

## **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**

-

**Im Auftrag der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG),  
HPV Management Forum**

-

In Kooperation mit

Deutsche STI-Gesellschaft e.V. (DSTIG), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Gesellschaft für Virologie (GfV), Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin (DGRM), Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD), Studiengruppe Kolposkopie e.V., Robert Koch-Institut (RKI), Bundesverband Deutscher Pathologen e.V., Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Infektiologie und Tropendermatologie (ADI-TD)

-

**Langfassung**

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

**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

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)

## Inhaltsverzeichnis

<b>Tabellen</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungen</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Projektdaten</b> .....	<b>7</b>
<b>2 Mandatsträger und Leitlinienkommission</b> .....	<b>8</b>
<b>3 Hinweise zur Anwendung von Leitlinien</b> .....	<b>9</b>
<b>4 Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie</b> .....	<b>10</b>
<b>5 Schlüsselfragen der Leitlinie</b> .....	<b>11</b>
<b>6 Methodik</b> .....	<b>13</b>
6.1 Beteiligung der relevanten Interessengruppen .....	13
6.2 Finanzierung und Umgang mit Interessenkonflikten.....	13
6.3 Literaturrecherche, Auswahl und Bewertung der Evidenz.....	14
6.4 Generierung von Empfehlungen .....	14
6.5 Begutachtung der Leitlinie vor Publikation.....	15
6.6 Pilotierung, Evaluierung und Implementierung .....	16
6.7 Aktualisierung der Leitlinie .....	16
<b>7 Klinische Einleitung</b> .....	<b>17</b>
7.1 Definition .....	17
7.2 Ätiologie, Pathogenese, Virologie .....	17
7.3 Infektionswege .....	17
7.4 Epidemiologie und Klinik.....	18
7.4.1 HPV-Prävalenz.....	18
7.4.2 Benigne anogenitale HPV-assoziierte Läsionen .....	18
7.4.3 Anogenitale HPV-assoziierte Läsionen mit Potential zur Entstehung von Karzinomen	18
7.5 Glossar .....	20
<b>8 Diagnostik bei anogenitalen HPV-assoziierten Läsionen</b> .....	<b>22</b>
8.1 Basisdiagnostik bei allen anogenitalen HPV-assoziierten Läsionen .....	22
8.2 Spezielle Diagnostik bei anogenitalen Warzen.....	24
8.3 Spezielle Diagnostik bei anogenitalen intraepithelialen Neoplasien.....	25
8.4 Spezifische Situationen: Diagnostik bei Immundefizienten / HIV-positiven Patienten .....	26
8.5 Spezifische Situationen: Diagnostik bei Schwangeren.....	27
8.6 Spezifische Situationen: Diagnostik und spezifische rechtsmedizinische Erfordernisse im Kindesalter .....	28
<b>9 Therapie anogenitaler HPV-assoziiertes Läsionen</b> .....	<b>31</b>
9.1 Grundsätze der Behandlung HPV-assoziiertes anogenitaler Läsionen .....	31
9.2 Therapie äußerer anogenitaler Warzen .....	32
9.3 Therapie äußerer anogenitaler intraepithelialer Neoplasien.....	37
9.4 Therapie intraanal HPV-assoziiertes Läsionen .....	39
9.5 Therapie meataler und intraurethraler HPV-assoziiertes Läsionen .....	41
9.6 Adjuvante systemische Interventionen zur Augmentation der Immunantwort.....	43
9.6.1 Systemische Verabreichung von Interferonen.....	43
9.6.2 „Therapeutische“ HPV-Impfung .....	43
9.7 Spezifische Situationen: Therapie bei Immundefizienten / HIV-positiven Patienten .....	45
9.8 Spezifische Situationen: Therapie in der Schwangerschaft.....	46
9.9 Spezifische Situationen: Therapie im Kindesalter .....	47

**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>10</b>	<b>Schulung von Patienten mit HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen.....</b>	<b>48</b>
<b>11</b>	<b>Nachsorge von Patienten mit HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen.....</b>	<b>49</b>
11.1	Nachsorge nach Behandlung von anogenitalen Warzen.....	49
11.2	Nachsorge nach Behandlung von anogenitalen intraepithelialen Neoplasien.....	49
<b>12</b>	<b>Partnermanagement .....</b>	<b>51</b>
12.1	Diagnostik bei Sexualpartnern .....	51
12.2	Sexualität .....	51
<b>13</b>	<b>Referenzen.....</b>	<b>53</b>
<b>14</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>65</b>
14.1	Handhabung relevanter Interessenkonflikte .....	65
14.2	Vollständige Interessenkonflikterklärungen der Beteiligten .....	70

## **Tabellen**

<b>Tabelle 1:</b> Mitglieder der Expertenkommission und Methodengruppe .....	8
<b>Tabelle 2:</b> Schlüsselfragen der Leitlinie (Patientengruppen, zu beurteilende diagnostische bzw. therapeutische Interventionen, Outcomes) .....	12
<b>Tabelle 3:</b> Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation (basierend auf Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014 <sup>11</sup> ) .....	15
<b>Tabelle 4:</b> Übersicht über Begrifflichkeiten, Definitionen und Synonyme – in Anlehnung an internationale Klassifikationen <sup>66-69</sup> .....	20
<b>Tabelle 5:</b> Anwendung, Vor- und Nachteile stark empfohlener Interventionen für äußere Condylomata acuminata .....	35
<b>Tabelle 6:</b> Darstellung der relevanten Interessenkonflikte und ihrer Handhabung .....	65

## **Abkürzungen**

AIN – anale intraepitheliale Neoplasie

AGREE – Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation

AGW – Anogenitale Warzen (Feigwarzen, Condylomata acuminata)

AWMF – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

Ca – Karzinom

DELBI – Deutsches Instrument zur methodischen Leitlinien-Bewertung

HPV – Humanes Papillomavirus, humane Papillomaviren

HR HPV – high risk HPV

HSIL – high grade squamous intraepithelial neoplasia

LR HPV – low risk HPV

LSIL – low grade squamous intraepithelial neoplasia

PaIN – perianale intraepitheliale Neoplasie

PIN – penile intraepitheliale Neoplasie

RCT – randomisiert-kontrollierte Studie

STI – sexuell übertragbare Infektionen

UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkungen, unerwünschte Ereignisse

VAIN – Vaginale intraepitheliale Neoplasie

VIN – vulväre intraepitheliale Neoplasie

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

## 1 Projektdaten

<b>Titel des Projektes</b>	Leitlinie „HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus – Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanal Haut“
<b>Entwicklungsstufe</b>	S2k-Leitlinie: konsensbasierte Leitlinie mit repräsentativem Gremium und strukturierter Konsensfindung
<b>Auftraggeber</b>	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), AG HPV Management Forum in der PEG
<b>Anmelder</b>	Prof. em. Dr. med. Gerd E. Gross Emeritus und früherer Direktor der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Universität Rostock Strempelstraße 13 18057 Rostock
<b>Leitlinienkoordination</b>	Dr. med. Ricardo N. Werner Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Division of Evidence based Medicine (dEBM) Charité – Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1 Charité Campus Mitte 10117 Berlin
<b>Beteiligte Fachgesellschaften</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deutsche STI-Gesellschaft e. V. (DSTIG) - Ges. z. Förderung der Sexuellen Gesundheit</li> <li>• Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)</li> <li>• Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)</li> <li>• Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)</li> <li>• Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)</li> <li>• Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)</li> <li>• Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG)</li> <li>• Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)</li> <li>• Gesellschaft für Virologie (GfV)</li> <li>• Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP)</li> <li>• Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ)</li> <li>• Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin (DGRM)</li> <li>• Berufsverband der deutschen Dermatologen e.V. (BVDD)</li> <li>• Studiengruppe Kolposkopie e.V.</li> <li>• Robert Koch-Institut (RKI)</li> <li>• Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.</li> <li>• Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Infektiologie und Tropendermatologie (ADI-TD)</li> </ul>

## 2 Mandatsträger und Leitlinienkommission

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie Beteiligten<sup>1</sup> einschließlich der Rolle in der Leitlinienentwicklung, der benennenden Fachgesellschaft und der Fachrichtung bzw. Institution. Interessenkonflikterklärungen der Leitlinienmitglieder sind im Anhang aufgeführt.

**Tabelle 1:** Mitglieder der Expertenkommission und Methodengruppe

Name	Rolle in der Leitlinienentwicklung, benennende Fachgesellschaft, Institution
<i><b>Mandatsträger / Expertenkommission</b></i>	
Gerd E. <b>Gross</b>	Anmelder des Leitlinienvorhabens, Mandatsträger der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) / AG HPV Management Forum; Emeritus und früherer Direktor der Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Rostock, Universität Rostock, Rostock
Jürgen C. <b>Becker</b>	Mandatsträger der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) – Arbeitsgemeinschaft dermatologische Onkologie (ADO); Klinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Essen, Leiter Translationale Hautkrebsforschung, Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK) am Standort Essen/Düsseldorf
Burkhard <b>Bratzke</b>	Mandatsträger des Berufsverbands der Deutschen Dermatologen (BVDD); Ärztlicher Leiter des Medizinischen Versorgungszentrums Tiergarten, Berlin
Norbert H. <b>Brockmeyer</b>	Mandatsträger der Deutschen STI Gesellschaft (DSTIG); Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum, Leiter des Zentrums für Sexuelle Gesundheit WIR „Walk In Ruhr“ im St. Elisabeth-Hospital, Bochum
Stefan <b>Esser</b>	Mandatsträger der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG); Akademischer Direktor an der Klinik für Dermatologie und Venerologie, Zentrum für HIV, AIDS und Geschlechtskrankheiten, Universitätsklinikum Essen, Essen
Monika <b>Hampel</b>	Mandatsträgerin der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG); Leitende Oberärztin der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf
Sara <b>Hommel</b>	Mandatsträgerin der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ); Funktionsoberärztin an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Katholisches Klinikum Bochum, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, Bochum
Hans <b>Ikenberg</b>	Stellvertretender Mandatsträger der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) / AG HPV Management Forum; Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) für Zytologie und Molekularbiologie (CytoMol), Frankfurt am Main
Johannes <b>Jongen</b>	Mandatsträger der Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie; Proktologische Praxis Kiel, Kiel
Christiane <b>Kühler-Obbarius</b>	Stellvertretende Mandatsträgerin der Studiengruppe Kolposkopie; Leitung der Frauenarztpraxis Heussweg, Hamburg
Dominik S. <b>Mestel</b>	Mandatsträger der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG); Oberarzt und medizinischer Standortleiter Dermatologie Winterthur, Pallas Kliniken AG, Winterthur, Schweiz
Thomas <b>Meyer</b>	Stellvertretender Mandatsträger der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin (DGR); wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Mikrobiologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg
Kerstin <b>Paradies</b>	Mandatsträgerin der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) – Konferenz onkologischer Kranken- und Kinderkrankenpflege (KOK); Leitung der Tagesklinik an der Gynäkologisch-onkologischen Praxisklinik Prof. Dr. P. Schmidt-Rhode, Hamburg
Karl U. <b>Petry</b>	Mandatsträger der Studiengruppe Kolposkopie; Chefarzt der Frauenklinik am Klinikum Wolfsburg, Wolfsburg
Andreas <b>Plettenberg</b>	Mandatsträger der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI); Leitender Arzt am ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin, Asklepios Klinik St. Georg, Hamburg
Klaus <b>Püschel</b>	Mandatsträger der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin; Direktor des Instituts für Rechtsmedizin, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg

<sup>1</sup> Allgemeine Personenbezeichnungen werden im folgenden Text aus Gründen der besseren Lesbarkeit bevorzugt in geschlechtsneutraler Form oder ansonsten in der männlichen Form verwendet, dies schließt jedoch das weibliche Geschlecht mit ein.



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

Peter <b>Schneede</b>	Mandatsträger der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU); Chefarzt der Urologischen Klinik, Klinikum Memmingen, Memmingen
Helmut <b>Schöfer</b>	Stellvertretender Mandatsträger der Deutschen STI Gesellschaft (DSTIG); Oberarzt an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Universitätsklinikum Frankfurt, Goethe-Universität, Frankfurt am Main
Karl <b>Sotlar</b>	Mandatsträger der Deutschen Gesellschaft für Pathologie (DGP); Leiter des Pathologischen Instituts, Salzburger Landeskliniken – Universitätsklinikum Salzburg, Salzburg
Gerhard <b>Weyandt</b>	Mandatsträger der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) – AG Proktologie (AGProk); Chefarzt der Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Bayreuth GmbH, Bayreuth
Ole <b>Wichmann</b>	Stellvertretender Mandatsträger des Robert-Koch-Instituts (RKI); Leitung der Abteilung für Impfprävention, Robert Koch-Institut (RKI), Berlin
Ulrike <b>Wieland</b>	Mandatsträgerin der Gesellschaft für Virologie (GfV); Oberärztin und Leiterin des Nationalen Referenzzentrums für Papillom- und Polyomaviren, Institut für Virologie, Uniklinik Köln, Köln
Miriam <b>Wiese-Posselt</b>	Mandatsträgerin des Robert Koch-Instituts (RKI); Abteilung für Infektionsepidemiologie, Fachgebiet Impfprävention, Robert Koch-Institut (RKI), Berlin
<b>Methodengruppe</b>	
Ricardo N. <b>Werner</b>	Methodische Planung und Koordination der Leitlinienentwicklung, Leitung der strukturierten Konsensuskonferenz (Abschnitte Therapie, Partnermanagement), Vorbereitung, wissenschaftliche Editierung und Fertigstellung des Leitliniendokuments; Division of Evidence based Medicine (dEBM); Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin
Alexander <b>Nast</b>	Leitung der strukturierten Konsensuskonferenz (Abschnitte Diagnostik, Patientenschulung, Nachsorge); Leitung der Division of Evidence based Medicine (dEBM); Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin
Ricardo <b>Erdmann</b>	Organisation, Leitliniensekretariat; Division of Evidence based Medicine (dEBM); Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin
Markus <b>Follmann</b>	Methodische Begleitung und Beratung; Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft

### **3 Hinweise zur Anwendung von Leitlinien**

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> Anwender dieser Leitlinie sind zudem angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebenen Empfehlungen bezüglich der Art der Durchführung der Interventionen sowie hinsichtlich zu berücksichtigender Kontraindikationen, Arzneimittelinteraktionen etc. vollständig und aktuell sind.

#### **4 Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie**

Die vorliegende Leitlinie enthält konsentrierte Empfehlungen für die Diagnostik und Behandlung von Patientinnen und Patienten mit manifester nicht-invasiver anogenitaler HPV-Infektion. Dies umfasst Patienten mit vulvären / penilen / skrotalen / perinealen / peri- und intraanal Condylomata acuminata (AGW, anogenitalen Warzen, Feigwarzen) sowie Patienten mit intraepithelialen Neoplasien (IEN) der Anogenitalregion inklusive der bowenoiden Papulose, Erythroplasie de Queyrat und M. Bowen. Empfehlungen wurden sowohl für immunkompetente als auch immunsupprimierte Patienten erstellt.

Explizit ausgenommen von den Inhalten dieser Leitlinie, da bereits durch vorliegende oder geplante Leitlinien thematisiert, sind Patientinnen mit zervikaler intraepithelialer Neoplasie (angemeldet S3-Leitlinienvorhaben „Prävention des Zervixkarzinoms“, AWMF-Registernummer 015-027OL<sup>3</sup>), Patientinnen mit vulvären intraepithelialen Neoplasien (S2k Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen“<sup>4</sup>) sowie anale und perianale intraepitheliale Neoplasien bei HIV-seropositiven Patienten (S2k Leitlinie „Anale Dysplasien und Analkarzinom bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik und Therapie“<sup>5</sup>).

Die Anwenderzielgruppe dieser Leitlinie sind alle in die Behandlung der genannten Patientengruppen involvierten ärztlichen Fachrichtungen; dies umfasst in erster Linie Dermatologen/Venerologen, Gynäkologen, Urologen, Koloproktologen, Infektiologen, Pädiater, Sexual- und Allgemeinmediziner. Sekundäre Anwenderzielgruppen sind indirekte Anwender der Leitlinie, etwa im Rahmen der Patientenberatung oder bei Kostenträgern.

Ziele der Leitlinie sind:

- I. Verbesserung der Outcomes der Therapie anogenitaler HPV-assoziiierter Läsionen hinsichtlich
  - a. vollständiger Clearance der Läsionen
  - b. Reduktion der Rezidivrate
  - c. Sicherung der Adhärenz bzw. Erhöhung der Lebensqualität
  - d. Verminderung der Inzidenz unerwünschter Wirkungen (z.B. Ulzeration, Wundheilungsstörungen, Vernarbung, Funktionseinschränkung)
  - e. Reduktion der Progressionsrate präinvasiver Läsionen
- II. Reduktion der Inzidenz HPV-assoziiierter anogenitaler Läsionen durch eine effiziente Behandlung und Reduktion der Transmissionsrate

## **5 Schlüsselfragen der Leitlinie**

Die in dieser Leitlinie beantworteten Schlüsselfragen wurden während der Planung der Leitlinienentwicklung durch die Methodengruppe entworfen und während des ersten Leitliniengruppentreffens durch die Expertenkommission detailliert ausgearbeitet.

Zentrale Schlüsselfragen dieser Leitlinie waren die folgenden Fragen:

1. Welche diagnostischen Maßnahmen sind bei Verdacht auf verschiedene HPV-assoziierte anogenitale benigne und prä-maligne Läsionen empfohlen (unter Berücksichtigung verschiedener Patientenkollektive)?
2. Welche Behandlung wird für verschiedene HPV-assoziierte anogenitale benigne und prä-maligne Läsionen empfohlen (unter Berücksichtigung verschiedener Patientenkollektive)?

In der nachfolgenden Tabelle sind die unterschiedlichen Patientenpopulationen, die berücksichtigten diagnostischen Optionen bzw. Behandlungsoptionen sowie die als relevant erachteten Zielkriterien und sonstige relevante Aspekte dargestellt (Tabelle 2).

Weitere durch die Leitlinie zu diskutierende Aspekte:

- Glossar / Nomenklatur: Aufgrund teils abweichender Nomenklaturen (z.B. IEN, Dysplasie, M. Bowen, bowenoide Papulose, Erythroplasie de Queyrat, etc.) soll die Leitlinie einen tabellarischen Überblick über synonym verwendete Begriffe und Definitionen enthalten
- Spezifische Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie bei Kindern unter Berücksichtigung pädiatrischer und rechtsmedizinischer Aspekte
- Empfehlungen zur Nachsorge
- Empfehlungen zum Partnermanagement und partnerschaftlicher Sexualität.

**Tabelle 2:** Schlüsselfragen der Leitlinie (Patientengruppen, zu beurteilende diagnostische bzw. therapeutische Interventionen, Outcomes)

Patienten	Intervention	Outcomes	Sonstige Aspekte
<ul style="list-style-type: none"> <li>• äußere AGW (               <ul style="list-style-type: none"> <li>– vulvär / penil / skrotal / perineal / perianal / Mons pubis / inguinal</li> </ul> </li> <li>• AGW, sonstige Lokalisationen               <ul style="list-style-type: none"> <li>– intraanal</li> <li>– intraurethral / Meatus urethrae</li> </ul> </li> <li>• äußere anogenitale IEN (einschl. bowenoide Papulose, Erythroplasie de Queyrat, anogenitaler M. Bowen)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– penil / skrotal / perineal / perianal / Mons pubis / inguinal</li> </ul> </li> <li>• IEN, sonstige anogenitale Lokalisationen               <ul style="list-style-type: none"> <li>– intraanale IEN</li> <li>– intraurethral / Meatus urethrae</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Diagnostik:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Essigsäuretest (Essigsäure 5% m/V)</li> <li>• Histologie</li> <li>• HPV-Nachweis bzw. Typisierung</li> <li>• Zytologie</li> <li>• Proktoskopie, hochauflösende Anoskopie</li> <li>• Initiale Ausbreitungsdiagnostik</li> <li>• Testung sonstiger STI</li> </ul> <p><u>Therapie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chirurgische / ablativ Interventionen               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Kürettage, Exzision</li> <li>– Laser-Ablation</li> <li>– Kryochirurgie</li> <li>– Elektrokauter und modifizierte koagulierende Verfahren</li> <li>– Infrarot-Koagulation</li> <li>– Trichloroacetat 80-90%</li> </ul> </li> <li>• Topische Interventionen               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Imiquimod 5% Creme (Aldara®)</li> <li>– Imiquimod 5% Zäpfchen*</li> <li>– Podophyllotoxin 0,5% Lsg. (Condylox®)</li> <li>– Podophyllotoxin 0,15% Creme (Wartec®)</li> <li>– Polyphenon E 10% Salbe (Veregen®)</li> <li>– Imiquimod 3,75% Creme (Zyclara®)*</li> <li>– 5-Fluorouracil 5% Creme (Efudix®)*</li> <li>– Cidofovir topisch [Rezeptur, z.B. 1% Creme]*</li> <li>– Ingenolmebutat (Picato®)*</li> </ul> </li> <li>• Kombinierte Therapieansätze (z.B. Laser-Ablation mit top. Nachbehandlung)</li> <li>• Systemische Interventionen (adjuvant, zur „Augmentation der Immunantwort“)               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Interferon alpha-2a, 2b*</li> <li>– Vakzinierung (Cervarix®, Gardasil®, Gardasil-9®)*</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vollständige Clearance</li> <li>• Reduktion der Rezidivrate</li> <li>• Patientenorientierte Outcomes, z.B. Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Wirkungen (z.B. Ulzeration, Schmerzen, Vernarbung, Funktion)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Allgemeinpopulation“</li> <li>• immunsupprimierte / HIV-pos. Patienten</li> <li>• Rezidivierende AGW / IEN</li> <li>• Schwangere Pat.</li> <li>• Kinder mit V.a. AGW / IEN</li> <li>• Nachsorge</li> <li>• Partnermanagement</li> </ul>

\* off-label

Abkürzungen: AGW, anogenitale Warzen (Condylomata acuminata); IEN, intraepitheliale Neoplasie; Pat., Patienten; pos., positiv; STI, sexuell übertragbare Infektionen; V.a., Verdacht auf.

## 6 Methodik

Zur Entwicklung und Darstellung des methodischen Vorgehens wurden die Inhalte des ‚Deutschen Instruments zur methodischen Leitlinien-Bewertung‘ (DELBI)<sup>6</sup> und des ‚Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation‘ (AGREE II) Instruments<sup>7</sup> berücksichtigt.

### 6.1 Beteiligung der relevanten Interessengruppen

An der Entwicklung der Leitlinie wurden alle relevanten, in die Behandlung von HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen involvierten medizinischen Fachdisziplinen einbezogen. Dies umfasst Dermatologen/Venerologen, Gynäkologen, Urologen, Koloproktologen, Infektiologen/Virologen, Pädiater, Sexual- und Allgemeinmediziner. Mitglieder des Expertengremiums wurden durch die beteiligten Fachgesellschaften (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), Deutsche STI-Gesellschaft e.V. (DSTIG), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI), Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG), Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG), Gesellschaft für Virologie (GfV), Deutsche Gesellschaft für Pathologie e.V. (DGP), Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V. (DGKJ), Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin (DGRM), Berufsverband der Deutschen Dermatologen (BVDD), Studiengruppe Kolposkopie e.V., Robert Koch Institut (RKI), Bundesverband Deutscher Pathologen e.V.) benannt. Von Seiten der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) konnte keine Nominierung realisiert werden. Aufgrund der während der Entwicklung der Leitlinienmethodik beschlossenen inhaltlichen und formalen Integration der S1-Leitlinie „Anale intraepitheliale Neoplasie (AIN) und perianale intraepitheliale Neoplasie (PAIN)“<sup>8</sup> wurde ein zusätzlicher Mandatsträger durch die Arbeitsgemeinschaft Proktologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft benannt. Eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie Beteiligten unter Angaben der Rolle in der Leitlinienentwicklung und der benennenden Fachgesellschaft ist in Tabelle 1 dargestellt (Kapitel 2). Die Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Infektiologie und Tropendermatologie (ADI-TD) wurde in den Reviewprozess eingebunden.

Zur Berücksichtigung der Patientensichtweise wurde die Bedeutung Patienten-berichteter Outcomes, wie beispielsweise der Lebensqualität, in der Evaluierung der Interventionen wiederholt durch die Methodengruppe eingebracht. Eine spezifische Patientenvertretung existiert nicht.

### 6.2 Finanzierung und Umgang mit Interessenkonflikten

Die finanziellen Mittel zur Entwicklung der Leitlinie wurden durch die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG) bereitgestellt. Die Division of Evidence based Medicine (dEBM) an der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin wurde mit der methodischen und inhaltlichen Konzeption und Koordination der Erstellung der Leitlinie beauftragt. Diese erfolgte unabhängig von der PEG und die PEG hatte zu keinem Zeitpunkt der Leitlinienentwicklung Einfluss auf die Gestaltung der Leitlinie. Mitglieder der Expertenkommission erhielten keine finanziellen Anreize zur Teilnahme.

Eine Erklärung der materiellen und immateriellen Interessenkonflikte war für alle an der Leitlinienentwicklung Beteiligten zwingend erforderlich. Interessenkonflikte wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten mittels des von der Arbeitsgemeinschaft der

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

Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) zur Verfügung gestellten Formulars<sup>9</sup> erhoben. Die Bewertung der Interessen des Koordinators hinsichtlich Befangenheit erfolgte durch das Präsidium der PEG. Die Bewertung der Interessen der anderen an der Leitlinienentwicklung Beteiligten erfolgte durch Dr. med. Ricardo N. Werner und die Methodengruppe in Anlehnung an die aktuellen Vorgaben der AWMF.<sup>10</sup> Interessenkonflikte und deren Handhabung wurden während des ersten Leitlinienkommissionstreffens sowie zu Beginn der Konsensuskonferenz dargestellt. Mitglieder der Expertenkommission mit relevanten Interessenkonflikten enthielten sich von der Abstimmung zu den entsprechenden Themen. Eine Darstellung der relevanten Interessenkonflikte und ihrer Handhabung findet sich im Anhang (Tabelle 6). Hier findet sich auch eine vollständige Darstellung der Interessenkonflikte der an der Leitlinienentwicklung Beteiligten (siehe Anhang, Abschnitt 14.2).

### **6.3 Literaturrecherche, Auswahl und Bewertung der Evidenz**

Im Rahmen der vorliegenden Konsens-basierten (S2k) Leitlinie erfolgte keine systematische Recherche nach vorhandenen Leitlinien, systematischen Reviews oder Primärstudien. Während der ersten Leitlinienkommissionssitzung erfolgte die Aufteilung von Subgruppen der Expertenkommission, die für die orientierende Suche nach Literatur, Zusammenfassung und deskriptive Darstellung der Evidenz zuständig waren. Im Rahmen dieses Verfahrens wurden keine spezifischen Ein- oder Ausschlusskriterien für die Auswahl der Evidenz definiert. Aufgrund des nicht-systematischen Verfahrens der Evidenzaufarbeitung konnten den einzelnen Empfehlungen dieser Leitlinie keine Evidenzgrade („levels of evidence“) zugeordnet werden.

### **6.4 Generierung von Empfehlungen**

Die Entwicklung von vorläufigen Empfehlungen erfolgte durch die während der ersten Leitlinienkommissionssitzung aufgeteilten Subgruppen der Expertenkommission. Dabei wurde die vorliegende Evidenz auf Basis von orientierenden Literaturrecherchen und Expertenmeinung berücksichtigt. Die Entwürfe für Empfehlungen wurden während der Konsensuskonferenz dargestellt und auf dem Boden der herangeführten Evidenz begründet und diskutiert. Das formale Konsensusverfahren folgte dem nominellen Gruppenprozess und wurde am 23.02.2016 durch den AWMF-zertifizierten Moderator Prof. Dr. med. Alexander Nast (Abschnitte Diagnostik, Schulung, Nachsorge) und durch Dr. med. Ricardo N. Werner (Abschnitte Therapie, Partnermanagement) moderiert. Die Entwürfe für Empfehlungen wurden von jedem Mitglied der Expertenkommission kommentiert und abweichende Vorschläge schriftlich dokumentiert. Es folgten die Schritte Reihendiskussion, Vorherabstimmung, Diskutieren und die endgültige Abstimmung. Hierbei wurde generell ein starker Konsensus mit mindestens 95% Zustimmung angestrebt. Der Grad der Zustimmung zu den konsentierten Empfehlungen wurde notiert und findet sich im Leitliniendokument. Jedes Mitglied der Expertenkommission hatte jeweils eine Stimme.

Nach Modifikation der Methodik der Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Arbeitsgruppe, wurden fünf abzugrenzende Empfehlungsstärken definiert. Zur Verdeutlichung der Empfehlungsstärke wurden die Empfehlungen zudem mit Pfeilen gekennzeichnet. Eine Darstellung der Wortwahl, Symbolik und Hinweise zur Interpretation der Empfehlungsstärken ist in der folgenden Tabelle 3 dargestellt. Konsentierete Empfehlungen werden zur einfacheren Identifikation in grauen Kästen dargestellt. Bei der Konsentierung von Empfehlungsstärken für einzelne Interventionen wurden die Erkenntnisse aus der vorliegenden Evidenz und Expertenmeinung

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

hinsichtlich des Verhältnisses von Nutzen und Risiken der einzelnen Verfahren berücksichtigt.

**Tabelle 3:** 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.
<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</u> Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	„... sollte nicht ...“	↓	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden.
<u>Starke</u> Empfehlung <u>gegen</u> eine Vorgehensweise	“... soll nicht ...“	↓↓	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.

### 6.5 Begutachtung der Leitlinie vor Publikation

Vor Veröffentlichung wurde die Leitlinie einem intensiven internen und externen Begutachtungsprozess unterzogen. Eine interne, d.h. innerhalb der Experten- und Methodengruppe durchgeführte Begutachtung erfolgte zu Beginn der Leitlinienentwicklung (Ausarbeitung der Methodik und der Schlüsselfragen), vor der Konsensuskonferenz (Begutachtung der durch die Subgruppen erstellten vorläufigen Empfehlungen), nach der Konsensuskonferenz (Begutachtung der finalisierten Empfehlungen und des gesamten Leitliniendokuments) sowie nach dem externen Begutachtungsverfahren (Begutachtung und ggf. Umsetzung von Kommentaren des externen Reviews).

Nach der Konsensuskonferenz erfolgte die externe Begutachtung der Leitlinie. Das Leitliniendokument wurde allen beteiligten medizinischen Fachgesellschaften (s.o.) zur Kommentierung zur Verfügung gestellt.

Während des externen Reviews aufkommende Kommentare zur Leitlinie wurden durch die Methodengruppe individuell gesichtet und je nach Relevanz im Expertengremium diskutiert.

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

Der Umgang mit Kommentaren und Veränderungen des Leitliniendokuments wurden in einem separaten Protokoll festgehalten (hinterlegt in der Division of Evidence based Medicine (dEBM), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin).

### **6.6 Pilotierung, Evaluierung und Implementierung**

Die Mitglieder der Expertengruppe wurden nach Abschluss der Konsensuskonferenz und des internen Reviews gebeten, die konsentierten Empfehlungen im Rahmen ihrer praktischen Tätigkeit umzusetzen. Diese interne Pilotierung erfolgte während der Phase des externen Reviews und der Aufarbeitung der Kommentare des externen Reviews. Die gewonnenen Erfahrungen hinsichtlich der Anwendbarkeit des empfohlenen Vorgehens konnten im Rahmen der Begutachtung von Kommentaren des externen Reviews durch die Mitglieder der Expertengruppe bewertet und diskutiert werden. Eine wissenschaftliche Evaluation der Leitlinie unter Berücksichtigung formaler Qualitätsindikatoren ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht geplant.

Eine Implementierung der Leitlinie soll durch die Bereitstellung einer Kurzfassung der Leitlinie sowie durch eine tabellarische Zusammenfassung der Anwendungsmodalitäten sowie der Vor- und Nachteile stark empfohlener Interventionen für äußere anogenitale Warzen gefördert werden. Weiterhin erfolgt neben der Veröffentlichung im Leitlinien-Register der AWMF die Publikation einer oder mehrerer Kurzfassungen der Leitlinie in den Publikationsorganen der beteiligten Fachgesellschaften.

### **6.7 Aktualisierung der Leitlinie**

Um aktuelle Forschungsergebnisse berücksichtigen zu können, bedürfen Leitlinien einer regelmäßigen Aktualisierung und Fortschreibung. Die Empfehlungen dieser Leitlinie verlieren im Dezember 2021 ihre Gültigkeit. Sollten bereits vor dem Ablauf der Gültigkeit neue wissenschaftliche Erkenntnisse eine Aktualisierung der Empfehlungen nötig machen, so verlieren die Empfehlungen bereits zu diesem Zeitpunkt ihre Gültigkeit. Die Initiierung einer Aktualisierung der Leitlinie liegt in der Verantwortlichkeit der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG), AG HPV Management Forum.



## **7 Klinische Einleitung**

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 anogenitaler 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.

### **7.1 Definition**

Bei HPV-assoziierten Läsionen der äußeren Anogenitalregion handelt es sich vor allem um anogenitale Warzen (AGW, syn.: Condylomata acuminata, Genitalwarzen, Feigwarzen). Hiervon abzugrenzen sind HPV-assoziierte Läsionen mit dem Potenzial der Progression zu malignen Tumoren; zu diesen gehören u.a. die anogenitalen intraepithelialen Neoplasien (IEN), bowenoide Papulose und M. Bowen.

In der vorliegenden Leitlinie werden HPV-assoziierte benigne und prä-maligne Läsionen an Penis, Skrotum, Vulva, Mons Pubis, der inguinalen Haut, der Urethra sowie des Anus einschließlich des Analkanals berücksichtigt. HPV-assoziierte prä-maligne Läsionen der Vulva und der Analregion bei HIV-infizierten Patienten werden in dieser Leitlinie nicht berücksichtigt, da diese Themen in anderen bereits vorliegenden Leitlinien besprochen werden (siehe Kapitel 4, Geltungsbereich).<sup>4, 5</sup> HPV-assoziierte Läsionen der Vagina, Zervix, und des Oropharynx werden in der vorliegenden Leitlinie ebenfalls nicht berücksichtigt.

### **7.2 Ätiologie, Pathogenese, Virologie**

Papillomviren gehören zur Familie der Papillomaviridae.<sup>23</sup> Humane Papillomviren (HPV) sind unbehüllte DNA-Viren, die die Keratinozyten von Haut (sog. kutane HPV-Typen) und Schleimhaut (sog. mukosale HPV-Typen) infizieren. Bisher sind über 200 verschiedene HPV-Typen beschrieben worden. Die primäre Einteilung von HPV erfolgt nach deren klinischer Ausprägung in High-Risk (HR) und Low-Risk (LR) HPV-Typen.<sup>24</sup> LR HPV-Typen können unter Replikation ihres Genoms eine infektiöse benigne Proliferation von Epithelzellen bewirken, die sich klinisch in Hautwarzen oder Genitalwarzen manifestiert.<sup>25</sup> Persistierende Infektionen mit HR-Typen können an Haut oder Schleimhaut über Vorstufen in invasive Karzinome übergehen. Sowohl mukosale als auch kutane HR-Typen sind mit der Entstehung von Karzinomen assoziiert,<sup>26</sup> hierbei spielen insbesondere die viralen Onkoproteine E6 und E7 eine zentrale Rolle.<sup>27</sup> Neuere Daten zeigen, dass die strikte Unterteilung in LR- und HR-HPV Typen nicht immer aufrechterhalten werden kann, insbesondere bei HIV-positiven Patienten: Einerseits weist ein substantieller Anteil klinisch als AGW imponierender Läsionen histologisch Merkmale einer IEN auf,<sup>28, 29</sup> andererseits sind vereinzelt auch in höhergradigen IEN ausschließlich LR-HPV Typen nachweisbar.<sup>29</sup>

### **7.3 Infektionswege**

Die Transmission von HPV erfolgt von Mensch zu Mensch durch direkten Kontakt von Haut oder Schleimhaut, bei Infektion in der Anogenitalregion zumeist im Rahmen von sexuellen Kontakten.<sup>30, 31</sup> Schmierinfektionen über Gegenstände sowie eine Übertragung von der Mutter auf ihr Neugeborenes im Rahmen der Geburt sind möglich.<sup>32</sup> HPV-Infektionen sind

weltweit die am häufigsten auftretenden, sexuell übertragbaren Infektionen.<sup>33</sup> Der Gebrauch von Kondomen bietet nur einen eingeschränkten Schutz vor HPV-Infektion.<sup>34, 35</sup>

## **7.4 Epidemiologie und Klinik**

### **7.4.1 HPV-Prävalenz**

HPV-Infektionen sind weit verbreitet, wobei die HPV-Prävalenz im Anogenitalbereich bei Männern höher liegt als bei Frauen. Zudem nimmt die Prävalenz bei Frauen im zunehmenden Alter wieder ab,<sup>36</sup> bleibt hingegen beim Mann stabil. Bei Männern liegt die Prävalenz für HR HPV-Typen bei 30% und für LR HPV-Typen bei 39%.<sup>37</sup> Dabei weisen Männer, die Sex mit Männern haben (MSM), höhere Prävalenzen auf.<sup>38</sup> Neben den Sexualpraktiken spielt die Anzahl von Sexualpartnern, Nikotinabusus sowie der HIV-Status eine Rolle in der Prävalenz von HPV.<sup>39, 40</sup> Bei Frauen jeglichen Alters liegt die Prävalenz für HR-Typen bei 14-15% und für LR-Typen bei 18%.<sup>37</sup> Bei jüngeren Frauen bis 25 Jahren liegt die zerviko-vaginale HPV-Prävalenz höher; Daten aus Deutschland zeigen eine Prävalenz von 27% bzw. 38%.<sup>41, 42</sup> Die Mehrzahl der aktiven HPV-Infektionen ist transient, d.h. nach asymptomatischen Verlauf kommt es zur Eliminierung oder immunologischen Kontrolle der HPV-Infektion.<sup>43</sup>

### **7.4.2 Benigne anogenitale HPV-assoziierte Läsionen**

Die häufigsten HPV-assoziierten Läsionen im äußeren Anogenitalbereich stellen mit einer Inzidenz von 170/100.000 und einem geschätzten Lebenszeitrisiko von 5-10%<sup>44</sup> AGW dar. Diese benignen, schmerzlosen Hauttumoren, die zunächst singuläre, dann beetartig angeordnete kleine Papeln bilden und im weiteren Verlauf papillomatös weiterwachsen, werden überwiegend durch LR HPV-Typen verursacht, zu 90% durch die HPV-Typen 6 und 11.<sup>45-47</sup>

Abhängig von verschiedenen, v.a. immunologischen Faktoren können anogenitale Warzen individuell sehr unterschiedlich verlaufen; neben langjährig persistierenden oder progredienten Verläufen ist eine spontane Abheilung möglich.<sup>48</sup> Bei Patienten mit AGW besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung invasiver HPV-assoziiierter anogenitaler Läsionen.<sup>49</sup> Diese epidemiologische Korrelation wird am ehesten auf Verhaltens-attribuierte (z.B. Anzahl Sexualpartner, Nikotinabusus) sowie auf immunologische Merkmale zurückgeführt. Zugleich sind in seltenen Fällen Übergänge von klinisch als AGW imponierenden Läsionen zu hochgradigen Dysplasien bzw. invasiven Läsionen beschrieben.<sup>50-52</sup>

### **7.4.3 Anogenitale HPV-assoziierte Läsionen mit Potential zur Entstehung von Karzinomen**

2012 stufte die International Agency for Research on Cancer (IARC) der WHO 12 HR HPV-Typen als sicher karzinogen ein (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59).<sup>53</sup> In aktuellen Studien konnten auch andere HR-Typen mit Krebsvorstufen bzw. Karzinomen im Anogenitalbereich in Verbindung gebracht werden.<sup>54, 55</sup> Für Läsionen mit malignem Potential im äußeren Anogenitalbereich ist vorwiegend der HR-Typ 16 verantwortlich.<sup>53</sup> Diese Läsionen, die mit Gewebeveränderungen einhergehen und als intraepitheliale Neoplasien (IEN) bezeichnet werden, werden in verschiedene histologisch definierte Schweregrade, die sich auf den Anteil des befallenen Epithels beziehen, unterteilt. Auch bowenoide Papulosen (syn.: PIN 2-3, VIN 2-3, AIN 2-3), aus denen sich Penis- bzw. Vulvakarzinome entwickeln können, müssen als eine Krebsvorstufe angesehen werden.<sup>56-59</sup> Diese meist rötlichen

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

Papillome, die wenige Millimeter durchmessen und einzeln oder gruppiert auftreten, und teils konfluieren, müssen differentialdiagnostisch von AGW abgegrenzt werden.

Nach aktueller Datenlage werden 88% aller Analkarzinome sowie etwa 50% der Penis-Karzinome und 43% der Vulvakarzinome als HPV-attributabel angesehen.<sup>37</sup>

In den Krebsregisterdaten wurden für 2012 900 Neuerkrankungen an Penis-Karzinomen bzw. Karzinomen an den äußeren Geschlechtsorganen des Mannes beobachtet, ohne dass genannt wird, wie viele dieser Krebsneuerkrankungen auf eine HPV-Infektion zurückzuführen sind.<sup>60</sup> Die Inzidenz für das Analkarzinom liegt mit 0,5-1/100.000 für Frauen etwas höher als beim Mann (0,3-0,8/100.000). Bezogen auf diese Inzidenzen treten in Deutschland jährlich etwa 600 Analkarzinome auf, die vornehmlich mit HPV assoziiert sind. Allerdings ist die Inzidenz des Analkarzinoms bei HIV-positiven Patienten, insbesondere bei Männern mit gleichgeschlechtlichen Kontakten, wesentlich höher und erreicht in jüngeren Studien aus Europa bis 100 Neuerkrankungen/100.000 pro Jahr.<sup>61</sup>

Grundsätzlich sind Immunsupprimierte und HIV-positive Patienten häufiger persistierend mit HPV infiziert. Besonders bei HIV-Positiven lassen sich meistens verschiedene LR- und HR-HPV Typen nachweisen.<sup>62</sup> Nur selten kommt es bei Immunsupprimierten unbehandelt zur Regression HPV-assoziiertter Läsionen, stattdessen leiden diese Patienten oft unter ausgedehnten Befunden und einem erhöhten Risiko für eine maligne Transformation. Aus HPV-assoziierten IEN können sich bei ihnen vergleichsweise rasch Karzinome entwickeln.<sup>63-</sup>

65

## 7.5 Glossar

Die folgende Tabelle (Tabelle 4) bietet eine Übersicht über Definitionen der verschiedenen Begrifflichkeiten zu HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen. Die Notwendigkeit für dieses Glossar resultiert aus der teilweise unterschiedlichen Nomenklatur, die von Pathologen, Dermatologen, Gynäkologen und Urologen für die Beschreibung der gleichen Läsionen verwendet wird. Die in der folgenden Tabelle wiedergegebenen Begrifflichkeiten und Definitionen basieren auf international anerkannten Klassifikationen anogenitaler HPV-assoziiierter benigner und präinvasiver Läsionen.<sup>66-69</sup>

**Tabelle 4:** Übersicht über Begrifflichkeiten, Definitionen und Synonyme – in Anlehnung an internationale Klassifikationen<sup>66-69</sup>

Lokalisation	Terminologie nach WHO	Synonyme	Definition	Histologische Definition	HPV-Typen
Vulva, Anus, Penis	Condyloma acuminatum, Condylomata acuminata	LSIL bzw. VIN 1/ AIN 1/ PIN 1 (jeweils kondylomatöse Varianten nach WHO); anogenitale Warzen (AGW), Genitalwarzen, Feigwarzen	<b>Benigne</b> papilläre/büschelartige Proliferationen mit bindegewebigem Gerüst und plattenepithelialer Überkleidung; Korrelat einer exophytischen produktiven HPV-Infektion; aufgrund des Erregerspektrums mit sehr geringem Progressionsrisiko	Papilläre Proliferate mit bindegewebigem Gerüst und atypischer plattenepithelialer Überkleidung (wie LSIL); erhaltene Ausreifung; variable Koilozytose	Breites Spektrum an low und (selten) high risk HPV Typen, >90% HPV 6 oder 11
Vulva	Low-grade plattenepitheliale intraepitheliale Läsion (LSIL)	Vulväre intraepitheliale Neoplasie Grad 1 (VIN 1); geringe Plattenepitheldysplasie; flaches Kondylom; koilozytäre Atypie	Intraepitheliale Läsion des Plattenepithels als klinisches und morphologisches Korrelat einer produktiven HPV-Infektion; Präkanzerose mit geringem Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms; hohe Rate an Spontanregressionen	Plattenepitheliale intraepitheliale Läsion mit Proliferation atypischer Basalzellen im basalen Epitheldrittel; erhaltene Ausreifung; variable Koilozytose	Breites Spektrum an low und high risk HPV Typen
Vulva	High-grade plattenepitheliale intraepitheliale Läsion (HSIL)	Vulväre intraepitheliale Neoplasie Grad 2-3 (VIN 2-3); mäßige bis schwere Plattenepitheldysplasie; Carcinoma in situ; Erythroplasie Queyrat (Schleimhaut); Morbus Bowen (Haut)	Intraepitheliale Läsion des Plattenepithels; Präkanzerose mit unbehandelt signifikantem Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms	Plattenepitheliale intraepitheliale Läsion mit Proliferation atypischer Basalzellen bis in mittleres / apikales Epitheldrittel; variable Koilozytose	High risk HPV assoziiert, besonders HPV-16

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

Anus	Anale intraepitheliale Neoplasie, Grad 1	LSIL (nach AJCC), low-grade anale plattenepitheliale intraepitheliale Läsion (ASIL)	Intraepitheliale Läsion des Plattenepithels als klinisches und morphologisches Korrelat einer produktiven HPV-Infektion; Präkanzerose mit geringem Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms; hohe Rate an Spontanregressionen	Plattenepitheliale intraepitheliale Läsion mit Proliferation atypischer Basalzellen im basalen Epitheldrittel; erhaltene Ausreifung; variable Koilozytose	Breites Spektrum an low und high risk HPV Typen
Anus	Anale intraepitheliale Neoplasie, Grad 2-3	HSIL (nach AJCC), high-grade anale plattenepitheliale intraepitheliale Läsion (ASIL), Carcinoma in situ, Erythroplasie Querat	Intraepitheliale Läsion des Plattenepithels; Präkanzerose mit unbehandelt signifikantem Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms	Plattenepitheliale intraepitheliale Läsion mit Proliferation atypischer Basalzellen bis in mittleres / apikales Epitheldrittel; variable Koilozytose	High risk HPV assoziiert, besonders HPV-16 und 18
Anus	Perianale plattenepitheliale intraepitheliale neoplasie (PAIN)	M. Bowen, Carcinoma in situ	Intraepitheliale Läsion des Plattenepithels; Präkanzerose mit unbehandelt signifikantem Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms	Plattenepitheliale intraepitheliale Läsion mit Proliferation atypischer Basalzellen auf gesamter Epithelbreite	Gelegentlich HPV-16 oder -18 assoziiert
Anus, Penis, Vulva	Verruköses Karzinom*	Riesenkondylom (giant/malignant condyloma); Buschke-Löwenstein Tumor	Plattenepithelialer Tumor mit niedrigem malignen Potential (lokal destruierendes Wachstum, keine Metastasen)	Plattenepitheliale verruköse Neoplasie mit exo- und plump endophytischem Wachstum	Selten HPV-assoziiert, dann zumeist HPV-6 und HPV-11
Penis	Penile intraepitheliale Neoplasie (PIN), low-grade und high-grade	Plattenepitheliale intraepitheliale Läsion (SIL), plattenepitheliales Carcinoma in situ, Eythroplasie Queyrat (Schleimhaut), M. Bowen (Haut)	Intraepitheliale Läsion des Plattenepithels; Präkanzerose mit unbehandelt signifikantem Risiko für die Entstehung eines Plattenepithelkarzinoms	Plattenepitheliale intraepitheliale Läsion mit Proliferation atypischer Basalzellen auf gesamter Epithelbreite; basaloider, verrucöser (Bowenoider) und gemischt basaloid-verrucöser Subtyp	Basaloider Subtyp: In der Regel HPV-16; verrucöser Subtyp: Heterogene HPV-Typenverteilung

*Abkürzungen:* AIN, anale intraepitheliale Neoplasie; AJCC, American Joint Committee on Cancer; ASIL, anal squamous intraepithelial neoplasia; HSIL, high grade squamous intraepithelial neoplasia; LSIL, low grade squamous intraepithelial neoplasia; PAIN, perianale intraepitheliale Neoplasie; PIN, penile intraepitheliale Neoplasie; SIL, squamous intraepithelial neoplasia; VIN, vulväre intraepitheliale Neoplasie

\* Anmerkung: Das Riesenkondylom (Buschke-Löwenstein-Tumor) wird in der Literatur nicht einheitlich als Variante des verrukösen Karzinoms betrachtet.<sup>70-75</sup>

## 8 Diagnostik bei anogenitalen HPV-assoziierten Läsionen

### 8.1 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-assoziiertes 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%)

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-assoziiertes 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-assoziiertes 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

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

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 After 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.

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.

## 8.2 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 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>



**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> Bei AGW kann die Durchführung erwogen werden, um die Ausdehnung der Läsionen und verdächtige Areale besser darstellen zu können.

### 8.3 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 exzidiert 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.

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.

#### **8.4 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 intraanal 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 <u>peri- und intraanal IEN bei HIV-positiven Patienten</u> wird auf die bestehende Leitlinie „Anale Dysplasien und Analkarzinom bei HIV-Infizierten: Prävention, Diagnostik und Therapie“ <sup>45</sup> verwiesen.		

Grundsätzlich werden bei immundefizienten und HIV-positiven Patienten die gleichen diagnostischen Methoden wie bei immunkompetenten Patienten empfohlen. Da immundefiziente und HIV-positive Patienten häufiger unter persistierenden, multilokulären HPV-Infektionen mit multiplen LR- und HR-HPV-Typen<sup>62</sup> leiden und ein erhöhtes Risiko für die maligne Transformation anogenitaler IEN hin zu invasiven Läsionen aufweisen,<sup>5, 63-65, 76, 99, 107, 108</sup> wird jedoch eine umfassendere Initialdiagnostik empfohlen. Dies betrifft insbesondere die intraanale Diagnostik auch bei Patienten ohne perianale HPV-assoziierte Läsionen (digital-rektale Untersuchung, ggf. Proktoskopie oder hochauflösende Anoskopie, ggf. anale zytologische Diagnostik). Immundefiziente Frauen mit HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen sollten grundsätzlich an eine DKG/AG-CPC-zertifizierte gynäkologische Dysplasie-Sprechstunde angebunden werden.

Bei immunsupprimierten Patienten wurden auch in Epithelien der proximalen Urethra und der Harnblase Kondylome beschrieben.<sup>109-111</sup> Daher sollte die endourethrale Diagnostik bei immundefizienten Patienten mit HPV-assoziierten Läsionen der Urethra die Durchführung einer Urethrozystoskopie umfassen, im Rahmen einer Sanierung ‚von Außen nach Innen‘.

AGW immundefizienter, insbesondere HIV-positiver Patienten enthalten in 18-56% Dysplasien und in Einzelfällen sogar Anteile invasiver Karzinome.<sup>28, 29, 77, 112</sup> Daher wird eine histopathologische Diagnostik nicht nur bei anogenitalen IEN, sondern auch bei AGW empfohlen. Immunhistochemische Zusatzuntersuchungen (p16, Ki-67) sind nur dann zu empfehlen, wenn die histopathologische Diagnostik an der Hämatoxylin-Eosin-Färbung eine sichere Abgrenzung zwischen einer high-grade intraepithelialen Neoplasie (HGIN) und einer diese phänokopierenden nicht-neoplastischen Läsion (z.B. regeneratorsche/reparative Läsionen) nicht ermöglicht, eine sichere Unterscheidung zwischen einer low-grade intraepithelialen Neoplasie (LGIN) und einer HGIN nicht möglich ist, abweichende Meinungen zwischen verschiedenen Pathologen vorliegen, oder der Eindruck besteht, eine kleine HGIN zu übersehen.<sup>67</sup>

### **8.5 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%)

Bei schwangeren Patientinnen werden grundsätzlich die gleichen diagnostischen Maßnahmen wie bei nicht-schwangeren Patientinnen mit V.a. HPV-assoziierte anogenitale Läsionen empfohlen. Aufgrund hormoneller Veränderungen in der Schwangerschaft können sich HPV-assoziierte Läsionen anders darstellen und die Beurteilung kann erschwert sein. Die gynäkologische / kolposkopische Beurteilung soll durch Experten in einer durch die DKG/AG-CPC zertifizierten Dysplasie-Sprechstunde oder Dysplasie-Einheit durchgeführt werden.<sup>81, 82, 103</sup> Eine Testung auf andere STI wird nicht grundsätzlich empfohlen: AGW in der Schwangerschaft sind häufig auf die Reaktivierung latenter HPV-Infektionen und nicht auf neue Infektionen zurückzuführen. Wenn eine unauffällige Schwangerschaftsvorsorge (einschließlich Chlamydien-, HIV-, Hepatitis- und Syphilis-Diagnostik) und keine anamnestische Exposition vorliegen, ist eine Testung anderer STI nicht erforderlich.

### **8.6 Spezifische Situationen: Diagnostik und spezifische rechtsmedizinische Erfordernisse im Kindesalter**

<b>Empfehlung</b>	<b>Stärke</b>	<b>Zustimmung</b>
Beim Auftreten von AGW im Kindesalter kann eine sexuelle Transmission vorliegen, daher <b>soll</b> eine weitere Abklärung eingeleitet werden.	↑↑	Konsens (86%)
Beim Auftreten von AGW bei Kindern unter 5 Jahren <b>sollte</b> aufgrund der möglichen perinatalen Transmission bei entsprechenden klinischen Hinweisen auch eine Larynxpapillomatose ausgeschlossen werden.	↑	
Beim Auftreten von AGW bei Kindern <b>soll</b> stets eine ausführliche körperliche Untersuchung einschließlich kindergynäkologischem Status mit der Frage nach missbrauchsassoziierten Befunden durch einen kinderschutz erfahrenen Arzt (z.B. Pädiater, Kinder- und Jugendgynäkologe, Rechtsmediziner) erfolgen.	↑↑	
Zusätzlich <b>soll</b> ein Screening auf etwaig koexistierende sexuell übertragene Infektionen mittels Labordiagnostik und forensischer Untersuchungen durchgeführt werden, ebenso wie eine explizite Anamnese auf Verhaltensauffälligkeiten.	↑↑	
Bei zusätzlichen Anzeichen für einen stattgehabten Kindesmissbrauch <b>sollte</b> bis zur weiteren Klärung zum Schutze des Kindes vor möglichen weiteren Übergriffen eine stationäre Einweisung angestrebt werden.	↑	
Die weitere Abklärung eines Verdachts auf Kindesmissbrauch <b>soll</b> durch die lokal vorhandenen Kinderschutzstrukturen als multiprofessionelle Kooperation verschiedener medizinischer Fachrichtungen (Pädiatrie, Rechtsmedizin, Gynäkologie, Kinder- und Jugendpsychiatrie bzw. -psychologie, ggf. auch Mikrobiologie, Dermatologie, Radiologie, Koloproktologie und Urologie) unter Einbeziehung des Sozialdienstes, des zuständigen Jugendamtes und ggf. auch der Kriminalpolizei erfolgen.	↑↑	
Eine körperliche Untersuchung von Geschwisterkindern, falls vorhanden, <b>sollte</b> angestrebt werden.	↑	
Ein Screening auf HPV-Infektionen mit ggf. Typisierung aller Betreuungspersonen <b>soll nicht</b> generell eingeleitet werden.	↓↓	
Sollte eine Typisierung im Einzelfall als sinnvoll erachtet werden (z.B. bei unklaren Befunden, Ausschluss Mollusken o.ä.), so <b>soll</b> die Probengewinnung als Stanzbiopsie in Narkose erfolgen.	↑↑	
Unnötige Wiederholungen von anogenitalen Untersuchungen und eine Durchführung dieser mit Zwang oder gar Gewalt <b>sollen</b> zur Vermeidung von Traumatisierungen <b>nicht</b> erfolgen.	↓↓	
Sexuell aktive Jugendliche mit AGW bzw. IEN <b>sollen</b> entsprechend den Empfehlungen für Erwachsene untersucht werden.	↑↑	

Die Literatur gibt bezüglich der Entstehung von Condylomata acuminata im Kindesalter als Folge eines stattgehabten sexuellen Missbrauchs sehr unterschiedliche Prozentzahlen an.<sup>113, 114</sup> Neben der sexuellen Transmission können HPV auch vertikal und horizontal übertragen werden.<sup>115</sup> Auch Auto- und Heteroinokulation durch digitale und Schmierinfektionen sind als Übertragungsweg beschrieben und genitale HPV-Infektionen sind auch bei Kindern ohne Hinweis auf einen stattgehabten sexuellen Missbrauch nachgewiesen worden.<sup>116, 117</sup> Die Diagnose von AGW bei Kindern spricht daher nicht zwangsläufig für einen sexuellen

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

Missbrauch. Dennoch muss ein Missbrauchsgeschehen immer in Erwägung gezogen werden und eine entsprechende Abklärung erfolgen.<sup>118, 119</sup>

Bei über 5-jährigen Kindern ist die Wahrscheinlichkeit einer sexuellen Transmission womöglich höher.<sup>120</sup> Bis zum 5. Lebensjahr kann auch eine perinatale Übertragung erfolgt sein. Da hierbei auch die Entstehung von Larynxpapillomen möglich ist, sollte bei entsprechenden klinischen Hinweisen ein Screening erfolgen.<sup>121</sup>

Die Untersuchung auf eventuelle weitere missbrauchsassoziierte Befunde ist zur weiteren Abklärung unerlässlich und sollte durch auf diesem Gebiet erfahrene Ärzte erfolgen.<sup>122</sup> Sie beinhaltet die Anamnese, die ausführliche körperliche Untersuchung und die forensische Untersuchung/Laboruntersuchung, einschließlich der Diagnostik und Therapie weiterer sexuell übertragbarer Infektionen (STI) und setzt die Kooperation verschiedener medizinischer Disziplinen voraus (Rechtsmedizin, Pädiatrie, Gynäkologie, Mikrobiologie, ggf. auch Dermatologie, Koloproktologie und Urologie).<sup>123, 124</sup>

Im Zweifelsfall ist eine stationäre Einweisung des Kindes empfehlenswert, um einerseits den Schutz vor möglichen weiteren Übergriffen zu gewährleisten, und andererseits die weitere Diagnostik (ausführliche Untersuchung, kinderpsychologisches Konsil etc.) und ggf. Therapie (ggf. in Narkose) einleiten zu können.

Das Screening auf weitere sexuell übertragbare Infektionen (Gonorrhoe, Chlamydien, ggf. Trichomonaden, Syphilis, Hep. B, HSV, HIV) wird in der Literatur weitgehend empfohlen und dient sowohl der Klärung bezüglich eines möglichen Missbrauchsgeschehens als auch der Aufdeckung therapiebedürftiger Infektionen.

Auch eventuell im Haushalt vorhandene weitere (Geschwister-)Kinder sollten einem kinderschutzerfahrenen Arzt vorgestellt und ebenfalls auf anogenitale Läsionen und missbrauchsassoziierte Befunde untersucht werden.<sup>125</sup>

Die Unterscheidung der HPV-Typen in „low risk“ und „high risk“ bezüglich einer späteren Zervix-, Vulva-, Penis- und Analkarzinomentstehung ist in ihrer Bedeutung für präpubertäre Kinder bislang nicht belegt. Die Indikation für eine HPV-Typisierung mittels PCR wurde im Expertengremium kontrovers diskutiert, für eine endgültige Empfehlung konnte keine Einigung erzielt werden. Generell ist eine solche Typisierung möglich und kann in speziellen Fragestellungen hilfreich sein. Dennoch sollte eine Interpretation bezüglich der Diagnose eines sexuellen Kindesmissbrauchs und insbesondere zur Tätersuche mit besonderer Vorsicht erfolgen: so ist z.B. die Unterscheidung zwischen kutanen und genitalen HPV-Typen zur Sicherung oder zum Ausschluss eines stattgehabten sexuellen Übergriffs nicht geeignet, da nichtgenitale HPV-Typen z.B. auch von den Händen eines Täters stammen können.<sup>126, 127</sup> Zudem ist nachgewiesen worden, dass auch gesunde präpubertäre Kinder asymptomatische HPV-Träger sein können.<sup>116</sup>

In einigen Konzepten wird ein Screening aller Betreuungspersonen auf HPV mit ggf. Typisierung empfohlen.<sup>128</sup> Dies erscheint sowohl in der Möglichkeit der Umsetzung als auch in der Aussagekraft begrenzt und kann daher nicht empfohlen werden.

Falls im Einzelfall erforderlich, sollte zur Diagnosesicherung eine Stanzbiopsie in Narkose erfolgen.

Jegliche (Re-)Traumatisierung des Kindes muss soweit möglich vermieden werden. Alle Untersuchungsschritte und Vorgänge sollten altersgerecht erklärt und dem Kind ein Gefühl der Normalität und die Aussicht auf Heilung vermittelt werden. Die Untersuchung sollte

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

behutsam und vor allem bei jüngeren Kindern in Anwesenheit und wenn möglich unter Einbeziehung einer Vertrauensperson (z.B. auf dem Schoß der Mutter) erfolgen. Zur genauen Untersuchung der Anogenitalregion empfehlen sich neben der Lithotomieposition bei Jugendlichen die Frog leg-, Knie-Brust- und die Seitenlage. Eine Fotodokumentation sollte wenn möglich mittels Kolposkop erfolgen.

Generell sei bezüglich weiterer Informationen zum Thema Kinderschutz und der Vorgehensweise bei Misshandlungsverdacht auf das baldige Erscheinen der S3-Leitlinie „Kinderschutz“<sup>129</sup> und die aktuell 6. Auflage des Kinderschutzleitfadens der DGKiM/DAKJ<sup>125</sup> hingewiesen.

Sexuell aktive Jugendliche sollten entsprechend der Empfehlung für Erwachsene untersucht werden.

## 9 Therapie anogenitaler HPV-assoziiierter Läsionen

### 9.1 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 der Anwendung ablativer Therapieverfahren, die die Vaporisation HPV-assoziiierter Läsionen bewirken (Elektrokoagulation, verschiedene Lasersysteme), ist im entstehenden Rauch HPV-DNA nachweisbar.<sup>133</sup> Dies ist nicht mit dem Nachweis infektiöser Virusmaterials gleichzusetzen: Studien konnten im CO<sub>2</sub>-Laserrauch weder elektronenmikroskopisch HPV direkt nachweisen, noch war mit weniger sensitiver Southern Blot-Testung HPV-DNA zu finden. In einem Rinder-Tiermodell konnte zudem die Übertragung von Bovinen Papillomviren durch Partikel im Operationsrauch nicht belegt werden.<sup>134</sup> Trotz des fehlenden wissenschaftlichen Belegs für diesen Übertragungsweg liegen Fallberichte und die juristische Anerkennung einer Larynxpapillomatose bei exponiertem OP-Personal als Berufskrankheit in einem Fall vor.<sup>135</sup> Bei Hygieneempfehlungen sind Operationsmethoden und Behandlungsverfahren mit und ohne potentielle Verbreitung virushaltigen Materials zu unterscheiden. Das Ausmaß notwendiger Flächendesinfektion mit viruziden Präparaten, deren Konzentrationen, Einwirk- und OP-Standzeiten sind vom Behandlungsverfahren abhängig. Der Operateur ist bei der Festlegung von Hygienemaßnahmen zu befragen. 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>

## 9.2 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>- Podophylloxin 0,5% Lösung</li> <li>- Imiquimod 5% Creme</li> <li>- Sinecatechine 10% Salbe</li> </ul> </li> <li>• chirurgische / ablativ 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>• Podophylloxin 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 / ablativ 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 malignitätssupekter 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, ablativ (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 (Sinocatechine [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 Placebo-kontrollierter RCTs untersuchten topischen Therapieoptionen eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo im Hinblick auf die kurz- und/oder mittelfristige vollständige Remission zeigen (Imiquimod 3,75% und 5% Creme, Podophyllotoxin 0,5% Lösung, Sinocatechine 10% Salbe). Für Podophyllotoxin 0,15% Creme waren keine placebokontrollierten 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 Sinocatechine 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 Placebogruppen: in den Sinocatechine-Studien<sup>149-151</sup> lagen diese bei 33-38%, in placebokontrollierten 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 5) bietet eine Übersicht über eine Auswahl empfohlener Interventionen mit jeweiligen Vor- und Nachteilen.

**Tabelle 5:** 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.

### 9.3 Therapie äußerer anogenitaler intraepithelialer Neoplasien

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
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 intraanal 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.

#### 9.4 Therapie intraanaler HPV-assoziiierter Läsionen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei intraanalen 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%)
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.

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

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 ablativer 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 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>



## 9.5 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%)

Aktuell internationale<sup>81, 196</sup> und ältere<sup>89, 197</sup> Leitlinien fassen sich bezüglich der Empfehlungen zur Behandlung von meatalen / urethralen Kondylomen und intraepithelialen HPV-Neoplasien der Urethra sehr kurz, da alle für die Patientenselbstbehandlung am äußeren Genitale zugelassenen Medikamente und auch sämtliche ärztlich bei Kondylomen äußerlich angewandten Wirkstoffe über keinerlei Zulassungen zur Therapie in der Harnröhre verfügen. Prospektiv randomisierte Studien zu diesen Substanzen fehlen gänzlich, Fallberichte und Anwendungsbeobachtungen liegen vereinzelt vor. Der Off-label-use dieser Substanzen bleibt bei hinreichend wissenschaftlich dokumentierten Beschwerden, Schmerzen und Komplikationen juristisch problematisch.<sup>92, 198</sup> 5-Fluorouracil gilt trotz fehlender FDA-Zulassung im nordamerikanischen Raum weiterhin als Behandlungsoption bei Harnröhrenkondylomen<sup>199</sup> und erfuhr in Kombination mit schmerzlinderndem Lidocain als adjuvante Behandlung nach Holmium:YAG-Laserablation von Harnröhrenkondylomen in einer kleinen Studien (25 Patienten) aktuell nochmals Erwähnung.<sup>200</sup> Als rein experimentell-individuelle Heilsversuche einzustufen sind Fallberichte über die alleinige oder die neoadjuvante Imiquimod-Verwendung vor Nd:YAG-Lasertherapie bei Harnröhren-Kondylomen.<sup>201</sup> Andere Autoren propagieren unbeirrt trotz Off-label-use-Situation Trichloressigsäure-Lösung (TCA) zur Harnröhrenkondylomtherapie.<sup>103</sup> Neben diesen für äußere AGW teils gut erprobten Verfahren wurde auch eine Photodynamische Therapie von Harnröhrenkondylomen als machbar und erfolgreich beschrieben.<sup>202</sup>

Letztlich bleiben therapeutisch die ärztlich angewandten, chirurgisch-ablativen Verfahren zur Beseitigung der Harnröhren-Kondylome. Grundsätzlich kann jede chemische oder physikalische Behandlung von meatalen und / oder urethralen Kondylomen zu einer Schädigung oder Vernarbung des subepithelialen Harnröhrenschwellkörpergewebes führen. Erhebliche Missempfindungen, chronische Schmerzen und operationspflichtige Strikturkomplikationen können daraus resultieren.<sup>94, 203</sup> Deshalb sollten alle Behandlungsmaßnahmen möglichst optisch-kontrolliert, zielgenau, blutungsarm, epithelbegrenzt und zur Vermeidung von Virusausbreitungen möglichst berührungsfrei

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

erfolgen, um erwähnte Spätfolgen zu vermeiden. Kein chirurgisches Instrument erfüllt diese Anforderungen vergleichbar besser als der Laser, wobei unterschiedliche Lasersysteme durchaus verschiedenartige Gewebswirkungen erzielen.<sup>204</sup> Neben dem CO<sub>2</sub>-Laser, der für den endourologischen Gebrauch unter Wasserspülung ungeeignet ist, stehen urologisch heute der Nd:YAG-Laser, der Dioden-Laser, der Thulium-Laser und der Holmium:YAG-Laser zur HPV-Therapie des äußeren Genitale und des Harntraktes zu Verfügung. Systemspezifische Gewebewirkungen und energieabhängige Eigenschaften der Lasersysteme erfordern ein hohes Maß operativer Erfahrungen, um therapieassoziierte Harnröhrenschäden zu minimieren.<sup>203</sup>

## **9.6 Adjuvante systemische Interventionen zur Augmentation der Immunantwort**

Aufgrund des bereits erwähnten hohen Risikos für Rezidive nach Behandlung wurden verschiedene Ansätze der adjuvanten oder parallelen Verabreichung systemischer Interventionen zusätzlich zur lokalen Behandlung mit dem Ziel einer Augmentation der Immunantwort und damit Verringerung der Rezidivrate wissenschaftlich untersucht.

### **9.6.1 Systemische Verabreichung von Interferonen**

Interferone sind körpereigene Proteine, die als Zytokine aufgrund ihrer immunmodulierenden und antiviralen Eigenschaften zur Behandlung verschiedener viraler, neoplastischer und autoimmuner Erkrankungen therapeutisch eingesetzt werden. Drei verschiedene Klassen von Interferonen (alpha-, beta-, gamma-Interferon) werden unterschieden.

<b>Empfehlung</b>	<b>Stärke</b>	<b>Zustimmung</b>
Eine Verabreichung von Interferon systemisch zusätzlich zu den empfohlenen Lokalthérapien mit dem Ziel einer Erhöhung der Effektivität der Behandlung der AGW bzw. IEN <b>sollte nicht</b> erfolgen.	↓	Starker Konsens (100%)

Ein aktueller systematischer Review mit Metaanalysen<sup>205</sup> untersucht die Effektivität einer adjuvanten oder parallelen Verabreichung systemischen Interferons zusätzlich zu einer Lokalthérapie anogenitaler Warzen. Eine Reihe randomisiert kontrollierter Studien, insbesondere zur Anwendung von Alpha-Interferon, aber auch zu den anderen Interferon-Klassen, zeigte teils widersprüchliche Ergebnisse.<sup>157, 206-217</sup> In der Auswertung der gepoolten Effektschätzer zeigten sich im Rahmen der systematischen Auswertung jedoch für keine der drei Interferon-Klassen statistisch signifikante Vorteile, weder in Hinblick auf die vollständige Remission noch auf eine Verringerung der Rezidiv-Rate. Lediglich für die isolierte Betrachtung der Verabreichung von Low-dose Interferon alpha (1 Mio IE IFN-alpha 2b an 6 aufeinander folgenden Tagen, 2 Zyklen) zeigte sich eine statistisch signifikant höhere vollständige Remissionsrate.<sup>212</sup> Diese Daten entstammen einer einzelnen randomisierten Studie mit hohem Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse und die Qualität der Evidenz wurde als niedrig bewertet. Zugleich zeigen sich in dem Review statistisch signifikant mehr unerwünschte Ereignisse unter Behandlung mit Interferon.<sup>205</sup> Daher wird die systemische Verabreichung von Interferon zur Behandlung von AGW bzw. IEN nicht empfohlen.

### **9.6.2 „Therapeutische“ HPV-Impfung**

In Europa sind zur Zeit drei Impfstoffe zur Prävention von Infektionen mit den in den jeweiligen Impfstoffen enthaltenen HPV-Typen zugelassen. Die Zulassung der Impfstoffe beschränkt sich auf die prophylaktische aktive Immunisierung von Personen ab 9 Jahren. Die Ständige Impfkommission des Robert-Koch-Instituts empfiehlt die Impfung als Standardimpfung für Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren; eine Immunisierung vor dem ersten Sexualkontakt wird empfohlen.<sup>218</sup> Die Empfehlung zur prophylaktischen Impfung wird in einer S3-Leitlinie zur Impfprävention HPV-assoziiierter Neoplasien (AWMF-Register-Nr. 082/002) zudem auf männliche Jugendliche ab dem 9. Lebensjahr ausgeweitet.<sup>136</sup>

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

<b>Empfehlung</b>	<b>Stärke</b>	<b>Zustimmung</b>
Eine parallele oder adjuvante „therapeutische“ Verabreichung von HPV-Impfstoffen zusätzlich zu den empfohlenen Lokalthérapien mit dem Ziel einer Erhöhung der Effektivität der Behandlung der AGW bzw. IEN <b>sollte nicht</b> 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 <b>kann erwogen werden</b> .	0	

Hinsichtlich einer therapeutischen Verabreichung der Vakzine, also post-infectionem, im Rahmen einer Behandlung manifester HPV-assoziiierter anogenitaler Läsionen zeigen sich in wissenschaftlichen Publikationen teils widersprüchliche Ergebnisse:

In einer randomisierten prospektiven Studie an HIV-positiven Patienten mit persistierenden HPV-Infektionen hatte die ergänzende therapeutische Gabe der quadrivalenten präventiven HPV-Vakzine keinen zusätzlichen Effekt auf die persistierende anale HPV-Infektion.<sup>219</sup> In einer weiteren randomisierten Studie an Frauen nach Behandlung cervikaler intraepithelialer Neoplasien zeigte sich durch die bivalente HPV-Impfung ebenfalls kein Schutz vor erneuten HPV-Infektionen und –Läsionen nach Therapie.<sup>220</sup> Eine weitere RCT zeigte für die therapeutische Impfung von Männern mit Genitalwarzen zusätzlich zur lokalen Behandlung keinen Vorteil hinsichtlich der Rezidivrate.<sup>221</sup> Auch in kleineren Fallserien zeigte sich keine Evidenz für einen Effekt der HPV-Impfung auf die posttherapeutische Rezidivrate anogenitaler Kondylome.<sup>222</sup>

Dagegen konnte eine retrospektive Auswertung der Zulassungsstudien für den quadrivalenten Impfstoff bezüglich einer Subgruppe von in die eingeschlossenen Frauen, die im Verlauf der Studie aufgrund einer genitalen HPV-assoziierten Läsion chirurgisch behandelt wurden, für die Verumgruppe im Vergleich zur Placebogruppe eine Reduktion der konsekutiven Inzidenz HPV-assoziiierter Erkrankungen, insbesondere höhergradiger cervikaler IEN zeigen.<sup>223</sup> Eine vergleichende Kohortenstudie zeigte ebenfalls nach Impfung älterer Männer, die Sex mit Männern haben, (Durchschnittsalter 42 Jahre), die mindestens 12 Monate vor Impfung keine manifesten HPV-Läsionen aufwiesen, nach Impfung eine Reduktion der Inzidenz analer Kondylome.<sup>224</sup>

Insgesamt ergibt sich keine hinreichende Evidenz für die Empfehlung einer HPV-Vakzinierung als therapeutische Ergänzung einer Lokalthérapie. Die beiden letztgenannten Studien, die jeweils positive Effekte aufweisen beziehen sich nicht auf die „therapeutische“ Impfung im eigentlichen Sinn, da hier Patientinnen mit manifester Erkrankung nach Impfung<sup>223</sup> bzw. Patienten mit mindestens 12 monatigem symptom-freiem Intervall vor der Impfung<sup>224</sup> untersucht wurden. Randomisierte Studien, die die Effektivität einer de facto therapeutischen Impfung untersuchten zeigten keine positiven Effekte der Impfung auf Remission bzw. Rezidivrate.

## 9.7 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 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>5</sup> verwiesen.		

Wie in der Einleitung dargestellt, sind Immunsupprimierte und HIV-positive Patienten häufiger persistierend mit HPV infiziert, besonders bei HIV-Positiven lassen sich meistens verschiedene LR- und HR- HPV-Typen nachweisen und es kommt unbehandelt nur selten zur Regression HPV-assoziiertes Läsionen. Stattdessen leiden diese Patienten oft unter ausgedehnten Befunden und einem erhöhten Risiko für eine maligne Transformation. Als Behandlungsoptionen eignen sich grundsätzlich die gleichen Methoden wie bei Patienten ohne Immunsuppression, wenngleich die Studienlage für dieses Patientenkollektiv nur eingeschränkt Schlussfolgerungen zulässt.<sup>225</sup> Rezidivraten nach Behandlungen sind unabhängig von der gewählten Therapie bei Immunsupprimierten höher. Deshalb sollten gewebeschonende Behandlungen, die mehrfach wiederholt werden können, bevorzugt eingesetzt werden, um bleibende Narben und Funktionseinschränkungen zu vermeiden. Exzisionen HPV-assoziiertes Läsionen empfehlen sich daher nur, wenn eine histologische Sicherung erforderlich ist und eine Probebiopsie nicht ausreicht. Hinsichtlich der Anwendung von Imiquimod ist bei iatrogen immunsupprimierten Patienten eine mögliche Immunstimulation und daher das Risiko schwerer therapie-assoziiertes UAW zu beachten. Die Effektivität immun-stimulierender Therapien wird durch die Immundefizienz beeinträchtigt. Sinecatechine 10% Salbe und Podophyllotoxin 0,5% Lösung sind zur Behandlung immundefizienter Patienten nicht zugelassen.

### 9.8 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.		

AGW sind in der Schwangerschaft zu einem großen Teil durch reaktivierte HPV-Infektionen bedingt. Genitalwarzen treten in diesen Fällen ab der 14. Woche auf, nehmen bis zur 28. Woche an Größe zu, um dann nach Stagnation typischerweise nach der 30.-34. Woche zu regredieren.

Aufgrund dieses Verlaufs sollte die Indikation zur Therapie von AGW vor der 34. Schwangerschaftswoche sehr zurückhaltend gestellt werden. Eine Behandlung von Kondylomen nach der 34. SSW kann zur Sanierung des Geburtswegs erfolgen, insbesondere wenn bei großen Kondylomen andernfalls mit Geburtsverletzungen zu rechnen ist. Das Vorliegen manifester Kondylome zum Zeitpunkt der Geburt stellt für das Neugeborene einen Risikofaktor für das Auftreten einer juvenilen Larynxpapillomatose dar. Es liegt jedoch keine Evidenz vor, die belegt dass durch eine Kondylomabtragung im letzten Trimenon dieses Risiko reduziert wird.<sup>226, 227</sup> Auch eine Kaiserschnittentbindung eliminiert dieses Risiko nicht. Nur bei ausgeprägtem Kondylombefall zum Geburtstermin mit Verlegung des Geburtswegs durch Kondylome besteht eine Indikation zur Sektio.

Für die oben genannten topischen Behandlungsoptionen liegen keine Daten zur Sicherheit der Anwendung in der Schwangerschaft vor und die Anwendung wird nicht empfohlen (Imiquimod 5% Creme, Sinecatechine) bzw. ist kontraindiziert (Podophyllotoxin 0,5% Lösung). Kryotherapie<sup>228</sup> und Trichloressigsäure<sup>229</sup> gelten unter Beachtung der korrekten Anwendung als sichere Verfahren. Des Weiteren sind die chirurgischen / ablativen Verfahren anwendbar, z.B. CO2-Laser.<sup>229, 230</sup>

### 9.9 Spezifische Situationen: Therapie im Kindesalter

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Da insbesondere bei präpubertären Kindern Spontanheilungen von AGW und niedriggradigen IEN möglich sind, <b>kann</b> ein initial abwartendes Verhalten <b>erwogen werden</b> . (Hierbei soll eine Verlaufskontrolle per Fotodokumentation erfolgen und Angehörige sollen über das Risiko von Schmierinfektionen aufgeklärt werden).	0	Starker Konsens (100%)
Bei persistierenden oder größeren, potentiell obstruierend wachsenden AGW <b>soll</b> eine Behandlung angeboten werden.	↑↑	Konsens (92%)
Die Therapie von AGW im Kindesalter <b>soll</b> analog zu den Empfehlungen bei Erwachsenen erfolgen, unter zusätzlicher und besonderer Berücksichtigung der Zulassungssituation verfügbarer Therapieoptionen.	↑↑	Starker Konsens (100%)

Die Spontanheilungsrate von AGW im Kindesalter wird in der Literatur mit verschiedenen Prozentzahlen angegeben (bis ca. 65%),<sup>231</sup> wobei eine bessere Heilungsrate bei jüngeren Kindern (präpubertär) zu bestehen scheint. Halbjährliche Kontrollen mit Fotodokumentation und eine Aufklärung der Kontaktpersonen über das Risiko von Schmierinfektionen sind empfohlen.

Wenn die Indikation zur Behandlung von AGW und IEN im Kindes- und Jugendalter gestellt wird, so unterscheiden sich die Behandlungsempfehlungen von denen Erwachsener insbesondere durch die Zulassungssituation der topischen Therapieoptionen: Podophylotoxin 0.5% Lösung und Sinecatechine 10% Salbe sind im Kindesalter nicht zugelassen, die Behandlung mit Imiquimod 5% Creme im Kindesalter ist laut Angaben der Fachinformation aufgrund fehlender Erfahrung nicht empfohlen. Wie bei Erwachsenen auch sollte sich die Therapie der Wahl an Größe, Anzahl und Lokalisation der Läsionen einerseits sowie an Patienten- (bzw. Sorgeberechtigten-)Wille, Zulassung für das Kindesalter, Therapiekosten, Verfügbarkeit und Nebenwirkungen sowie die Erfahrung des Anwenders orientieren. Sollte eine Therapie erforderlich sein, wird bei Kindern insbesondere eine Abtragung mittels Laser, scharfem Löffel oder Kryotherapie in Narkose empfohlen. Der Einsatz einer off-label Therapie erfordert die spezielle Aufklärung und Einwilligung der Eltern.

## 10 Schulung von Patienten mit HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Patienten <b>sollen</b> bereits prätherapeutisch auf das hohe Rezidivrisiko und die entsprechende Notwendigkeit von Nachsorgeuntersuchungen hingewiesen werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Patienten <b>sollten</b> zur Selbstuntersuchung (Inspektion, Tastuntersuchung) angeleitet werden und angehalten werden, sich bei Rezidiven zeitnah ärztlich vorzustellen.	↑	Starker Konsens (100%)
Es <b>sollte</b> über die unter Nikotinabusus vermutlich schlechtere Prognose hinsichtlich der Rezidivfreiheit aufgeklärt werden.	↑	Starker Konsens (100%)
Patienten, die auf eine Rasur im Intimbereich nicht verzichten wollen, <b>sollte</b> empfohlen werden, hierfür entweder auf Enthaarungscremes oder auf Methoden ohne direkten Hautkontakt (z.B. Kurzhaarschneider) zurückzugreifen.	↑	Starker Konsens (100%)
Insbesondere immundefiziente Patienten mit ausgedehnten Befunden <b>sollten</b> über das erhöhte Risiko anogenitaler Karzinome und die Notwendigkeit regelmäßiger Nachsorgeuntersuchungen aufgeklärt werden.	↑	Starker Konsens (100%)

Rezidive sind nach erfolgreicher Behandlung sowohl bei AGW als auch bei anogenitalen IEN keine Seltenheit,<sup>137, 196</sup> dies gilt in besonderem Maße für Patienten mit ausgedehnten Befunden und/oder immunkompromittierte Patienten. Prätherapeutisch sollten Patienten auf diesen Umstand hingewiesen werden, um die Therapieadhärenz zu fördern. Es kann hilfreich sein, Patienten zur Selbstuntersuchung anzuleiten, so dass diese sich bei Verdacht auf ein Rezidiv zeitnah wiedervorstellen können. Auch über die erhöhte Inzidenz von anogenitalen HPV-assoziierten Läsionen bei Nikotinabusus<sup>48, 232, 233</sup> sollte aufgeklärt werden. Rasuren im Intimbereich können durch die Verursachung von Epithelläsionen zu einer Ausbreitung der HPV-Infektion im rasierten Areal führen.<sup>234</sup> Patienten sollte empfohlen werden, während der Therapie und des Nachsorgeintervalls auf Intimirasuren zu verzichten, oder alternativ auf Enthaarungscremes oder Methoden zurückzugreifen, die nicht zu Epithelläsionen führen.

Insbesondere immundefiziente Patienten haben ein im Vergleich zu immunkompetenten Patienten erhöhtes Risiko für die maligne Progression HPV-assoziiierter anogenitaler Läsionen.<sup>63-65</sup> Über die damit verbundene Notwendigkeit von langfristiger Nachsorgeuntersuchungen (s.u.) sollte aufgeklärt werden.



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

### 11.1 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%)
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%)

Aus den oben aufgeführten Daten zur Häufigkeit von Rezidiven anogenitaler Kondylome wird die Empfehlung zur Durchführung von Nachsorgeuntersuchungen abgeleitet. Aufgrund des unterschiedlichen Risikos für Rezidive in Abhängigkeit von Lokalisation der AGW sowie Anzahl bisheriger Rezidive und Immundefizienz sind die Nachsorgeintervalle und –dauer den gegebenen Umständen anzupassen: Für immunkompetente Patienten wird nach erfolgreich behandelter Erstinfektion mit äußeren anogenitalen AGW eine einmalige Nachsorgeuntersuchung 3-6 Monate nach erfolgreichem Therapieabschluss empfohlen. Für Patienten mit intraurethralen oder intraanalen AGW werden Nachsorgeuntersuchungen durch die entsprechenden Spezialisten in 3-6 monatigen Intervallen für einen rezidivfreien Zeitraum von mindestens 12 Monaten empfohlen. Auch bei rezidivierenden AGW sollten Nachsorgeuntersuchungen für einen rezidivfreien Zeitraum von mindestens 12 Monaten erfolgen. Für immundefiziente Patienten mit AGW werden aufgrund des erhöhten Risikos für Rezidive und HPV-assoziierte Karzinome lebenslange Nachsorgeuntersuchungen in 3-12 monatigen Intervallen (in Abhängigkeit von den jeweiligen Befunden) empfohlen.

### 11.2 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%)

**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 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.		

Für die Empfehlungen zur Nachsorge anogenitaler IEN sind wie bei AGW die Rezidivhäufigkeit und hier zudem das höhere Risiko für die Progression zu invasiven Karzinomen zu berücksichtigen. Neben Lokalisation der IEN sowie Anzahl bisheriger Rezidive und Immundefizienz sind die Nachsorgeintervalle und –dauer bei IEN auch dem Grad der Dysplasie anzupassen. Für low-grade Läsionen (IEN Grad 1) wird eine Nachsorge analog zu den Empfehlungen bei AGW empfohlen (s.o.). Für höhergradige IEN (Grad 2 und 3) ergeben sich die Empfehlungen in erster Linie in Abhängigkeit vom Immunstatus des Patienten: Bei immunkompetenten Patienten mit high-grade anogenitalen IEN (AIN2/3, PIN2/3, VIN2/3, PaIN2/3) wird empfohlen, Nachsorgeuntersuchungen in 3-6monatigen Intervallen für einen rezidivfreien Zeitraum von mindestens 36 Monaten durchzuführen. Bei immundefizienten und HIV-positiven Patienten mit high-grade anogenitalen IEN (AIN2/3, PIN2/3, VIN2/3, PaIN2/3) werden aufgrund des erhöhten Risikos HPV-assoziierte Karzinome lebenslange Nachsorgeuntersuchungen in 3-12monatigen Intervallen (in Abhängigkeit von den jeweiligen Befunden) empfohlen. Hinsichtlich der Nachsorge peri- und intraanaler intraepithelialer Neoplasien bei HIV-positiven Patienten sowie der Nachsorge vulvärer intraepithelialer Neoplasien sei auf die entsprechenden bestehenden Leitlinien<sup>4, 5</sup> verwiesen.

## 12 Partnermanagement

### 12.1 Diagnostik bei Sexualpartnern

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Partnern von Patienten mit HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen <b>soll</b> eine klinische Untersuchung entsprechend den oben aufgeführten Empfehlungen zur Diagnostik angeboten werden.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Im Rahmen der partnerschaftlichen Diagnostik <b>sollen</b> urethrale HPV-Abstriche des gesunden Partners <b>nicht</b> durchgeführt werden, sofern hierzu kein spezifischer Anlass besteht.	↓↓	Starker Konsens (100%)

Bei bestehenden HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen besteht ein deutlich erhöhtes Risiko einer partnerschaftlichen Übertragung. Daher sollte zur Verhinderung einer gegenseitigen Infektion und Reinfektion („Ping-Pong-Effekt“) eine regelmäßige Kontrolle der Partner von Patienten mit HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen erfolgen.

Eine Übertragung von HPV kann auch erfolgen, wenn keine sichtbaren Läsionen vorliegen.

In bis zu 70% erfolgreich therapierter HPV-assoziiertes Läsionen kommt es innerhalb von 6 Monaten zu neuen Läsionen. Daher sollte ab dem Zeitpunkt einer klinisch kompletten Remission der Patienten den Partnern quartalsweise für mindestens 6 weitere Monate eine genitale, orale und anale Untersuchung angeboten werden.

Die Untersuchung der Urethra des Partners als mögliches Reservoir für Re-Infektionen soll nicht erfolgen. Diese Empfehlung basiert darauf, dass der HPV-Urethraabstrich sowie Spermauntersuchungen nicht wesentlich zur Klärung der Frage einer HPV-Prävalenz beiträgt.<sup>235</sup>

### 12.2 Sexualität

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Patienten mit AGW <b>soll</b> empfohlen werden, ihre aktuellen Partner und Partner der sechs Monate vor Diagnosestellung über die Erkrankung, die Ansteckungswege und das Angebot einer Untersuchung zu informieren.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Patienten mit AGW <b>soll</b> in der Regel empfohlen werden, beim genitalen, analen und oralen Geschlechtsverkehr Kondome zu verwenden, bis betroffene Patienten mindestens 6 Monate erscheinungsfrei sind. Ein Hinweis, dass je nach Lokalisation der AGW hierdurch kein vollständiger Schutz erreicht wird, soll erfolgen.	↑↑	Starker Konsens (100%)
Patienten mit AGW <b>sollen</b> auf die mögliche Übertragung und Schmierinfektion durch Hände und Textilien hingewiesen werden, und die Empfehlung erhalten, Handtücher, Badeschwämme oder Körperbürsten nicht zu teilen.	↑↑	Konsens (92%)
Patienten mit AGW <b>soll</b> empfohlen werden, Sexualspielzeuge nicht miteinander zu teilen.	↑↑	Starker Konsens (100%)

Die Kontagiösität der anogenitalen HPV-assoziierten Läsionen ist hoch. Kondome können das Risiko einer Infektion deutlich reduzieren.<sup>34, 35</sup> Daher soll innerhalb und außerhalb der

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

Partnerschaft nur geschützter Geschlechtsverkehr unter der Verwendung von Kondomen erfolgen. Da HPV-assoziierte Läsionen nicht nur an Penis, Vagina und Anus, sondern auch an anderen Stellen des Intimbereiches vorkommen, an denen der Schutz durch Kondome nicht gewährleistet werden kann, muss auf das Risiko der Übertragung durch enge körperliche Nähe und Hände sowie durch Gegenstände der Körperpflege und Sexualspielzeuge hingewiesen werden.

In bis zu 70% erfolgreich therapierter HPV-assoziiierter Läsionen kommt es innerhalb von 6 Monaten zu neuen Läsionen. Daher sollen selbst ab dem Zeitpunkt einer klinisch kompletten Remission der Patienten die oben ausgesprochenen Empfehlungen eingehalten werden.

## 13 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 Gesundheitswes, 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 intraanalen 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., Sparen, P., Liaw, K. L., Nygard, 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.



## 14 Anhang

### 14.1 Handhabung relevanter Interessenkonflikte

In der folgenden Tabelle (Tabelle 6) sind als relevant bewertete Interessenkonflikte und deren Handhabung während der Leitlinienentwicklung dargestellt. Eine vollständige Darstellung der Interessen aller Beteiligten findet sich weiter unten.

**Tabelle 6:** Darstellung der relevanten Interessenkonflikte und ihrer Handhabung

Name	Relevante Interessenkonflikte	Art des Interessenkonflikts	Betrifft * (Handelsnamen)	Relevanz	Konsequenz
Becker, Jürgen	keine				
Bratzke, Burkhard	Undefiniert	Eigentümerinteressen (multiple Aktienfonds)	undefiniert	Unklar (bewertet als Konflikt mit gravierender Relevanz)	Ausschluss von sämtlichen Abstimmungen während der Konsensuskonferenz
Brockmeyer, Norbert H.	keine				
Esser, Stefan	GILEAD Sciences GmbH	Advisory board, persönlich	Vistide®	Moderate Relevanz	Ausschluss von Abstimmungen von Behandlungsempfehlungen
	MSD	Advisory board, persönlich	Gardasil®, Gardasil-9®, Intron A®	Moderate Relevanz	Ausschluss von Abstimmungen von Empfehlungen zur Augmentation einer Immunantwort (Vakzinierung, Interferon)
	GILEAD Sciences GmbH	Vortragstätigkeit, persönlich	Vistide®	Moderate Relevanz	s.o. (keine zusätzlichen Einschränkungen)
	MSD	Vortragstätigkeit, persönlich	Gardasil®, Gardasil-9®, Intron A®		
	GILEAD Sciences GmbH	Autorenschaft, persönlich	Vistide®		
	GILEAD Sciences GmbH	Forschungsgelder, institutionell	Vistide®		
	MSD	Forschungsgelder, institutionell	Gardasil®,		

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

Name	Relevante Interessenkonflikte	Art des Interessenkonflikts	Betrifft * (Handelsnamen)	Relevanz	Konsequenz
			Gardasil-9®, Intron A®		
Gross, Gerd E.	Sanofi Pasteur MSD	Advisory board, persönlich	Gardasil®, Gardasil-9®, Intron A®	Moderate Relevanz	Ausschluss von Abstimmungen von Empfehlungen zur Augmentation einer Immunantwort (Vakzinierung, Interferon)
	GlaxoSmithKline	Advisory board, persönlich	Wartec® Cervarix®	Moderate Relevanz	Ausschluss von Abstimmungen von Empfehlungen zur Behandlung
	Taurus Pharma	Vortragstätigkeit, persönlich	Veregen®	Moderate Relevanz	s.o. (keine zusätzlichen Einschränkungen)
	Sanofi Pasteur MSD	Autorenschaft, persönlich	Gardasil®, Gardasil-9®, Intron A®	Moderate Relevanz	s.o. (keine zusätzlichen Einschränkungen)
HAMPL, Monika	Sanofi Pasteur MSD	Vortragstätigkeit, persönlich	Gardasil®, Gardasil-9®, Intron A®	Moderate Relevanz	Ausschluss von Abstimmungen von Empfehlungen zur Augmentation einer Immunantwort (Vakzine, IFN)
Hommel, Sara	Pfizer Inc.	Forschungsvorhaben / Durchführung klinischer Studien (Omeprazol)	Vistide®	Keine Relevanz	keine
Ikenberg, Hans	Roche Diagnostics	Berater-/Gutachtertätigkeit, persönlich; Vortragstätigkeit, persönlich; Autorenschaft, persönlich	cobas® HPV Test	Moderate Relevanz	Ausschluss von Abstimmungen von Empfehlungen zur HPV-Typisierung
Jongen, Johannes	Keine				
Kühler-Obbarius, Christina	Keine				
Mestel, Dominik S.	Keine				
Meyer,	Becton Dickinson (BD)	Vortragstätigkeit, persönlich	BD Onclarity™	Moderate Relevanz	Ausschluss von Abstimmungen von

**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>Name</b>	<b>Relevante Interessenkonflikte</b>	<b>Art des Interessenkonflikts</b>	<b>Betrifft * (Handelsnamen)</b>	<b>Relevanz</b>	<b>Konsequenz</b>
Thomas			HPV-Test		Empfehlungen zur HPV-Typisierung
	Cepheid	Vortragstätigkeit, persönlich	Xpert® HPV	Moderate Relevanz	
	Roche Pharma AG	Vortragstätigkeit, persönlich	cobas® HPV Test, Roferon A®	Moderate Relevanz	s.o. + Ausschluss von Abstimmungen von Empfehlungen zur Augmentation einer Immunantwort (IFN)
Nast, Alexander	Pfizer	Vortragstätigkeit zu Psoriasis, persönlich	Vistide®	Moderate Relevanz	Keine Moderation der Konsensuskonferenz bezgl. Empfehlungen zur Therapie
	MEDA	Vortragstätigkeit zu evidenzbasierter Medizin allgemein, persönlich	Aldara®, Zyklara®, Efudix®	Moderate Relevanz	
Paradies, Kerstin	Keine				
Petry, Karl Ulrich	Roche Pharma AG	Advisory board, persönlich	cobas® HPV Test, Roferon A®	Moderate Relevanz	Ausschluss von Abstimmungen von Empfehlungen zur HPV-Typisierung und zur Augmentation einer Immunantwort (IFN)
	Sanofi Pasteur MSD	Advisory board, persönlich	Gardasil®, Gardasil-9®, Intron A®	Moderate Relevanz	Ausschluss von Abstimmungen von Empfehlungen zur Augmentation einer Immunantwort (Vakzine, IFN)
	Roche Pharma AG	Vortragstätigkeit, persönlich	cobas® HPV Test, Roferon A®	Moderate Relevanz	s.o. (keine zusätzlichen Einschränkungen)
	Seegene	Vortragstätigkeit, persönlich	Anyplex™ II HPV28 Detection u.a.	Moderate Relevanz	s.o. (keine zusätzlichen Einschränkungen)
	Sanofi Pasteur MSD	Forschungsgelder, institutionell	Gardasil®, Gardasil-9®	Geringe Relevanz	s.o. (keine zusätzlichen Einschränkungen)
	GlaxoSmithKline GmbH & Co KG	Forschungsgelder, institutionell und persönlich erhaltenes	Wartec®, Cervarix®	Moderate Relevanz	Ausschluss von Abstimmungen von Empfehlungen zur Behandlung

**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>Name</b>	<b>Relevante Interessenkonflikte</b>	<b>Art des Interessenkonflikts</b>	<b>Betrifft * (Handelsnamen)</b>	<b>Relevanz</b>	<b>Konsequenz</b>
		Honorar als PI			
Plettenberg, Andreas	GILEAD Sciences GmbH	Advisory board, institutionell	Vistide®	Geringe Relevanz	Ausschluss von Leitungsfunktionen (Therapie)
	GILEAD Sciences GmbH	Vortragstätigkeit, institutionell	Vistide®	Geringe Relevanz	s.o. (keine zusätzlichen Einschränkungen)
	Roche Pharma AG	Vortragstätigkeit, institutionell	cobas® HPV Test, Roferon A	Geringe Relevanz	Ausschluss von Leitungsfunktionen (Diagnostik, Augmentation einer Immunantwort)
	MSD	Vortragstätigkeit, institutionell	Gardasil®, Gardasil-9®	Geringe Relevanz	Ausschluss von Leitungsfunktionen (Augmentation einer Immunantwort)
	GILEAD Sciences GmbH	Forschungsgelder, institutionell	Vistide®	Geringe Relevanz	s.o. (keine zusätzlichen Einschränkungen)
Püschel, Klaus	keine				
Schneede, Peter	keine				
Schöfer, Helmut	Medigene	Advisory board, persönlich	Veregen®	Moderate Relevanz	Ausschluss von Abstimmungen von Behandlungsempfehlungen
	MEDA	Vortragstätigkeit, persönlich	Aldara®, Zyklara®, Efudix®	Moderate Relevanz	
	Gilead Sciences	Vortragstätigkeit, persönlich	Vistide®	Moderate Relevanz	
Sotlar, Karl	keine				
Werner, Ricardo N.	Meda Pharma	Forschungsgelder, institutionell (nicht entscheidungsverantwortlich)	Aldara®, Zyklara®, Efudix®	Beurteilung durch Vorsitzende der PEG e.V. erfolgt: keine Relevanz	Kein Mitglied des Expertengremiums, nicht stimmberechtigt während Konsensuskonferenz
Weyandt, Gerhard	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Forschungsgelder, institutionell	-	Keine Relevanz	Keine
Wieland,	Becton Dickinson (BD)	Vortragstätigkeit, persönlich	BD Onclarity™	Moderate Relevanz	Ausschluss von Abstimmungen von

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

<b>Name</b>	<b>Relevante Interessenkonflikte</b>	<b>Art des Interessenkonflikts</b>	<b>Betrifft * (Handelsnamen)</b>	<b>Relevanz</b>	<b>Konsequenz</b>
Ulrike			HPV-Test		Empfehlungen zur HPV-Typisierung
Wiese-Posselt, Miriam	keine				

\* Die Spalte „Betrifft“ nennt Produkte (Handelsnamen), die in der Leitlinie diskutiert werden und von den in der Spalte „relevante Interessenkonflikte“ genannten Unternehmen produziert und / oder vermarktet werden.

## 14.2 Vollständige Interessenkonflikterklärungen der Beteiligten

Name: Jürgen Becker Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung am Standort Essen/ Düsseldorf, Deutsches Krebsforschungszentrum, Stiftung des öffentlichen Rechts Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): Medizinische Universität Graz (Österreich) Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreter der Deutschen Krebsgesellschaft - Arbeitsgemeinschaft dermatologische Onkologie											
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten 'Schulen'	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
keine	2012 - 2015 MerckSeron o, Amgen, Rignotec, CureVac, persönlich erhaltene Honorare, jeweils ohne Themenbezug zur Leitlinie	MerckSeron o, Amgen, persönlich erhaltenes Honorar	GSK, kein Honorar erhalten, ohne Themenbezug zur Leitlinie	2014 - 2016 BMS, MerckSeron o, Drittmittel für die Institution, ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine	2012 - 2015 ADO, DDG, DKG, EORTC, IRCI, AEK	2012 - 2015 Hautkrebsforschung	2012 - 2015 Hautkrebs	2012 - 2015 'Bröcker'-Schule	keine	keine

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

Name: Burkhard Bratzke Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Niedergelassener Arzt in eigenem MVZ sowie Kassenärztliche Vereinigung Berlin Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreter des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen											
Berater/ Gutachte rätigkeit	Mitarbeit in einem wissensch aftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungstätigkeit	Autoren-/ oder Coautore nschaft	Forschun gsvorhab en/ Durchfüh rung klinischer Studien	Eigentüme rinteressen (Patent, Urheberrec ht, Aktien-/ Fondbesitz )	Mitgliedsch aft/ Funktion in Interessen verbänden	Schwerpunkt e wissensch aftlicher Tätigkeiten, Publikatione n	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehöri gkeit zu bestimmt en ,Schulen‘	Federführ ende Beteiligung an Fortbildung en/ Ausbildun gsinstitute n	Persönliche Beziehunge n zu einem Vertretungs berechtigte n eines Unternehm ens der Gesundheit swirtschaft
keine	keine	Berufsverband der Allgemeinmediziner, persönlich erhaltenes Honorar für gelegentliche Schulungen zum Thema Hautkrebsscreening; Berufsverband der Deutschen Dermatologen, persönlich erhaltene Aufwandsentschädigung für berufspolitische Vorträge; Kassenärztliche Bundesvereinigung, persönlich erhaltene Entschädigung für die Vorbereitung von Arbeitsgruppensitzunge n; Senat von Berlin, Arbeitsgruppensitzunge n zur Flüchtlingsversorgung, Förderung öffentlicher Gesundheitsdienst,	keine	keine	Multiple Aktienfond s seit 1980 mit Zahlung von persönlich en Dividenden , Leitlinienbe zug je nach Investment	seit ca. 1990 BVDD, Vereinigung Berliner Hautärzte, jeweils istThemen bezug zur Leitlinie gegeben und MEDI- Verbund Berlin, ohne Themenbe zug zur Leitlinie	1984 - 1190 Hauterschei nungen bei HIV Erkrankunge n, Themenbezu g zur Leitlinie ist gegeben	1984 - 1990 Interferon, HIV, AIDS, Morbus Behcet, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	keine	keine	Seit 2000 Vorstand einer Kassenärztl ichen Vereinigung , im Rahmen dieser Tätigkeit befasst mit der Organisatio n und Leitung wissensch aftlicher Fortbildung en, ohne Themenbez ug zur Leitlinie

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

		Bedarfsplanung (unentgeltlich), alle Tätigkeiten ohne Themenbezug zur Leitlinie									
--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--



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

Name: Norbert H. Brockmeyer Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: St. Josef und St. Elisabeth Hospital gGmbH in Bochum Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreter der Deutschen STI-Gesellschaft											
Berater/ Gutachte rätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungst ätigkeit	Autoren-/ oder Coautore nschaft	Forschung svorhaben/ Durchführu ng klinischer Studien	Eigentüme rinteressen (Patent, Urheberrec ht, Aktien-/ Fondbesitz )	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbände n	Schwerpunkt e wissenschaft licher Tätigkeiten, Publikatione n	Schwerpunkt e klinischer Tätigkeiten	Zugehörigk eit zu bestimmte n ,Schulen'	Federführ ende Beteiligung an Fortbildung en/ Ausbildun gsinstitute n	Persönliche Beziehunge n zu einem Vertretungs berechtigte n eines Unternehm ens der Gesundheit swirtschaft
keine	keine	keine	keine	keine	keine	Präsident der Deutschen AIDS-Gesellschaft, Vorsitzender des Kompetenznetzes HIV / AIDS, Präsident der Deutschen STI-Gesellschaft - Gesellschaft zur Förderung der Sexuellen Gesundheit, seit 1999 Mitglied der Landeskommission AIDS Nordrhein-Westfalen, Vorstandsmitglied/ Botschafter der TMF (Technologie- und Methodenplattform für die vernetzte medizinische Forschung Deutschlands), seit 2007 Vorsitzender der Expertengruppe	HIV, allgemeine Infektionen, Hepatitis C, Dermatologie, STI, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	HIV, allgemeine Infektionen, Hepatitis C, Dermatologie, STI, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	keine	keine	keine

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

						<p>Off-Label Use          Infektiologie mit          Schwerpunkt HIV /          AIDS des BfArM,          seit 2009 Mitglied          des Vorstandes des          Comprehensive          Cancer Center          (RUCCC) der Ruhr-          Universität Bochum,          seit 2010 Mitglied          des Nationalen          AIDS-Beirates der          Bundesregierung,          seit 2010 Mitglied          Masterplan II der          Krebsgesellschaft          NRW, seit 2010          Mitglied des Rates          für Gesundheit und          Medizinethik des          Bistums Essen, seit          2010          Sachverständiger          des Instituts für          Qualität und          Wirtschaftlichkeit im          Gesundheitswesen          (IQWiG), seit 2011          Repräsentant (für          Deutschland) der          International Union          against Sexually          Transmitted          Infections, seit 2014          Vorsitzender der          Expertengruppe          Off-Label Use          Fachbereich Innere          Medizin,          Expertenkommissio          n des BfArM, seit</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

						2014 Mitglied des Nationalen Hautkrebsplans der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO), seit 2014 Mitglied der AG Immundefizienz der ständigen Impfkommission (STIKO) des RKI					
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

Name: Stefan Esser Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Universitätsklinikum Essen Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreter der Deutschen AIDS-Gesellschaft											
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenvorbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten ‚Schulen‘	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
keine	seit 2000 BMS, AbbVie, Gilead, MSD, Janssen und ViiV, persönlich erhaltenes Honorar	seit 2000 BMS, AbbVie, Gilead, MSD, Janssen und ViiV, persönlich erhaltenes Honorar	Gilead und AbbVie, persönlich erhaltenes Honorar	seit 2000 BMS, AbbVie, Gilead, MSD, Janssen und ViiV, Drittmittel für die Institution	keine	seit 2000 DAIG, DSTIG, DGI, ADI, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	seit 1994 HIV, AIDS, ART, STI, AIN, Condylomata acuminata, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	seit 1994 HIV-Medizin, Venerologie, Infektiologie, Proktologie, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	keine	keine	keine

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

Name: Gerd Gross Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Professor emeritus Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Dermatologie und Venerologie Funktion in der Leitliniengruppe: Anmelder des Leitlinienvorhabens, Vertreter der Paul-Ehrlich-Gesellschaft											
Berater/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungstätigkeit	Autoren-/ oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenvorbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten ‚Schulen‘	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
keine	2013 - 2016 SP-MSD; HPV, GSK, SP-MSD, Zostavax, persönlich erhaltenes Honorar, jeweils ohne Themenbezug zur Leitlinie	2016 Taurus, persönlich erhaltenes Honorar, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	2014 SP-MSD, persönlich erhaltenes Honorar, ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine	keine	seit 2006 HPV Management Forum (PEG), Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	bis 06/2013 Virologie in der Dermatologie, Herpesviren, HPV, Entwicklung von Tumoren, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	bis 06/2013 Tumoren und Infektionen der Haut und Schleimhäute, Therapie virusinduzierter Krankheiten, Prävention virusinduzierter Krankheiten und Tumoren, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	keine	bis heute HPV-Management Forum, HPV Kurse, und AWMF S3-Leitlinien (AG der PEG), Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	keine

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

Name: Monika Hampf Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Universitätsklinikum Düsseldorf Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreterin der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe											
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenvorbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten 'Schulen'	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
keine	keine	seit 2007 MSD, Sanofi und Gedeon Richter, persönlich erhaltenes Honorar, Erstattung von Reisekosten und Teilnahmegebühren, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	keine	keine	keine	seit mehr als 10 Jahren Mitglied bei DGGG, AGO, AG II, AGO Kommission - Vulva Vorsitzende , Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	Vulvakarzinom, HPV induzierte Läsionen, HPV Impfung, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	Vulvakarzinom, Dysplasien Cervix, Vulva, Vagina, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	keine	keine	keine

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

Name: Sara Hommel Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Katholisches Klinikum Bochum, St. Josef Hospital, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): St. Marien Hospital Düren, Kinderklinik Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreterin der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin											
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenvorbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten ‚Schulen‘	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
keine	keine	keine	keine	seit 2016 Pfizer, Durchführung einer Pantoprazol-Studie, ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine	Seit 2014 Vorstand bei foring, Mitglied bei DGKJ, GPGE, GPA, DGKiM, BVJM und MB, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben in Bezug auf Kinderschutz	Kindergastroenterologie; Publikationen in den Journalen ‚Pädiatrische Praxis‘, ‚Internistische Praxis‘ und ‚Gynäkologische Praxis‘; Erfahrungen bei Auslandseinsatz in Sierra Leone, jeweils ohne Themenbezug zur Leitlinie	Kindergastroenterologie und Kinderschutz	keine	Fortbildungen Kinderschutz	keine

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

Name: Hans Ikenberg Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: CytoMol - MVZ für Zytologie und Molekularbiologie Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Stellvertreter des Mandatsträgers Gerd Gross											
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenvorbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten ‚Schulen‘	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
2013 - 2016 Roche Diagnostics  persönlich erhaltenes Honorar zum Thema HPV-Diagnostik Zervix	keine	2013 - 2016 Roche Diagnostics  persönlich erhaltenes Honorar und Reisekostenerstattung im Rahmen von Vorträgen zum Thema HPV-Diagnostik Zervix	2013 - 2016 Roche Diagnostics  persönlich erhaltenes Honorar im Rahmen von Autorenschaften zum Thema HPV-Diagnostik Zervix	keine	keine	2013 - 2016 S3-Leitlinie „Prävention des Zervixkarzinoms“ im Auftrag der Deutschen STI-Gesellschaft – Gesellschaft zur Förderung der Sexuellen Gesundheit, ohne Themenbezug zur Leitlinie	2013 - 2016 Prävention des Zervixkarzinoms, ohne Themenbezug zur Leitlinie	2013 - 2016 Prävention des Zervixkarzinoms: Zytologie und HPV-Diagnostik, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	keine	2013 - 2016 Diverse Fortbildungsvorträge, ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine



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

Name: Johannes Jongen Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Selbständiger Chirurg in Gemeinschaftspraxis Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie											
Berater-/ Gutachter Tätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümergebiet (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten 'Schulen'	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstanzen	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
keine	keine	2015 - 2016 Falk Pharma, Kade, Ovesco und Ethicon, jeweils persönlicher Erhalt von Vortragshonoraren, ohne Themenbezug zur Leitlinie	Wissenschaftlicher Beitrag zum Analkarzinom in den Zeitschriften 'Kliniker' und 'Aktuelle Dermatologie', ohne Honorierung, ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine	keine	seit 1990 Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie, Leitlinienbeauftragter der HIV-AIN-Leitlinie, Deutsche Gesellschaft für Chirurgie, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Berufsverband der Coloproktologen Deutschland - Mitglied im Beirat, Fellow of the American College of Surgeons, International Fellow of the American Society of Colon and Rectal Surgeons, Mitglied der European Society of Coloproctology,	seit 1989 Chirurgisch - proktologische Themen, u.a. auch Analkarzinom und AIN, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	seit 1989 Chirurgische Proktologie, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	seit 1988 als Chirurg tätig, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	Mitteldeutscher Workshop Proktologie sowie Grundkurs Proktologie des BCD, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	keine

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

						Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben					
--	--	--	--	--	--	---------------------------------------	--	--	--	--	--

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

Name: Christina Kühler-Obbarius Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Niedergelassene Frauenärztin, Dysplasiezentrum Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreterin für Prof. Petry (Vertreter der Studiengruppe Kolposkopie)											
Berater/ Gutachter/ rätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungstät igkeit	Autoren-/ oder Coautoren schaft	Forschun gsvorhab en/ Durchfüh rung klinischer Studien	Eigentüme rinteressen (Patent, Urheberrec ht, Aktien-/ Fondbesitz )	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbän den	Schwerpun kte wissensch aftlicher Tätigkeiten  , Publikation en	Schwerp unkte klinischer Tätigkeit en	Zugehörigk eit zu bestimmte n ,Schulen‘	Federführen de Beteiligung an Fortbildung en/ Ausbildungsi nstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsbe rechtigten eines Unternehmen s der Gesundheitsw irtschaft
keine	keine	AG-CPC Kolposkopie Kurse seit 1998; Art der Zuwendung: Kongresskos ten, persönlich	Im Rahmen der Veröffentlic hungen der Studiengru ppe Kolposkopi e	keine	keine	DGGG, AG-CPC, AGO, AZÄD, IAC- Mitglied	Diagnostik von HPV- Infektionen in der Zytologie; klinische Diagnostik und Therapie von HPV- Infektionen in der Gynäkologi e seit 1985	Dysplasi ezentrum	keine	keine	keine

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

Name: Dominik Mestel Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Pallas Kliniken, Zentrum Winterthur Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie sowie Praxiszentrum Kleinmachnow (Partnerpraxis der Charité) und Praxis Dr. Rothhaar & Kollegen, Berlin Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreter der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft											
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümergebiet/ Interessen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten 'Schulen'	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
keine	seit 10/2015 unentgeltliche Mitarbeit bei der Erstellung der Leitlinie 'Kutane Lymphome', ohne Themenbezug zur Leitlinie	seit 05/2015 unentgeltliche Vortragstätigkeit in der Charité – Universitätsmedizin Berlin, ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine	seit 05/2015 kutane Lymphome, ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine	seit 12/2006 DDG, ohne Themenbezug zur Leitlinie	seit 05/2015 Primär kutane Lymphome, maligne Melanome, ohne Themenbezug zur Leitlinie	seit 11/2006 Allgemeine, operative und ästhetische Dermatologie, Dermatoonkologie, Proktologie, ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine	keine	keine

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

Name: Thomas Meyer Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE), Institut für Medizinische Mikrobiologie Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Stellvertreter für Klaus Püschel											
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten ‚Schulen‘	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
Keine	keine	seit 10/2013 jeweils persönlicher Erhalt von Vortragshonoraren von ESCF, Becton Dickinson, Roche, Mikrogen, Cepheid, AbbVie, ViiV Health Care, Amedes INKO GbR Ifi-GmbH Laborbetriebs-Gesellschaft Dierkes-Kersting, alle Vorträge ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine	keine	keine	bereits seit vor 2013 Vorstandsmitglied der Deutschen STI-Gesellschaft (DSTIG) und Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), ohne Themenbezug zur Leitlinie	Bereits seit vor 2013 Entwicklung und Evaluierung labor diagnostischer Verfahren	keine	keine	keine	keine

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

Name: Alexander Nast Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Funktion in der Leitliniengruppe: Moderator der Konsensuskonferenz (Abschnitte Diagnostik, Patientenschulung, Nachsorge)											
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten ‚Schulen‘	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
2015, Boehringer Ingelheim, persönlich Honorar, ohne Themenbezug zur Leitlinie	2016, Boehringer Ingelheim, persönliches Honorar, ohne Themenbezug zur Leitlinie	2014, Novartis; 2015 Pfizer; 2015 MEDA; 2015 Janssen; 2015, 2016 Intendis / Bayer; 2016 Pierre Fabre; jeweils persönliches Honorar, jeweils ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine	2014, Pfizer; 2014, Merz; 2016, Novartis; jeweils institutionelles Honorar; jeweils ohne Themenbezug zur Leitlinie;  2015, MEDA; institutionelles Honorar, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	keine	Deutsche Dermatologische Gesellschaft, European Academy of Dermatology and Venereology, European Dermatology Forum	Evidenzbasierte Medizin	Allgemeine Dermatologie	keine	Keine mit Bezug zur Leitlinie	keine

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

Name: Kerstin Paradies Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Gynäkologisch-onkologische Praxisklinik Prof. Dr. P. Schmidt-Rhode, Leitung der Tagesklinik Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreterin der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) - Konferenz der Onkologischen Krankenpflege und Kinderkrankenpflege											
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenvereinigungen	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten 'Schulen'	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
2016 Amgen und Riemser, Erstattung von Reisekosten und persönlicher Erhalt von Honoraren, ohne Themenbezug zur Leitlinie	2016 Bristol-Myers Squibb, persönlicher Erhalt von Honorar, ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine	keine

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

Name: Karl Ulrich Petry Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Klinikum Wolfsburg Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreter der Studiengruppe Kolposkopie e.V.											
Berater/ Gutachtert ätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungst ätigkeit	Autoren-/ oder Coautore nschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentüme rinteressen (Patent, Urheberrec ht, Aktien-/ Fondbesitz )	Mitglieds chaft/ Funktion in Interesse nverbänd en	Schwerpunk te wissenschaft licher Tätigkeiten, Publikatione n	Schwerpun kte klinischer Tätigkeiten	Zugehörig keit zu bestimmte n ,Schulen'	Federführ ende Beteiligung an Fortbildung en/ Ausbildun gsinstitute n	Persönliche Beziehunge n zu einem Vertretungs berechtigte n eines Unternehm ens der Gesundheit swirtschaft
keine	2014 - 2015 Roche Diagnostics, persönlich erhaltenes Honorar; 2015 - 2016 Sanofi Pasteur MSD, persönlich erhaltenes Honorar und Erstattung von Reisekosten, Themenbe zug zur Leitlinie ist gegeben	2013 - 2014 Roche Diagnostics sowie 2015 Seegene, persönlich erhaltenes Honorar sowie Erstattung von Reisekosten, Themenbe zug zur Leitlinie ist gegeben	2014 - 2016 Roche Diagnostics sowie 2015 - 2016 Sanofi Pasteur MSD, Datenzug riff für wissenschaftliche Publikationen, Themenbe zug zur Leitlinie ist gegeben	2013 – 2016 Sanofi Pasteur MSD, Erhalt von Drittmitteln für die Institution für die Durchführung einer Studie zur HPV Epidemiologie; 2013 – 2016 European Commission, Erhalt von Drittmitteln für die Institution für die Durchführung einer Studie zur Impfung von Personen über 30 Jahre; 2013 – 2016 GSK, Erhalt von Drittmitteln für die Institution und persönlich erhaltenes Honorar als PI für die Durchführung einer Studie zu HPV-070, Themenbezug zur Leitlinie ist jeweils gegeben	keine	keine	seit 1989 HPV Screening, HPV Epidemiologie und natürlicher Verlauf, HPV- Impfung, Rolle von HPV in der Genese gynäkologischer Tumore, Kolposkopie, Themenbezu g zur Leitlinie ist gegeben	Gynäkologi sche Onkologie, Kolposkopi e	keine	Seit 2006 Gyn Onko Update	verheiratet mit Michaela Petry, Sales Manager der Firma IPSEN, die aber keinen Bezug zu HPV und assoziierten Krankheitsb ildern hat



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

Name: Andreas Plettenberg Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie											
Berater/ Gutachte rätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaft lichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungstätigk eit	Autoren-/ oder Coautoren schaft	Forschungsvor haben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentüme rinteressen (Patent, Urheberrec ht, Aktien-/ Fondbesitz )	Mitglieds chaft/ Funktion in Interesse nverbänd en	Schwerpun kte wissensch aftlicher Tätigkeiten , Publikation en	Schwerpun kte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigk eit zu bestimmte n ,Schulen'	Federführe nde Beteiligung an Fortbildung en/ Ausbildung sinstituten	Persönliche Beziehunge n zu einem Vertretungs berechtigte n eines Unternehm ens der Gesundheit swirtschaft
keine	06/2013 - 02/2016 AbbVie, BMS, Gilead und ViiV, Honorar bzw. geldwerte Vorteile, der Empfänger ist das MVZ Hamburg, ohne Themenbezu g zur Leitlinie	02/2013 - 04/2016 AbbVie, Bayer, Biotest, BMS, Boehringer Ingelheim, Dr. Falk Pharma, Gilead, Hexal, Infecto Pharm, Intercept, Janssen, Kedrion, Merz, MSD, Norgine, Pfizer, Roche und ViiV, Honorar, geldwerte Vorteile bzw. Sponsoring, der Empfänger ist das MVZ Hamburg und das ifi-Institut für interdisziplinäre Medizin, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	keine	01/2013 - 04/2016 Arrowhead, AbbVie, BMS, CHIP, Uni Köln, DAGNÄ, EISAI, Dr. Falk Pharma, Gilead, Janssen, Leberstiftung, MSD, MHH, Novartis, Pfizer, Uni Frankfurt, Uni Leipzig und ViiV, Honorar bzw. geldwerte Vorteile, der Empfänger ist das ifi-Institut für interdisziplinär e Medizin und die Projekt GmbH, Themenbezug zur Leitlinie ist	keine	keine	STI-Studie, Themenbe zug zur Leitlinie istgegeben	Infektiologi e, Themenbe zug zur Leitlinie ist gegeben	keine	Leitung Deutsches Infektiologie -Update, Themenbez ug zur Leitlinie istgegeben	keine

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

				gegeben							
--	--	--	--	---------	--	--	--	--	--	--	--

Name: Klaus Püschel Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Rechtsmedizin Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Rechtsmedizin											
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten ‚Schulen‘	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
keine	keine	keine	keine	keine	keine	Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin	Rechtsmedizin	Rechtsmedizin	keine	keine	keine

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

Name: Peter Schneede Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Klinikum Memmingen Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Urologie											
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenvorbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten ‚Schulen‘	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
keine	Seit der Gründung Mitglied des HPV-Management Forums der PEG, Erstattung von Reise- und Unterbringungskosten sowie Bezahlung von Vortragshonoraren, das Geld erhielt die Institution; die Leitlinien- und Gremienarbeit erfolgte ohne Honorierung	Weiterbildungsvorträge des HPV-Management-Forums von der PEG bezahlt, das Geld erhielt die Institution	Leitlinienveröffentlichungen verschiedener Fachgesellschaften	keine	keine	seit 10 bis 25 Jahren Mitglied bei DGU, DSTIG, PEG (HPV-Management Forum), DGLM, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	seit 10 bis 25 Jahren HPV-Forschung, Urologie, Lasermedizin, Arbeitskreis Infektiologie der DGU, URO-Onkologie, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	seit 10 bis 25 Jahren URO-Onkologie mit urologischer Tumorchirurgie und medikamentöser Tumorthherapie, Infektionskrankheiten inklusive HPV-Erkrankungen, urologische Lasermedizin, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	seit 15 Jahren Ausbildung und akademische Zugehörigkeit zum Lehrkörper sowie Lehrbeauftragter der LMU München, ohne Themenbezug zur Leitlinie	seit 15 bis 20 Jahren LMU München, Klinikum Memmingen, HPV-Management Forum der PEG, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	keine

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

Name: Helmut Schöfer Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Klinikum der Goethe-Universität Frankfurt/M., Universitätsklinik Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Stellvertreter des Leitlinienbeauftragten der DSTIG, Herr Professor Norbert H. Brockmeyer											
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessverbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten ‚Schulen‘	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
2013 Boston Healthcare Associates, Berlin;  2013 Smart Analyst;  2013 Infectopharm;  2015 Nucletron  – jeweils persönlich erhaltenes Honorar, ohne Themenbezug zur Leitlinie	2013 - 2016 Galderma, Honorar, Reisekosten, Bewirtung, ohne Themenbezug zur Leitlinie;  2014 - 2016 Honorar, Reisekosten, Bewirtung, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	2013 - 2016 Galderma, persönlich erhaltenes Honorar, Reisekosten, Bewirtung, ohne Themenbezug zur Leitlinie;  2013 - 2016 Medigene, persönlich erhaltenes Honorar, Reisekosten, Bewirtung, Themenbezug zur Leitlinie gegeben;  2014 MEDA	keine	Galderma, persönlich erhaltenes Honorar, ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine	DDG, ADF, ADO, DSTIG (erweiterter Vorstand, Sprecher Sektion Leitlinien), DKG, KAAD, DAIG, ADITD	Dermatologische Infektiologie, STI, Rosazea und Karposi-Sarkom	Konservative Dermatologie, Dermatologische Infektiologie	keine	Hochschullehrer, Universitätsklinik Frankfurt/M., ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine

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

		<p>Pharma, persönlich erhaltenes Honorar, Reisekosten, Themenbezug zur Leitlinie gegeben;</p> <p>2014 LEO Pharma, persönlich erhaltenes Honorar, Reisekosten, ohne Themenbezug zur Leitlinie;</p> <p>2013 GSK/Stiefel, persönlich erhaltenes Honorar, Reisekosten, ohne Themenbezug zur Leitlinie;</p> <p>2014 GILEAD, persönlich erhaltenes Honorar, Reisekosten, ohne Themenbezug zur Leitlinie;</p>									
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

		ug zur Leitlinie;									
--	--	----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

Name: Karl Sotlar Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Universitätsklinikum Salzburg, Landeskrankenhaus Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): LMU München Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Pathologie											
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenvereinigungen	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten 'Schulen'	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
11/2014 - 02/2016 Nanostring, persönlich erhaltenes Honorar, ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine	seit 04/2013 Nanostring, persönlich erhaltenes Honorar und Erstattung von Reisekosten, ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine	seit 12/2008 Novartis und Nanostring, Zuwendungen in Form von Laboratory Services für die LMU München, ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine	keine	seit 2000 HPV-Nachweis und Typisierung ; E6/E7 mRNA Nachweis; Hämatopathologie (Mastozytosen), Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	seit 1993 Diagnostische Pathologie und Molekularpathologie in gesamt Breiten, ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine	keine	keine



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

Name: Ricardo N. Werner Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Division of Evidence-Based Medicine, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; MVZ Nollendorfplatz Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin Funktion in der Leitliniengruppe: Leitlinienkoordinator, Moderator der Konsensuskonferenz											
Berater-/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags- oder Schulungstätigkeit	Autoren- oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenvereinigungen	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten ‚Schulen‘	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
keine	keine	keine	seit 07/2012 Systematische Reviews und Leitlinien zu unterschiedlichen dermatovenerologischen Themengebieten	seit 07/2012 Systematische Reviews und Leitlinien zu unterschiedlichen dermatovenerologischen Themengebieten, u.a. Meda Pharma, institutionell (nicht entscheidungsverantwortlich), Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	keine	DDG, DSTIG und DNEbM	2012 - 2016 Systematische Reviews und Leitlinien zu unterschiedlichen dermatovenerologischen Themengebieten, Leitlinienmethodik, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	2013 - 2016 Allgemeine Dermatologie, Venerologie, Proktologie	keine	keine	keine

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

Name: Gerhard Weyandt Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Universitätsklinikum Würzburg, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreter der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft											
Berater/ Gutachtertätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungstätigkeit	Autoren-/ oder Coautorenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedschaft/ Funktion in Interessenvorbänden	Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigkeit zu bestimmten ‚Schulen‘	Federführende Beteiligung an Fortbildungen/ Ausbildungsinstituten	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft
keine	keine	Falk Foundation und Dr. Kade, persönlich erhaltene Vortragshonorare, ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), institutionell erhaltene Zuwendung für Forschungsvorhaben (GaReCo-Studie)	keine	DDG, Arbeitsgemeinschaft Proktologie (Vorsitz der AG seit 03/2016), Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie, Bund Deutscher Koloproktologen	Behandlung HPV assoziierter peri- und intraanaler Veränderungen	Operative Dermatologie, Proktologie	keine	keine	keine

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

Name: Ulrike Wieland Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Uniklinik Köln, Institut für Virologie Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreterin der Gesellschaft für Virologie											
Berater/ Gutachter tätigkeit	Mitarbeit in einem wissensch aftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungstätigkeit	Autoren/ oder Coautorenc haft	Forschung svorhaben/ Durchführu ng klinischer Studien	Eigentüme rinteressen (Patent, Urheberrec ht, Aktien-/ Fondbesitz )	Mitgliedsch aft/ Funktion in Interessen verbänden	Schwerpunk te wissenschaft licher Tätigkeiten, Publikatione n	Schwerpun kte klinischer Tätigkeiten	Zugehöri gkeit zu bestimmt en ,Schulen'	Federführe nde Beteiligung an Fortbildung en/ Ausbildung sinstituten	Persönliche Beziehunge n zu einem Vertretungs berechtigte n eines Unternehm ens der Gesundheit swirtschaft
keine	keine	10. Kölner Antibiotikatag, persönlich erhaltenes Referentenhonorar; Vortrag im Auftrag von Viiv Healthcare, persönlich erhaltenes Referentenhonorar; HPV-Management Forum der PEG, persönlich erhaltene Referentenhonorare und Reisekostenerstattung; Akademie für Infektionsmedizin, persönlich erhaltene Referentenhonorare ; 18. Essener Impftag, persönlich erhaltenes Referentenhonorar und Reisekostenerstattu	07/2015 Institut für Wissen in der Wirtschaft, persönlich erhaltenes Autorenhonorar für einen Artikel zum Analkarzinom für die Zeitschrift 'HIV letter', Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	07/2016 - 06/2019 Bundesministerium für Bildung und Forschung, Sach- und Personalmittel für die Uniklinik Köln, Institut für Virologie, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	keine	seit 1990 Gesellschaft für Virologie, Fördervere in der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten, Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, Berufsverband der Ärzte für Mikrobiologie, Virologie und Infektionse	Seit 1996 Humane Papillom-(HPV) und Poliomaviren (HPyV), > 100 Publikationen zu Epidemiologie, Diagnostik und Therapie von HPV und HPyV, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	seit 07/1988 (NRZ seit 06/2009) Tätigkeit im Labor für virologische Diagnostik; nationales Referenzzentrum (NRZ) für Papillom- und Polyomaviren, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	keine	seit 01/1992 Lehre für Studierende der Humanmedizin (Kompetenzfeld Impfungen, Infektiologie, Virologie) Lehrkoordination des Instituts für Virologie der Uniklinik Köln, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	keine

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

		<p>ng; Becton Dickinson Symposium für Infektionsdiagnostik , persönlich erhaltenes Referentenhonorar und Reisekostenerstattung; Medica Education Conference, persönlich erhaltenes Referentenhonorar und Reisekostenerstattung; 20. Essener Impftag, persönlich erhaltenes Referentenhonorar und Reisekostenerstattung; Verband der Kölner Hautärzte, persönlich erhaltenes Referentenhonorar; Vorträge mehrheitlich mit Themenbezug zur Leitlinie</p>				<p>pidemiologie, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

Name: Miriam Wiese-Posselt Gegenwärtiger Arbeitgeber/ Institution: Robert Koch-Institut (RKI) Frühere Arbeitgeber/ Institutionen (innerhalb der letzten drei Kalenderjahre): - Funktion in der Leitliniengruppe: Vertreterin des Robert Koch-Instituts											
Berater/ Gutachte rätigkeit	Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat (Advisory Board)	Vortrags-/ oder Schulungst ätigkeit	Autoren-/ oder Coautore nschaft	Forschungsvorha ben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümeri nteressen (Patent, Urheberrec ht, Aktien-/ Fondbesitz)	Mitgliedsch aft/ Funktion in Interessenv erbänden	Schwerpun kte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikation en	Schwerpun kte klinischer Tätigkeiten	Zugehörigk eit zu bestimmten ,Schulen‘	Federführe nde Beteiligung an Fortbildung en/ Ausbildung sinstituten	Persönliche Beziehunge n zu einem Vertretungs berechtigte n eines Unternehm ens der Gesundheit swirtschaft
keine	keine	keine	keine	seit 01.07.2013 Bundesrepublik Deutschland, Geld für die Finanzierung von Antikörpernachweisen ausgewählter Infektionskrankheiten aus Rest-Serumproben im Rahmen der Seroprävalenzstudie für HPV und andere zukünftige impfpräsentabler Erreger, das Geld erhielt das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben; seit 01.01.2017 Bundesministerium für Gesundheit, Geld für ein	keine	seit ca. 2000 Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und European Society for Paediatric Infectious Diseases, ohne Themenbezug zur Leitlinie	seit 2006 Impfprävention, Geschäftsstelle der STIKO, HPV-Infektion / Epidemiologie / Prävention, Themenbezug zur Leitlinie ist gegeben	2013 - 2014 Krankenhaushygiene, Antibiotikaresistenz, ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine	seit 2006 Fortbildungsveranstaltungen zu Impfprävention und Antibiotikaresistenz, ohne Themenbezug zur Leitlinie	keine

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

				<p>Forschungsprojekt          , Wirksamkeit der          Impfung gegen          humane          Papillomviren          (HPV) bei jungen          Frauen in          Deutschland –          Evaluation erster          Erfolge der HPV-          Impfpfhlung          10 Jahre nach          Einführung",          Bezug zur Leitlinie          ist gegeben.</p>							
--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--