

## **Immunodeficiency as a riskfactor for Non-AIDS-Defining Malignancies (NADM) in HIV-1-infected patients receiving combination antiretroviral therapy**

Anouk Kesselring, Luuk Gras, et al

Clinical Infection Diseases 2011; 52 (12): 1458-1465

### **Einführung**

- Ziel der Studie: Rolle der cART, Immunsuppression und Virämie als Risiko für NADM
- Deutliche Reduktion der HIV-assoziierten Malignome seit Einführung der cART, aber Zunahme der NADM durch verbesserte Lebenserwartung der HIV-Patienten
- Intensiverer Lebensstil als mögliche Risikofaktoren (Tabak, Alkohol, ...)
- Wenig Daten bezüglich Immundefizienz, Virämie und cART als Risiko für NADM:
  - NNRTI: Hinweise für erhöhte Inzidenz für NADM (Hodgkin) [10]
  - PI: Interagiert mit zellulären Prozessen (Risikoreduktion für Non-Hodgkin) [11]
- Direkter onkogener Effekt des HI-Virus oder durch Immunsuppression
- Virale Koinfektionen als Karzinogen: Hepatitis B und C, Epstein-Barr, Humanes Papillomavirus

### **Methodik**

- AIDS Therapy Evaluation in the Netherlands, ATHENA
- Neoplasien durch infektiöses Agens
  - Anal-, Vulva- und Larynxkarzinom, Ösophaguskarzinome (HPV), Hepatozelluläres Karzinom (HBV, HCV), Hodgkin-Lymphom (EBV), Magenkarzinom (H. pylori). Ohne Nachweis der Infektion.
- Patienten älter als 16 Jahre, Start cART nach Januar 1996 (therapienaiv oder nach Mono/Dualtherapie mit NRTI)
- Follow-up: Start cART bis letzte Surrogatmarker oder 1.2. 2009
- Endpunkt Neoplasie nach Beginn der cART.  
Ausgenommen: Präkanzerosen, AIDS-definierende Neoplasien und Basalzell- und squamöses Karzinom der Haut

### **Resultate**

- *Es wird auf die Tabellen 1 und 2 der Originalpublikation verwiesen.*
- Eingeschlossene Patienten: 11'459, davon 77% Männer
- Follow-up Zeit: 67'179 Personenjahre, durchschnittlich 5.5 Jahre (IQR 2.2 - 8.3a)
- 231 Patienten erhielten die Diagnose eines NADM (insgesamt 236 Neoplasien)
  - 43% (102 Fälle) Neoplasien mit potentiell infektiöser Ursache
    - 37 Anal-Ca, 21 Larynx-Ca, 16 HCC, 20 Hodgkin-Lymphom, 3 Ösophagus-Ca, 1 Magen-Ca, 4 Vulva-Ca
  - 57% (134 Fälle) Neoplasien ohne potentiell infektiöser Ursache
    - 44 Lungen-Ca, 5 Pancreas-Ca, 4 Nieren-Ca, 6 Blasen-Ca, 8 Hoden-Ca, 7 Melanome, 1 Knochen, 3 ZNS-ca
- 37 Anal-Ca: 35 bei Männern, davon 27 bei Homosexuellen
  - Risikofaktoren: Dauer und Ausmass der zellulären Immunsuppression; Alter; AIDS bei Start cART
- 16 Leber-Ca: alles Männer, 8 HBV+, 3 HCV+, 3 Patienten Hepatitis negativ
  - Risikofaktoren: Alter, Alkoholabusus, HBV-Koinfektion.
  - Nicht relevant: Dauer und Ausmass der zellulären Immunsuppression, (HCV)
- 44 Lungen-Ca:
  - Risikofaktoren: Tabakabusus
  - Nicht relevant: Dauer und Ausmass der zellulären Immunsuppression
  - Raucher mit HIV/AIDS haben ein höheres Risiko für Lungen-Ca [32, 33]
- Allgemeine Risikofaktoren für NADM (Cox-Regressions-Analysen):
  - Ausmass und Zeit
  - Höheres Risiko bei längerer Dauer CD4 < 200 als CD4 200-350
  - Lange Dauer CD4 < 200 häufiger Neoplasien durch infektiöses Agens

- Chronische HBV-Infektion und Diagnose im AIDS-Stadium (unabhängig von CD4), Alter, (Westeuropäer)
- Nicht relevant: CD4 und Virusload bei Start der cART, Ausmass und Dauer der Virämie, Kumulative Exposition zur individuellen cART
- Gleiche Resultate auch bei Ausschluss der Ösophagus-Ca (HPV-Genese umstritten).
- Leichter aber signifikanter Abfall der CD4 vor Diagnosestellung.

### Diskussion

- **Die Zeitdauer der zellulären Immunsuppression ein unabhängiger Prädiktor für eine nicht AIDS-definierende Neoplasie; dies auch bei gut eingestellter HIV-Infektion.**  
Diese wiederum ist abhängig von deren Ausmass. (CD4 <200; CD4 200-350; CD4 350-500)
- Vor allem bei Neoplasien mit potentiell infektiöser Ursache. Risiko: 16%/Jahr mit CD4 < 200
- Ursache: Reduzierte Immunabwehr gegen onkogene Viren, entartete Zellen, Präkanzerosen
- Gleiche Neoplasien wie nach Organtransplantationen. [18]
- Kein erhöhtes Risiko für Mamma-Ca, Prostata-Ca, Colon-Ca

### Kommentar

- Lifestyle (Rauchen) als wichtiger Risikofaktor: Hierzu unvollständige Daten
- Meisten Patienten waren supprimiert: Zu wenig Power für den Effekt der Virämie?
- Unterschätzung der Neoplasierate, vor allem bei ‚kleinen Neoplasien‘
- Auswirkung der cART: Homogene Verteilung der NADM, Studie zu klein.

### Zusammenfassend

- Bei HIV-Erkrankten (unter cART) sind Dauer und Ausmass der zellulären Immundefizienz unabhängige Prädiktoren für NADM.
- Zusätzliche Risikofaktoren: Alter, Koinfektion mit potentiell onkogenen Viren, Rauchen, Alkohol
- Dies impliziert:
  - Zeitpunkt des Beginns der cART
  - Screening-Untersuchungen (anale HPV-Infektionen)
  - Rauchstopp
  - Impfungen