentlicher Risikofaktor zu sein. Die kumulative Viruslast ist ebenso einer, wie auch das Rauchen (Bertisch 2013, Chiao 2013). In unserer eigenen Auswertung von 121 Fällen eines invasiven ACs zwischen 2000 und 2010 aus 15 Zentren hatten mehr als die Hälfte eine Vorgeschichte aus Condylomen (Hoffmann 2011). Unterhalb von 30-35 Jahren ist das Analkarzinom auch bei HIV-Patienten sehr selten (Worms 2013). All diese wichtigen Aspekte werden in den Leitlinien leider kaum berücksichtigt.

3. DIE MORTALITÄT DES ANALKARZINOMS

Jeder HIV-Schwerpunktarzt hat im Laufe seines Berufslebens einen Patienten mit Analkarzinom (sterben) gesehen, in spezialisierten Zentren auch mehr. Diese bedauernswerten Einzelfälle bleiben im Gedächtnis – aber doch zum Glück selten. In der D:A:D-Kohorte, in der wäh-

rend eines Zeitraums von 8 Jahren bzw. 170.000 Beobachtungsjahren 79 Fälle auftraten, starben 17 Patienten an ihrem AC – entsprechend einer Mortalität von 21% (Worm 2013). In unserer eigenen Auswertung lag die Mortalität bei 15%. In der Köln-Bonner Kohorte, in der die Todesursachen von insgesamt 178 HIV-Patienten genau untersucht wurden, gab es zwischen 2000 und 2010 einen einzigen Todesfall durch ein AC (Ehren 2014, persönliche Mitteilung). Das Analkarzinom hat also, verglichen mit anderen malignen Erkrankungen, eine gute Prognose. In ganz Deutschland werden weniger als 10 HIV-Patienten pro Jahr an einem AC sterben. Könnte man diese Einzelfälle durch ein generelles Screening wirklich verhindern? In unserer eigenen Analyse fand sich übrigens zwischen Stadium I und II kein Unterschied im Überleben. Kaum ein Patient in diesen Stadien (im Stadium II ist der Tumor bereits mindestens zwei Zentimeter groß) verstarb am AC. Es stellt sich die Frage, ob der Früherkennung einer sogar noch im Stadium II relativ gut behandelbaren Erkrankung wie dem AC eine solche Aufmerksamkeit zuteil werden muss.

4. DIE MORBIDITÄTSLAST DES ANALKARZINOMS

Die Folgen von Chemo- und Strahlentherapie sind nicht wegzudiskutieren. Jede

AC-Therapie hat Nebenwirkungen und birgt erhebliche Risiken; jedes Colostoma, und wenn nur passager angelegt, ist furchtbar für den Patienten. Andererseits: Etwa 10% aller AC, die Analkarzinome, können, obwohl invasiv wachsend, durch einen relativ kleinen chirurgischen Eingriff geheilt werden. Der Morbiditätslast müssen außerdem die Nebenwirkungen diagnostischer Prozeduren und der (wiederholten) Behandlung prämaligener Vorstufen gegenüber gestellt werden. Sollten die Leitlinien genau befolgt werden, werden viele Patienten invasive Prozeduren über sich ergehen lassen müssen. Alle drei Monate eine Anoskopie, ungezielte PEs, all die wiederholten Exzisionen, Behandlungen von Vorstufen, die vielleicht nie entarten werden (s.u.) – auch daraus kann Leidensdruck entstehen.

5. DIE HÄUFIGKEIT UND BEDEUTUNG PRÄMALIGNER VORSTUFEN

In den von den Leitlinien zitierten Arbeiten waren nur 26% bzw. 38% aller MSM ohne unauffälligen Analbefund. Dagegen hatten 27% bzw. 35% „hochgradige anale Dysplasien“, in der aktuellen Metaanalyse waren es 29% (Machalek 2012) – fast ein Drittel! Aber wieviele AC entstehen letztlich aus diesen Vorstufen? Nach den Leitlinien ist „von besonderer Bedeutung, dass bei den Patienten, die eine Therapie der prämaligen Läsionen ablehnten, die mediane Progressionszeit zum Karzinom bei nur 8,6 Monaten lag“. Diese Aussage basiert auf 5 Patienten einer deutschen Kohorte, in der, verglichen mit dem Bundesdurchschnitt, eine ungefähr 10-fach höhere AC-Zahl als erwartet diagnostiziert wurde (Kreuter 2010). Ein Selektions- bzw. Referral-Bias ist zu vermuten. Er käme nicht überraschend – das federführende Bochum zählt zu den renommiertesten Zentren auf dem Gebiet.

In der Metaanalyse wird die Bedeutung der Vorstufen deutlich relativiert. AIN sind nicht mit CIN vergleichbar, die Erfahrungen beim Zervixkarzinom nicht übertragbar. Nach den derzeit verfügbaren Daten entwickelt sich pro Jahr ein invasives AC aus 377 HSIL-Fällen, also hochgradigen Veränderungen (Machalek 2012). Angesichts der niedrigen AC-Inzidenz (siehe oben) und der offensichtlich enorm hohen Prävalenz höhergradiger Vorstufen dürfte diese Schätzung von 1:377 auch in Deutschland ziemlich realistisch sein. Bei 51.000 MSM und einer HSIL-Prävalenz von 29% entstünden so etwa 40 inzidente AC-Fälle pro Jahr – wahrscheinlich kommt das den aktuellen Zahlen relativ nahe. Es ist auch wahrscheinlich, dass sich viele HSIL wieder von alleine zurückbilden (Tong 2013). Zusammengefasst scheinen also nur sehr wenige höhergradige Dysplasien in ein AC zu münden, viel weniger als CIN III in ein Zervixkarzinom (etwa 1:80 pro Jahr). Angesichts des vorgeschlagenen Algorithmus ist zu befürchten, dass viele Patienten mit AIN II/III unnötigerweise in ein diagnostisches und therapeutisches Perpetuum mobile geraten, aus dem sie zeitlebens nicht wieder hinaus kommen.

6. DIE UNGESICHERTE BEHANDLUNG PRÄMALIGNER VORSTUFEN

„Alle AIN II, AIN III müssen kurzfristig innerhalb der nächsten 3 Monate effektiv behandelt werden. Hierzu stehen verschiedene konservative, ablativ und operative Methoden zur Verfügung, zu denen verschiedene Fachgesellschaften in Leitlinien unterschiedliche Empfehlungen und Einschätzungen vornehmen. Alle Therapien sind bisher aufgrund ihrer hohen Rezidivrate unbefriedigend.“ Es gibt also keinen Standard. Eine Cochrane-Analyse hat dies kürzlich untermauert (Macaya 2012). Keine Thera-

pie ist gut, aber es *muss* in jedem Fall *kurzfristig* behandelt werden – kein angenehmer Gedanke, wenn durch ein flächendeckendes Screening vermutlich nur ein Drittel der Patienten ohne unauffälligen Befund bleiben wird. Erhebliche, nicht validierte Übertherapien werden die Folge sein.

7. DIE FOLGEN FALSCH POSITIVER ODER IN IHRER RELEVANZ UNKLAREN BEFUNDE

Falsch positive Befunde sind ein oft unterschätztes Problem aller Früherkennungs-Untersuchungen. Obwohl unsere Intuition uns sagt, dass Früherkennung grundsätzlich gut ist, ist sie das keineswegs immer. Sie kann auch Schaden anrichten. In einer der größten randomisierten Studie zum Thema Früherkennung, dem Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial, in der sich die Probanden einer Testbatterie aus 14 Screening-Tests über mehrere Jahre unterzogen (hinsichtlich der klinischen Endpunkte übrigens mit enttäuschenden Ergebnissen), erfuhren 60% der Männer mindestens einen falsch positiven Befund (Croswell 2009). Diese führte in 30% aller Teilnehmer zu mindestens einer überflüssigen invasiven Prozedur (Biopsie o.ä.)! Auch die psychischen Aspekte falsch positiver oder positiver Befunde mit unklarer Relevanz sind nicht zu unterschätzen. Wir werden einen beträchtlichen Teil unserer Patienten mit dem Befund einer „höhergradigen“ Dysplasie konfrontieren müssen – nicht ohne psychische Folgen (Landstra 2013). Werden wir diese komplexe Thematik unseren Patienten wirklich erklären können oder werden wir sie mit ihrer Verunsicherung und Ängsten („Krebsvorstufe“) nicht oft alleine lassen? Von den vielen irreführenden Befunden durch die fast immer überflüssige HPV-Diagnostik ganz zu schweigen.

8. DIE VERMEINTLICHE EINFACHHEIT DES SCREENINGS

Von Befürwortern kommt oft der Einwand, ein Bürstenabstrich mitsamt Untersuchung, Anamnese und Beratung dauere weniger als 5 Minuten und sei einfach durchzuführen. Einspruch: Wenn man den Patienten aufklären möchte über die diagnostische und therapeutische Lawine, die durch einen falsch positiven (oder auch durch einen korrekten aber evtl. irrelevanten) Befund losgetreten werden kann, ist es mit 5 Minuten nicht getan. In unserem Zentrum würde ein Aufwand von nur 15-20 Minuten pro Patient pro Jahr fast einer halben Arztstelle entsprechen – die Kollegin oder der Kollege müsste sich ausschließlich um die Früherkennung und Behandlung der AC-Vorstufen kümmern. Das AC-Screening wird also, sofern gewissenhaft durchgeführt, einen erheblichen Teil unserer zeitlichen Ressourcen beanspruchen, den wir vielleicht besser nutzen können (STD-Prävention, Adhärenz, Lebensführung, Rauchen!)

9. DIE KOSTEN

Von den Kosten war noch gar nicht die Rede. Durchschaut irgendjemand die Markov-Modelle, die angeblich die Kosteneffektivität belegen und in die oft ein undurchdringbares Gewirr von (alten) Daten eingegangen ist (Goldie 1999)? Mal angenommen, das AC-Screening ist effektiv und reduziert Morbidität und Mortalität um 30% (was im Vergleich zu etablierten Screening-Untersuchungen recht gut wäre). Und vorausgesetzt, wir würden die Hälfte unserer Patienten zu einem jährlichen AC-Screening motivieren können (was auch gut wäre): Dann würden wir in Deutschland bei einer erwarteten Zahl von etwa 25 Fällen und 4-5 Todesfällen unter den gescreenten Patienten etwa 8 inzidente Fälle und maximal 1-2 AC-bedingte Todesfälle pro

Jahr verhindern. Dafür würden wir mit 64.000 Patienten einmal jährlich über dieses Thema (länger als 5 Minuten!) sprechen, 32.000 Patienten untersuchen, aber eben auch etwa 9.000 höhergradige Dysplasien finden, mit den Patienten das weitere Prozedere erläutern und einen Großteil davon einer wiederholten Anoskopie mit ggf. weiteren Maßnahmen zuführen müssen. Wird das kosteneffektiv? Zu bezweifeln. Mögliche Zwischenfälle, obgleich sicher selten, ebenso wenig mitgerechnet wie die erheblichen Therapiekosten der Vorstufen (Imiquimod, chirurgisch, ablativ etc.). Und was ist mit den Kosten der Zytologie? Ungeklärt. Sie motivierten Pathologen aufzubürden kann auch keine Lösung sein.

FAZIT, AUSBLICK

Ein generelles jährliches Screening für alle HIV-Patienten ist aus meiner Sicht derzeit nicht gerechtfertigt. Es ist unrealistisch, verbraucht Ressourcen und führt möglicherweise zu erheblicher Übertherapie. Ich würde es mit einer allgemeinen Helmpflicht für Autofahrer vergleichen. Auch hier ließe sich mit gutem Recht sagen, dass sich dadurch auch zu Zeiten des Airbags und der Anschnallpflicht einige Todesfälle jährlich im Straßenverkehr verhindern ließen. Dennoch wird niemand eine solche Empfehlung geben – ich wäre stattdessen dafür, die Helmpflicht auf jene zu beschränken, die auf dem Nürburgring in der Nordschleife unterwegs sind ...

Aber: Auch Skeptiker können überzeugt werden! Was ich mir wünschen würde: Eine randomisierte Studie, in der der Effekt des AC-Screenings prospektiv untersucht wird – natürlich unter Mitwirkung, aber eben möglichst auch außerhalb der großen spezialisierten Zentren. Ich würde vorschlagen, sich auf rauchende MSM mit Condylomen in der Vorgeschichte und einem niedrigen

CD4-Zellnadir unter 200 zu beschränken. Angesichts der jetzigen Datenlage würde ich selbst in dieser Patientengruppe einen „watch and wait“-Strategiearm für ethisch vertretbar halten.

CONFLICT OF INTEREST:

Der Autor ist vielen Kollegen, die an den Leitlinien mitgearbeitet haben, in freundschaftlicher Kollegialität verbunden. Er bewundert das Detailwissen und die akribische Arbeit, die die Erstellung dieser Leitlinien gekostet hat. Und kommt dennoch zu einer anderen Einschätzung der Lage. Dies ist ein echter Interessenkonflikt. Der Autor sieht diesen Artikel daher als Versuch einer konstruktiven Kritik und hofft auf einen ebensolchen Dialog.

PD Dr. med. Christian Hoffmann
ICH Stadtmitte

Glockengießerwall 1 · 20095 Hamburg
E-Mail: hoffmann@ich-hamburg.de

- ¹ Bertisch B, Franceschi S, Lise M, et al. Risk factors for anal cancer in persons infected with HIV: a nested case-control study in the Swiss HIV Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2013, 178:877-84.
- ² Chiao EY, Hartman CM, El-Serag HB, Giordano TP. The impact of HIV viral control on the incidence of HIV-associated anal cancer. *J AIDS* 2013, 63:631-8.
- ³ Crosswell JM, Kramer BS, Kreimer AR, et al. Cumulative incidence of false-positive results in repeated, multimodal cancer screening. *Ann Fam Med* 2009, 7:212-22.
- ⁴ Ehren K, Hertenstein C, Kümmerle T, et al. Causes of death in HIV-infected patients from the Cologne-Bonn cohort. *Infection* 2014, 42:135-40.
- ⁵ Franceschi S, Lise M, Clifford GM, et al. Changing patterns of cancer incidence in the early- and late-HAART periods: the Swiss HIV Cohort Study. *Br J Cancer* 2010, 103:416-22.
- ⁶ Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA*. 1999, 281:1822-9.
- ⁷ Hoffmann C, Sabranski M, Wyen C, et al. Invasive anal cancer in HIV-infected patients - clinical characteristics and outcome. Abstract 870, 18th CROI 2011, Boston.
- ⁸ Kreuter A, Pothoff A, Brockmeyer NH, et al. Anal carcinoma in human immunodeficiency virus positive men: results of a prospective study from Germany. *Br J Dermatol* 2010, 162:1269-77
- ⁹ Landstra JM, Ciarrochi J, Deane FP, Botes LP, Hillman RJ. The psychological impact of anal cancer screening on HIV-infected men. *Psychooncology* 2013, 22:614-20.
- ¹⁰ Macaya A, Muñoz-Santos C, Balaguer A, Barberà MJ. Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD009244.
- ¹¹ Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012, 13:487-500.
- ¹² Mosthaf FA, Hanhof NJ, Goetzenich A, et al. High incidence of non-AIDS-defined cancers among HIV-infected patients in Germany: Analysis of data collected over a period of 3 years. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131: 1849-52
- ¹³ Piketty C, Selinger-Leneman H, Bouvier AM, et al. Incidence of HIV-related anal cancer remains increased despite long-term combined antiretroviral treatment: results from the french hospital database on HIV. *J Clin Oncol* 2012, 30:4360-6.
- ¹⁴ Tong WW, Jin F, McHugh LC, et al. Progression to and spontaneous regression of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-infected and uninfected men. *AIDS* 2013, 27:2233-43.
- ¹⁵ Worm SW, Bower M, Reiss P, et al. Non-AIDS defining cancers in the D:A:D Study - time trends and predictors of survival: a cohort study. *BMC Infect Dis* 2013, 13:471.