

## **S2k Leitlinie**

# **HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut**

**AWMF-Registernummer: 082-008**

-

### **Kurzfassung der Leitlinie**

-

**Gross G.E.<sup>1\*</sup>, Werner R.N.<sup>2\*</sup>, Becker J.C.<sup>3</sup>, Brockmeyer N.H.<sup>4</sup>, Esser S.<sup>5</sup>, Hampl M.<sup>6</sup>, Hommel S.<sup>7</sup>, Jongen J.<sup>8</sup>, Mestel D.S.<sup>9</sup>, Meyer T.<sup>10</sup>, Petry K.U.<sup>11</sup>, Plettenberg A.<sup>12</sup>, Püschel, K.<sup>13</sup>, Schneede P.<sup>14</sup>, Schöfer H.<sup>15</sup>, Sotlar K.<sup>16</sup>, Weyandt G.<sup>17</sup>, Wieland U.<sup>18</sup>, Wiese-Posselt M.<sup>19</sup>, Nast A.<sup>2</sup>**

1. Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinik Rostock, Rostock
2. Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Division of Evidence Based Medicine in Dermatology (dEBM), Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin
3. Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Standort Essen / Düsseldorf
4. Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum, Zentrum für Sexuelle Gesundheit WIR „Walk In Ruhr“ im St. Elisabeth-Hospital, Bochum
5. Klinik für Dermatologie und Venerologie, Zentrum für HIV, AIDS und Geschlechtskrankheiten, Universitätsklinikum Essen, Essen
6. Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf
7. Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Katholisches Klinikum Bochum, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum
8. Proktologische Praxis Kiel, Kiel
9. Klinik für Dermatologie Pallas Zentrum Winterthur, Pallas Kliniken, Winterthur, Schweiz
10. Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
11. Frauenklinik am Klinikum Wolfsburg, Wolfsburg
12. ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg
13. Institut für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
14. Urologische Klinik, Klinikum Memmingen, Memmingen
15. Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität, Frankfurt a.M.
16. Pathologisches Institut, Salzburger Landeskliniken – Universitätsklinikum Salzburg, Salzburg
17. Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Bayreuth GmbH, Bayreuth
18. Nationales Referenzzentrum für Papillom- und Polyomaviren, Institut für Virologie, Uniklinik Köln, Köln
19. Abteilung für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet Impfprävention, Robert Koch-Institut (RKI), Berlin

\* Diese Autoren haben gleiche Anteile an der Erstellung dieser Leitlinie und teilen sich die Erstautorenschaft

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus –  
Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut“**

Korrespondenz:

Dr. med. Ricardo N. Werner

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

Division of Evidence based Medicine (dEBM)

Charité - Universitätsmedizin Berlin

Charitéplatz 1

10117 Berlin

t: +49 30 450 518 313

f: +49 30 450 518 977

Mail: [ricardo.werner@charite.de](mailto:ricardo.werner@charite.de)

## 1 Einleitung

Leitlinien stellen systematisch entwickelte Hilfen für klinisch relevante Beratungs- und Entscheidungssituationen dar. Während der Entwicklung einer Leitlinie kann nur eine beschränkte Auswahl standardisierter klinischer Situationen berücksichtigt werden. Empfehlungen klinischer Leitlinien haben keinen rechtlich verbindlichen Charakter; in spezifischen Situationen kann und muss unter Umständen von den hierin enthaltenen Empfehlungen abgewichen werden.<sup>1</sup> Die Umsetzung von Empfehlungen einer Leitlinie in spezifischen klinischen Situationen muss stets unter Berücksichtigung sämtlicher individueller patientenrelevanter Gegebenheiten geprüft werden.<sup>2</sup>

Bei der vorliegenden Fassung handelt es sich um eine Kurzversion der Leitlinie. In der Langfassung finden sich zusätzlich zu den hier dargestellten Inhalten folgende Informationen:

- Zusammensetzung der Leitlinienkommission
- Darstellung und Handhabung von Interessenkonflikten
- Ausführliche Informationen zur Methodik
- Geltungsbereich, Anwendergruppe und Ziele der Leitlinie
- Ausführliche klinische Einleitung und Glossar
- Spezifische Erfordernisse an Diagnostik und Therapie im Kindesalter
- Empfehlungen zur Patientenschulung, zum Partnermanagement und Sexualität

Bei der Leitlinie handelt es sich um eine konsensusbasierte S2k-Leitlinie mit strukturiertem Konsensusprozess und einem repräsentativen Expertengremium. Tabelle 1 zeigt die Empfehlungsstärken und die jeweiligen Implikationen einer Empfehlungsstärke.

**Tabelle 1:** Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (basierend auf Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014<sup>11</sup>)

<b>Empfehlungsstärke</b>	<b>Wortwahl</b>	<b>Symbol</b>	<b>Interpretation</b>
<u>Starke</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	„... soll ...“	↑↑	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden. Kliniker müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit dem Patienten nehmen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.
<u>Schwache</u> Empfehlung <u>für</u> eine Vorgehensweise	“... sollte ...“	↑	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden. Kliniker und andere Anbieter von Gesundheitsleistungen müssen mehr Zeit aufwenden, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens mitsamt der möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen des individuellen Patienten widerspiegelt. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Stakeholder.

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut“**

<u>Keine Empfehlung</u> bezüglich einer Vorgehensweise	“... kann erwogen werden ...“	0	Zur Zeit kann eine Empfehlung für oder gegen eine bestimmte Vorgehensweise aufgrund bestimmter Gegebenheiten nicht getroffen werden (z.B. keine verfügbare Evidenz, unklares oder ungünstiges Nutzen-/Risiko-Verhältnis, etc.)
<u>Schwache Empfehlung gegen</u> eine Vorgehensweise	“... sollte nicht ...“	↓	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substantieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden.
<u>Starke Empfehlung gegen</u> eine Vorgehensweise	“... soll nicht ...“	↓↓	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.

Anogenitale HPV-Infektionen gehören zu den häufigsten sexuell übertragenen Infektionen und können zu anogenitalen Warzen, intraepithelialen Neoplasien und Karzinomen führen. Im Fall einer klinisch manifesten Erkrankung ist die HPV-Infektion mit erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität assoziiert<sup>12-17</sup> und die Behandlung geht mit einer hohen Rezidivrate einher. Die ökonomischen Auswirkungen der Behandlung HPV-assoziiierter genitoanaler Läsionen auf das Gesundheitssystem sind erheblich.<sup>18-22</sup> Auch vor dem Hintergrund der Kontagiösität der Erkrankung ist es unerlässlich, effiziente Therapieansätze für HPV-assoziierte anogenitale Läsionen zu identifizieren und in der Behandlung zu implementieren.

## 2 Diagnostik bei anogenitalen HPV-assoziierten Läsionen

### 2.1 Basisdiagnostik bei allen anogenitalen HPV-assoziierten Läsionen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei V.a. anogenitale HPV-assoziierte Läsionen <b>soll</b> stets eine visuelle Inspektion und Abtastung des gesamten äußeren Genitale einschließlich der Perianalregion und Meatusspreizung zur Inspektion der Fossa navicularis erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei Frauen mit HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen <b>soll</b> eine gynäkologische Untersuchung einschließlich Kolposkopie und zervikaler Zytologie erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei perianalen HPV-assoziierten Läsionen <b>soll</b> eine digital-rektale Untersuchung sowie eine Proktoskopie / Anoskopie oder hochauflösende Anoskopie (HRA) zur Beurteilung des Analkanals erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei HPV-assoziierten Läsionen des Meatus urethrae / der Fossa navicularis <b>soll</b> die intraurethrale HPV-Tumorausdehnung endourologisch bestimmt werden, jedoch erst im Rahmen der Sanierung von außen nach innen folgend. Der Therapieerfolg bei intraurethralen Kondylomen kann durch ein Fluoreszenzdiagnoseverfahren verbessert werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei Diagnosestellung HPV-assoziierten anogenitaler Läsionen <b>sollen</b> , entsprechend der anamnestischen Exposition und individueller Risikofaktoren, andere sexuell übertragbare Infektionen (Gonorrhoe, Chlamydien, Syphilis, HIV, Hepatitis B/C) ausgeschlossen werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei wiederholt rezidivierenden anogenitalen HPV-assoziierten Läsionen <b>sollte</b> die weitere Diagnostik und Therapie durch in der Diagnostik und Behandlung solcher Läsionen erfahrene Experten erfolgen.	↑	Starker Konsens (100%)

## **S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut“**

Anogenitale HPV-assoziierte Läsionen, insbesondere anogenitale Warzen (AGW), treten oft multilokulär auf. Patienten mit AGW haben zudem ein erhöhtes Risiko für weitere HPV-bedingte Erkrankungen wie zervikale, vulväre, vaginale, anale und penile intraepitheliale Neoplasien, die Krebsvorstufen darstellen können (hochgradige CIN, VIN, VAIN, AIN, PIN), bzw. für die entsprechenden Karzinome.<sup>49, 76, 77</sup> Daher wird bei Auftreten anogenitaler HPV-assoziiierter Läsionen eine klinische Untersuchung der gesamten Anogenitalregion empfohlen.<sup>78-81</sup> Diese soll, neben der Inspektion der Perianalregion und einer gynäkologischen Untersuchung bei Frauen (einschließlich Kolposkopie und zervikaler Zytologie; zum Zervixkarzinom-Screening siehe die Konsultationsfassung der aktuellen S3-Leitlinie<sup>82</sup>), eine Meatusspreizung zur Inspektion der Fossa navicularis einschließen.

In Abhängigkeit von der Lokalisation der HPV-assoziierten Läsionen werden zusätzlich weitere Untersuchungen empfohlen:

Patienten mit perianalen Läsionen haben häufig auch intraanale HPV-assoziierte Befunde.<sup>81, 83</sup> Bei Vorliegen perianaler HPV-assoziiierter Läsionen wird daher die digital-rektale Untersuchung sowie Inspektion des Analkanals mittels Proktoskopie / Anoskopie bzw. hochauflösender Anoskopie (High-resolution anoscopy, HRA) empfohlen. Die Teilnehmer der Konsensuskonferenz konnten sich hinsichtlich der zeitlichen Abfolge von diagnostisch-instrumentellen Untersuchungen des Analkanals bei Vorliegen von perianalen HPV-assoziierten Läsionen nicht einigen: Während sich ein Teil der Teilnehmer der Konsensuskonferenz für eine intraanale Diagnostik erst nach Sanierung des perianalen Befundes aussprach, um eine mögliche iatrogene Verschleppung der HPV-Infektion in den Analkanal zu verhindern, favorisierte der andere Teil der Teilnehmer der Konsensuskonferenz die unmittelbare intraanale Diagnostik bei Vorliegen eines perianalen Befundes, um eine abschließende Behandlungsplanung unter Berücksichtigung der vollständigen Befundausdehnung zu ermöglichen und eine Verzögerung der Diagnostik und Therapie zu vermeiden. Hinweise aus der Literatur belegen, dass eine Auto-Inokulation des Analkanals (z.B. Reinigung des Afters nach dem Stuhlgang, Einführen von Zäpfchen oder Salbenbehandlung) neben Sexualpraktiken für intraanale HPV-Infektionen verantwortlich sein kann.<sup>84-88</sup> Auch aus diesem Grund ist das Risiko einer iatrogenen Verschleppung von HPV-Infektionen durch diagnostische Maßnahmen nicht exakt zu belegen. Publierte Fallberichte über eine iatrogene Verschleppung der HPV-Infektion nach intraanal durch diagnostische Maßnahmen (digital-rektale Untersuchung, Ano-/Prokto-/Rekto-/Koloskopie) liegen nicht vor. Bei Fehlen wissenschaftlicher Studien zur Klärung der konträren Risikobewertung in diesem Punkt obliegt es der persönlichen Verantwortung eines jeden Arztes die Abfolge des diagnostischen Vorgehens festzulegen.

Nur 10-20% aller HPV-low-risk-assoziierten Kondylome betreffen die Harnröhre,<sup>89</sup> und HPV-high-risk-induzierte intraepitheliale oder invasive Neoplasien der Urethra sind lediglich aus Einzelfallberichten und Fallserien bekannt.<sup>90</sup> Bei Läsionen des Meatus urethrae lässt sich der proximale Harnröhrenbefall auch durch Meatusspreizung von außen nur unvollständig erfassen.<sup>91, 92</sup> Meatus-Kondylome sind jedoch in ca. 20% mit nur endoskopisch diagnostizierbaren proximalen Urethrakondylomen assoziiert. Daher wird bei HPV-assoziierten Läsionen im Bereich des Meatus und der Fossa navicularis die Durchführung einer endourethralen Diagnostik empfohlen, jedoch erst im Rahmen einer therapeutischen Urethroskopie mit Sanierung ‚von Außen nach Innen‘, um eine Verschleppung der Infektion zu vermeiden. Die Fluoreszenzdiagnostik der Urethra kann bei der Detektion urethraler Kondylome<sup>93</sup> und Peniskarzinome<sup>94</sup> hilfreich sein und die posttherapeutischen Rezidivraten positiv beeinflussen.

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanalen Haut“**

Patienten mit HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen haben ein erhöhtes Risiko für andere sexuell übertragbare Infektionen (STI) wie Syphilis, Gonorrhoe, Chlamydia trachomatis Infektionen, HBV, HCV und HIV.<sup>78, 79, 95-97</sup> Diese sollten entsprechend der anamnestischen Exposition und gegebenenfalls vorliegender Vorbefunde ausgeschlossen werden. Insbesondere HIV-positive Patienten mit HPV-assoziierten Läsionen haben sehr häufig asymptomatisch verlaufende weitere STI.<sup>95</sup>

Bei wiederholt rezidivierenden AGW und anogenitalen IEN, die nicht auf die gewählte Therapie ansprechen, sollte die weitere Diagnostik und Therapie durch in der Behandlung solcher Läsionen erfahrene Experten erfolgen.

## 2.2 Spezielle Diagnostik bei anogenitalen Warzen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei immunkompetenten Patienten mit klinisch typischen AGW <b>kann</b> eine histopathologische Untersuchung <b>erwogen werden</b> .	0	Starker Konsens (100%)
Eine histopathologische Untersuchung von AGW <b>soll</b> in den folgenden Situationen erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnostische Unsicherheit</li> <li>• atypische Läsionen (z.B. pigmentiert, polychrom, induriert, ulzeriert, blutend, mit umgebendem Gewebe verwachsen)</li> <li>• große Läsionen (&gt;1cm)</li> <li>• V.a. Riesenkondylom (Buschke-Löwenstein-Tumor)</li> <li>• therapierefraktäre und rasch rezidivierende Läsionen</li> </ul>	↑↑	Starker Konsens (100%)
Eine molekularbiologische Untersuchung zum HPV-Nachweis bzw. zur HPV-Typisierung <b>sollte</b> bei AGW <b>nicht</b> erfolgen.	↓	Konsens (91%)
Bei Riesenkondylomen (Buschke-Löwenstein) <b>sollte</b> eine molekularbiologische Untersuchung zum HPV-Nachweis bzw. zur HPV-Typisierung erfolgen.	↑	
Ein Essigsäuretest (Essigsäure 3-5% m/V) <b>kann</b> bei unklaren klinischen Befunden und bei perianalen AGW <b>erwogen werden</b> , um die Ausdehnung der Läsionen und verdächtige Areale besser darstellen zu können.	0	Starker Konsens (100%)

Eine histopathologische Untersuchung ist bei klinisch typischen AGW bei immunkompetenten Patienten in der Regel nicht erforderlich. Die Indikation für eine histopathologische Untersuchung von AGW stellt sich bei Diagnoseunsicherheiten und bei atypischen Läsionen (z.B. pigmentiert, polychrom, induriert, ulzeriert, blutend, mit dem umgebenden Gewebe verwachsen) sowie bei Läsionen mit mehr als 1cm Durchmesser.<sup>98</sup> Bei Riesenkondylomen muss ein verruköses Karzinom ausgeschlossen werden.<sup>76</sup> Therapierefraktäre und rasch rezidivierende AGW sollten ebenfalls einer histopathologischen Aufarbeitung zugeführt werden.<sup>98</sup>

Auch AGW immunkompetenter und HIV-negativer Patienten können, insbesondere bei intraanaler Lokalisation, hochgradige Dysplasien oder Karzinome beherbergen.<sup>28, 99</sup> Die Transitionalzone als Übergang von Anoderm (unverhorntes Plattenepithel) zum Zylinderepithel des Rektums birgt ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Karzinomen.<sup>100, 101</sup> Deshalb sollten insbesondere vor der Behandlung intraanaler Kondylome auffällige Läsionen im Sinne der oben genannten Kriterien zum Ausschluss einer AIN und eines Analkarzinoms biopsiert und histopathologisch untersucht werden.

Molekularbiologische Untersuchungen zur HPV-Typisierung von AGW werden nicht empfohlen, da diese keine zusätzlichen therapie-relevanten Informationen erbringen. In über

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanalen Haut“**

90% der AGW finden sich die low-risk HPV-Typen 6 und 11.<sup>45</sup> Zugleich sind bei HIV-positiven Patienten auch höhergradige Dysplasien, in denen ausschließlich die HPV-Typen 6 oder 11 nachweisbar waren, berichtet worden.<sup>29</sup> Eine Infektion mit verschiedenen HPV-Typen kann an verschiedenen anogenitalen Lokalisationen vielfach nachgewiesen werden, ohne dass dies eine klinische Relevanz für die Betroffenen hat. Dies gilt sowohl für immunkompetente als auch HIV-positive Patienten.<sup>40, 62</sup>

Die intraanale Zytologie kann als Screening-Instrument zur Detektion intraanaler IEN (AIN) verwendet werden, weist jedoch bei HIV-negativen Patienten im Vergleich zur Biopsie proktoskopisch auffälliger Läsionen nur eine Sensitivität von 47% auf.<sup>102</sup>

Ein Essigsäuretest wird wegen seiner niedrigen Spezifität von verschiedenen Autoren nicht empfohlen.<sup>78, 81, 103</sup> Bei AGW kann die Durchführung erwogen werden, um die Ausdehnung der Läsionen und verdächtige Areale besser darstellen zu können.

### 2.3 Spezielle Diagnostik bei anogenitalen intraepithelialen Neoplasien

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei V.a. anogenitale intraepitheliale Neoplasie (IEN) <b>soll</b> zur Einordnung des Grades der Dysplasie und zum Ausschluss invasiver Läsionen eine histopathologische Untersuchung erfolgen (je nach Befundausdehnung als einfache Biopsie, Mappingbiopsien oder ggf. als therapeutische Exzision).	↑↑	Starker Konsens (100%)
Eine molekularbiologische Untersuchung zum HPV-Nachweis bzw. zur HPV-Typisierung <b>kann</b> bei anogenitalen IEN <b>erwogen werden</b> .	0	Starker Konsens (100%)
Ein Essigsäuretest (Essigsäure 3-5% m/V) <b>sollte</b> durchgeführt werden um die Ausdehnung der Läsionen und verdächtige Areale besser darstellen zu können.	↑	Starker Konsens (100%)
Zusätzlich zum Essigsäuretest <b>kann</b> zur besseren Identifizierung und Darstellung intraanaler IEN der Einsatz Lugol'scher Lösung (Jodprobe) <b>erwogen werden</b> .	0	Starker Konsens (100%)
Hinsichtlich der Diagnostik bei V.a. vulväre IEN wird auf die bestehende Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen“ <sup>4</sup> verwiesen.		

Wegen zahlreicher Differentialdiagnosen, vielfältiger klinischer Präsentationen, und zum Ausschluss eines invasiven Karzinoms soll bei anogenitalen IEN vor Therapieeinleitung stets eine histopathologische Diagnosesicherung erfolgen.<sup>98, 104-106</sup> Allein die histopathologische Untersuchung ermöglicht die sichere Bestimmung des Dysplasie-Grads und die sichere Unterscheidung zwischen intraepithelialen und invasiven Läsionen. Kleinherdige Befunde sollten hierbei unmittelbar therapeutisch reseziert, großflächige Befunde im Sinne einer Mapping-Biopsie mehrfach biopsiert werden. Bei der Biopsie muss bedacht werden, dass diese nur etwas über die biopsierte Region und nicht über die gesamte Läsion aussagt. Bei unauffälliger Histologie und weiterbestehender Klinik sollte die Läsion in toto exziiert werden.

Auch bei anogenitalen IEN erbringen molekularbiologische Untersuchungen zur HPV-Typisierung keine zusätzlichen therapie-relevanten Informationen zur histopathologischen Untersuchung. Ein molekularbiologischer HPV-Nachweis kann jedoch hilfreich sein, HPV-assoziierte IEN von IEN mit Assoziation zu lichenoiden und chronisch-entzündlichen Krankheitsbildern zu unterscheiden.<sup>57</sup> HPV-positiven Penistumoren wird eine bessere Prognose zugeschrieben.

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanalen Haut“**

Ein Essigsäuretest wird wegen seiner niedrigen Spezifität von verschiedenen Autoren nicht empfohlen.<sup>78, 81, 103</sup> Mit Hilfe des Essigsäuretests lassen sich jedoch verdächtige Areale besser darstellen, die dann gezielt biopsiert bzw. exzidiert werden können. Zur Darstellung intraanaler IEN kann zusätzlich zum Essigsäuretest der Einsatz Lugol'scher Lösung erwogen werden.

**2.4 Spezifische Situationen: Diagnostik bei Immundefizienten / HIV-positiven Patienten**

<b>Empfehlung</b>	<b>Stärke</b>	<b>Zustimmung</b>
Immundefiziente Frauen mit anogenitalen HPV-assoziierten Läsionen <b>sollten</b> für die weitere Diagnostik und Therapie an eine DKG/AG-CPC-zertifizierte gynäkologische Dysplasie-Sprechstunde angebunden werden.	↑	Konsens (86%)
Eine digital-rektale Untersuchung (DRU) und Inspektion des Analkanals mittels Proktoskopie oder hochauflösender Anoskopie (HRA) <b>soll</b> bei allen primären Lokalisationen anogenitaler HPV-assoziiierter Läsionen erfolgen.	↑↑	Konsens (93%)
Bei immundefizienten Patienten mit peri- und intraanalen AGW und / oder IEN <b>kann</b> eine zytologische Untersuchung des Analkanals <b>erwogen werden</b> .	0	Starker Konsens (100%)
Immundefiziente Patienten <b>sollen</b> bei HPV-Läsionen der Urethra mittels Urethrozystoskopie auch auf einen potentiellen Harnblasenbefall untersucht werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei immundefizienten Patienten mit anogenitalen HPV-assoziierten Läsionen <b>soll</b> eine histopathologische Untersuchung erfolgen (bei multilokulären oder großflächigen Läsionen ggf. Mapping-Biopsien).	↑↑	Starker Konsens (100%)
Hinsichtlich der Diagnostik von peri- und intraanalen IEN bei HIV-positiven Patienten wird auf die bestehende Leitlinie „Anale Dysplasien und Analkarzinom bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik und Therapie“ <sup>45</sup> verwiesen.		

Erläuterungen und Hintergrundtexte zu diesen Empfehlungen finden sich in der Langfassung der Leitlinie.

**2.5 Spezifische Situationen: Diagnostik bei Schwangeren**

<b>Empfehlung</b>	<b>Stärke</b>	<b>Zustimmung</b>
Schwangere mit anogenitalen IEN <b>sollen</b> für die weitere Diagnostik und Therapie an eine DKG/AG-CPC-zertifizierte gynäkologische Dysplasie-Sprechstunde angebunden werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Eine erneute Testung auf andere sexuell übertragbare Infektionen <b>sollte</b> bei Schwangeren mit Reaktivierung latenter HPV-Infektionen, unauffälliger Schwangerschaftsvorsorge (inklusive Chlamydien- / HIV- / Hepatitis- / Syphilis-Diagnostik) und ohne anamnestische Exposition <b>nicht</b> erfolgen.	↓	Konsens (86%)

Erläuterungen und Hintergrundtexte zu diesen Empfehlungen finden sich in der Langfassung der Leitlinie.



### 3 Therapie anogenitaler HPV-assoziiierter Läsionen

#### 3.1 Grundsätze der Behandlung HPV-assoziiierter anogenitaler Läsionen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Patienten mit anogenitalen HPV-assoziierten Läsionen <b>soll</b> stets eine Behandlung angeboten werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Patienten <b>sollen</b> über die Kontagiösität, Maßnahmen zur Reduktion des Transmissionsrisikos, den zu erwartenden Verlauf (einschließlich spontaner Remissionen und des Progressionsrisikos bei IEN) sowie über therapeutische Optionen aufgeklärt werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Während der chirurgischen Therapie HPV-assoziiierter Läsionen, speziell bei der Verwendung raucherzeugender ablativer Therapieverfahren (Laser, Elektrochirurgie), <b>sollen</b> Laserschutzvorschriften sowie Hygienerichtlinien eingehalten werden, um Patienten und OP-Personal vor einer Exposition gegenüber infektiösen Partikeln zu schützen.	↑↑	Starker Konsens (100%)

Vor dem Hintergrund der Kontagiösität HPV-assoziiierter anogenitaler Läsionen ist eine Behandlung der Läsionen trotz möglicher Spontanremission im Regelfall zu empfehlen. Ziele der Behandlung sind bei AGW die rezidivfreie Abheilung der Läsionen, die Verbesserung krankheitsbedingt reduzierter Lebensqualität der Betroffenen<sup>13, 14, 17, 130-132</sup> und die Vermeidung der weiteren Infektionsausbreitung.<sup>30, 31, 34, 35</sup> Bei HPV-assoziierten anogenitalen IEN gilt es zudem, eine Progression der Erkrankung zu invasiven Läsionen (Karzinomen) zu verhindern. Ein wichtiges Therapieziel umfasst stets auch die Reduktion von Symptomen wie Brennen, Juckreiz und Ausfluss.

Patienten sollen über die Kontagiösität, Maßnahmen zur Reduktion des Transmissionsrisikos,<sup>35</sup> den zu erwartenden Verlauf (einschließlich möglicher spontaner Remissionen und des Progressionsrisikos bei IEN) sowie über therapeutische Optionen aufgeklärt werden. Dies kann die Aushändigung schriftlicher Informationen in Patientenverständlicher Sprache beinhalten.

Bei Einsatz von Lasersystemen mit vaporisierender Gewebewirkung (insbesondere CO<sub>2</sub>-Laser) sowie elektrochirurgischen Operationsmethoden mit Rauchentwicklung wird grundsätzlich die Verwendung von Operationsmasken (z.B. FFP2 / FFP3-Masken) und Rauchabsaugung empfohlen.<sup>136</sup>

### 3.2 Therapie äußerer anogenitaler Warzen

<b>Empfehlung</b>	<b>Stärke</b>	<b>Zustimmung</b>
Die Auswahl der Therapie bei äußeren AGW <b>soll</b> in Form einer gemeinsamen, informierten Entscheidung von Arzt und Patienten erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Die Behandlung <b>soll</b> sich bei AGW auf klinisch manifeste Läsionen sowie umgebene subklinische Läsionen beschränken.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Faktoren, die für die Auswahl der Therapie berücksichtigt werden <b>sollen</b> , sind: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Größe, Zahl und Lokalisation der Läsionen</li> <li>• Patientenpräferenzen und zu erwartende Therapie- Adhärenz</li> <li>• Expertise und Ausstattung des behandelnden Arztes</li> <li>• Art und Erfolg vorausgegangener Behandlungen</li> <li>• Grund- und Begleiterkrankungen</li> </ul>	↑↑	Konsens (86%)
In Abhängigkeit von den genannten Faktoren <b>soll</b> die primäre Therapie mittels einer der folgenden therapeutischen Optionen erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• topische Therapieverfahren: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Podophyllotoxin 0,5% Lösung</li> <li>- Imiquimod 5% Creme</li> <li>- Sinecatechine 10% Salbe</li> </ul> </li> <li>• chirurgische / ablativische Therapieverfahren: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kürettage, Scherenschlagexzision</li> <li>- Elektrokauter und modifizierte koagulierende Verfahren</li> <li>- Lasersysteme geeigneter Wellenlängen und biologischer Gewebewirkungen</li> <li>- Kryotherapie</li> <li>- Trichloressigsäure 80-90% (m/V)</li> </ul> </li> </ul>	↑↑	Starker Konsens (100%)
Eine Behandlung mittels einer der folgenden therapeutischen Optionen <b>kann erwogen werden</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podophyllotoxin 0,15% Creme</li> <li>• Imiquimod 3,75% Creme (off-label)</li> <li>• 5-Fluorouracil 5% Creme (off-label)</li> <li>• Interferon alpha (topisch, intraläsional) (off-label)</li> </ul>	0	Starker Konsens (100%)
Eine Behandlung mittels der folgenden therapeutischen Optionen <b>soll nicht</b> erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podophyllin Lösung</li> <li>• Cidofovir 1% Creme / Gel (off-label)</li> </ul>	↓↓	Starker Konsens (100%)
Bei wiederholten Rezidiven von äußeren AGW unter den oben genannten (stark empfohlenen) Therapieverfahren <b>sollte</b> eine kombinierte sequenzielle Therapie mit chirurgischer / ablativer Therapie und nach Abheilung topischer Nachbehandlung mittels Imiquimod 5% Creme oder Sinecatechine 10% Salbe zur Rezidivprophylaxe erfolgen.	↑	Mehrheitliche Zustimmung (73%)
Im Falle sehr voluminöser, großflächiger, disseminierter oder malignitätssuspekter AGW <b>soll</b> eine Abklärung und Behandlung durch einen in der Behandlung solcher Läsionen erfahrenen Spezialisten erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)

## **S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanalen Haut“**

Zur Behandlung äußerer anogenitaler Warzen (AGW, Condylomata acuminata) besteht eine breite Auswahl verschiedener therapeutischer Optionen, die sich grob in Patient-applizierte, topische (nicht-chirurgische) Therapien und Arzt-applizierte, ablative (destruktive) / chirurgische Therapieverfahren unterteilen lassen. Eine antivirale, spezifisch gegen HPV gerichtete Therapie existiert nicht. HPV-DNA kann trotz anfangs erfolgreicher Therapie im (perifokalen) Gewebe verbleiben und zu neuen manifesten Läsionen führen. Die inkomplette Entfernung des Warzengewebes oder auch eine multifokale HPV-Infektion, die in der Anogenitalregion typisch ist, kann ebenfalls Ursache für Rezidive sein. Auch die Re-Infektion über einen infizierten Partner ist möglich.

Die Behandlung anogenitaler Warzen beinhaltet primär die Beseitigung offensichtlicher, klinisch manifester Läsionen sowie eines direkt umgebenden Randsaums subklinischer Läsionen. Es besteht keine Therapieindikation für subklinische HPV-Infektionen, die nur mit Essigsäuretestung bzw. dem Nachweis von HPV-DNA oder –RNA diagnostizierbar sind.

Im einfachsten Fall kann die Behandlung vom Patienten selbst durchgeführt werden. Zu diesen Selbst-Therapieverfahren werden die Anwendung von Podophyllotoxin 0,5% Lösung oder 0,15% Creme, Imiquimod 5% oder 3,75% (off-label) Creme und Extrakte aus grünem Tee (Sin catechine [Polyphenon E] 10% Salbe) gerechnet. Ein aktueller systematischer Review mit Metaanalysen zur Effektivität und Nebenwirkungen topischer Therapieverfahren bei immunkompetenten Patienten mit AGW<sup>137</sup> konnte für alle im Rahmen Plazebokontrollierter RCTs untersuchten topischen Therapieoptionen eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Plazebo im Hinblick auf die kurz- und/oder mittelfristige vollständige Remission zeigen (Imiquimod 3.75% und 5% Creme, Podophyllotoxin 0.5% Lösung, Sin catechine 10% Salbe). Für Podophyllotoxin 0,15% Creme waren keine plazebokontrollierten RCTs verfügbar, im direkten Vergleich war diese Therapieoption jedoch hinsichtlich der kurzfristigen vollständigen Remission Podophyllotoxin 0,5% Lösung statistisch signifikant unterlegen. Im direkten Vergleich zeigten sich hinsichtlich der Effektivität und UAW keine signifikanten Unterschiede zwischen Podophyllotoxin 0,5% Lösung und Imiquimod 5% Creme.<sup>137</sup>

Rezidivraten nach vollständiger Remission unter topischer Behandlung lagen in klinischen Studien zur Anwendung von Podophyllotoxin-Präparaten bei 6-100%,<sup>138-144</sup> für Imiquimod 5% Creme bei 6-26%,<sup>145-148</sup> und für Sin catechine bei 7-11%.<sup>149-151</sup> Der direkte Vergleich dieser für die Behandlung äußerst relevanten Daten ist aus methodischer Sicht jedoch aus verschiedenen Gründen problematisch. Die wichtigste Einschränkung ergibt sich aus der mangelnden Vergleichbarkeit der untersuchten Studienpopulationen, beispielhaft verdeutlicht durch gravierende Unterschiede der spontanen Remissionsraten in den Plazebogruppen: in den Sin catechine-Studien<sup>149-151</sup> lagen diese bei 33-38%, in plazebokontrollierten Studien zu den anderen untersuchten Interventionen<sup>138, 140, 144-147, 152</sup> dagegen bei 0-15%. Weitere Einschränkungen des direkten Vergleichs von Remissions- und Rezidivraten ergeben sich aus den teils unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträumen und der unterschiedlichen methodischen Qualität der Studien.

Zu den Arzt-applizierten, chirurgischen oder ablativen Verfahren werden die Kryotherapie, Trichloressigsäure 80-90% (m/V) Lösung, Exzision (Scherenschlag, Kürettage, konventionelle Skalpellchirurgie), Laserverfahren (z.B. CO<sub>2</sub>-, Nd:YAG-, Dioden-, Erbium-Laser) und Elektrokoagulation einschließlich modifizierter koagulierender Verfahren (flüssigkeitsgestützte Elektrokoagulation nach Wienert, Soft-Koagulation, Argon-Plasma Koagulation) gezählt. Für die Kryotherapie zeigten sich in klinischen Studien Abheilungsraten von 44-75%<sup>153-155</sup> und Rezidivraten von 21-42% ein bis drei Monate nach Abheilung.<sup>153, 155-157</sup> Die Abheilungsraten für Elektrochirurgie und Scherenschlag-Entfernung lagen in klinischen Studien bei 94-100% und 89-100%.<sup>155, 158-161</sup> Rezidivraten hinsichtlich Elektrochirurgie und Scherenschlag-Entfernung lagen in den genannten Studien bei 19 – 29 %.<sup>155, 158-161</sup> Wie für die isolierte Betrachtung von Daten aus den Behandlungsgruppen klinischer Studien zu

## **S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanalen Haut“**

topischen Therapieformen gilt auch für diese Daten, dass der direkte Vergleich der Abheilungs- und Rezidivraten aus methodischer Sicht nur eingeschränkt aussagekräftig ist.

Direkte Vergleiche der diskutierten Behandlungsoptionen in klinischen Studien erbachten die folgenden Ergebnisse: Eine RCT zeigte hinsichtlich der vollständigen Remission nach sechs Monaten eine Überlegenheit der topischen Behandlung mit Imiquimod 5% Creme gegenüber ablativen Interventionen (93,7% vs. 73,6%).<sup>148</sup> Die Elektrodisektion erwies sich in einer RCT als gegenüber Kryotherapie überlegen (vollständige Remission nach drei Monaten: 71% vs. 55%, per protocol population).<sup>155</sup> Für den Vergleich von Kryotherapie und ärztlich applizierter Trichloroessigsäure zeigten sich in einer Studie keine signifikanten Unterschiede<sup>153</sup>, in einer anderen kontrollierten Studie dagegen eine höhere Abheilungsrate bei geringerem Risiko genitaler Ulzerationen unter Behandlung mit Kryotherapie (vollständige Remission nach Behandlungsende: 86% vs. 70%).<sup>156</sup> Zu berücksichtigen sind bei der Anwendung ablativer Verfahren (insbesondere Elektrokauter, CO<sub>2</sub>- bzw. Nd:YAG-Laser) die mögliche Rauchentwicklung mit potenziell infektiösen Viruspartikeln, die eine Absaugvorrichtung und persönliche Schutzvorrichtung erforderlich machen. Modifizierte Verfahren (z.B. flüssigkeitsgestützte Elektrokoagulation nach Wienert, Soft Koagulation, schichtweise Argon Plasma Koagulation<sup>162</sup>) ermöglichen die nahezu rauchfreie und weniger tiefe thermische Destruktion von AGW.

Die Anwendung von Podophyllin Lösung wird vom Leitliniengremium als obsolet angesehen: Klinische Studien zeigten eine geringere Effektivität im Vergleich zu Podophyllotoxin 0,5% Lösung<sup>141, 163</sup>, Kryotherapie und Elektrodisektion<sup>155</sup> sowie chirurgischer Exzision<sup>158, 159</sup>. Desweiteren werden Podophyllin, vermittelt durch die Substanzen Quercetin und Kampherol, mutagene Eigenschaften zugeschrieben<sup>164</sup> und es wurden schwere systemische Toxizitätsreaktionen einschließlich Todesfolge, intrauterinem Tod, Teratogenität und verschiedene neurologische Komplikationen beobachtet.<sup>165</sup>

Die topische Anwendung von Ingenolmebutat zur Behandlung von AGW (off-label) stellt einen möglichen neuen Behandlungsansatz dar und wurde in Fallberichten und Fallserien als effektive Behandlungsoption beschrieben,<sup>166, 167</sup> jedoch liegen hierzu keine kontrollierten Studien und keine ausreichende Erfahrung vor.

Die topische Anwendung von Cidofovir (off-label) erwies sich in Fallberichten<sup>168, 169</sup> und kleinen kontrollierten Studien<sup>170</sup> ebenfalls als effektiv, jedoch liegen auch hierzu keine ausreichenden Erfahrungen vor. Zugleich wurden unter topischer Anwendung von Cidofovir schwere unerwünschte Ereignisse (u.a. Nephrotoxizität) beobachtet.<sup>171</sup> Daher wird empfohlen, Cidofovir zur Behandlung von AGW nicht einzusetzen.

Hinsichtlich der Effektivität der lokalen Anwendung von Interferon liegen insgesamt heterogene Ergebnisse aus kontrollierten Studien vor; dies betrifft sowohl die topische<sup>172-174</sup> als auch die intraläsionale<sup>175-178</sup> Applikation, untersucht wurde in den genannten Studien überwiegend Interferon alpha.

Unter Berücksichtigung der dargestellten Studienlage bezüglich der Therapieoptionen wird eine gemeinsame, informierte Entscheidung von Arzt und Patient empfohlen. Verschiedene, in der oben aufgeführten Empfehlung genannte Faktoren sollten für die Therapieentscheidung durch Arzt und Patient berücksichtigt werden; relevant sind in besonderem Maße die Patientenpräferenz und die zu erwartende Therapie-Adhärenz. Im Vergleich zu den topischen Therapieoptionen weisen die chirurgischen Interventionen den Vorteil der unmittelbaren Reduktion des betroffenen und infektiösen Gewebes auf. Die starke Empfehlung für eine Selektion topischer und ablativer Interventionen für die Behandlung (siehe Kasten) basiert auf wissenschaftlicher Evidenz und/oder langjähriger Erfahrung. Die folgende Tabelle (Tabelle 2) bietet eine Übersicht über eine Auswahl empfohlener Interventionen mit jeweiligen Vor- und Nachteilen.

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut“**

**Tabelle 2:** Anwendung, Vor- und Nachteile stark empfohlener Interventionen für äußere Condylomata acuminata

<b>Intervention</b>	<b>Empfohlene Art und Dauer der Anwendung</b>	<b>Therapierbare Warzenfläche*</b>	<b>Vorteile*</b>	<b>Nachteile*</b>	<b>Besonders geeignet für...*</b>
<b>Podophyllotoxin 0,5% Lösung</b>	2-mal täglich an 3 aufeinanderfolgenden Tagen läsional mit anschließender Pause für 4 Tage; Therapiewiederholung mit bis zu 4 Zyklen.	maximal zehn Feigwarzen einer Größe von 1 bis 10 mm und insgesamt etwa 150 mm <sup>2</sup> (1,5 cm <sup>2</sup> ) Fläche	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selbsttherapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;18 Jahre nicht zugelassen</li> <li>• Entzündungsreaktion</li> <li>• Erosionen / Ulzerationen</li> <li>• Brennen</li> </ul>	Unbehandelte, solitäre AGW mit lokal begrenztem Befund an gut vom Patienten erreich- und einsehbaren Arealen
<b>Imiquimod 5% Creme</b>	dreimal wöchentlich über Nacht (6-10 Stunden) läsional; bis zu 16 Wochen	Ein Beutel reicht aus um 20cm <sup>2</sup> zu behandeln	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selbsttherapie</li> <li>• Kombinierbar mit ablativen Interventionen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen (Fachinformation)</li> <li>• Behandlungsdauer</li> <li>• Entzündungsreaktion,</li> <li>• Ödeme, Erosionen / Ulzerationen</li> <li>• Hypopigmentierung</li> <li>• grippeähnliche Symptome möglich</li> <li>• Phimose / Striktur selten beschrieben bei Anwendung an der Vorhaut</li> </ul>	Unbehandelte AGW der genitalen und perianalen Haut
<b>Sinecatechine 10% Salbe</b>	3-mal täglich läsional; bis zu 16 Wochen	insgesamt max. 250 mg Salbe, entsprechend ca. 0,5 cm Salbenstrang	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Selbsttherapie</li> <li>• Sehr gutes Sicherheitsprofil mit mäßigen Lokalreaktionen und fehlenden systemischen Nebenwirkungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;18 Jahre nicht zugelassen</li> <li>• Behandlungsdauer</li> <li>• Dreimal tägliche Applikation</li> <li>• Entzündungsreaktion</li> <li>• Phimose / Striktur selten beschrieben bei Anwendung an der Vorhaut</li> </ul>	Unbehandelte AGW der genitalen und perianalen Haut

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut“**

<b>Intervention</b>	<b>Empfohlene Art und Dauer der Anwendung</b>	<b>Therapierbare Warzenfläche*</b>	<b>Vorteile*</b>	<b>Nachteile*</b>	<b>Besonders geeignet für...*</b>
<b>Ablative / Chirurgische Verfahren: Kürettage, Scherenschlagexzision, Elektrokauter und modifizierte koagulierende Verfahren, Laser (CO<sub>2</sub>-, Erbium-, ND:YAG-, Dioden-Laser)</b>	Je nach Befundausdehnung in Lokalanästhesie oder Allgemeinnarkose; einmalige bis mehrfache Anwendung, oberflächliche Abtragung bis zur Basalmembran	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei vorsichtiger Technik sehr gute kosmetische Ergebnisse</li> <li>• einmalige, rasche Behandlung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• postoperative Schmerzen</li> <li>• teilweise Rauchentwicklung</li> </ul>	Multilokuläre, großflächige (beetförmige), rezidivierende AGW (Ausnahme: Kürettage / Scherenschlag insbes. für einzelne AGW empfohlen)
<b>Kryotherapie</b>	Einwirkungsdauer ca. 10-20 Sekunden, Wiederholung max. 2x im Abstand von ca. 30 Sekunden (Frieren-Tauen-Frieren-Technik), Wiederholung der Therapie im wöchentlichen Abstand	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anwendbar während Schwangerschaft</li> <li>• Einfache Technik, kostengünstig</li> <li>• Keine lokale Betäubung erforderlich</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brennen und Schmerzen</li> <li>• Pigmentstörungen</li> <li>• mögliche oberflächliche Narbenbildung</li> </ul>	Multilokuläre AGW; Schwangerschaft
<b>Trichloressigsäure 80-90% (m/V)</b>	vom Arzt mit Wattetupfer oder Holzstäbchen, Wiederholung der Therapie im wöchentlichen Abstand. Schutz der umgebenden Haut z. B. mit Pasta zinci mollis.	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anwendbar während Schwangerschaft</li> <li>• einfache Technik, kostengünstig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sofortiges Brennen und Schmerzen</li> <li>• Ulzeration und Fistelbildung möglich</li> <li>• bei übertriebenem Einsatz Neutralisation mit Natriumbicarbonat erforderlich</li> </ul>	Kleine, umschriebene, multilokuläre AGW, v.a. im Schleimhautbereich; Schwangerschaft

\* Die vorliegende Tabelle erhebt keinen Anspruch auf vollständige und umfassende Darstellung von Indikationen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen. Der Anwender ist angehalten, die hierin enthaltenen Informationen unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen.

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanalen Haut“**

**3.3 Therapie äußerer anogenitaler intraepithelialer Neoplasien**

<b>Empfehlung</b>	<b>Stärke</b>	<b>Zustimmung</b>
Bei anogenitalen IEN <b>soll</b> soweit möglich eine organerhaltende, funktionserhaltende und nicht verstümmelnde Behandlung angestrebt werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Die Behandlung <b>soll</b> bei IEN die klinisch manifesten und/oder histopathologisch auffälligen Läsionen sowie umgebende subklinische Läsionen umfassen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Faktoren, die für die Auswahl der Therapie berücksichtigt werden <b>sollen</b> , sind <ul style="list-style-type: none"> <li>• Größe, Zahl und Lokalisation der Läsionen</li> <li>• Patientenpräferenzen und zu erwartende Therapie- Adhärenz</li> <li>• Expertise und Ausstattung des behandelnden Arztes</li> <li>• Art und Erfolg vorausgegangener Behandlungen</li> <li>• Grund- und Begleiterkrankungen</li> </ul>	↑↑	Starker Konsens (100%)
In Abhängigkeit von den genannten Faktoren <b>soll</b> die primäre Therapie äußerer anogenitaler IEN mittels eines der folgenden chirurgischen / ablativen Verfahren erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kürettage, Exzision</li> <li>• Elektrokauter und modifizierte koagulierende Verfahren</li> <li>• Lasersysteme geeigneter Wellenlängen und biologischer Gewebewirkungen</li> <li>• Kryotherapie</li> </ul>	↑↑	Starker Konsens (100%)
Alternativ zur chirurgischen/ablativen Therapie <b>sollte</b> , insbesondere bei der penilen IEN (PIN), eine Behandlung mittels eines der folgenden topischen Therapieverfahren in Betracht gezogen werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-Fluorouracil 5% Creme (off-label)</li> <li>• Imiquimod 5% Creme (off-label)</li> </ul>	↑	Starker Konsens (100%)
Eine Behandlung mittels einer der folgenden therapeutischen Optionen <b>kann erwogen werden</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trichloressigsäure 80-90% (m/V) (no-label)</li> <li>• Imiquimod 3,75% Creme (off-label)</li> </ul>	0	Starker Konsens (100%)
Eine Behandlung mittels einer der folgenden therapeutischen Optionen <b>soll nicht</b> erfolgen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podophyllotoxin 0,5% Lösung (off-label)</li> <li>• Podophyllotoxin 0,15% Creme (off-label)</li> <li>• Cidofovir 1% Creme / Gel (off-label)</li> </ul>	↓↓	Starker Konsens (100%)
Bei wiederholten Rezidiven von äußeren IEN unter den oben genannten (empfohlenen) Therapieverfahren <b>kann</b> eine kombinierte sequenzielle Therapie mit chirurgischer / ablativer Therapie und nach Abheilung topischer Nachbehandlung mittels Imiquimod 5% Creme (off label) zur Rezidivprophylaxe erwogen werden.	0	Starker Konsens (100%)
Im Falle sehr großflächiger, disseminierter oder invasionssupekter IEN <b>soll</b> eine Abklärung und Behandlung durch einen in der Behandlung solcher Läsionen erfahrenen Spezialisten erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Hinsichtlich der Behandlung von vulvären IEN wird auf die bestehende Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen“ <sup>4</sup> verwiesen.		

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanalen Haut“**

Die Behandlung äußerer anogenitaler intraepithelialer Neoplasien (IEN) als oberflächliche, nicht-invasive epitheliale Läsionen soll soweit möglich organ- und funktionserhaltend und mutilationsverhindernd (nicht verstümmelnd) erfolgen. Allein die histopathologische Untersuchung ermöglicht die sichere Bestimmung des Dysplasie-Grads und die sichere Unterscheidung zwischen intraepithelialen und invasiven Läsionen. Daher ist die histopathologische Untersuchung bei Verdacht auf anogenitale IEN empfohlen – kleinherdige Befunde sollten hierbei unmittelbar vollständig reseziert, großflächige Befunde im Sinne einer Mapping-Biopsie mehrfach biopsiert werden. Für alle therapeutischen Verfahren zur Behandlung anogenitaler IEN ist die Studienlage eingeschränkt und die Empfehlungen stützen sich überwiegend auf retrospektive Datenanalysen und Expertenkonsens. Prinzipiell werden zur Behandlung äußerer anogenitaler IEN chirurgische oder ablativ Therapieverfahren bevorzugt [Kürettage, Exzision<sup>179-183</sup>; Elektrokauter<sup>184</sup> und modifizierte koagulierende Verfahren, z.B. Infrarotkoagulation<sup>184-186</sup>; Laser (z.B. CO<sub>2</sub>-, Erbium-, ND:YAG-, Dioden-Laser)<sup>184</sup>; Kryotherapie].<sup>187, 188</sup> Insbesondere bei Lokalisationen in Hautarealen mit Haarfollikeln und drüsigen Anteilen (z.B. Perianalhaut) ist die Exzision zu bevorzugen, da die epithelialen Veränderungen bis in die Tiefe der Hautanhangsgebilde reichen können.<sup>189</sup> Die Exzision ermöglicht zudem die vollständige histopathologische Aufarbeitung eines Präparates und ggf. die Nachexzision im Falle der unvollständigen, schnittrand-bildenden Resektion. Je nach Einzelfall sowie Lokalisation und Ausdehnung können spezifische Operationstechniken erforderlich sein, bei peniler Lokalisation etwa die Zirkumzision oder Glans-Deepithelialisierung mit Hautdeckung. Bei großflächigen perianalen Befunden sind ausreichend breite Hautbrücken zu belassen, um Stenosen zu vermeiden; Lappenplastiken zur Deckung von Defekten sind möglich, meist aber nicht erforderlich.

Je nach Lokalisation werden auch topische Therapieverfahren als primäre Therapieverfahren angewandt, und es liegen Ergebnisse überwiegend retrospektiver Datenauswertungen vor: Für 5-Fluorouracil 5% Creme und Imiquimod 5% Creme zur Behandlung der PIN zeigten sich in retrospektiven Studien komplette Remissionen in 57% der Probanden.<sup>190</sup> In einer kleinen prospektiven Studie erwies sich 5-Fluorouracil 5% Creme auch zur Behandlung der analen und perianalen IEN als eine mögliche Therapieoption (N=8).<sup>191</sup> Die Anwendung von Trichloressigsäure 85% zur Ablation analer IEN erbrachte ebenfalls positive Ergebnisse.<sup>192</sup> In HIV-positiven Patienten zeigten sich zudem Erfolge unter topischer Anwendung von Cidofovir 1% (N=33),<sup>193</sup> jedoch gelten auch hier die oben genannten Einschränkungen bezüglich der Arzneimittelsicherheit (mögliche schwere unerwünschte Wirkungen).<sup>171</sup>

Zur Anwendung von Sinecatechinen und Ingenolmebutat in der Behandlung anogenitaler IEN liegen keine publizierten Daten vor.

Grundsätzlich sind anogenitale IEN ebenso wie AGW auch nach initial erfolgreicher Behandlung mit einem hohen Risiko für Rezidive assoziiert.

### 3.4 Therapie intraanaler HPV-assoziiierter Läsionen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei intraanal AGW und IEN <b>soll</b> in Abhängigkeit von der Ausdehnung primär eine der folgenden oberflächlich ablativen Therapieoptionen angewandt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elektrokauter und modifizierte koagulierende Verfahren</li> <li>• Lasersysteme geeigneter Wellenlängen und biologischer Gewebewirkungen</li> <li>• Kürettage, Exzision</li> </ul>	↑↑	Konsens (91%)



**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut“**

Eine primäre Behandlung intraanaler AGW und IEN mittels einer der folgenden therapeutischen Optionen <b>kann erwogen werden</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trichloressigsäure 80-90% (m/V)</li> <li>• Imiquimod 5% Creme / Suppositorien (off-label)</li> <li>• Kryotherapie</li> </ul>	0	
Tiefe Exzisionen <b>sollten nicht</b> erfolgen, sofern es sich nicht um Exzisionsbiopsien bei V.a. Analkanalkarzinom handelt.	↓	
Postoperativ <b>soll</b> eine Stuhlregulierung und suffiziente Schmerztherapie erfolgen, hierzu ist bei ausgedehnten Befunden eine stationäre Behandlung angezeigt.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei rezidivierenden intraanal AGW und IEN <b>kann</b> nach Wundheilung eine adjuvante Behandlung mit Imiquimod 5% Creme in Form einer Zubereitung als Analtampons <b>erwogen werden</b> (off-label).	0	Starker Konsens (100%)
Hinsichtlich der Behandlung von intraanal IEN bei <u>HIV-positiven Patienten</u> wird auf die bestehende Leitlinie „Anale Dysplasien und Analkarzinom bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik und Therapie“ <sup>45</sup> verwiesen.		

Für die Behandlung intraanaler AGW und IEN gelten prinzipiell die gleichen Grundsätze wie für die entsprechenden perianalen Befunde: Neben chirurgischen werden nicht-chirurgische Therapieverfahren bzw. deren Kombination angewandt; im Unterschied zur Behandlung äußerer AGW ist hier jedoch die Studienlage sehr dürrtig. Alle Behandlungsoptionen gehen mit hohem Rezidivrisiko einher. Limitationen der Behandlung ergeben sich durch die schwierigere Zugänglichkeit, anatomische Besonderheiten und die fehlende Zulassung topischer Therapieoptionen zur Anwendung auf Schleimhäuten.

Bei der zumeist in Voll- oder Teilnarkose erfolgenden chirurgischen / ablativen Therapie ist zu beachten, dass eine „radikale“ Exzision/Abtragung bis in die subanaodermale/submuköse Schicht nicht notwendig ist und mit dem Risiko von Narbenkontrakturen bzw. einer Analstenose einhergeht. Bei zirkulären Befunden im Analkanal sollen ausreichend „Epithelinseln“ verbleiben oder eine zweizeitige segmentale Vorgehensweise gewählt werden. Destruktion im Bereich der Ausführungsgänge der Proktodealdrüsen sollte vermieden werden. Oberflächlich ablativ Verfahren (Elektrokauter, Laser) werden am häufigsten angewandt, wobei die Modifikation der Elektrokaustik („wet field“ nach Wienert, Soft Koagulation, mehrschichtige Argon Plasma Koagulation<sup>162</sup>) bei korrekter Anwendung ohne Rauch einhergehen. Weitere Möglichkeiten sind die in ihrer Tiefenwirkung schlecht steuerbare Kryotherapie. Weiterhin ist die gezielte ablativ Therapie mit Trichloressigsäure 80-90% (m/V) eine häufig genutzte Option. Postoperativ ist auf eine Stuhlregulierung und suffiziente Schmerztherapie zu achten. Dazu ist bei ausgedehnten Befunden eine stationäre Behandlung angezeigt.

Topische Therapien sind aufgrund der fehlenden Zulassung im Schleimhautbereich bezüglich der intraanal Anwendung „off-label“. Die Eigenbehandlung mit den als Creme, Salbe oder Lösungen verfügbaren Topika ist zudem nur schwer realisierbar. Imiquimod 5% kann in Form analer Tampons zubereitet und verwendet werden (off-label). In einer unkontrollierten Studie mit adjuvanter Anwendung von Imiquimod 5% Tampons nach ablativ Behandlung intraanal AGW zeigte sich eine geringe Rezidivrate.<sup>194</sup>

Der Vergleich der Behandlungen von analen intraepithelialen Neoplasien bei HIV-positiven Männern die Sex mit Männern haben im Rahmen einer randomisierten Studie zeigte vier

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanalen Haut“**

Wochen nach Abschluss eines Behandlungszyklus mit Imiquimod komplette Abheilungsraten von 24%, mit topisch angewandtem 5-Fluorouracil von 17%, und nach elektrokaustischer Abtragung von 39%, wobei sich bei mehr als zwei Dritteln der erfolgreich Behandelten innerhalb von 72 Wochen Rezidive entwickelten.<sup>195</sup>

### 3.5 Therapie meataler und intraurethraler HPV-assoziiierter Läsionen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Meatale AGW und IEN <b>sollen</b> chirurgisch-ablativ mittels Zangenexzision, Elektroresektion / -koagulation oder Laserverfahren (z.B. Nd:YAG-, Dioden-, Holmium:YAG-, Thulium-, oder CO <sub>2</sub> -Laser) behandelt werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Intraurethrale AGW und IEN <b>sollen</b> grundsätzlich primär endourologisch behandelt werden (Die offene Harnröhrenchirurgie bleibt die Ultima Ratio).	↑↑	Starker Konsens (100%)
Intraurethrale AGW und IEN <b>sollen</b> chirurgisch-ablativ mittels Zangenexzision, Elektroresektion / -koagulation oder Laserverfahren (z.B. Nd:YAG-, Dioden-, Holmium:YAG-, oder Thulium-Laser) behandelt werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Die vergleichsweise komplikationsträchtige Behandlung von ausgedehnten meatalen sowie intraurethralen AGW und IEN <b>sollte</b> operativ erfahrenen und technisch versatil ausgerüsteten Urologen überlassen werden.	↑	Starker Konsens (100%)
Medikamente und Wirkstoffe, die für den Harnröhrengebrauch nicht zugelassen sind, <b>sollen</b> nur im Rahmen von Studien und / oder mit spezieller Zustimmung des Patienten verwendet werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)

Erläuterungen und Hintergrundtexte zu diesen Empfehlungen finden sich in der Langfassung der Leitlinie.

### 3.6 Adjuvante systemische Interventionen zur Augmentation der Immunantwort

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Eine Verabreichung von Interferon systemisch zusätzlich zu den empfohlenen Lokaltherapien mit dem Ziel einer Erhöhung der Effektivität der Behandlung der AGW bzw. IEN <b>sollte nicht</b> erfolgen.	↓	Starker Konsens (100%)
Eine parallele oder adjuvante „therapeutische“ Verabreichung von HPV-Impfstoffen zusätzlich zu den empfohlenen Lokaltherapien mit dem Ziel einer Erhöhung der Effektivität der Behandlung der AGW bzw. IEN sollte nicht erfolgen.	↓	Starker Konsens (100%)
Die Verabreichung von HPV-Impfstoffen nach erfolgreicher Behandlung von AGW bzw. IEN (off-label) mit dem Ziel einer Reduktion der Rezidiv- bzw. Reinfektionsrate kann erwogen werden.	0	

Erläuterungen und Hintergrundtexte zu diesen Empfehlungen finden sich in der Langfassung der Leitlinie.

### 3.7 Spezifische Situationen: Therapie bei Immundefizienten / HIV-positiven Patienten

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei Immunsupprimierten und HIV-positiven Patienten mit äußeren AGW und IEN <b>sollen</b> grundsätzlich die gleichen Methoden wie bei Immunkompetenten angewandt werden, jedoch unter Bevorzugung gewebeschonender Verfahren.	↑↑	Konsens (93%)
Hinsichtlich der Behandlung von peri- und intraanalen IEN bei <u>HIV-positiven Patienten</u> wird auf die bestehende Leitlinie „Anale Dysplasien und Analkarzinom bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik und Therapie“ <sup>5</sup> verwiesen.		

Erläuterungen und Hintergrundtexte zu diesen Empfehlungen finden sich in der Langfassung der Leitlinie.

### 3.8 Spezifische Situationen: Therapie in der Schwangerschaft

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei <u>Schwangeren</u> mit äußeren AGW <b>soll</b> die Indikation zur Therapie bis zur 34. Schwangerschaftswoche zurückhaltend gestellt werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei <u>Schwangeren</u> mit äußeren AGW oder IEN und Indikation zur Behandlung <b>sollen</b> unter Berücksichtigung der individuellen Umstände bevorzugt Kryotherapie, Trichloressigsäure 80-90% (m/V) oder chirurgisch-ablative Verfahren zum Einsatz kommen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Hinsichtlich der Behandlung von vulvären IEN wird auf die bestehende Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen“ <sup>4</sup> verwiesen.		

Erläuterungen und Hintergrundtexte zu diesen Empfehlungen finden sich in der Langfassung der Leitlinie.

## 4 Nachsorge von Patienten mit HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen

### 4.1 Nachsorge nach Behandlung von anogenitalen Warzen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei Erstinfektion mit äußeren AGW und Rezidivfreiheit in der Nachsorgeuntersuchung 4-8 Wochen nach Behandlung <b>soll</b> eine abschließende Nachsorgeuntersuchung nach weiteren 3-6 Monaten erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei Erstinfektion mit intraanalen oder intraurethralen AGW und Rezidivfreiheit in der Nachsorgeuntersuchung 4-8 Wochen nach Behandlung <b>sollen</b> weitere Nachsorgeuntersuchungen in 3-6 monatigen Intervallen für einen rezidivfreien Zeitraum von mindestens 12 Monaten erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei rezidivierenden AGW <b>sollen</b> Nachsorgeuntersuchungen in 3-6 monatigen Intervallen für einen rezidivfreien Zeitraum von mindestens 12 Monaten erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanalen Haut“**

Bei Immundefizienten und HIV-positiven Patienten mit AGW <b>sollen</b> aufgrund des erhöhten Risikos für Rezidive und HPV-assoziierte Karzinome lebenslang Nachsorgeuntersuchungen in 3-12 monatigen Intervallen (in Abhängigkeit von den jeweiligen Befunden) erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
--	----	------------------------

Erläuterungen und Hintergrundtexte zu diesen Empfehlungen finden sich in der Langfassung der Leitlinie.

#### **4.2 Nachsorge nach Behandlung von anogenitalen intraepithelialen Neoplasien**

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei low-grade anogenitalen IEN (AIN1, PIN1, PaIN1) <b>soll</b> die Nachsorge analog zu den Empfehlungen zur Nachsorge bei Condylomata acuminata erfolgen (unter Beachtung der spezifischen Empfehlungen für rezidivierende Befunde, Lokalisation der Läsionen und Immunstatus der Betroffenen).	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei immunkompetenten Patienten mit high-grade anogenitalen IEN (AIN2/3, PIN2/3, PaIN2/3) <b>sollen</b> Nachsorgeuntersuchungen in 6 monatigen Intervallen für einen rezidivfreien Zeitraum von 5 Jahren erfolgen, im weiteren Verlauf jährlich.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Bei Immundefizienten und HIV-positiven Patienten mit high-grade anogenitalen IEN (AIN2/3, PIN2/3, PaIN2/3) <b>sollen</b> aufgrund des erhöhten Risikos für HPV-assoziierte Karzinome lebenslang Nachsorgeuntersuchungen in 3-12 monatigen Intervallen (in Abhängigkeit von den jeweiligen Befunden) erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Hinsichtlich der Nachsorge peri- und intraanaler intraepithelialer Neoplasien bei HIV-positiven Patienten sowie der Nachsorge vulvärer intraepithelialer Neoplasien wird auf die entsprechenden bestehenden Leitlinien <sup>4, 5</sup> verwiesen.		

Erläuterungen und Hintergrundtexte zu diesen Empfehlungen finden sich in der Langfassung der Leitlinie.

## **S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanalen Haut“**

### **Referenzen**

1. Europarat. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis. Empfehlung Rec(2001)13 des Europarates und erläuterndes Memorandum, Deutschsprachige Ausgabe. <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/europaratmethdt.pdf> Accessed: 02.10.2015.
2. Muche-Borowski, C., Kopp, I. (2015) Medizinische und rechtliche Verbindlichkeit von Leitlinien. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir*, 2(29),116-20.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2012) Angemeldetes Leitlinienvorhaben "Zervixkarzinom, Prävention", Registernummer 015 - 027OL. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/015-027OL.html> Accessed: 14.12.2016.
4. German Society of Gynecology and Obstetrics. (2015) Diagnosis, Therapy, and Follow-Up Care of Vulvar Cancer and its Precursors. National Guideline of the German Society of Gynecology and Obstetrics (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/059, August 2015) <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/015-059.html> Accessed: 14.12.2016.
5. Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V., Österreichische AIDS-Gesellschaft. (2013) Deutsch-Österreichische Leitlinie Anale Dysplasien und Analkarzinome bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik, Therapie. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/055-007.html> Accessed: 14.12.2016.
6. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). (2008) Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung (DELBI) – Fassung 2005/2006 + Domäne 8. <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/delbi-fassung-2005-2006-domaene-8-2008.pdf> Accessed: 02.10.2015.
7. Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., et al. (2010) AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J Clin Epidemiol*, 63(12),1308-11.
8. Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK). (2010) Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN) und perianale intraepitheliale Neoplasie (PAIN), AWMF Register-Nr. 013-062. <http://www.awmf.org/en/clinical-practice-guidelines/detail/II/013-062.html> Accessed: 14.12.2016.
9. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2010) AWMF-Formular zur Erklärung von Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben. [http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Werkzeuge/Formular\\_Interessenkonflikterklaerung.rtf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/Formular_Interessenkonflikterklaerung.rtf) Accessed: 05.10.2015.
10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2016) Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten bei Leitlinienvorhaben Version 2.3, Stand: 30.06.2016 – Betaversion für Praxistest. [http://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20160630\\_AWMF-Regel\\_Interessenkonflikte\\_V2.3\\_Betaversionf.pdf](http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/Werkzeuge/20160630_AWMF-Regel_Interessenkonflikte_V2.3_Betaversionf.pdf) Accessed: 16.03.2017.
11. Kaminski-Hartenthaler, A., Meerpohl, J. J., Gartlehner, G., Kien, C., Langer, G., Wipplinger, J., Schunemann, H. J. (2014) [GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes*, 108(7),413-20.
12. Dominiak-Felden, G., Cohet, C., Atrux-Tallau, S., Gilet, H., Tristram, A., Fiander, A. (2013) Impact of human papillomavirus-related genital diseases on quality of life and psychosocial wellbeing: results of an observational, health-related quality of life study in the UK. *BMC Public Health*, 13,1065.
13. Drolet, M., Brisson, M., Maunsell, E., Franco, E. L., Coutlee, F., Ferenczy, A., Ratnam, S., Fisher, W., Mansi, J. A. (2011) The Impact of Anogenital Warts on Health-Related Quality of Life: A 6-Month Prospective Study. *Sexually Transmitted Diseases*, 38(10),949-56.
14. Senecal, M., Brisson, M., Maunsell, E., Ferenczy, A., Franco, E. L., Ratnam, S., Coutlee, F., Palefsky, J. M., Mansi, J. A. (2011) Loss of quality of life associated with genital warts: baseline analyses from a prospective study. *Sex Transm Infect*, 87(3),209-15.
15. Shi, J. F., Kang, D. J., Qi, S. Z., et al. (2012) Impact of genital warts on health related quality of life in men and women in mainland China: a multicenter hospital-based cross-sectional study. *BMC Public Health*, 12,153.
16. Woodhall, S., Ramsey, T., Cai, C., Crouch, S., Jit, M., Birks, Y., Edmunds, W. J., Newton, R., Lacey, C. J. (2008) Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sex Transm Infect*, 84(3),161-6.
17. Woodhall, S. C., Jit, M., Soldan, K., Kinghorn, G., Gilson, R., Nathan, M., Ross, J. D., Lacey, C. J. N., Grp, Q. S. (2011) The impact of genital warts: loss of quality of life and cost of treatment in eight sexual health clinics in the UK. *Sex Transm Infect*, 87(6),458-63.

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut“**

18. Baio, G., Capone, A., Marcellusi, A., Mennini, F. S., Favato, G. (2012) Economic Burden of Human Papillomavirus-Related Diseases in Italy. *Plos One*, 7(11).
19. Castellsague, X., Cohet, C., Puig-Tintore, L. M., Acebes, L. O., Salinas, J., Martin, M. S., Breitschdel, L., Remy, V. (2009) Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. *Eur J Public Health*, 19(1),106-10.
20. Insinga, R. P., Dasbach, E. J., Myers, E. R. (2003) The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States. *Clin Infect Dis*, 36(11),1397-403.
21. Olsen, J., Jorgensen, T. R., Kofoed, K., Larsen, H. K. (2012) Incidence and cost of anal, penile, vaginal and vulvar cancer in Denmark. *Bmc Public Health*, 12.
22. Preaud, E., LARGERON, N. (2013) Economic burden of non-cervical cancers attributable to human papillomavirus: a European scoping review. *Journal of medical economics*, 16(6),763-76.
23. WHO-IARC. (2007) IARC Monographs on Evaluation of Carcinogenic Risks to Human Volume 90 Human Papillomavirus. Zugegriffen: 27-01-2016, 90,45-78.
24. Bzhalava, D., Eklund, C., Dillner, J. (2015) International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology*, 476,341-4.
25. Doorbar, J., Egawa, N., Griffin, H., Kranjec, C., Murakami, I. (2015) Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol*, 25 Suppl 1,2-23.
26. Chow, L. T., Broker, T. R. (2013) Human papillomavirus infections: warts or cancer? *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 5(7).
27. Munger, K., Howley, P. M. (2002) Human papillomavirus immortalization and transformation functions. *Virus Res*, 89(2),213-28.
28. Schlecht, H. P., Fugelso, D. K., Murphy, R. K., Wagner, K. T., Doweiko, J. P., Proper, J., Dezube, B. J., Panther, L. A. (2010) Frequency of Occult High-Grade Squamous Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cancer within Anal Condylomata in Men Who Have Sex with Men. *Clin Infect Dis*, 51(1),107-10.
29. Kreuter, A., Siorokos, C., Oellig, F., Silling, S., Pfister, H., Wieland, U. (2016) High-grade Dysplasia in Anogenital Warts of HIV-Positive Men. *Jama Dermatol*, 152(11),1225-30.
30. Burchell, A. N., Coutlee, F., Tellier, P. P., Hanley, J., Franco, E. L. (2011) Genital Transmission of Human Papillomavirus in Recently Formed Heterosexual Couples. *Journal of Infectious Diseases*, 204(11),1723-9.
31. Widdice, L., Ma, Y. F., Jonte, J., Farhat, S., Breland, D., Shiboski, S., Moscicki, A. B. (2013) Concordance and Transmission of Human Papillomavirus Within Heterosexual Couples Observed Over Short Intervals. *Journal of Infectious Diseases*, 207(8),1286-94.
32. Syrjanen, S., Puranen, M. (2000) Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med*, 11(2),259-74.
33. Chesson, H. W., Dunne, E. F., Hariri, S., Markowitz, L. E. (2014) The Estimated Lifetime Probability of Acquiring Human Papillomavirus in the United States. *Sexually Transmitted Diseases*, 41(11),660-4.
34. Manhart, L. E., Koutsky, L. A. (2002) Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta-analysis. *Sex Transm Dis*, 29(11),725-35.
35. Winer, R. L., Hughes, J. P., Feng, Q. H., O'Reilly, S., Kiviat, N. B., Holmes, K. K., Koutsky, L. A. (2006) Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. *New Engl J Med*, 354(25),2645-54.
36. Kjaer, S. K., Breugelmans, G., Munk, C., Junge, J., Watson, M., Iftner, T. (2008) Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer*, 123(8),1864-70.
37. Giuliano, A. R., Nyitray, A. G., Kreimer, A. R., Pierce Campbell, C. M., Goodman, M. T., Sudenga, S. L., Monsonego, J., Franceschi, S. (2015) EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer*, 136(12),2752-60.
38. Nyitray, A. G., Carvalho da Silva, R. J., Baggio, M. L., et al. (2011) Six-month incidence, persistence, and factors associated with persistence of anal human papillomavirus in men: the HPV in men study. *J Infect Dis*, 204(11),1711-22.
39. van Aar, F., Mooij, S. H., van der Sande, M. A., Speksnijder, A. G., Stolte, I. G., Meijer, C. J., Verhagen, D. W., King, A. J., de Vries, H. J., Schim van der Loeff, M. F. (2013) Anal and penile high-risk human papillomavirus prevalence in HIV-negative and HIV-infected MSM. *AIDS*, 27(18),2921-31.
40. Nyitray, A. G., da Silva, R. J., Baggio, M. L., Lu, B., Smith, D., Abrahamsen, M., Papenfuss, M., Quiterio, M., Villa, L. L., Giuliano, A. R. (2011) The prevalence of genital HPV and factors associated with oncogenic HPV among men having sex with men and men having sex with women and men: the HIM study. *Sex Transm Dis*, 38(10),932-40.

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanalen Haut“**

41. Delere, Y., Remschmidt, C., Leuschner, J., Schuster, M., Fesenfeld, M., Schneider, A., Wichmann, O., Kaufmann, A. M. (2014) Human Papillomavirus prevalence and probable first effects of vaccination in 20 to 25 year-old women in Germany: a population-based cross-sectional study via home-based self-sampling. *BMC Infect Dis*, 14,87.
42. Petry, K. U., Luyten, A., Justus, A., Iftner, A., Strehlke, S., Reinecke-Luthge, A., Grunwald, E., Schulze-Rath, R., Iftner, T. (2013) Prevalence of high-risk HPV types and associated genital diseases in women born in 1988/89 or 1983/84--results of WOLVES, a population-based epidemiological study in Wolfsburg, Germany. *BMC Infect Dis*, 13,135.
43. Schiffman, M., Castle, P. E., Jeronimo, J., Rodriguez, A. C., Wacholder, S. (2007) Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet*, 370(9590),890-907.
44. Kraut, A. A., Schink, T., Schulze-Rath, R., Mikolajczyk, R. T., Garbe, E. (2010) Incidence of anogenital warts in Germany: a population-based cohort study. *BMC Infect Dis*, 10,360.
45. Garland, S. M., Steben, M., Sings, H. L., James, M., Lu, S., Railkar, R., Barr, E., Haupt, R. M., Jaura, E. A. (2009) Natural history of genital warts: analysis of the placebo arm of 2 randomized phase III trials of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine. *J Infect Dis*, 199(6),805-14.
46. Hartwig, S., Baldauf, J., Dominiak-Felden, G., Simondon, F., Alemany, L., Sanjose, S., Castellsague, X. (2015) Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Research*, 1,90-100.
47. Lacey, C. J. N., Lowndes, C. M., Shah, K. V. (2006) Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine*, 24,35-41.
48. Massad, L. S., Xie, X. H., Darragh, T., et al. (2011) Genital Warts and Vulvar Intraepithelial Neoplasia Natural History and Effects of Treatment and Human Immunodeficiency Virus Infection. *Obstet Gynecol*, 118(4),831-9.
49. Blomberg, M., Friis, S., Munk, C., Bautz, A., Kjaer, S. K. (2012) Genital Warts and Risk of Cancer: A Danish Study of Nearly 50 000 Patients With Genital Warts. *Journal of Infectious Diseases*, 205(10),1544-53.
50. Byars, R. W., Poole, G. V., Barber, W. H. (2001) Anal carcinoma arising from condyloma acuminata. *Am Surgeon*, 67(5),469-72.
51. Handisurya, A., Rieger, A., Bago-Horvath, Z., Schellenbacher, C., Bankier, A., Salat, A., Stingl, G., Kirnbauer, R. (2009) Rapid progression of an anal Buschke-Lowenstein tumour into a metastasising squamous cell carcinoma in an HIV-infected patient. *Sex Transm Infect*, 85(4),261-3.
52. Sanders, C. J. G. (1997) Condylomata acuminata of the penis progressing rapidly to invasive squamous cell carcinoma. *Genitourin Med*, 73(5),402-3.
53. WHO-IARC. (2012) IARC Monographs on Biological Agents Volume 100B: A Review of Human Carcinogens. Zugegriffen 27-01-2016.
54. De Vuyst, H., Clifford, G. M., Nascimento, M. C., Madeleine, M. M., Franceschi, S. (2009) Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*, 124(7),1626-36.
55. de Sanjose, S., Alemany, L., Ordi, J., et al. (2013) Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer*, 49(16),3450-61.
56. Bleeker, M. C., Heideman, D. A., Snijders, P. J., Horenblas, S., Dillner, J., Meijer, C. J. (2009) Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol*, 27(2),141-50.
57. Gross, G. (2014) Genitoanal HPV infection and associated neoplasias. In *Human Papillomavirus Bench to Bedside* (eds. M. K. Ramírez-Fort, F. Khan, P. L. Rady, S. K. Tyring), pp. 98-122, Basel: KARGER Publications.
58. Gross, G., Hagedorn, M., Ikenberg, H., Rufli, T., Dahlet, C., Grosshans, E., Gissmann, L. (1985) Bowenoid papulosis. Presence of human papillomavirus (HPV) structural antigens and of HPV 16-related DNA sequences. *Arch Dermatol*, 121(7),858-63.
59. Ikenberg, H., Gissmann, L., Gross, G., Grussendorf-Conen, E. I., zur Hausen, H. (1983) Human papillomavirus type-16-related DNA in genital Bowen's disease and in Bowenoid papulosis. *Int J Cancer*, 32(5),563-5.
60. Robert-Koch-Institut. (2015) Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.: Krebs in Deutschland 2011/2012. 10 Auflage, [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/krebs\\_in\\_deutschland\\_2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile) (Zugegriffen: 30-11-2016).

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanalen Haut“**

61. Raptis, D., Schneider, I., Matzel, K. E., Ott, O., Fietkau, R., Hohenberger, W. (2015) The differential diagnosis and interdisciplinary treatment of anal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int*, 112(14),243-9.
62. Damay, A., Fabre, J., Costes, V., Didelot, J. M., Didelot, M. N., Boulle, N., Segondy, M. (2010) Human Papillomavirus (HPV) Prevalence and Type Distribution, and HPV-Associated Cytological Abnormalities in Anal Specimens From Men Infected With HIV Who Have Sex with Men. *J Med Virol*, 82(4),592-6.
63. Palefsky, J. M., Holly, E. A., Hogeboom, C. J., Ralston, M. L., DaCosta, M. M., Botts, R., Berry, J. M., Jay, N., Darragh, T. M. (1998) Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous intraepithelial lesions in HIV-positive and HIV-negative homosexual men. *J Acq Immun Def Synd*, 17(4),314-9.
64. Palefsky, J. M., Holly, E. A., Ralston, M. L., Jay, N., Berry, J. M., Darragh, T. M. (1998) High incidence of anal high-grade squamous intra-epithelial lesions among HIV-positive and HIV-negative homosexual and bisexual men. *Aids*, 12(5),495-503.
65. Patel, H. S., Silver, A. R. J., Northover, J. M. A. (2007) Anal cancer in renal transplant patients. *Int J Colorectal Dis*, 22(1),1-5.
66. Crum, C. P., al. (2014) Tumours of the vulva. In *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs* (eds. R. J. Kurman, M. L. Carcangiu, C. S. Herrington, R. H. Young), pp. 229-36, Lyon: World Health Organization, International Agency for Research and Development (IARC).
67. Darragh, T. M., Colgan, T. J., Thomas Cox, J., et al. (2013) The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol*, 32(1),76-115.
68. Velazquez, E. F., al. (2016) Tumours of the penis - Precursor lesions. In *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs* (eds. H. Moch, P. A. Humphrey, T. H. Ulbright, V. E. Reuter), pp. 277-9, Lyon: World Health Organization, International Agency for Research and Development (IARC).
69. Welton, M. L., al. (2010) Tumours of the anal canal. In *WHO Classification of Tumours of the Digestive System* (eds. F. T. Bosman, F. Carneiro, R. H. Hruban, T. N. D.), pp. 185-93, Lyon: World Health Organization, International Agency for Research and Development (IARC).
70. Masih, A. S., Stoler, M. H., Farrow, G. M., Wooldridge, T. N., Johansson, S. L. (1992) Penile verrucous carcinoma: a clinicopathologic, human papillomavirus typing and flow cytometric analysis. *Mod Pathol*, 5(1),48-55.
71. Noel, J. C., Vandenbossche, M., Peny, M. O., Sassine, A., Dedobbeleer, G., Schulman, C. C., Verhest, A. (1992) Verrucous Carcinoma of the Penis - Importance of Human Papillomavirus Typing for Diagnosis and Therapeutic Decision. *European Urology*, 22(1),83-5.
72. Pilotti, S., Donghi, R., D'Amato, L., Giarola, M., Longoni, A., Della Torre, G., De Palo, G., Pierotti, M. A., Rilke, F. (1993) HPV detection and p53 alteration in squamous cell verrucous malignancies of the lower genital tract. *Diagn Mol Pathol*, 2(4),248-56.
73. Schwartz, R. A. (1995) Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *J Am Acad Dermatol*, 32(1),1-21; quiz 2-4.
74. Schwartz, R. A., Nychay, S. G., Lyons, M., Sciales, C. W., Lambert, W. C. (1991) Buschke-Lowenstein tumor: verrucous carcinoma of the anogenitalia. *Cutis*, 47(4),263-6.
75. Sherman, R. N., Fung, H. K., Flynn, K. J. (1991) Verrucous carcinoma (Buschke-Lowenstein tumor). *Int J Dermatol*, 30(10),730-3.
76. Gormley, R. H., Kovarik, C. L. (2012) Human papillomavirus-related genital disease in the immunocompromised host: Part I. *J Am Acad Dermatol*, 66(6),867 e1-14; quiz 81-2.
77. Park, I. U., Introcaso, C., Dunne, E. F. (2015) Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*, 61 Suppl 8,S849-55.
78. Dupin, N. (2004) Genital warts. *Clin Dermatol*, 22(6),481-6.
79. Gross, G., Ikenberg, H., Petry, K. U., Pfister, H., Schneede, P., Schofer, H., Szeimies, R. M. (2008) [Condylomata acuminata and other HPV associated disease pictures of the genitals, anus and urethra]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 6(2),153-62.
80. Lynde, C., Vender, R., Bourcier, M., Bhatia, N. (2013) Clinical features of external genital warts. *J Cutan Med Surg*, 17 Suppl 2,S55-60.
81. Workowski, K. A. (2015) Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clin Infect Dis*, 61,S759-S62.
82. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG). (2016) S3-Leitlinie Prävention des Zervixkarzinoms - Konsultationsfassung Langversion, Februar 2016 - AWMF-



**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanalen Haut“**

- Registernummer 015/0270L. [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/2016-03-15\\_S3\\_LL\\_Pr%C3%A4vention\\_des\\_Zervixkarzinoms\\_Konsultationsfassung.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/2016-03-15_S3_LL_Pr%C3%A4vention_des_Zervixkarzinoms_Konsultationsfassung.pdf) Accessed: 02.02.2017.
83. Mavrogianni, P., Alexandrakis, G., Stefanaki, C., et al. (2011) The Role of Cytology and HPV Typing as a Screening Tool in Patients With Intraanal Warts. *J Clin Gastroenterol*, 45(4),E39-E43.
  84. Castro, F. A., Quint, W., Gonzalez, P., et al. (2012) Prevalence of and Risk Factors for Anal Human Papillomavirus Infection Among Young Healthy Women in Costa Rica. *Journal of Infectious Diseases*, 206(7),1103-10.
  85. Moscicki, A. B., Ma, Y., Farhat, S., Jay, J., Hanson, E., Benningfield, S., Jonte, J., Godwin-Medina, C., Wilson, R., Shiboski, S. (2014) Natural history of anal human papillomavirus infection in heterosexual women and risks associated with persistence. *Clin Infect Dis*, 58(6),804-11.
  86. Nyitray, A. G., Carvalho da Silva, R. J., Baggio, M. L., Lu, B., Smith, D., Abrahamsen, M., Papenfuss, M., Villa, L. L., Lazcano-Ponce, E., Giuliano, A. R. (2011) Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with women and men who have sex with men: the HPV in men (HIM) study. *J Infect Dis*, 203(1),49-57.
  87. Simpson, S., Jr., Blomfield, P., Cornall, A., Tabrizi, S. N., Blizzard, L., Turner, R. (2016) Front-to-back & dabbing wiping behaviour post-toilet associated with anal neoplasia & HR-HPV carriage in women with previous HPV-mediated gynaecological neoplasia. *Cancer Epidemiol*, 42,124-32.
  88. Stier, E. A., Sebring, M. C., Mendez, A. E., Ba, F. S., Trimble, D. D., Chiao, E. Y. (2015) Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(3),278-309.
  89. von Krogh, G., Lacey, C. J., Gross, G., Barrasso, R., Schneider, A. (2000) European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect*, 76(3),162-8.
  90. Hofstädter, F., Amin, M. B., Delahunt, B., Hartmann, A. (2004) Tumours of the urethra. In *World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs* (eds. J. N. Eble, G. Sauter, J. I. Epstein, I. A. Sesterhenn), pp. 154-7, Lyon: World Health Organization, International Agency for Research and Development (IARC).
  91. Huguet Perez, J., Errando Smet, C., Regalado Pareja, R., Rosales Bordes, A., Salvador Bayarri, J., Vicente Rodriguez, J. (1996) [Urethral condyloma in the male: experience with 48 cases]. *Arch Esp Urol*, 49(7),675-80.
  92. Zaak, D., Hofstetter, A., Frimberger, D., Schneede, P. (2003) Recurrence of condylomata acuminata of the urethra after conventional and fluorescence-controlled Nd:YAG laser treatment. *Urology*, 61(5),1011-5.
  93. Schneede, P., Leunig, A., Hillemanns, P., Wagner, S., Hofstetter, A. G. (2001) Photodynamic investigation of mucosa-associated human papillomavirus efflorescences. *BJU Int*, 88(1),117-9.
  94. Schneede, P., Gusbeth, G., Adam, C. (2003) *Klinische Laseranwendungen- Äußeres Genitale. In Lasergestützte Operationsverfahren in der Urologie* (ed. A. Hofstetter), pp. 33-45, Stuttgart: Thieme Verlag.
  95. Fuchs, W., Kreuter, A., Hellmich, M., Potthoff, A., Swoboda, J., Brockmeyer, N. H., Wieland, U. (2016) Asymptomatic anal sexually transmitted infections in HIV-positive men attending anal cancer screening. *Br J Dermatol*, 174(4),831-8.
  96. Steben, M., Garland, S. M. (2014) Genital warts. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 28(7),1063-73.
  97. Wagenlehner, F. M., Brockmeyer, N. H., Discher, T., Friese, K., Wichelhaus, T. A. (2016) The Presentation, Diagnosis, and Treatment of Sexually Transmitted Infections. *Dtsch Arztebl Int*, 113(1-02),11-22.
  98. Gross, G. (2009) [Differential diagnosis of condylomata acuminata. Indication for histopathology]. *Hautarzt*, 60(6),465-71.
  99. Wieland, U., Kreuter, A. (2015) [HPV-induced anal lesions]. *Hautarzt*, 66(6),439-45.
  100. Yang, E. J., Quick, M. C., Hanamornroongruang, S., Lai, K., Doyle, L. A., McKeon, F. D., Xian, W., Crum, C. P., Herfs, M. (2015) Microanatomy of the cervical and anorectal squamocolumnar junctions: a proposed model for anatomical differences in HPV-related cancer risk. *Mod Pathol*, 28(7),994-1000.
  101. Zbar, A. P., Fenger, C., Efron, J., Beer-Gabel, M., Wexner, S. D. (2002) The pathology and molecular biology of anal intraepithelial neoplasia: comparisons with cervical and vulvar intraepithelial carcinoma. *Int J Colorectal Dis*, 17(4),203-15.
  102. Palefsky, J. M., Holly, E. A., Hogeboom, C. J., Berry, J. M., Jay, N., Darragh, T. M. (1997) Anal cytology as a screening tool for anal squamous intraepithelial lesions. *J Acq Immun Def Synd*, 14(5),415-22.

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut“**

103. Lopaschuk, C. C. (2013) New approach to managing genital warts. *Can Fam Physician*, 59(7),731-6.
104. Anic, G. M., Giuliano, A. R. (2011) Genital HPV infection and related lesions in men. *Prev Med*, 53 Suppl 1,S36-41.
105. Gross, G., Pfister, H. (2004) Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol*, 193(1),35-44.
106. Schneede, P., Waidelich, R. (2013) [HPV in urology. Basic principles and controversies]. *Urologe A*, 52(9),1329-36: quiz 37-8.
107. Brickman, C., Palefsky, J. M. (2015) Human papillomavirus in the HIV-infected host: epidemiology and pathogenesis in the antiretroviral era. *Curr HIV/AIDS Rep*, 12(1),6-15.
108. Kreuter, A., Wieland, U. (2009) Human papillomavirus-associated diseases in HIV-infected men who have sex with men. *Curr Opin Infect Dis*, 22(2),109-14.
109. Asvesti, C., Delmas, V., Dauge-Geffroy, M. C., Grossin, M., Boccon-Gibod, L., Bocquet, L. (1991) [Multiple condylomata of the urethra and bladder disclosing HIV infection]. *Ann Urol (Paris)*, 25(3),146-9.
110. Schneede, P. (2002) Genital human papillomavirus infections. *Curr Opin Urol*, 12(1),57-61.
111. Wen, Y. C., Wu, H. H., Chen, K. K. (2006) Pan-urethral wart treated with 5-fluorouracil intraurethral instillation. *J Chin Med Assoc*, 69(8),391-2.
112. van Heukelom, M. L. S., Richel, O., de Vries, H. J. C., van de Sandt, M. M., Beck, S., van den Munckhof, H. A. M., Pirog, E. C., de Koning, M. N. C., Prins, J. M., Quint, K. D. (2016) Low- and high-risk human papillomavirus genotype infections in intra-anal warts in HIV-positive men who have sex with men. *Brit J Dermatol*, 175(4),735-43.
113. Jayasinghe, Y., Garland, S. M. (2006) Genital warts in children: what do they mean? *Arch Dis Child*, 91(8),696-700.
114. Rogstad, K. E., Wilkinson, D., Robinson, A. (2016) Sexually transmitted infections in children as a marker of child sexual abuse and direction of future research. *Curr Opin Infect Dis*, 29(1),41-4.
115. Cason, J., Mant, C. A. (2005) High-risk mucosal human papillomavirus infections during infancy & childhood. *J Clin Virol*, 32 Suppl 1,S52-8.
116. Myhre, A. K., Dalen, A., Berntzen, K., Bratlid, D. (2003) Anogenital human papillomavirus in non-abused preschool children. *Acta Paediatr*, 92(12),1445-52.
117. Powell, J., Strauss, S., Gray, J., Wojnarowska, F. (2003) Genital carriage of human papilloma virus (HPV) DNA in prepubertal girls with and without vulval disease. *Pediatr Dermatol*, 20(3),191-4.
118. Beck-Sague, C. M. (2001) Child sexual abuse and human papillomavirus infection. *Pediatrics*, 108(4),1045-.
119. Stevens-Simon, C., Nelligan, D., Breese, P., Jenny, C., Douglas, J. M. (2000) The prevalence of genital human papillomavirus infections in abused and nonabused preadolescent girls. *Pediatrics*, 106(4),645-9.
120. Sinclair, K. A., Woods, C. R., Kirse, D. J., Sinal, S. H. (2005) Anogenital and respiratory tract human papillomavirus infections among children: Age, gender, and potential transmission through sexual abuse. *Pediatrics*, 116(4),815-25.
121. Sedlacek, T. V., Lindheim, S., Eder, C., Hasty, L., Woodland, M., Ludomirsky, A., Rando, R. F. (1989) Mechanism for Human Papillomavirus Transmission at Birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 161(1),55-9.
122. Adams, J. A. (2011) Medical Evaluation of Suspected Child Sexual Abuse: 2011 Update. *J Child Sex Abus*, 20(5),588-605.
123. Adams, J. A., Kellogg, N. D., Farst, K. J., Harper, N. S., Palusci, V. J., Frasier, L. D., Levitt, C. J., Shapiro, R. A., Moles, R. L., Starling, S. P. (2016) Updated Guidelines for the Medical Assessment and Care of Children Who May Have Been Sexually Abused. *J Pediatr Adol Gynec*, 29(2),81-7.
124. Herrmann, B., Dettmeyer, R., Banaschak, S., Thyen, U. (2016) Kindesmisshandlung - Medizinische Diagnostik, Intervention und rechtliche Grundlagen. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
125. Herrmann, B., von Bismarck, S., Franke, I., et al. (2016) Vorgehen bei Kindesmisshandlung und – vernachlässigung: Empfehlungen für Kinderschutz an Kliniken. <http://www.ag-kim.de/forschung/standard-bei-v-a-kindesmisshandlung> Accessed: 05.01.2017.
126. Armstrong, D. K., Handley, J. M. (1997) Anogenital warts in prepubertal children: pathogenesis, HPV typing and management. *Int J Std Aids*, 8(2),78-81.
127. Gross, G. (1992) [Condylomata acuminata in childhood--pointing to sexual abuse]. *Hautarzt*, 43(3),120-5.

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanalen Haut“**

128. Schiffner, K. (2005) Condylomata acuminata bei Kindern: Darstellung und Überprüfung eines Konzepts: LMU München.
129. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2015) Angemeldetes Leitlinienvorhaben "Kindesmisshandlung, - missbrauch, -vernachlässigung unter Einbindung der Jugendhilfe und Pädagogik (Kinderschutzleitlinie)", Registernummer 027 - 069. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/027-069.html> Accessed: 05.01.2017.
130. Dominiak-Felden, G., Cohet, C., Atrux-Tallau, S., Gilet, H., Tristram, A., Fiander, A. (2013) Impact of human papillomavirus-related genital diseases on quality of life and psychosocial wellbeing: results of an observational, health-related quality of life study in the UK. *Bmc Public Health*, 13.
131. Shi, J. F., Kang, D. J., Qi, S. Z., et al. (2012) Impact of genital warts on health related quality of life in men and women in mainland China: a multicenter hospital-based cross-sectional study. *Bmc Public Health*, 12.
132. Woodhall, S., Ramsey, T., Cai, C., Crouch, S., Jit, M., Birks, Y., Edmunds, W. J., Newton, R., Lacey, C. J. N. (2008) Estimation of the impact of genital warts on health-related quality of life. *Sex Transm Infect*, 84(3),161-6.
133. Sawchuk, W. S., Weber, P. J., Lowy, D. R., Dzubow, L. M. (1989) Infectious Papillomavirus in the Vapor of Warts Treated with Carbon-Dioxide Laser or Electrocoagulation - Detection and Protection. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 21(1),41-9.
134. Wisniewski, P. M., Warhol, M. J., Rando, R. F., Sedlacek, T. V., Kemp, J. E., Fisher, J. C. (1990) Studies on the transmission of viral disease via the CO2 laser plume and ejecta. *J Reprod Med*, 35(12),1117-23.
135. Calero, L., Brusis, T. (2003) Laryngeal papillomatosis - First recognition in Germany as an occupational disease in an operating room nurse. *Laryngo Rhino Otol*, 82(11),790-3.
136. Gross, G., Becker, N., Brockmeyer, N. H., et al. (2013) S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien (AWMF-Register-Nr.: 082/002). [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/082-002I\\_Impfpr%C3%A4vention\\_HPV\\_assoziiierter\\_Neoplasien\\_2013-12.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/082-002I_Impfpr%C3%A4vention_HPV_assoziiierter_Neoplasien_2013-12.pdf) Accessed: 19.01.2017.
137. Werner, R. N., Westfechtel, L., Dressler, C., Nast, A. (2016) Self-administered interventions for anogenital warts in immunocompetent patients: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*.
138. Beutner, K. R., Conant, M. A., Friedman-Kien, A. E., Illeman, M., Artman, N. N., Thisted, R. A., King, D. H. (1989) Patient-applied podofilox for treatment of genital warts. *Lancet*, 1(8642),831-4.
139. Claesson, U., Lassus, A., Happonen, H., Hogstrom, L., Siboulet, A. (1996) Topical treatment of venereal warts: a comparative open study of podophyllotoxin cream versus solution. *Int J Std Aids*, 7(6),429-34.
140. Kirby, P., Dunne, A., King, D. H., Corey, L. (1990) Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts. *Am J Med*, 88(5),465-9.
141. Lacey, C. J. N., Goodall, R. L., Tennvall, G. R., Maw, R., Kinghorn, G. R., Fisk, P. G., Barton, S., Byren, I., Clin, P. P. G. W. (2003) Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Infect*, 79(4),270-5.
142. Strand, A., Brinkeborn, R. M., Siboulet, A. (1995) Topical treatment of genital warts in men, an open study of podophyllotoxin cream compared with solution. *Genitourin Med*, 71(6),387-90.
143. Edwards, A., Atma-Ram, A., Thin, R. N. (1988) Podophyllotoxin 0.5% v podophyllin 20% to treat penile warts. *Genitourin Med*, 64(4),263-5.
144. von Krogh, G., Szpak, E., Andersson, M., Bergelin, I. (1994) Self-Treatment Using 0.25-Percent-0.50-Percent Podophyllotoxin-Ethanol Solutions against Penile Condylomata Acuminata - a Placebo-Controlled Comparative-Study. *Genitourin Med*, 70(2),105-9.
145. Arican, O., Guneri, F., Bilgic, K., Karaoglu, A. (2004) Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol*, 31(8),627-31.
146. Beutner, K. R., Spruance, S. L., Hougham, A. J., Fox, T. L., Owens, M. L., Douglas, J. M., Jr. (1998) Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol*, 38(2 Pt 1),230-9.
147. Edwards, L., Ferenczy, A., Eron, L., Baker, D., Owens, M. L., Fox, T. L., Hougham, A. J., Schmitt, K. A. (1998) Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human PapillomaVirus. Arch Dermatol*, 134(1),25-30.
148. Schofer, H., Van Ophoven, A., Henke, U., Lenz, T., Eul, A. (2006) Randomized, comparative trial on the sustained efficacy of topical imiquimod 5% cream versus conventional ablative methods in external anogenital warts. *Eur J Dermatol*, 16(6),642-8.

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanalen Haut“**

149. Gross, G., Meyer, K. G., Pres, H., Thielert, C., Tawfik, H., Mescheder, A. (2007) A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon (R) E in the treatment of external genital warts. *J Eur Acad Dermatol*, 21(10),1404-12.
150. Stockfleth, E., Beti, H., Orasan, R., Grigorian, F., Mescheder, A., Tawfik, H., Thielert, C. (2008) Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. *Brit J Dermatol*, 158(6),1329-38.
151. Tatti, S., Swinehart, J. M., Thielert, C., Tawfik, H., Mescheder, A., Beutner, K. R. (2008) Sin catechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts - A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*, 111(6),1371-9.
152. Baker, D. A., Ferris, D. G., Martens, M. G., et al. (2011) Imiquimod 3.75% cream applied daily to treat anogenital warts: combined results from women in two randomized, placebo-controlled studies. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2011,806105.
153. Godley, M. J., Bradbeer, C. S., Gellan, M., Thin, R. N. T. (1987) Cryotherapy Compared with Trichloroacetic-Acid in Treating Genital Warts. *Genitourin Med*, 63(6),390-2.
154. Sherrard, J., Riddell, L. (2007) Comparison of the effectiveness of commonly used clinic-based treatments for external genital warts. *Int J Std Aids*, 18(6),365-8.
155. Stone, K. M., Becker, T. M., Hadgu, A., Kraus, S. J. (1990) Treatment of External Genital Warts - a Randomized Clinical-Trial Comparing Podophyllin, Cryotherapy, and Electrodesiccation. *Genitourin Med*, 66(1),16-9.
156. Abdullah, A. N., Walzman, M., Wade, A. (1993) Treatment of external genital warts comparing cryotherapy (liquid nitrogen) and trichloroacetic acid. *Sex Transm Dis*, 20(6),344-5.
157. Handley, J. M., Horner, T., Maw, R. D., Lawther, H., Dinsmore, W. W. (1991) Subcutaneous interferon alpha 2a combined with cryotherapy vs cryotherapy alone in the treatment of primary anogenital warts: a randomised observer blind placebo controlled study. In *Genitourin Med*, pp. 297-302.
158. Jensen, S. L. (1985) Comparison of podophyllin application with simple surgical excision in clearance and recurrence of perianal condylomata acuminata. *Lancet*, 2(8465),1146-8.
159. Khawaja, H. T. (1989) Podophyllin versus scissor excision in the treatment of perianal condylomata acuminata: a prospective study. *Br J Surg*, 76(10),1067-8.
160. Benedetti Panici, P., Scambia, G., Baiocchi, G., Perrone, L., Pintus, C., Mancuso, S. (1989) Randomized clinical trial comparing systemic interferon with diathermocoagulation in primary multiple and widespread anogenital condyloma. *Obstet Gynecol*, 74(3 Pt 1),393-7.
161. Khawaja, H. T. (1986) Treatment of condyloma acuminatum. *Lancet*, 1(8474),208-9.
162. Weyandt, G. H., Benoit, S., Becker, J. C., Brocker, E. B., Hamm, H. (2005) [Controlled layered removal of anogenital warts by argon-plasma coagulation]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 3(4),271-5.
163. Mazurkiewicz, W., Jablonska, S. (1990) Clinical efficacy of Condyline (0.5% podophyllotoxin) solution and cream versus podophyllin in the treatment of external condylomata acuminata. In *Journal of Dermatological Treatment*, pp. 123-5.
164. Petersen, C. S., Weismann, K. (1995) Quercetin and kaempferol: an argument against the use of podophyllin? *Genitourin Med*, 71(2),92-3.
165. Fraser, P. A., Lacey, C. J. N., Maw, R. (1993) Motion: podophyllotoxin is superior to podophyllin in the treatment of genital warts. In *J Eur Acad Dermatol*, pp. 328-34.
166. Braun, S. A., Gerber, P. A. (2016) Successful treatment of perianal condylomata acuminata with ingenol mebutate gel. *J Dtsch Dermatol Ges*, 14(6),616-7.
167. Schopf, R. E. (2016) Ingenol mebutate gel is effective against anogenital warts - a case series in 17 patients. *J Eur Acad Dermatol*, 30(6),1041-3.
168. Schurmann, D., Bergmann, F., Temmesfeld-Wollbruck, B., Grobusch, M. P., Suttorp, N. (2000) Topical cidofovir is effective in treating extensive penile condylomata acuminata. *Aids*, 14(8),1075-6.
169. Snoeck, R., Van Ranst, M., Andrei, G., De Clercq, E., De Wit, S., Poncin, M., Clumeck, N. (1995) Treatment of anogenital papillomavirus infections with an acyclic nucleoside phosphonate analogue. *N Engl J Med*, 333(14),943-4.
170. Coremans, G., Margaritis, V., Snoeck, R., Wyndaele, J., De Clercq, E., Geboes, K. (2003) Topical cidofovir (HPMPC) is an effective adjuvant to surgical treatment of anogenital condylomata acuminata. *Dis Colon Rectum*, 46(8),1103-8.
171. GILEAD Sciences GmbH. (2011) Schreiben an medizinische Fachkreise zu schwerwiegenden Nebenwirkungen nach Off-Label-Anwendung von Vistide®. <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2011/20110112.pdf> Accessed: 16.03.2017.



**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut“**

172. Keay, S., Teng, N., Eisenberg, M., Story, B., Sellers, P. W., Merigan, T. C. (1988) Topical interferon for treating condyloma acuminata in women. *J Infect Dis*, 158(5),934-9.
173. Syed, T. A., Ahmadvour, O. A. (1998) Human leukocyte derived interferon-alpha in a hydrophilic gel for the treatment of intravaginal warts in women: a placebo-controlled, double-blind study. *Int J Std Aids*, 9(12),769-72.
174. Gross, G., Rogozinski, T., Schofer, H., Jablonska, S., Roussaki, A., Wohr, C., Brzoska, J. (1998) Recombinant interferon beta gel as an adjuvant in the treatment of recurrent genital warts: Results of a placebo-controlled double-blind study in 120 patients. *Dermatology*, 196(3),330-4.
175. Eron, L. J., Judson, F., Tucker, S., et al. (1986) Interferon therapy for condylomata acuminata. *N Engl J Med*, 315(17),1059-64.
176. Friedman-Kien, A. (1995) Management of condylomata acuminata with Alferon N injection, interferon alfa-n3 (human leukocyte derived). *Am J Obstet Gynecol*, 172(4 Pt 2),1359-68.
177. Reichman, R. C., Oakes, D., Bonnez, W., et al. (1988) Treatment of condyloma acuminatum with three different interferons administered intralesionally. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*, 108(5),675-9.
178. Vance, J. C., Bart, B. J., Hansen, R. C., Reichman, R. C., McEwen, C., Hatch, K. D., Berman, B., Tanner, D. J. (1986) Intralesional recombinant alpha-2 interferon for the treatment of patients with condyloma acuminatum or verruca plantaris. *Arch Dermatol*, 122(3),272-7.
179. Brown, S. R., Skinner, P., Tidy, J., Smith, J. H., Sharp, F., Hosie, K. B. (1999) Outcome after surgical resection for high-grade anal intraepithelial neoplasia (Bowen's disease). *Br J Surg*, 86(8),1063-6.
180. Scholefield, J. H., Ogunbiyi, O. A., Smith, J. H., Rogers, K., Sharp, F. (1994) Treatment of anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg*, 81(8),1238-40.
181. Sarmiento, J. M., Wolff, B. G., Burgart, L. J., Frizelle, F. A., Ilstrup, D. M. (1997) Perianal Bowen's disease: associated tumors, human papillomavirus, surgery, and other controversies. *Dis Colon Rectum*, 40(8),912-8.
182. Marchesa, P., Fazio, V. W., Oliart, S., Goldblum, J. R., Lavery, I. C. (1997) Perianal Bowen's disease: a clinicopathologic study of 47 patients. *Dis Colon Rectum*, 40(11),1286-93.
183. Margenthaler, J. A., Dietz, D. W., Mutch, M. G., Birnbaum, E. H., Kodner, I. J., Fleshman, J. W. (2004) Outcomes, risk of other malignancies, and need for formal mapping procedures in patients with perianal Bowen's disease. *Dis Colon Rectum*, 47(10),1655-60; discussion 60-1.
184. Johnstone, A. A., Silvera, R., Goldstone, S. E. (2015) Targeted Ablation of Perianal High-Grade Dysplasia in Men Who Have Sex With Men: An Alternative to Mapping and Wide Local Excision. *Dis Colon Rectum*, 58(1),45-52.
185. Goldstone, R. N., Goldstone, A. B., Russ, J., Goldstone, S. E. (2011) Long-term Follow-up of Infrared Coagulator Ablation of Anal High-Grade Dysplasia in Men Who Have Sex With Men. *Dis Colon Rectum*, 54(10),1284-92.
186. Goldstone, S. E., Hundert, J. S., Huyett, J. W. (2007) Infrared coagulator ablation of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative males who have sex with males. *Dis Colon Rectum*, 50(5),565-75.
187. Goldstone, S. E., Johnstone, A. A., Moshier, E. L. (2014) Long-term outcome of ablation of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: recurrence and incidence of cancer. *Dis Colon Rectum*, 57(3),316-23.
188. Assoumou, S. A., Panther, L. A., Feng, Y., Gelman, R. S., Fugelso, D. K., Mayer, K. H. (2013) Treatment of high-grade anal dysplasia in high-risk patients: outcome at an urban community health centre (vol 24, pg 134, 2013). *Int J Std Aids*, 24(8),683-.
189. Skinner, P. P., Ogunbiyi, O. A., Scholefield, J. H., Start, R. D., Smith, J. H., Sharp, F., Rogers, K. (1997) Skin appendage involvement in anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg*, 84(5),675-8.
190. Alhajjar, H. M., Lam, W., Bolgeri, M., Rees, R. W., Perry, M. J., Watkin, N. A. (2012) Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol*, 62(5),923-8.
191. Graham, B. D., Jetmore, A. B., Foote, J. E., Arnold, L. K. (2005) Topical 5-fluorouracil in the management of extensive anal Bowen's disease: a preferred approach. *Dis Colon Rectum*, 48(3),444-50.
192. Singh, J. C., Kuohung, V., Palefsky, J. M. (2009) Efficacy of Trichloroacetic Acid in the Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Positive and HIV-Negative Men Who Have Sex With Men. *J Aids-J Acq Imm Def*, 52(4),474-9.
193. Stier, E. A., Goldstone, S. E., Einstein, M. H., et al. (2013) Safety and efficacy of topical cidofovir to treat high-grade perianal and vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. *AIDS*, 27(4),545-51.

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut“**

194. Kaspari, M., Gutzmer, R., Kaspari, T., Kapp, A., Brodersen, J. P. (2002) Application of imiquimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. *Br J Dermatol*, 147(4),757-9.
195. Richel, O., de Vries, H. J. C., van Noesel, C. J. M., Dijkgraaf, M. G. W., Prins, J. M. (2013) Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 14(4),346-53.
196. Lacey, C. J. N., Woodhall, S. C., Wikstrom, A., Ross, J. (2013) 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol*, 27(3),e263-e70.
197. Gross, G., Deutsche STD-Gesellschaft. (2001) [Condylomata acuminata and other HPV-associated manifestations of the genitals and urethra. Guideline of the German STD Society (DSTG)]. *Hautarzt*, 52(5),405-10.
198. Schneede, P., Fink, H. U., Muschter, R., Hofstetter, A. (1996) Laser-Urethrotomie zur Behandlung von Strikturen und koinzidenten HPV-Infektionen der distalen Harnröhre. *Lasermedizin*, 52,411-7.
199. Yanofsky, V. R., Patel, R. V., Goldenberg, G. (2012) Genital warts: a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol*, 5(6),25-36.
200. Ge, C. G., Jiang, J., Jiang, Q., Liu, C., Hu, Z. L., Liang, P. H., Zhang, W. L. (2014) Holmium:YAG laser ablation combined intraurethral fluorouracil perfusion as treatment option for intraurethral Condyloma acuminata in men. *Minerva Urol Nefrol*, 66(1),77-81.
201. Brummeisl, W., Lausenmeyer, E., Weber, F., Brundl, J., Fritsche, H. M., Burger, M., Denzinger, S. (2015) [Urethral condylomata acuminata]. *Urologe A*, 54(3),378-84.
202. Wang, X. L., Wang, H. W., Wang, H. S., Xu, S. Z., Liao, K. H., Hillemanns, P. (2004) Topical 5-aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of urethral condylomata acuminata. *Br J Dermatol*, 151(4),880-5.
203. Schneede, P., Seitz, M. (2003) Klinische Laseranwendung- Harnröhre. In *Lasergestützte Operationsverfahren in der Urologie* (ed. A. Hofstetter), pp. 46-51, Stuttgart: Thieme Verlag.
204. Schneede, P., Hofstetter, A. (1992) Laserstrahlen zur Behandlung von HPV-Effloreszenzen. *Lasermedizin*, 8,202-5.
205. Westfechtel, L., Werner, R. N., Dressler, C., Gaskins, M., Nast, A. (2017) Adjuvant treatment of anogenital warts with systemic interferon: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*.
206. Armstrong, D. K., Maw, R. D., Dinsmore, W. W., et al. (1996) Combined therapy trial with interferon alpha-2a and ablative therapy in the treatment of anogenital warts. In *Genitourin Med*, pp. 103-7.
207. Armstrong, D. K. B., Maw, R. D., Dinsmore w, W., Morrison, G. D., Pattman, R. S., Watson, P. G., Nathan, P. M., Moss, T., Nayagam, A., Wade, A. (1994) A randomised, double-blind, parallel group study to compare subcutaneous interferon alpha-2a plus podophyllin with placebo plus podophyllin in the treatment of primary condylomata acuminata. *Genitourin Med*, 70(6),389-93.
208. Bonnez, W., Oakes, D., Bailey-Farchione, A., et al. (1997) A randomized, double-blind trial of parenteral low dose versus high dose interferon-beta in combination with cryotherapy for treatment of condyloma acuminatum. In *Antiviral research*, pp. 41-52.
209. Bonnez, W., Oakes, D., Bailey-Farchione, A., et al. (1995) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of systemically administered interferon-alpha, -beta, or -gamma in combination with cryotherapy for the treatment of condyloma acuminatum. *Journal of Infectious Diseases*, 171(5),1081-9.
210. Eron, L. J., Alder, M. B., O'Rourke, J. M., Rittweger, K., DePamphilis, J., Pizzuti, D. J. (1993) Recurrence of condylomata acuminata following cryotherapy is not prevented by systemically administered interferon. *Genitourin Med*, 69(2),91-3.
211. Group, T. C. I. C. S. (1993) Randomized placebo-controlled double-blind combined therapy with laser surgery and systemic interferon-alpha 2a in the treatment of anogenital condylomata acuminatum. The Condylomata International Collaborative Study Group. *Journal of Infectious Diseases*, 167(4),824-9.
212. Hohenleutner, U., Landthaler, M., Braun-Falco, O. (1990) Postoperative adjuvant therapy with interferon alfa-2B following laser surgery of condylomata acuminata. (German). In *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*, pp. 545-8.
213. Kokelj, F., Stinco, G., Torsello, P. (1996) Efficacy of intramuscular interferon-beta in reducing relapses in the treatment of male patients with condylomata acuminata. In *Journal of Dermatological Treatment*, pp. 7-9.

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanalen Haut“**

214. Petersen, C. S., Bjerring, P., Larsen, J., Blaakaer, J., Hagdrup, H., From, E., Oberggaard, L. (1991) Systemic interferon alpha-2b increases the cure rate in laser treated patients with multiple persistent genital warts: a placebo-controlled study. In *Genitourin Med*, pp. 99-102.
215. Reid, R., Greenberg, M. D., Pizzuti, D. J., Omoto, K. H., Rutledge, L. H., Soo, W. (1992) Superficial laser vulvectomy. V. Surgical debulking is enhanced by adjuvant systemic interferon. In *American journal of obstetrics and gynecology*, pp. 815-20.
216. Romisch, M. (1997) Adjuvant interferon and laser vapourisation in the treatment of condylomata acuminata - Strategies to prevent recurrence. [German]. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 57(3),141-7.
217. Zouboulis, C. C., Büttner, P., Orfanos, C. E. (1992) Systemic interferon gamma as adjuvant therapy for refractory anogenital warts: a randomized clinical trial and meta-analysis of the available data. In *Archives of dermatology*, pp. 1413-4.
218. Robert-Koch-Institut (RKI). (2016) Epidemiologisches Bulletin Nr. 34/2016 - Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut – 2016/2017. [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/34\\_16.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/34_16.pdf?__blob=publicationFile) Accessed: 19.01.2017.
219. Wilkin, T. J., Chen, H., Cespedes, M., Paczuski, P., Godfrey, C., Chiao, E., Luque, A., Webster-Cyriaque, J. Y., Bastow, B., Cranston, R. (2016) ACTG A5298: A Phase 3 Trial of the Quadrivalent HPV Vaccine in Older HIV+ Adults. In *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*, Boston, Massachusetts, USA.
220. Hildesheim, A., Gonzalez, P., Kreimer, A. R., et al. (2016) Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol*, 215(2),212 e1- e15.
221. Coskuner, E. R., Ozkan, T. A., Karakose, A., Dillioglugil, O., Cevik, I. (2014) Impact of the Quadrivalent HPV Vaccine on Disease Recurrence in Men Exposed to HPV Infection: A Randomized Study. *J Sex Med*, 11(11),2785-91.
222. Kreuter, A., Wieland, U. (2013) Lack of efficacy in treating condyloma acuminata and preventing recurrences with the recombinant quadrivalent human papillomavirus vaccine in a case series of immunocompetent patients. *J Am Acad Dermatol*, 68(1),179-80.
223. Joura, E. A., Garland, S. M., Paavonen, J., et al. (2012) Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ*, 344,e1401.
224. Swedish, K. A., Goldstone, S. E. (2014) Prevention of Anal Condyloma with Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination of Older Men Who Have Sex with Men. *Plos One*, 9(4).
225. Werner, R. N., Westfechtel, L., Dressler, C., Nast, A. (2017) Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. *Sex Transm Infect*.
226. Silverberg, M. J., Thorsen, P., Lindeberg, H., Grant, L. A., Shah, K. V. (2003) Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol*, 101(4),645-52.
227. Sinal, S. H., Woods, C. R. (2005) Human papillomavirus infections of the genital and respiratory tracts in young children. *Semin Pediatr Infect Dis*, 16(4),306-16.
228. Yang, L. J., Zhu, D. N., Dang, Y. L., Zhao, X. (2016) Treatment of condyloma acuminata in pregnant women with cryotherapy combined with proanthocyanidins: Outcome and safety. *Exp Ther Med*, 11(6),2391-4.
229. Schwartz, D. B., Greenberg, M. D., Daoud, Y., Reid, R. (1988) Genital Condylomas in Pregnancy - Use of Trichloroacetic-Acid and Laser Therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 158(6),1407-16.
230. Ferenczy, A. (1984) Treating genital condyloma during pregnancy with the carbon dioxide laser. *Am J Obstet Gynecol*, 148(1),9-12.
231. Allen, A. L., Siegfried, E. C. (1998) The natural history of condyloma in children. *J Am Acad Dermatol*, 39(6),951-5.
232. Hansen, B. T., Hagerup-Jenssen, M., Kjaer, S. K., Munk, C., Tryggvadottir, L., Sørensen, P., Liaw, K. L., Nygaard, M. (2010) Association between smoking and genital warts: longitudinal analysis. *Sex Transm Infect*, 86(4),258-62.
233. Kaderli, R., Schnuriger, B., Brugger, L. E. (2014) The impact of smoking on HPV infection and the development of anogenital warts. *Int J Colorectal Dis*, 29(8),899-908.
234. Osterberg, E. C., Gaither, T. W., Awad, M. A., Truesdale, M. D., Allen, I., Sutcliffe, S., Breyer, B. N. (2016) Correlation between pubic hair grooming and STIs: results from a nationally representative probability sample. *Sex Transm Infect*.

**S2k Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut“**

235. Giuliano, A. R., Nielson, C. M., Flores, R., Dunne, E. F., Abrahamsen, M., Papenfuss, M. R., Markowitz, L. E., Smith, D., Harris, R. B. (2007) The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human papillomavirus (HPV) detection: The HPV detection in men study. *Journal of Infectious Diseases*, 196(8),1146-52.