Deutsch-Österreichische S2k Leitlinie: Anale Dysplasien und Analkarzinom-Screening bei Menschen mit HIV

Kurztitel:

Analkarzinom-Screening bei Menschen mit HIV

German-Austrian Guideline on Anal Dysplasia and Anal Cancer Screening in People living with HIV

Short Title:

Anal Cancer Screening in People living with HIV

AWMF-Register-Nr.: 055/007

Version 2.0

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Stefan Esser

Klinik für Dermatologie und Venerologie

Universitätsklinikum Essen

Hufelandstrasse 55

45122 Essen

Telefon: +49 (0)201 7233878

Faxnummer: +49 (0)201 7233845

E-Mail: stefan.esser@uk-essen.de

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis 2
II. Tabellenverzeichnis 4
III. Abbildungsverzeichnis 4
IV. Abkürzungen 5
V. Vorwort 6
VI. Was ist neu? 6
1. Epidemiologie 7
1.1. Rationale eines Analkarzinom-Screenings bei Menschen mit HIV 9
2. Histopathologische und zytologische Klassifikation analer Dysplasien 13
3. Diagnostik, Teststrategien und Screening-Methoden für anale Dysplasien 17
3.1. Anale Zytologie 18
3.2. HPV 21
3.3. Onkogene E6/E7 mRNA 24
3.4. Host-Zell Methylierungsmarker 24
3.5. Mikrobiom und Mikrobiom-Metaboliten 26
3.6. Digital-rektale Untersuchung 27
3.7. Hochauflösende Anoskopie / High-Resolution Anoskopie (HRA) 29
3.8. Screening-Ablauf 36
4. Therapie analer Dysplasien 42
4.1. Elektrokaustik 43
4.2. Radiofrequenzablation 44
4.3. Infrarotkoagulation 44
4.4. Operative Abtragung 45
4.5. Trichloressigsäure 45
4.6. Argonplasma Koagulation 46
4.7. CO2-Laser 46
4.8. Kryotherapie 46
4.9. Photodynamische Therapie 47
4.10. Imiquimod 47
4.11. 5-Fluorouracil 47
4.12. Cidofovir 48
4.13. Sinecatechine 48

4.14. Strahlentherapie 48
4.15. HPV-Vakzine 49
5. Empfehlungen für Menschen ohne HIV 54
5.1. Epidemiologie (Menschen ohne HIV) 54
5.2. Rationale für ein Screening (Menschen ohne HIV) 55
5.3. Screening-Ablauf (Menschen ohne HIV) 55
5.4. Diagnostik (Menschen ohne HIV) 56
5.5. Therapie analer Dysplasien (Menschen ohne HIV) 56
VII. Limitationen der Leitlinie 60
VIII. Forschungsbedarf 61
IX. Informationen zu dieser Leitlinie 62
Projektdaten 62
Expertenkommission und Methodengruppe 64
Hinweise zur Anwendung von Leitlinien 67
Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie 68
Beteiligung von Interessengruppen 69
Finanzierung 69
Umgang mit Interessenkonflikten 69
X. Methodik 71
Literaturrecherche 71
Auswahl und Bewertung der Evidenz 71
Generierung von Empfehlungen / Konsensus Konferenz 71
Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik 71
Begutachtung der Leitlinie 72
Pilotierung, Evaluierung und Implementierung 72
Aktualisierung der Leitlinie 73
XI. Referenzen 74

II. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Übersicht der gebräuchlichen Terminologie bei analen Dysplasien. 14
Tabelle 2. Therapie hochgradiger analer Dysplasien. 52
Tabelle 3. Projektdaten Übersicht. 62
Tabelle 4. Mitglieder der Expert:innenkommission und Methodengruppe..... 64
Tabelle 5. Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation. 71

Empfehlung 1. Screening..... 12
Empfehlung 2. Nomenklatur 16
Empfehlung 3. Zytologie 20
Empfehlung 4. HPV-Testung 23
Empfehlung 5. Methylierungsmarker..... 26
Empfehlung 6. Mikrobiom 27
Empfehlung 7. Digitale rektale Untersuchung 29
Empfehlung 8. Hochauflösende Anoskopie 35
Empfehlung 9. Screening-Population 40
Empfehlung 10. Screening-Maßnahmen..... 41
Empfehlung 11. Therapieoptionen 50
Empfehlung 12. Menschen ohne HIV 58

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Kontinuum analer Dysplasien..... 15
Abbildung 2. Vorbereitung mittels 5%-igem Essigtupfer..... 30
Abbildung 3. Übersicht des Analkanals 31
Abbildung 4. Aufnahme einer AIN III nach 5%-igem Essig (links) sowie nach Lugol´scher Lösung (rechts). 32
Abbildung 5. Stellenwert multipler Biopsien direkt aneinander angrenzender Läsionen..... 32
Abbildung 6. Löffelzange (A) oder Baby-Tischler (B) zur Biopsie Entnahme. .. 33
Abbildung 7. Empfohlener Algorithmus für das Analkarzinoms-Screening 36
Abbildung 8. Zusammenfassung der wichtigsten Einflussfaktoren für das Auftreten von analen Dysplasien. 37

IV. Abkürzungen

AIN	anale intraepitheliale Neoplasie
ASC-US	*atypical squamous cell of unknown significance*
ASC-H	*atypical squamous cells, cannot exclude HSIL*
CA	*carcinoma*
CIN	cervikale intraepitheliale Neoplasie
DRU	Digital-rektale Untersuchung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humanes Papillomavirus
HR	*high-risk*
HRA	*high-resolution anoscopy*
HSIL	*high*-grade *squamous intraepithelial lesion*
HGAIN	*high-grade* anal intraepithelial lesion
LR	*low-risk*
LSIL	*low-grade squamous intraepithelial lesion*
LGAIN	*low-grade* anal intraepithelial lesion
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NILM	*negative for intraepithelial lesion or malignancy*
PCR	*polymerase chain reaction*
PIN	penile intraepitheliale Neoplasie
PJ	Personenjahre
HSIL	*high-grade squamous intraepithelial lesion*
SCJ	*squamocolumnar junction*
SISCCA	*superficially invasive squamous cell carcinoma*
TGW	*transgender women*
VIN	vulväre intraepitheliale Neoplasie

V. Vorwort

Bei der vorliegenden Leitlinie handelt es sich um eine Aktualisierung, weshalb einige Textabschnitte aus der Vorversion von 2015 [1] übernommen wurden.

VI. Was ist neu?

In der überarbeiteten Leitlinie wurde der Titel gemäß den geltenden Richtlinien für inkludierende Sprache geändert. Die epidemiologischen Daten wurden aktualisiert, allem voran gemäß den neuesten Analysen zu der Inzidenz des Analkarzinoms in unterschiedlichen Populationen. Seit der Veröffentlichung der Vorversion konnte zudem gezeigt werden, dass die Behandlung hochgradiger analer Dysplasien die Inzidenz von Analkarzinomen reduziert; die Publikation findet entsprechend Erwähnung und bildet eine wichtige Grundlage dieser Leitlinie. Außerdem wurden die Screening-Empfehlungen gänzlich überarbeitet, so wird beispielsweise erst ab einem gewissen Alter ein Analkarzinom-Screening für alle Menschen mit HIV empfohlen. Der Ablauf des Screenings wurde zudem deutlich vereinfacht und sieht insgesamt großzügigere Kontrollintervalle vor. Das Kapitel zur Therapie des Analkarzinoms wurde entfernt; die entsprechenden Inhalte werden zukünftig in der separaten S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Analkarzinoms abgebildet [2] (https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/081-004OL). Zuletzt wurde in einem Kapitel Position zum Analkarzinom-Screening bei Menschen ohne HIV bezogen.

1. Epidemiologie

Nicht-AIDS-definierende Krebserkrankungen wie das Analkarzinom treten bei Menschen mit HIV vergleichsweise häufiger auf [3, 4]. Das Analkarzinom wird in etwa 90–100% der Fälle durch persistierende Infektionen mit dem Humanen Papillomavirus (HPV) verursacht [5, 6]. Bei HPV sind dabei High-risk-Typen (HR), die eine maligne Transformation von Epithelzellen hervorrufen können (vor allem HPV-16 und -18), von Low-risk-Typen (LR) zu unterscheiden, die zumeist Feigwarzen verursachen. Histopathologisch handelt es sich beim Analkarzinom fast immer um Plattenepithelkarzinome [7]. Eine frühe und suffiziente antiretrovirale Therapie ist ein Grundpfeiler zur Reduktion des Risikos für Analkarzinome [8]: So sind ein weniger ausgeprägter Nadir der $CD4^+$ T-Lymphozyten-Zellzahl und eine HI-Viruslast unter der Nachweisgrenze mit einer statistisch signifikanten Reduktion der Inzidenz von Analkarzinomen assoziiert. Die Entwicklung eines Analkarzinoms auf Basis einer asymptomatischen persistierenden HPV-Infektion entwickelt sich meist über einen längeren Zeitraum von gering- und höhergradigen Dysplasien [9]. HPV-Infektionen (unabhängig vom HPV-Typ) im anogenitalen Bereich sind mit einer Punktprävalenz von bis zu 70% (Anal/perianal 24.8%, Genital 63.1%) in der sexuell aktiven heterosexuellen männlichen Population weit verbreitet [10]. Bei Frauen gibt es eine starke Korrelation zwischen zervikaler und analer HPV-Prävalenz, wie in einer gepoolten Analyse mit Daten von 13.427 Frauen aus 36 Studien gezeigt wurde: Bei HIV-negativen Frauen, die an der Zervix HR-HPV-negativ sind, findet man anale HR-HPV in 9%, bei solchen mit zervikalen HR-HPV-Infektionen hingegen in 43%. Die entsprechenden analen HR-HPV-Prävalenzraten für Frauen mit HIV liegen bei 33% (Zervix HR-HPV-negativ) bzw. 62% (Zervix HR-HPV-positiv) [11]. Bei Männern hängt die anale HR-HPV-Prävalenz sowohl von der sexuellen Orientierung als auch vom HIV-Status ab. In einer gepoolten Analyse mit Daten von 29.000 Männern aus 64

Studien stieg die anale HR-HPV-Prävalenz von 6,9% bei HIV-negativen Männern die Sex mit Frauen (MSW) hatten, auf 26,9% bei MSW mit HIV-Infektion, gefolgt von 41,2% bei HIV-negativen MSM und schließlich 74,3% bei MSM mit HIV [12]. Bei Menschen mit HIV sind persistierende anogenitale HPV-Infektionen - oft mit multiplen HPV-Typen - besonders häufig. HPV-16 ist mit einem Anteil von 40-50% an allen HPV-positiven Abstrichen dabei der am häufigsten gefundene HR-HPV-Typ [13-17]. Zugleich hat HPV-16 bei Männern mit HIV die niedrigste Clearance-Rate aller HR-HPV-Typen [18, 19]. Als Risikofaktoren für den Nachweis analer HPV-assoziierter Veränderungen konnten höheres Lebensalter, eine vordiagnostizierte HR-HPV-Infektion, ein niedriger Nadir der $CD4^+$ T-Lymphozyten-Zellzahl, rezeptiver Analverkehr, die Zahl der Sexualpartner/innen sowie Rauchen identifiziert werden [9, 13, 20-22].

Eine HIV-Infektion stellt gemäß der aktuellen Datenlage den relevantesten Risikofaktor für eine persistierende anale *high-risk* HPV Infektion dar und begründet die überproportionale Häufigkeit hochgradiger analer Dysplasien sowie von Analkarzinomen bei Menschen mit HIV.

Einer Übersichtsarbeit von 2021 zufolge, findet sich in der Gruppe der MSM mit HIV mit 85 Analkarzinomen pro 100.000 Personenjahren (PJ) die höchste Inzidenz. Doch auch bei anderen Männern mit HIV und bei Frauen mit HIV ab dem 30.Lebensjahr liegt die Inzidenz mit 17-37/100.000 PJ höher als in der Allgemeinbevölkerung (1-2/100.000 PJ). Auch MSM ohne HIV (19/100.000 PJ), Frauen mit höhergradigen cervikalen, vaginalen oder vulvären Dysplasien (6-48/100.000 PJ) sowie Menschen unter immunsuppressiver Therapie (3-13/100.000 PJ) sind statistisch häufiger von

Analkarzinomen betroffen [3]. Bis 2035 ist mit einem deutlichen Anstieg des Analkarzinoms bei Personen älter als 65 zu rechnen [23].

Die starke Assoziation zwischen Analkarzinomen und dem seit langem als AIDS-definierend geltenden Zervixkarzinomen [24] legt die Vermutung nahe, dass es gemeinsame Risikofaktoren gibt. Aufgrund der anatomischen Nähe ist eine Autoinokulation von HPV wahrscheinlich und rezeptiver Analverkehr somit keine notwendige Voraussetzung für eine anale HPV-Infektion [10, 25].

1.1. Rationale eines Analkarzinom-Screenings bei Menschen mit HIV

Ein Analkarzinom-Screening bei Menschen mit HIV ist als Vorsorge nach stattgehabter Infektion mit HPV zu verstehen; eine Infektion, die einigen Studien zufolge bis zu 90% der untersuchten Menschen mit HIV betrifft [13-17]. Neben der HR-HPV-Infektion stellen der HIV-Status und das Alter die beiden wichtigsten Risikofaktoren für das Analkarzinom in der Allgemeinbevölkerung dar [3, 26]. So lag etwa für MSM mit HIV in der Altersgruppe ab 60 Jahren die Inzidenzrate des Analkarzinoms bei 107,5, im Vergleich zu 16,8 in der Altersgruppe der unter 30-jährigen [3]. Im aktuellen Konsensus-Papier der *International Anal Neoplasia Society* von 2024 ist das Alter die wichtigste Determinante für die Indikationsstellung zum Screening [27]. Weitere Details dieser Leitlinie, zum Screening-Algorithmus und der Zielpopulation finden sich im **Kapitel 3.8**.

Es wurde gezeigt, dass hochgradige anale Dysplasien Vorläufer des Analkarzinoms darstellen [13, 28, 29]. Der 2022 publizierten ANCHOR-Studie zufolge kann die Therapie analer Dysplasien das Auftreten von Analkarzinomen im Vergleich zur Beobachtungsgruppe statistisch signifikant reduzieren [28]. Fast 4.500 Menschen mit HIV über 35 Jahre und bioptisch gesicherten hochgradigen analen Dysplasien waren randomisiert worden. Sie erhielten entweder eine Behandlung dieser Läsionen (in 84%

Ablation mit dem Elektrokauter) oder es erfolgte nur „aktives Monitoring“ (hochauflösende Anoskopie alle 6 Monate). Nach einer Beobachtungszeit von 26 Monaten zeigten sich 173 statt 402 Fällen auf 100.000 Personen-Jahre, entsprechend einer Reduktion um 57% (95%-Konfidenzintervall 6-80%, p=0.03) zugunsten der Interventionsgruppe. Kohortenstudien legen überdies nahe, dass jene Analkarzinome, die im Rahmen eines Screenings diagnostiziert werden, sich häufiger in frühen Stadien befinden [30]. Ein niedrigeres Tumorstadium bedingt auch beim Analkarzinom ein besseres Langzeitüberleben [31].

Durch die Behandlung hochgradiger analer Dysplasien kann die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Analkarzinoms reduziert werden.

Den möglichen Erfolgen eines Screenings sind Aufwand, Kosten und Risiken der diagnostischen und therapeutischen Prozeduren aufzurechnen. HPV-Infektionen und auch höhergradige anale Dysplasien (Vorstufen) münden nicht zwangsläufig in eine Tumorerkrankung: einer Metaanalyse zufolge entwickelt sich pro Jahr ein invasives Analkarzinom aus 377 hochgradigen Dysplasien [32]. In der bereits oben erwähnten ANCHOR-Studie war die absolute Inzidenz des Analkarzinoms niedrig. Nach einer Beobachtungszeit von 26 Monaten waren im Behandlungsarm 9 Fälle aufgetreten, verglichen mit 21 Fällen im Beobachtungsarm. Demgegenüber steht das Screening mittels hochauflösender Anoskopie von knapp über 10.000 Personen aus denen die Studienpopulation rekrutiert wurde. Auch die Autoren der Studie hatten anerkannt, dass ein Analkarzinom-Screening nicht ausschließlich auf hochauflösender Anoskopie aufbauen kann und daher dezidiert darauf hingewiesen, dass es durch Abstrich-Diagnostik unterstützt werden muss [28]. Im Behandlungsarm wurden überdies 7 schwere unerwünschte Ereignisse beobachtet, im Beobachtungsarm nur 1 [28]. Zu

beachten ist auch, dass spontane Rückbildungen höhergradiger analer Dysplasien auch bei Menschen mit HIV nichts Ungewöhnliches sind [33].

Die Anzahl der Screening-Untersuchungen, die notwendig sind, um ein Analkarzinom zu verhindern, hängt von mehreren Faktoren ab, die einerseits mit den Screening-Instrumenten assoziiert sind (z.B. den diagnostischen Gütekriterien) und andererseits mit den Eigenschaften des zu verhindernden Krankheitsbilds und seiner Vorstufen (z.B. dem natürlichen Verlauf der Vorstufen und der Inzidenzrate des Krankheitsbilds in der Zielpopulation). So wurde für hochgradige anale Dysplasien das Fortschreiten zu einem Analkarzinom in 3 Studien mit 0,38, 0,4 beziehungsweise 1,4 pro 100 Personenjahre beschrieben [28, 34, 35]. Dem gegenüber steht die spontane Rückbildung hochgradiger analer Dysplasien, die mit 23,5 beziehungsweise mit 30 pro 100 Personenjahren beschrieben wurde [33, 36]. In Zusammenschau mit den diagnostischen Methoden ergibt sich daher, gemäß einer Modellierung bei MSM mit HIV über 35 Jahren, also in der Population mit der höchsten Inzidenzrate, dass jeweils 922 anale Zytologien bei jährlichem Screening notwendig (492 bei dreijährlichem Screening) sind um ein Analkarzinom zu verhindern. Die notwendige Zahl an Screening- bzw. Behandlungsprozeduren mittels hochauflösender Anoskopie, um ein Analkarzinom zu verhindern (*number needed to screen* bzw. *number needed to treat*) lag bei 331 bei jährlichem Screening (209 bei 3-jährlichem Screening) sowie die Zahl der erforderlichen Therapien hochgradiger analen Dysplasien bei 153 (134) [37]. Diese Zahlen ähneln somit zumindest in dieser Hochinzidenz-Population jenen der Darmkrebsfrüherkennung in der Allgemeinbevölkerung [38, 39] und liegen unterhalb der Zahlen für das Zervixkarzinom [40]. Insbesondere ein niedriger $CD4^+$ T-Lymphozyten-Nadir von weniger als 200/µl, aber auch eine niedrige $CD4^+/CD8^+$-Ratio oder die Zeitdauer eines schweren Immundefekts scheinen das Risiko eines Analkarzinoms signifikant zu erhöhen. Diese Parameter können daher in Szenarien

sehr limitierter diagnostischer Kapazität zur Priorisierung innerhalb der Zielpopulation herangezogen werden [41, 42].

Der HPV-Impfstatus spielt dagegen beim Screening für anale Dysplasien eine untergeordnete Rolle. In einer prospektiven randomisierten placebo-kontrollierten Studie mit einem quadrivalenten HPV Impfstoff bei Männern zwischen 16-26 Jahren waren anale Dysplasien bei 226.5/10.000 PJ (95% Konfidenzintervall 61.7-580.0) in der Interventionsgruppe zwar deutlich seltener als in der Placebogruppe mit 906.2/10.000 PJ (95% Konfidenzintervall 553.5-1399.5) [43]. Jedoch liegen bis dato keine Daten vor, ob eine HPV-Primärprävention bei Menschen mit HIV auch auf Populationsebene zu einer Reduktion der Inzidenz des Analkarzinoms führt. Auch angesichts niedriger Impfquoten und des deutlich höheren Durchschnittsalters der Menschen mit HIV in Deutschland und Österreich kann der HPV-Impfstatus deshalb im Moment nur sehr limitiert als Kriterium für die hier diskutierten Screening-Empfehlungen berücksichtigt werden [44]. Allerdings erscheint eine individuelle Abweichung von den Empfehlungen bei adäquater Impfanamnese (Impfung spätestens bis zum 26. Lebensjahr komplettiert beziehungsweise gemäß der geltenden nationalen Impfempfehlungen) plausibel. Weitere Details sind den entsprechenden S3-Leitlinien zu entnehmen [45].

Empfehlung 1. Screening	Stärke	Zustimmung
Bei Menschen mit HIV **soll** ein regelmäßiges Screening für hochgradige anale Dysplasien und Analkarzinome erfolgen.	↑↑	**Starker Konsens** 27/28
Hochgradige anale Dysplasien und Analkarzinome **sollen** therapiert werden.	↑↑	**Starker Konsens** 28/28

2. Histopathologische und zytologische Klassifikation analer Dysplasien

Anal- und Zervixkarzinom zeichnen sich durch verschiedene biologische Gemeinsamkeiten aus. Neben ähnlicher Histologie entstehen beide Tumorentitäten häufig im Bereich der so genannten „Transformationszone“ („*squamocolumnar junction*“, SCJ), dem Übergang von Zylinderepithel zu Plattenepithel. Beide Tumorerkrankungen werden in 90 - 95% durch Infektionen mit HPV verursacht, bei Menschen mit HIV in fast 100% [6, 46]. Sowohl Anal- als auch Zervixkarzinom entstehen aus Vorläuferläsionen, die als „Dysplasie“ oder „intraepitheliale Neoplasie“ bezeichnet werden. Aufgrund derer gemeinsamer histopathologischer Charakteristika ist die Nomenklatur zur analen Dysplasie an die der zervikalen Läsionen angelehnt [47].

Die zytologische Beurteilung erfolgt entsprechend der überarbeiteten Klassifikation nach Bethesda von 2015 [48]. Dabei werden neben Normalbefunden (NILM: *negative for intraepithelial lesion or malignancy*) im Wesentlichen niedriggradige Dysplasie (LSIL: *low-grade squamous intraepithelial lesion*) und hochgradige Dysplasie (HSIL: *high-grade squamous intraepithelial lesion*) sowie ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance*), ASC-H (*atypical squamous cells, cannot exclude HSIL*) und das Karzinom unterschieden. Die histopathologische Einteilung der AIN erfolgt je nach Ausdehnung dysplastischer Zellen in drei Grade (AIN1: unteres Epitheldrittel betroffen; AIN2: untere zwei Drittel des Epithels betroffen; AIN3: gesamtes Epithel betroffen) [49].

Tabelle 1. Übersicht der gebräuchlichen Terminologie bei analen Dysplasien.

Grad der Dysplasie	**Zytologische Graduierung analer Dysplasien gemäß Bethesda [48]**	**Histopathologische Graduierung analer Dysplasien gemäß LAST [50]**	**Alternative Terminologie**	**E6/E7-mRNA positiv [17, 51]**	**Host-cell Methylierungs-marker Positivität (ZNF582, ASCL1, SST) [52]**
Unbestimmt	ASC-US	-	-	48-80%	-
	ASC-H		-	-	-
Negativ	NILM	Normal	-	23-39%	Negativ
Wenig bis gar keine Dysplasie	LSIL	Kondylome	LGAIN	68-86%	-
Leichte Dysplasie	LSIL	AIN 1			⇔
Moderate Dysplasie	LSIL	AIN 2, p16 negativ	HGAIN/AIN2+		↑
Hochgradige Dysplasie / CIS	HSIL	AIN 2, p16 positiv		95-100%	↑↑
	HSIL	AIN 3			
Superfizielles (minimal-invasives) Karzinom	CA	SISCCA		100%	↑↑↑
Invasives Karzinom	CA	CA			

Das *lower anogenital squamous terminology standardization* (LAST)-Projekt empfiehlt HPV-assoziierte Veränderung bei der histologischen Bewertung zu berücksichtigen und schlägt vor, in Analogie zur zytologischen Klassifikation eine zweistufige Bewertung mittels „LSIL“ und „HSIL“ vorzunehmen [50]. Hierfür werden AIN2-Läsionen zusätzlich mittels einer p16 Immunhistochemie beurteilt: bei Negativität als LSIL, bei Positivität als HSIL (als „p16-positiv“ sind nur solche Läsionen einzustufen, die eine „*en-bloc*“-Färbung aufweisen [50]). Als Nachteil dieser dichotomen Bewertung wird diskutiert, dass AIN2 p16 positive HSIL eine andere Progression aufweisen als AIN3

HSIL [53]. Eine alternativ verwendete Klassifikation differenziert nur zwischen „*low-grade*“ AIN (LGAIN) und „*high-grade*“ AIN (HGAIN), wobei HGAIN Läsionen ab AIN2 zusammenfasst; LGAIN entsprechend AIN1 oder Läsionen niedrigeren Dysplasiegrades [52]. Eine Gegenüberstellung der Einteilungen findet sich in ***Tabelle 1***. 2012 wurde im LAST Projekt der Begriff *„superficially invasive squamous cell carcinoma* (SISCCA)” festgehalten, wobei es sich um ein minimalinvasives Karzinom handelt, welches im Analkanal definiert wird durch (i) eine Eindringtiefe ≤3 mm bemessen ab der Basalmembran (ii) eine maximale horizontale Ausdehnung ≤7mm bei zugleich (iii) vollständiger Resektion [50]. Wird eine Läsion, die diese Kriterien trifft,

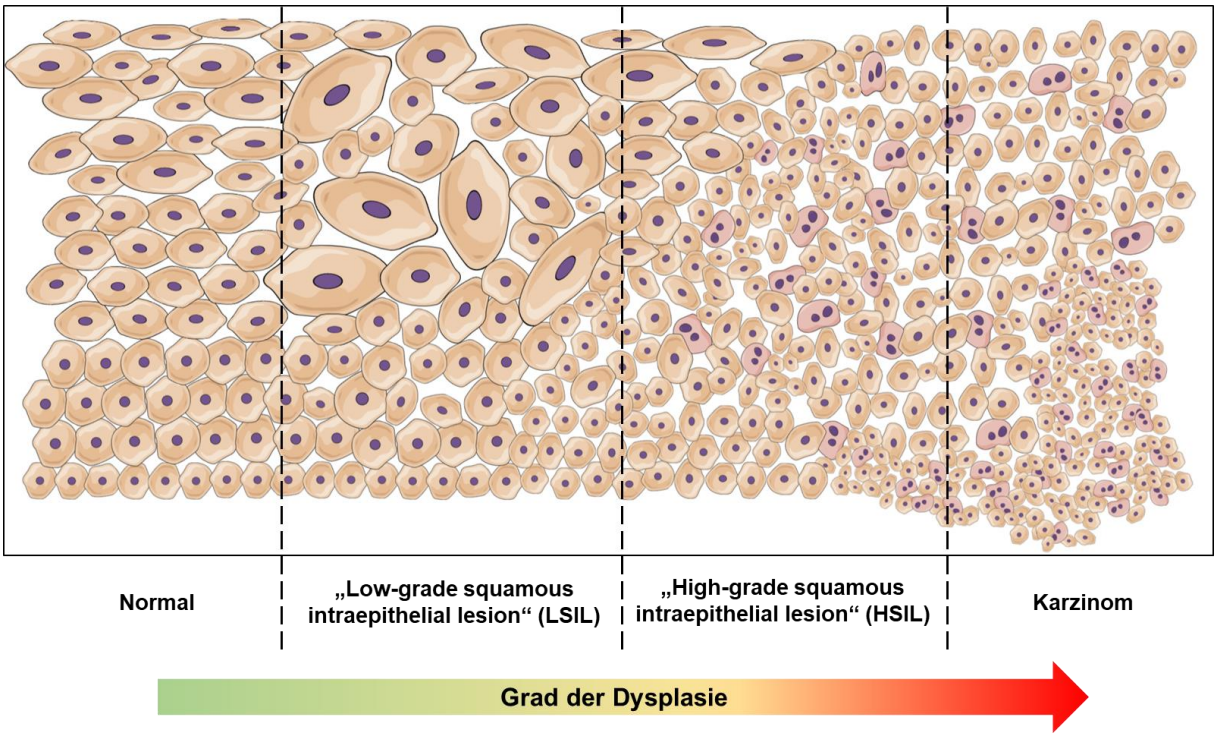

Abbildung 1. Kontinuum analer Dysplasien

mit einem Sicherheitsabstand von 0.5cm reseziert, ist prinzipiell keine weitere Therapie erforderlich [2]. Weitere Details zur Diagnostik und Therapie (frühinvasiver) Analkarzinome sind der entsprechenden S3 Leitlinie zu entnehmen [2].

Zuletzt muss noch angemerkt werden, dass *Condylomata acuminata* (oder Feigwarzen) von AIN1-Läsionen zytologisch und histopathologisch abzugrenzen sind.

Zwar konnte gezeigt werden, dass *Condylomata acuminata* bei Menschen mit HIV häufiger höhergradige Dysplasien aufweisen [54]. Die Möglichkeit einer malignen Transformation direkt aus Feigwarzen gilt jedoch als umstritten. *Condylomata acuminata* entwickeln sich aufgrund persistierender HPV-Infektionen und insuffizienter immunologischer Kontrolle. Beides sind auch die Voraussetzungen für das Auftreten von AIN, aus denen sich ein Analkarzinom entwickeln kann. Allerdings werden *Condylomata acuminata* durch LR-HPV- und Analkarzinome durch HR-HPV-Typen verursacht. Somit weisen *Condylomata acuminata* auf die ausbleibende Clearance und inadäquate immunologische Kontrolle einer HPV-Infektion hin.

Empfehlung 2. Nomenklatur	Stärke	Zustimmung
Die zytologische Beurteilung analer Abstriche **soll** entsprechend der überarbeiteten Bethesda-Klassifikation von 2015 erfolgen und „Normal" / „NILM (*negative for intraepithelial lesion or malignancy)*", „ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance*)", „ASC-H (*atypical squamous cells, cannot exclude HSIL*)", „LSIL (*low-grade squamous intraepithelial lesion*", „HSIL (*high-grade squamous intraepithelial lesion*)" und „CA (*squamous cell carcinoma*)" unterscheiden.	↑↑	**Starker Konsens** 25/25
Die histopathologische Unterteilung **soll** „Regelrechte Schleimhaut", „*Condylomata acuminata*", „anale intraepitheliale Neoplasien (AIN) 1", „AIN 2", „AIN 3" und „Karzinom" unterscheiden.	↑↑	**Starker Konsens** 26/26

Eine immunhistochemische Beurteilung mittels p16 **sollte** bei allen AIN 2 Läsionen erfolgen und die Läsionen bei „en bloc“ Positivität als hochgradige Dysplasie eingestuft werden, während p16 partielle oder negative Läsionen als niedriggradig zu bewerten sind.	↑	**Starker Konsens** 24/24
Eine dichotome histopathologische Befundausgabe als „LSIL“ und „HSIL“ in Ergänzung zu „AIN 1“, „AIN 2“ und „AIN 3“ gemäß den Kriterien des LAST Projekts **kann erwogen werden**.	⇔	**Starker Konsens** 26/26
Bei histopathologischer Aufarbeitung eines resezierten Analkarzinoms **sollte** in Ergänzung zum herkömmlichen pathologischen Staging beurteilt werden, ob gemäß des LAST Projekts die Kriterien für ein „*superficially invasive squamous cell carcinoma* (SISCCA)“ getroffen wurden.	↑	**Starker Konsens** 24/25

3. Diagnostik, Teststrategien und Screening-Methoden für anale Dysplasien

Wie bereits zuvor diskutiert, weisen Anal- und Zervixkarzinom biologische Ähnlichkeiten auf. Weil für das Zervixkarzinom schon seit Jahrzehnten eine Methodik zum Screening nach Krebsvorstufen etabliert ist, bedienen sich auch die meisten Untersuchungsmethoden der analen Transformationszone Techniken, die ursprünglich in der gynäkologischen Vorsorge etabliert wurden. Im Allgemeinen ist die diagnostische Genauigkeit der unterschiedlichen Testverfahren an der Analschleimhaut schlechter verglichen mit dem zervikalen Epithel. Der Goldstandard

zur Diagnose analer Dysplasien ist weiterhin die „*high-resolution anoscopy*“ (HRA). Bei klinischem Verdacht sollte eine gezielte Erregerdiagnostik (z.B. Diagnostik für bakterielle sexuell übertragbare Erkrankungen) ergänzend erfolgen.

3.1. Anale Zytologie

3.1.1. Diagnostische Wertigkeit

Die anale Zytologie als Instrument der Früherkennung zeichnet sich insbesondere dadurch aus, dass sie einfach durchführbar und günstig ist und daher auch entsprechend rasch kosteneffizient wird [55]. Deswegen bleibt der zytologische Abstrich die wichtigste Entscheidungshilfe, um zu stratifizieren, welche Patient:innen einer hochauflösenden Anoskopie zugeführt werden sollen. Allerdings ist die diagnostische Genauigkeit limitiert. Je nachdem, bei welchem „Schweregrad“ des zytologischen Befunds die Grenze zur Zuweisung zur hochauflösenden Anoskopie gezogen wird, ergibt sich entweder eine gute Sensitivität bei schlechter Spezifität oder vice versa. In einer Metaanalyse von 2019, die 22 Studien einschloss, wurde die diagnostische Wertigkeit von Analabstrichen gegen die hochauflösende Anoskopie verglichen [56]. Es zeigte sich, dass die Zytologie – unterteilt in „SIL“ (=ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL) oder „HSIL“ (=ASC-H, HSIL) bei Menschen mit HIV eine Sensitivität von 82% und eine Spezifität von 45% für SIL, sowie von 44% und 79% für HSIL aufwies. Bei MSM mit HIV lagen Sensitivität und Spezifität bei 83% und 45% für SIL sowie bei 30% und 94% für HSIL [56]. In einer weiteren Studie aus den USA mit 1837 Fällen hatten suspekte Befunde der Analzytologie (=ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL) bei MSM mit HIV eine Sensitivität und Spezifität von 85% und 33% sowie bei Frauen mit HIV 89% und 36% [57].

Ein Vorschlag für eine Vorlage für die standardisierte Befunderstellung im Rahmen des Screenings auf anale Dysplasien befindet sich im Anhang der Leitlinie.

3.1.2. Durchführung

Die Durchführung der Analzytologie ist an die entsprechende Vorgehensweise der Zervixzytologie angelehnt. Die Untersuchung sollte in Steinschnittlage oder Linksseitenlage nach Sims (im Englischen: *left lateral decubitus position*) erfolgen. Die Untersuchung basiert auf dem Prinzip, dass Zellen der analen Transformationszone mittels Abstrichs aufgefangen und auf einem Objektträger zur Ansicht gebracht werden. Daher sollten die Patient:innen auf die Notwendigkeit des Verzichts auf rezeptiven Analverkehr und Klistieren 24 Stunden vor der Untersuchung hingewiesen werden, da sonst oftmals zu wenige aussagefähige Zellen für die Analzytologie gewonnen werden können. Ebenso gilt es, in den 24 Stunden vor der Untersuchung Kontaminationen durch Gleitmittel, Vaseline, etc. zu vermeiden. Die anale Zytologie sollte gleich zu Beginn einer jeden Untersuchung abgenommen werden. Zur Anfertigung zytologischer Abstriche wird idealerweise ein mit NaCl-befeuchteter Nylon- Flockfaser-Tupfer in den Analkanal eingeführt, dann langsam unter kräftiger zirkulärer Bewegung (analog zum sog. „Essener Kreisel“ bei Wundabstrichen) herausgezogen, auf einem Objektträger ausgerollt und (je nach Erfordernis der kooperierenden Pathologie) mit zytologischer Fixierlösung besprüht werden [58-61]. Neben dieser konventionellen Abstrichtechnik wird auch die flüssigkeitsbasierte Technik mit Abstrichbürstchen zur Gewinnung von Zellmaterial verwendet [62, 63]. Nach dem Bürsten der Transformationszone und Umgebung wird das Bürstchen im Behälter der jeweiligen Patient:innen mit der Trägerlösung für zumindest 30 Sekunden ausgeschüttelt bzw. ausgewaschen. Die weitere Bearbeitung erfolgt im Zytologielabor. Eine adäquate Abstrich-Probe sollte mindestens 2.000 – 3.000 kernhaltige Plattenepithelzellen enthalten; dies entspricht ungefähr 1 – 2 kernhaltigen Plattenepithelzellen pro Gesichtsfeld bei starker Vergrößerung von Präparaten gewonnen mittels flüssigkeitsbasierter Zytologie (weitere Details siehe Darragh & Winkler et al.) [64].

Eine adäquat durchgeführte Materialgewinnung für eine anale Zytologie stellt eine potentiell unangenehme Untersuchung dar. Zwei Studien konnten zeigen, dass die Selbstdurchführung der zytologischen Abstrich durch die Patient vergleichbare Ergebnisse erbrachte wie die Durchführung durch medizinisches Fachpersonal [65, 66]. In beiden Studien standen den Patient Nylon-Flockfaser-Tupfer zur Verfügung. Eine ausführliche Aufklärung der Patient:innen über die korrekte Durchführung muss jedoch vorausgesetzt werden. Andernfalls ist die diagnostische Aussagekraft des zytologischen Befundes gefährdet.

Für die Zervixzytologie wurde gezeigt, dass bakterielle Infektionen den Anteil an falsch-positiven Befunden steigern können [67-69]. Aktuell sind uns keine vergleichbaren Daten zur Analzytologie bekannt. Bei akuten analen Beschwerden wie Ausfluss oder Schmerz beziehungsweise bei diagnostizierter analer sexuell übertragener Infektion (STI) erscheint ein Aufschub des Screenings mittels Analzytologie bis zur Abheilung des akuten Geschehens sinnvoll. In der Zytologie gefundene Erreger (z.B. Pilze, Oxyuren) sollten im Zytologie-Befund erwähnt werden.

Empfehlung 3. Zytologie	Stärke	Zustimmung
Die Abnahme einer analen Zytologie im Rahmen eines Analkarzinom-Screenings **sollte nicht** erfolgen, wenn Folgendes auf die zu untersuchende Person zutrifft i. Anale Spülung oder rezeptiver Analverkehr <24h vor Abnahme und/oder ii. Verdacht auf / diagnostizierte akute bakterielle Infektion der anorektalen Region	↓	**Starker Konsens** 25/25

Die Abnahme einer analen Zytologie **sollte** als erste intraanale Untersuchungsmaßnahme erfolgen um Kontamination (Gleitmittel, Blut, Essiglösung) zu vermeiden.	↑	**Starker Konsens** 26/26
Die Abnahme einer analen Zytologie **soll** mittels i. NaCl-befeuchtetem Nylon-Flockfaser- oder Polyester-Tupfer und Objektträger sowie Fixierlösung oder ii. Flüssigkeitsbasierter Zytologie (Abstrichbürstchen und Lösung) erfolgen.	↑↑	**Starker Konsens** 26/26
Die Selbstdurchführung eines zytologischen Abstrichs durch die Patient:innen **kann erwogen werden,** wenn eine entsprechende Anleitung erfolgt ist.	⇔	**Starker Konsens** 27/28

3.2. HPV

Für den Nachweis von HPV-DNA aus Genitalabstrichen oder Biopsien stehen momentan zahlreiche kommerzielle PCR-(*Polymerase Chain Reaction*-)Verfahren sowie der so genannte *hybrid capture test* zur Verfügung, die primär für den Nachweis von HPV-DNA im Rahmen des Papanicolaou-Tests bzw. der CIN-Diagnostik bei Frauen entwickelt wurden [70-72]. Beim *hybrid capture test* wird, im Gegensatz zu PCR-Testformaten, die virale DNA vor der Hybridisierung nicht amplifiziert, daher detektiert der Test eher klinisch relevante Infektionen (mit höherer Viruslast; gezeigt für die Cervix). PCR-Testformate verfügen über eine höhere analytische Sensitivität als der *hybrid capture test*. Letzterer verfügt (aufgrund der höheren Nachweisgrenze)

über eine etwas höhere klinische Spezifität als PCR-Formate (bei Frauen mit CIN2+), ist technisch leichter durchführbar, kaum anfällig für Kontaminationen, detektiert das Vorhandensein eines oder mehrerer aus der Gruppe von 13 HR HPV-Typen, erlaubt jedoch keine umfassende Genotypisierung. Einige der kommerziell erhältlichen PCR-Testformate erlauben die Genotypisierung aller relevanten HR-HPV-Typen [70, 72, 73]. Die HPV-Genotypisierung erlaubt den Nachweis einer typ-spezifischen, persistierenden HPV-Infektion und ermöglichst die Erkennung von Ko-Infektionen mit multiplen HPV-Typen, sowie für die Erkennung von HR-HPV-Typen mit besonders hohem onkogenem Potenzial wie HPV16 und HPV18.

Der alleinige Nachweis von HR-HPV zur Vorhersage von AIN bei Menschen mit HIV ist zwar hoch sensitiv, jedoch mit einer sehr niedrigen Spezifität vergesellschaftet [56]. Hintergrund ist, dass ein HR-HPV Nachweis bei Menschen mit HIV aufgrund der hohen HPV-Prävalenz und der längeren Persistenz sehr oft positiv ist [74-76]. Daraus resultiert die hohe Sensitivität. Oftmals kann auch bei regulären Schleimhautverhältnissen HR-HPV nachgewiesen werden; daher die niedrige Spezifität. Interessant wird der qualitative Nachweis von HR-HPV jedoch in Kombination mit der analen Zytologie. Mehrere Studien haben eine kombinierte Abstrichdiagnostik mittels Zytologie plus HR-HPV-Nachweis vorgeschlagen. In einer Studie konnte beispielsweise durch einen stufenweisen Algorithmus, der zunächst eine Zytologie und dann einen HR-HPV-Test beinhaltete, die Sensitivität zur Detektion von histologischem HSIL verbessert werden verglichen mit der Zytologie alleine (85% vs. 97%); die Spezifität blieb niedrig (24-28%) [57]. In einer italienischen monozentrischen Studie konnte durch die oben genannte Kombination sogar eine Sensitivität und eine Spezifität von 100% und 73% für AIN2+ erzielt werden. Anzumerken ist jedoch, dass in dieser Untersuchung bereits die anale Zytologie allein eine Sensitivität von 100% und Spezifität von 67% erreicht und damit ausgesprochen

gut abgeschnitten hatte [77]. In einer vergleichbaren Studie aus den USA erzielten Zytologie plus HR-HPV-Nachweis hingegen nur eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 37% [78]. Diese Beispiele unterstreichen die Variabilität, der die Zytologie unterliegt.

Ob die HPV-DNA-Quantifizierung (Viruslastbestimmung z.B. mittels Echtzeit-PCR) im Vergleich zum qualitativen HPV-DNA-Nachweis die AIN-Detektion verbessern kann (beziehungswiese geeignet ist, die Wahrscheinlichkeit einer späteren AIN-/Analkarzinom-Entwicklung vorherzusagen), wurde bisher nur in wenigen Studien bei Menschen mit HIV untersucht. Die Ergebnisse erbrachten teilweise widersprüchliche Resultate, und es ist – ähnlich wie bei Zervixabstrichen von Frauen – schwierig, einen klinisch relevanten Schwellenwert der Viruslast festzulegen, da hohe HPV-DNA-Lasten auch in Abstrichen mit normaler Zytologie gefunden werden [79, 80]. Einige Untersuchungen fanden eine Assoziation einer erhöhten HPV16-DNA-Last mit AIN2/3 [22, 80, 81]. In einer weiteren Studie konnten keine signifikanten Unterschiede der Typ-spezifischen HPV-DNA-Lasten zahlreicher LR- und HR-HPV-Typen bei Männern mit HIV mit unauffälliger und auffälliger analer Zytologie entdeckt werden [82]. Bei bereits diagnostiziertem Analkarzinom dürfte eine hohe HPV16-Viruslast ein besseres klinisches Outcome vorhersagen [83-85].

Empfehlung 4. HPV-Testung	Stärke	Zustimmung
Ein HR-HPV-DNA und/oder ein HR-HPV-Onkogen-mRNA-Nachweis im Rahmen eines Analkarzinom-Screenings **kann** zusätzlich zu den empfohlenen Maßnahmen erwogen **werden**.	⇔	**Starker Konsens** 27/27

Alternativ **kann** eine HR-HPV-Reflextestung oder eine p16/Ki-67-Färbung der Analzytologie ab einem ASC-US Befund **erwogen werden**.	⇔	**Starker Konsens** 24/25

3.3. Onkogene E6/E7 mRNA

Für den Nachweis von HPV-Onkogen-mRNA in Genitalabstrichen stehen momentan kommerzielle Testsysteme zu Verfügung, die E6/E7-Onkogen-mRNA von bis zu 14 HR-HPV-Typen detektieren [71, 72, 86-88]. Eine Studie zeigte, dass der Nachweis von HR-HPV Onkogen-mRNA im Vergleich zum HR-HPV-DNA-Nachweis bezüglich der Erkennung von AIN2+ bei Männern mit HIV eine erhöhte Spezifität (46% vs. 26%) bei gleicher Sensitivität (95%) aufweist [17]. Bei 39% der Männer mit normalem analen Befund war HR-E6/E7-mRNA nachweisbar im Vergleich zu 95% bei Männern mit AIN2+. Eine andere Studie aus Frankreich kam zu ähnlichen Ergebnissen: Die Ergänzung onkogener E6/E7-mRNA zur HR-HPV Analyse reduzierte zwar die Sensitivität von 93% auf 88%, steigerte jedoch zugleich die Spezifität von 51% auf 78% [51]. Demgegenüber fand eine andere Untersuchung bei Männern mit HIV keine Unterschiede in der Detektionsrate der HPV16, 18 und 31 E6-Onkogen-Transkripte bei normalen analen Proben im Vergleich zu AIN-Proben verschiedener histologischer Grade [80]. Im Rahmen des Zervixkarzinom-Screenings ist die mRNA-Testung bei von den Patientinnen selbst abgenommenen Abstrichen weniger sensitiv als bei von medizinischem Personal abgenommenen Abstrichen [88].

3.4. Host-Zell Methylierungsmarker

Von DNA Methylierung spricht man, wenn an die Cytosin-Nukleotide Methylgruppen angefügt werden. Dadurch wird die Konfiguration des entsprechenden Chromatin-Abschnitts geändert und Transkriptionsfaktoren können nicht mehr binden. Es handelt

sich hierbei um einen Mechanismus, um Transkription gezielt herabzuregulieren [89-91]. Schon vor Jahrzehnten wurde beschrieben, dass HPV-DNA innerhalb der Wirtszelle stellenweise methyliert wird [92, 93]. Ebenfalls konnte sehr früh für HPV16-positive zervikale Proben gezeigt werden, dass der Methylierungsgrad unterschiedlicher Marker Regionen mit zunehmendem Dysplasiegrad zunimmt [94]. Die zugrundeliegende Überlegung ist, dass die Wirtszelle versucht Regionen mit onkogenem Potential „abzuschalten“. Je weiter eine HPV-assoziierte Dysplasie voranschreitet, desto eher finden sich gewisse DNA-Abschnitte methyliert, man spricht von sogenannter Hypermethylierung. Daraus resultiert ein Muster, welches wiederum zu diagnostischen Zwecken herangezogen werden kann.

Primär wurden Methylierungsmarker für zervikale Dysplasien untersucht und etabliert [94, 95]. In anschließenden Untersuchungen zeigte sich, dass dieselben Marker weitgehend ungeeignet sind, um anale Dysplasien zu beschreiben [96, 97]. In rezenten Studien identifizierte man nun die zellulären Gene *CADM1* und *MAL* [96], *EPB41L3* [98], das HPV16 L1 Gen [99] sowie *ASCL1*, *LHX8*, *SST*, *WDR17*, *ZIC1* und *ZNF582* [100] als potentielle Marker für anale Dysplasien, wobei *ZNF582* mit einer AUC von 0.88 für AIN3+ bisher der vielversprechendste Kandidat ist, gefolgt von *ASCL1* (AUC 0.86) und *SST* (AUC 0.87) [52]. Es muss jedoch angemerkt werden, dass diese Methylierungsmarker in histologischen Proben bestimmt wurden und die Ergebnisse daher nicht direkt auf Analabstriche als potentielles Screening-Werkzeug übertragen werden können. Entsprechende Studien laufen gerade [101, 102]. Das Methylierungsmuster aus histologischen Proben könnte zukünftig einen weiteren Stellenwert haben, denn momentan wird untersucht, ob es als molekularbiologischer Marker die spontane Regression höhergradiger AINs prädiktieren kann [103]. Die *number needed to treat* für die Therapie von HSIL, um 1 Analkarzinom zu verhindern

rangiert je nach Population und Screening-Algorithmus zwischen 104 und 166 [37]. Eine bessere Selektion behandlungsbedürftiger HSIL erscheint daher erstrebenswert.

Empfehlung 5. Methylierungsmarker	Stärke	Zustimmung
Die Bestimmung von Host-Zell-Methylierungs-markern aus Analabstrichen und/oder histologischem Material analer Dysplasien **kann erwogen werden**.	⇔	**Starker Konsens** 23/23

3.5. Mikrobiom und Mikrobiom-Metaboliten

Sowohl für zervikale als auch anale HPV-assoziierte Dysplasien konnte gezeigt werden, dass, verglichen mit gesunder Schleimhaut, eine Verschiebung im Mikrobiom vorliegt [104-108]. Dabei handelt es sich primär um Korrelationen, wobei die Kausalitätsbeziehung sowie die zugrundeliegenden Mechanismen noch weitgehend unbekannt sind. Aus diesen Beobachtungen abstrahieren sich folgende Fragestellungen:

(i) Kann das Mikrobiom zur Prävention/Therapie analer Dysplasien gezielt verändert werden?

(ii) Kann das Mikrobiom als diagnostisches Surrogat für anale Dysplasien verwendet werden?

Für zumindest die zweitgenannte Fragestellung liegen aktuell Daten vor. In einer Spanischen Studie mit 128 MSM (99 HIV+ / 29 HIV-) konnte die Spezifität für histologische anale HSIL von 57% für Zytologie alleine auf 83% durch die Kombination von Zytologie plus bakterielle Biomarker (Reichtum an *Ruminococcaceae* NK4A214 und *Alloprevotella* bei Abwesenheit von *Prevotella melanonigenica* und *Ruminococcaceae* UCG-014) gesteigert werden, verbunden mit einem statistisch nicht-signifikanten Abfall der Sensitivität von 72% (Zytologie alleine) auf 65%

(Zytologie plus bakterielle Biomarker) [109]. In einer weiteren rezenten Arbeit konnte zwar kein dezidiertes Mikrobiomprofil in Zusammenhang mit analen Dysplasien dargestellt werden, jedoch fand man eine signifikante Assoziation zwischen bakteriellem Succinyl-Coenzyme A und Cobalamin mit histologischer HSIL. Der Nachweis dieser beiden stoffwechselaktiven Substanzen im Analabstrich von MSM mit HIV verbesserte die Sensitivität und Spezifität zur HSIL-Detektion von jeweils 91% auf 97% und von 34% auf 82% verglichen mit Zytologie alleine. Im Studiendesign war eine Validierungskohorte vorgesehen, in der diese Entdeckung reproduziert werden konnte [110]. Eine wesentliche Limitation dieser Studie für die praktische Umsetzbarkeit ist jedoch, dass die Proben unmittelbar nach Entnahme eingefroren werden mussten und die anschließende Aufbereitung zur intrazellulären Messung von Succinyl-Coenzyme A und Cobalamin mit einem substantiellen Mehraufwand einhergeht.

Empfehlung 6. Mikrobiom	Stärke	Zustimmung
Eine anale Mikrobiomanalyse zur Detektion analer Dysplasien als Analkarzinom-Screening **soll nicht** erfolgen.	↓↓	**Starker Konsens** 26/26

3.6. Digital-rektale Untersuchung

Eine sehr ausführliche Diskussion der Argumente für und gegen eine Digital-rektale Untersuchung (DRU) sowie der Prozessablauf und Qualitätsstandard wurden 2019 von Richard J. Hillman *et al.* unter dem Schirm *der International Anal Neoplasia Society* veröffentlicht [111]. Von einer Reprise der von Hillman R. J. et. al angeführten Inhalte wird hier abgesehen – diese sind bitte der entsprechenden Publikation zu entnehmen. Jedoch werden die von der Leitlinienkommission als am wichtigsten befundenen Inhalte hier nochmals hervorgehoben: Die meisten Analkarzinome werden in einem fortgeschrittenen Tumorstadium diagnostiziert [112]. Veränderungen im Analkanal

können bereits ab einer Größe von 3 mm zuverlässig ertastet werden, sowohl von medizinischem Personal als auch von den betroffenen Personen selbst [113]. Als einfache und günstige Maßnahme kann die DRU daher andere Vor- und Nachsorgemethoden beim Analkarzinom unterstützen und bildet ein wesentliches Screening-Instrument für Situationen, in denen eine hochauflösende Anoskopie nicht zur Verfügung steht.

Eine DRU soll immer zu Beginn einer Untersuchung mittels hochauflösende Anoskopie aus folgenden Gründen durchgeführt werden:

(i) „Normalisierung“ der Untersuchung für Patient:innen und Behandler:innen,

(ii) frühzeitige Verteilung des Gleitmittels (mitsamt Lokalanästhetikum),

(iii) Vordehnung des Sphinkters,

(iv) epitheliale Veränderungen können vorab ertastet und während der Anoskopie gezielt aufgesucht werden,

(v) subepitheliale Veränderungen (z.B: Fistel, Karzinom-Rezidiv) können meist nur ertastet, jedoch nicht anoskopisch gesichtet werden [111].

Die DRU gibt außerdem hilfreiche Hinweise für die anschließende hochauflösender Anoskopie wie

(i) Sphinktertonus,

(ii) Schmerzempfindlichkeit,

(iii) Stenosen und Narben,

(iv) Blut-/Schleimauflagerungen bei Verletzungen oder STI,

(v) Schleimhautreserve und konsekutive Faltenbildung gemäß ausgedehnter sexueller Voraktivität,

(vi) Füllstand der Ampulle

Empfehlung 7. Digitale rektale Untersuchung	Stärke	Zustimmung
Eine digitale anorektale Untersuchung **soll** immer zu Beginn einer hochauflösenden Anoskopie durchgeführt werden.	↑↑	**Starker Konsens** 26/26

3.7. Hochauflösende Anoskopie / High-Resolution Anoskopie (HRA)

Die hochauflösende Anoskopie ist internationaler akzeptierter Goldstandard zur Abklärung auffälliger zytologischer Befunde. Studien mit Männern und Frauen mit HIV-Infektion haben gezeigt, dass die hochauflösende Anoskopie die Diagnose von hochgradigen AIN oder Analkarzinom-Rezidiven verbessert. Die Genauigkeit der hochauflösende Anoskopie wurde nur in wenigen Studien untersucht, in denen sie sich durch eine gute Sensitivität und vor allem einen hohen negativen prädiktiven Wert für höhergradige Läsionen ausgezeichnet hat [114-119]. Anzumerken ist jedoch, dass die hochauflösende Anoskopie sowohl global, als auch in Deutschland und Österreich aktuell einer sehr limitierten Verfügbarkeit unterliegt.

Bei der hochauflösenden Anoskopie wird das Epithel des Analkanals mit bis zu 30-facher Vergrößerung beurteilt. Dafür wird einerseits ein Anoskop in den Analkanal eingebracht, andererseits eine entsprechende Optik (typischerweise ein Kolposkop, alternativ auch Geräte aus dem HNO-/Dentalbereich oder gastroenterologische Endoskope) eingesetzt. Auch bei der hochauflösenden Anoskopie wurde eine umfangreiche methodologische Darstellung schon 2016 von *Hillman R. J. et. al* unter dem Schirm der *International Anal Neoplasia Society* veröffentlicht [120]. Dort finden sich sämtliche Details zum Hintergrund der Untersuchung, der Anatomie, dem Ablauf, sowie zu Qualitätsstandards. Hier streichen wir ebenfalls die von der Leitlinienkommission als am wichtigsten befundenen Inhalte hervor. Mitunter wird

empfohlen, dass eine HRA (ab Einführung des Anoskops) in 90% der Fälle mindestens 5 Minuten und nicht länger als 15 Minuten dauern sollte [120]. (Untersuchungen, die länger andauern sind nicht nur sowohl für Patient:innen als auch Untersucher:innen zunehmend anstrengend und körperlich ermüdend, sondern durch die längere Untersuchungsdauer bildet sich auch zunehmend ein Schleimhautödem aus, welches die Untersuchung zusätzlich erschweren kann. Bei ausgedehntem Befund empfiehlt sich gegebenenfalls eine mehrzeitige Aufarbeitung). Alternativ kann die HRA mit gastroenterologischen Endoskopen durchgeführt werden (Anale Chromoendoskopie, ACE), da deren optische Vergrößerung ebenfalls eine hohe Qualität bietet und in einer Studie mit 211 Patienten evaluiert wurde [119].

3.7.1. Vorbereitung

Eine Vorbereitung mittels Klistiers oder sonstiger Darmspülung ist nicht erforderlich (Ausnahme: ACE). Bei unvollständiger Entleerung kann es die Untersuchung sogar

Abbildung 2. Vorbereitung mittels 5%-igem Essigtupfer

erschweren, wenn Flüssigkeit aus dem Rektum in den Analkanal fließt. Außerdem wird damit die Aussagekraft einer Zytologie kompromittiert, sollte diese zum Zeitpunkt der hochauflösenden Anoskopie nochmals durchgeführt werden. Die hochauflösende Anoskopie kann prinzipiell sowohl in einem regulären Untersuchungszimmer als auch in einem Eingriffsraum/OP erfolgen; Hygienerichtlinien bei Rauchentwicklung während der Behandlung von HPV-assoziierten Läsionen sind zu beachten. Eine hochauflösende Anoskopie sollte immer mit einer Assistenz durchgeführt werden. Die Lagerung erfolgt in Linksseitenlage oder Steinschnittlage. Bevor eine HRA gestartet

wird, empfiehlt sich eine DRU (siehe **Kapitel 3.6**). Anschließend kann das Anoskop eingeführt werden, wobei zunächst eine in 5%iger Essigsäure getränkte Kompresse (***Abbildung 2***) durch das Anoskop eingebracht und für 1–2 Minuten im Analkanal belassen wird nachdem das Anoskop entfernt wurde. Essigsäure färbt dysplastisches Epithel weiß, dies kann jedoch auch bei normalem Zylinderepithel oder bei physiologischerweise entstandenem metaplastischen Epithel auftreten. Nach Entfernung der Kompresse wird das Anoskop wieder eingeführt und die Inspektion begonnen.

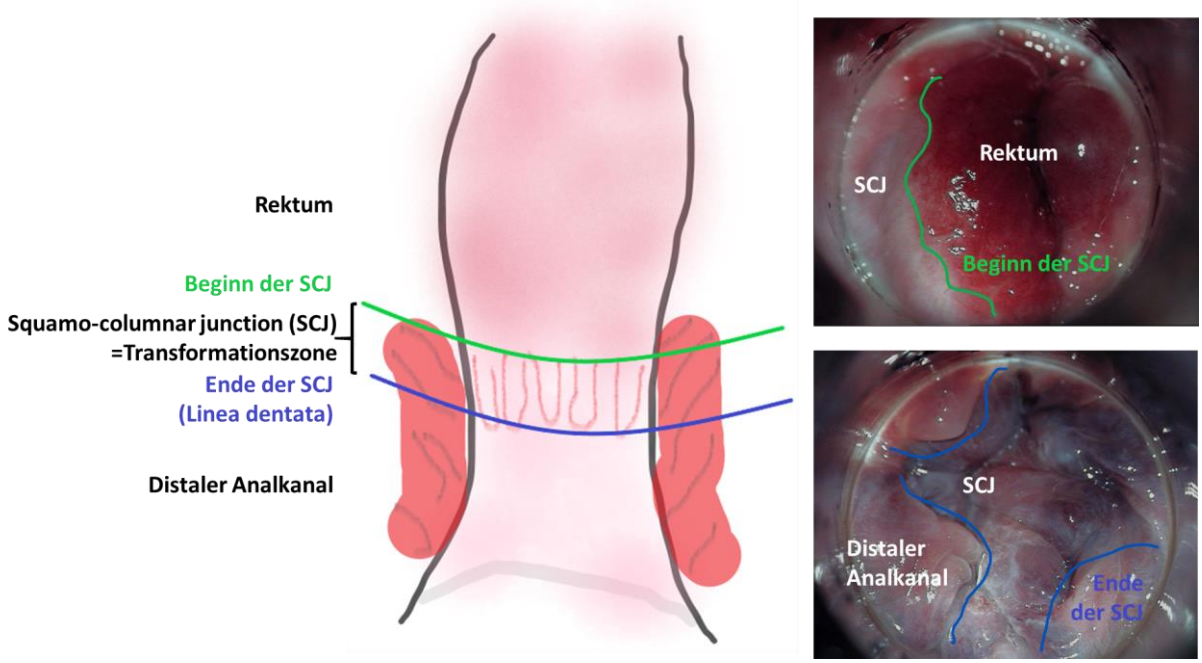

Abbildung 3. Übersicht des Analkanals

3.7.2. Untersuchung

Für eine vollständige hochauflösende Anoskopie ist der gesamte Anus zu inspizieren. Zunächst wird das distale Rektum aufgesucht und unter Zurückziehen des Anoskops ist die Transformationszone, der distale Analkanal bis hin zur Perianalregion in der gesamten Zirkumferenz zu beurteilen (***Abbildung 3***). Dabei ist insbesondere darauf zu achten, dass etwaige Schleimhautfalten ausgestrichen und ebenfalls inspiziert werden. Für eine vollständige Beurteilung ist meist ein mehrmaliges Vorschieben des Anoskops oder Proktoskops erforderlich. Für eine optimale Beurteilung empfiehlt es

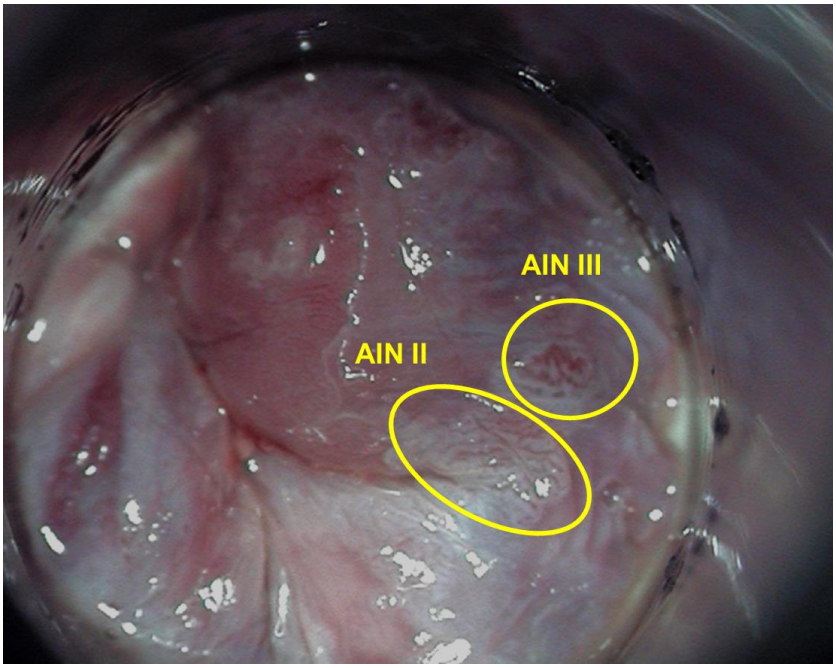

Abbildung 5. Stellenwert multipler Biopsien direkt aneinander angrenzender Läsionen.

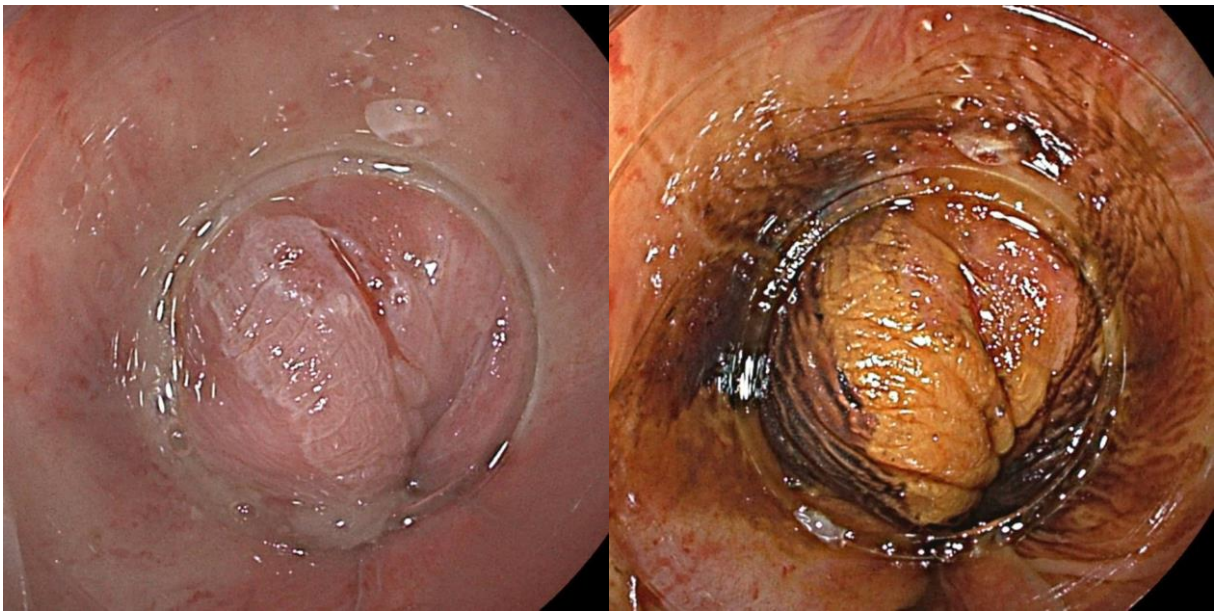

Abbildung 4. Aufnahme einer AIN III nach 5%-igem Essig (links) sowie nach Lugol´scher Lösung (rechts).

sich, während der Untersuchung regelmäßig 5%-igen Essig mittels Stieltupfer aufzubringen. Ergänzend kann auch Lugol'sche Lösung (Jodprobe) aufgebracht werden. Normales, nicht verhornendes Plattenepithel der gesunden Analschleimhaut speichert Glykogen und färbt sich nach Anwendung der Jodprobe dunkelbraun bis

schwarz an. Dysplastisches Epithel (jedoch z.B. auch Narbengewebe und auch die Mukosa des Rektums) enthält wenig oder kein Glykogen und färbt sich daher nur wenig (gelb) oder gar nicht (jod-negativ) an (**Abbildung 4**). Auf die Beschreibung und Interpretation etwaiger Läsionen wird hier nicht näher eingegangen. Eine gute Übersicht findet sich in der Arbeit von Hillman *et al.* [120]. Abschließend muss jedoch hervorgestrichen werden, dass jede unklare Läsion zumindest initial biopsiert werden soll.

3.7.3. Biopsie

Die hochauflösende Anoskopie und gegebenenfalls konsekutiver Biopsie zur histologischen Aufarbeitung stellt den diagnostischen Goldstandard des Analkarzinom Screenings dar. Während es verdächtige Merkmale (z.B. atypische Gefäße, mosaikartige Strukturen, Lugol-negativ) für hochgradige anale Dysplasien gibt, stehen momentan keine Erkennungsmuster zur Verfügung, die eine eindeutige Zuordnung als hochgradige AIN ermöglichen. Die Probeentnahme ist daher ein zentrales Werkzeug,

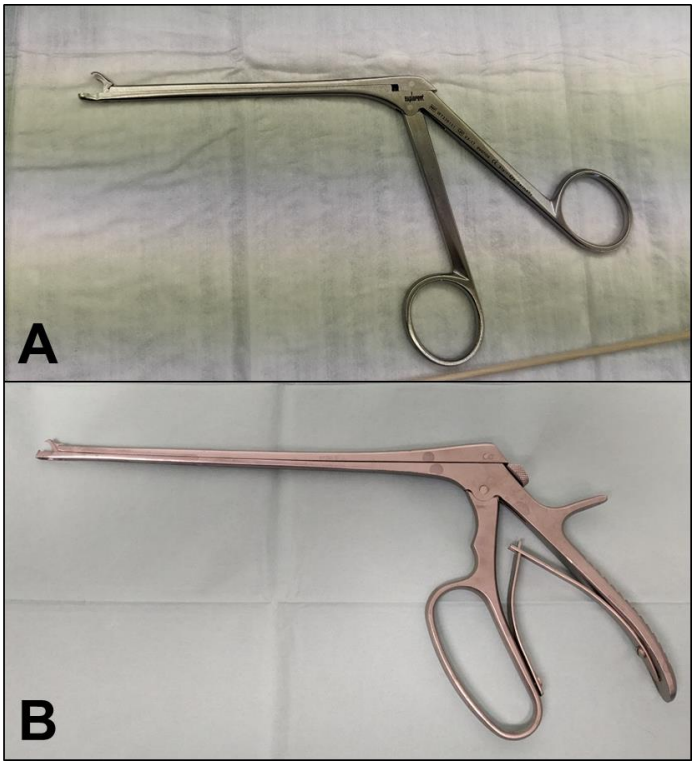

Abbildung 6. Löffelzange (A) oder Baby-Tischler (B) zur Biopsie Entnahme.

um eine sichere Einstufung einer HPV-assoziierten Läsion zu ermöglichen. So kann es gegebenenfalls auch erforderlich werden, direkt nebeneinander stehende Läsionen getrennt zu biopsieren, um hochgradige Dysplasien aufzuspüren; ein entsprechendes Beispiel findet sich in **Abbildung 5**. Insgesamt sollte die Indikation zur Probebiopsie im Rahmen der HRA großzügig gestellt werden.

Zur Entnahme kann eine Löffelzange, eine Baby-Tischler Biopsie-Zange (***Abbildung 6***) oder bei ACE eine endoskopische Biopsiezange verwendet werden. Eine Lokalanästhesie kann vor Probeentnahme durchgeführt werden, das Einspritzen wird aber tendenziell als unangenehmer als die direkte Biopsie Entnahme empfunden.

3.7.4. Anoskopie ohne optische Vergrößerung

Der etablierte Goldstandard zur Diagnostik von analen Dysplasien ist die HRA inklusive Biopsie-Entnahme. In der Konsequenz wurde diese Technik auch verwendet, um die aktuelle Evidenz zu analen Dysplasien zu generieren. Dies umfasst nicht nur epidemiologische Aspekte wie Inzidenz und Rezidivrate, sondern beispielsweise auch die diagnostische Wertigkeit der analen Zytologie, HPV-Testungen und anderer nicht-invasive Testverfahren. Auch die analen Dysplasien, welche im Zuge der ANCHOR-Study untersucht (und gegebenenfalls therapiert) wurden, mussten mittels hochauflösende Anoskopie diagnostiziert werden. Zwar sind uns momentan keine Daten bekannt, bei denen die diagnostische Wertigkeit der Anoskopie ohne optische Vergrößerung am Goldstandard HRA evaluiert wurde. Im Allgemeinen muss aber davon ausgegangen werden, dass anale Dysplasien ohne optische Vergrößerung mit höherer Wahrscheinlichkeit übersehen werden. Des Weiteren liegt es nahe, dass eine Anoskopie ohne optische Vergrößerung zur Diagnose analer Dysplasien in höherem Maße untersucherabhängig ist; bereits Differenzen im Visus der Untersuchenden könnten mutmaßlich die Untersuchungsqualität substantiell beeinflussen. Diese

Faktoren würden insgesamt zu einem weniger objektivierbaren Untersuchungsergebnis führen.

Empfehlung 8. Hochauflösende Anoskopie	Stärke	Zustimmung
Als Goldstandard zur Diagnose analer Dysplasien **soll** die hochauflösende Anoskopie (gegebenenfalls in Kombination mit Probeentnahmen zur histopathologischen Aufarbeitung) durchgeführt werden.	↑↑	**Starker Konsens** 26/26
Bei der hochauflösenden Anoskopie **soll** der gesamte Anus und Perianus inspiziert werden.	↑↑	**Starker Konsens** 26/26
Bei der hochauflösenden Anoskopie **soll** 5%ige Essigsäure zur Färbung des Epithels verwendet werden.	↑↑	**Starker Konsens** 24/24
Bei der hochauflösenden Anoskopie **kann** zusätzlich Lugol`sche Lösung (Jodprobe) verwendet werden.	⇔	**Starker Konsens** 24/24
Epitheliale Läsionen, bei denen in der hochauflösenden Anoskopie im Rahmen eines Analkarzinom-Screenings eine hochgradige Dysplasie nicht eindeutig ausgeschlossen werden kann, **sollen** biopsiert werden.	↑↑	**Starker Konsens** 26/26
Wenn keine hochauflösende Anoskopie zur Verfügung steht, **sollte** zumindest eine klassische Anoskopie ohne optische Vergrößerung **angeboten werden**.	↑	**Starker Konsens** 25/26

3.8. Screening-Ablauf

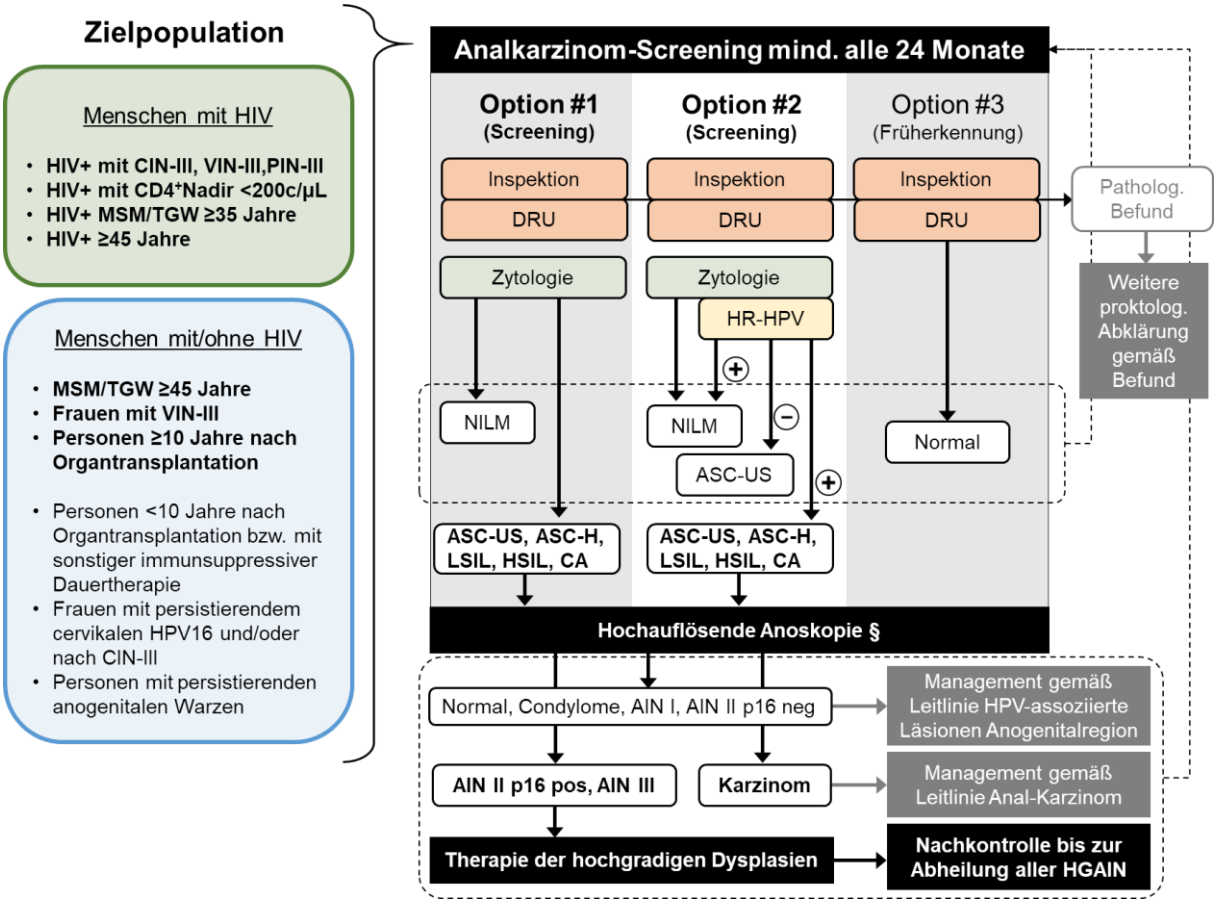

Abbildung 7. Empfohlener Algorithmus für das Analkarzinoms-Screening

Die Zielpopulationen sind auf der linken Seite angeführt, wobei die hervorgehobenen Gruppen als prioritär anzusehen sind, während auf der rechten Seite der Screening Ablauf dargestellt wird. Option #3 ist nicht gleichwertig wie Option #1 bzw. #2 und soll allen bestehenden Versorgungsnetzwerken ermöglichen, unmittelbar mit einem Analkarzinom Screening zu starten (detaillierte Erläuterung sh. Text).

§ bei Nichtverfügbarkeit einer hochauflösenden Anoskopie kann eine klassische Anoskopie ohne optische Vergrößerung angeboten werden. Die potentiell niedrigere Sensitivität dieser Untersuchung für anale Dysplasien bei gleichbleibender Untersuchungsbelastung ist mit den Patient:innen zu diskutieren.

Abkürzungen: ASC-H, *atypical squamous cells, cannot exclude HSIL*, ASC-US, *atypical squamous cells of undetermined significance*; AIN, anale intraepitheliale Neoplasie; CA, *carcinoma*; CIN, cervikale intraepitheliale Neoplasie; DRU, digital-rektale Untersuchung; HGAIN, *high-grade* AIN; HPV, humanes Papillomavirus; HRA, *high-resolution anoscopy*; HR-HPV, *high-risk* HPV; HSIL, *high-grade squamous intraepithelial lesion*; LSIL, *low-grade squamous intraepithelial lesion*; MSM, Männer die Sex mit Männern haben; NILM, *negative for intraepithelial lesion or malignancy;* PIN, penile intraepitheliale Neoplasie; TGW, *transgender women*; VIN, vulväre intraepitheliale Neoplasie.

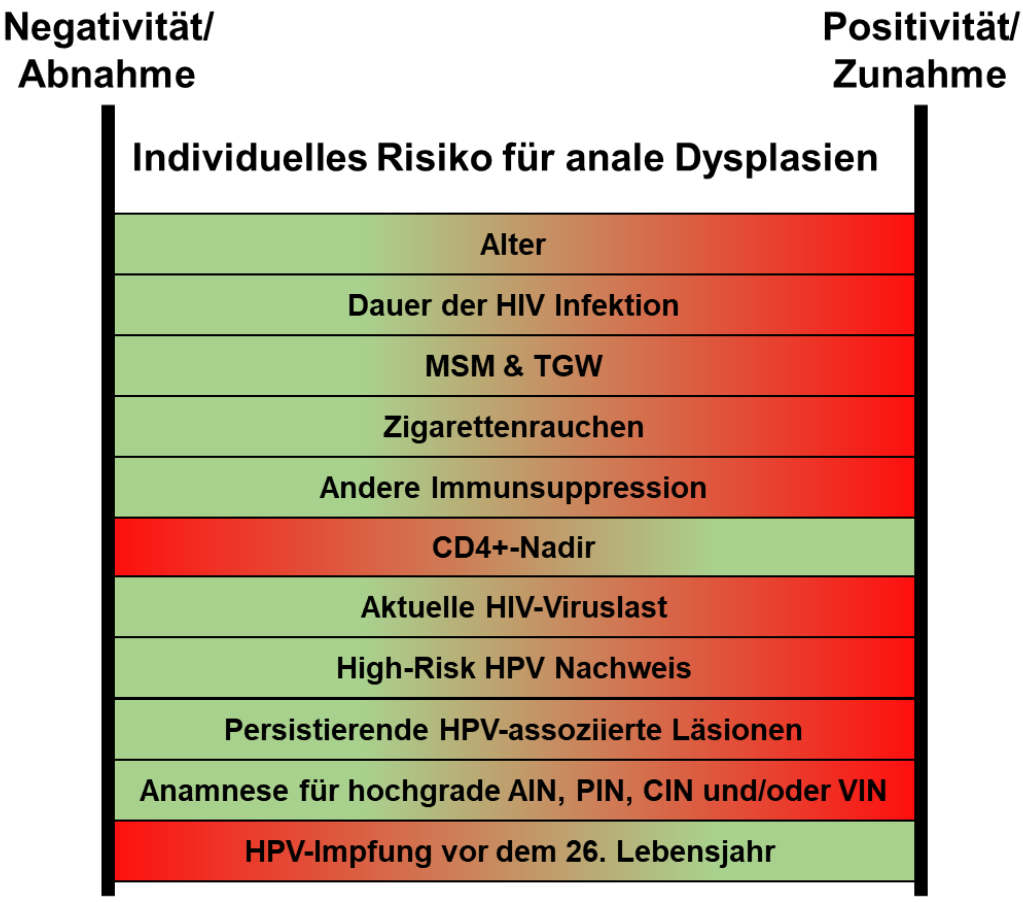

Abbildung 8. Zusammenfassung der wichtigsten Einflussfaktoren für das Auftreten von analen Dysplasien.

Grün beschreibt ein niedrigeres, Rot beschreibt ein höheres Risiko für anale Dysplasien. Jede Zeile bildet einen einzelnen Faktor ab, dessen Dynamik für Negativität/Abnahme oder Positivität/Zunahme wie zuvor genannt farblich kodiert ist. Beispiele: (i) steigendes Alter ist mit einem steigenden Risiko für anale Dysplasien assoziiert (ii) eine negative HPV-Impfanamnese vor dem 26 Lebensjahr ist mit einem häufigeren Auftreten analer Dysplasien assoziiert.
Abkürzungen: AIN, anale intraepitheliale Neoplasie; CIN, cervikale intraepitheliale Neoplasie; HPV, humanes Papillomavirus; MSM, Männer, die Sex mit Männern haben; PIN, penile intraepitheliale Neoplasie; TGW, *transgender women*; VIN, vulväre intraepitheliale Neoplasie.

Die Empfehlungen zur Zielpopulation des Analkarzinom-Screenings bauen auf der Inzidenz des Analkarzinoms in den unterschiedlichen Personengruppen auf. Details hierzu sind in **Kapitel 1** und **Kapitel 5** diskutiert. Die Rationale und Legitimierung eines Screenings sind in **Kapitel 1.1** dargelegt. Die möglichen diagnostischen Modalitäten sind in **Kapitel 3** angeführt. Aktuell bleibt das wichtigste Screening-Werkzeug die anale Zytologie aufgrund der einfachen Anwendbarkeit, der breiten Verfügbarkeit bei zugleich verhältnismäßig niedrigen Kosten. Baut das Screening primär auf der

Zytologie auf (Option #1), sollte eine HRA ab ASC-US erfolgen (**Abbildung 7**). Alternativ kann eine HR-HPV-Testung mit oder ohne Genotypisierung ergänzt werden (Option #2). Bei einem HR-HPV negativen ASC-US kann von einer HRA abgesehen werden. Bei HR-HPV-positivem Befund und normaler Zytologie ist zwar keine HRA empfohlen, das Intervall für ein konsekutives Screening sollte in diesem Szenario jedoch 12 Monate nicht übersteigen. Findet sich bei Inspektion und/oder Palpation bereits eine Auffälligkeit, soll diese weiter abgeklärt werden (Beispiel: bei einer Fistel oder ausgedehnten Hämorrhoiden kann eine allgemein proktologische Abklärung und Behandlung noch vor einer HRA sinnvoll sein). Steht eine HRA nur sehr limitiert oder überhaupt nicht als weiterführende Diagnostik zur Verfügung, ist nur eine Inspektion plus digital-rektale Untersuchung durchzuführen; auf die Zytologie kann dann verzichtet werden (Option #3). Diese Option ist vorwiegend als Analkarzinom-Früherkennung zu verstehen und kann nicht darauf abzielen, hochgradige anale Dysplasien zu erkennen und zu behandeln. Ein Analkarzinom-Screening gemäß Option #3 ermöglicht es dem bestehenden Versorgungsnetzwerk von Menschen mit HIV sofort eine Analkarzinomvorsorge anbieten zu können bis die nötigen diagnostischen Ressourcen beziehungsweise Zuweisungsnetzwerke geschaffen sind, sodass auf Option #1 oder #2 umgesattelt werden kann.

Sollten sich bei der HRA Auffälligkeiten zeigen, ist jedenfalls eine histopathologische Diagnostik anzustreben. Bei AIN II (p16-positiv) oder AIN III soll jedenfalls eine Therapie durchgeführt werde, da hierfür eine Reduktion des Analkarzinomrisikos gezeigt werden konnte [28]. Nach stattgehabter Therapie wird eine regelmäßige Kontrolle bis zur Remission aller hochgradigen Dysplasien empfohlen – eine niedrigschwellige Bereitschaft zur histologischen Nachkontrolle muss an dieser Stelle vorausgesetzt werden. Momentan gibt es keine Daten, die eine Reduktion des Risikos eines Analkarzinoms bei Therapie von niedriggradigen Dysplasien zeigen. Ob eine

Behandlung histologisch verifizierter niedriggradiger Dysplasien erfolgen soll, ist von Fall zu Fall mit den Patient:innen zu diskutieren. Insbesondere bei klinisch sichtbaren Läsionen oder beispielsweise bei störenden Kondylomen ist eine Therapie definitiv naheliegend. Dies erlaubt zudem eine komplette histopathologische Aufarbeitung, denn insbesondere bei der hier beleuchteten Zielpopulation können auch hochgradige Dysplasien klinisch wie Kondylome imponieren [54]. Sollte beispielsweise eine bioptische Nachkontrolle nach stattgehabter Therapie eine niedriggradige Dysplasie oder ein Kondylom ergeben, wäre im Sinne der Analkarzinom-Vorsorge eine ausschließliche Nachbeobachtung gemäß der aktuellen Datenlage zur Analkarzinomvorsorge legitim.

Das optimale Screening-Intervall ist bis dato unbestimmt. Aktuelle Modellierungen (1–3 Jahres-Intervalle) [37] haben gezeigt, dass bei kürzeren Intervallen mehr Untersuchungen durchgeführt werden müssen, um ein Analkarzinom zu verhindern. Bei längeren Intervallen reduzieren sich der Screening Aufwand, jedoch steigt zugleich der Anteil an Analkarzinomen, die durch die Behandlung von Vorläufern/hochgradigen Dysplasien hätten verhindert werden können. Daraus ergibt sich die Empfehlung, die Zielpopulation alle 12-24 Monate einem Analkarzinom-Screening zuzuführen. Jedoch gibt es multiple individuelle Faktoren (diskutiert in **Kapitel 1**), die das Risiko für ein Analkarzinom positiv oder negativ beeinflussen beziehungsweise prädiktieren können. Insbesondere das Zusammenspiel dieser Faktoren ist bis dato nicht systematisch analysiert. Die Interpretation des individuellen Risikoprofils obliegt daher den Behandelnden. Folglich kann eine weitere Verkürzung oder eine gegebenenfalls deutliche Ausdehnung der Screening-Intervalle auf einer Fall-zu-Fall-Basis entschieden werden. Eine Zusammenfassung der bekannten einwirkenden Faktoren findet sich in ***Abbildung 8***. Die Leitlinienkommission hat sich gemäß der aktuellen Datenlage außerdem dazu entschlossen, eine komplettierte HPV-Impfung vor dem 26.

Lebensjahr (beziehungsweise gemäß der geltenden nationalen Impfempfehlungen) als günstig wirkenden Faktor hervorzuheben, während ein fortgeschrittenes Alter, aktiver Raucherstatus und ein niedriger CD4+ T-Lymphozyten Nadir (insbesondere Werte <200 Zellen pro µL) ein engeres Screening einfordern.

Empfehlung 9. Screening-Population	Stärke	Zustimmung
• MSM mit HIV ab dem 35. Lebensjahr, • trans Frauen mit HIV ab dem 35. Lebensjahr, • allen Menschen mit HIV ab dem 45. Lebensjahr, sowie ungeachtet des Alters • Menschen mit HIV mit hochgradigen zervikalen-, vulvären- oder penilen Dysplasien, • Menschen mit HIV mit einem Nadir der $CD4^+$ T-Lymphozyten <200 pro µl **soll** ein Analkarzinom-Screening angeboten werden.	↑↑	**Starker Konsens** 28/28
Ungeachtet des Alters **sollte** • Menschen mit HIV mit persistierenden Anogenitalwarzen, • Frauen mit HIV mit persistierendem zervikalem HPV-16-Nachweis (>1 Jahr), und	↑	**Starker Konsens** 28/28

• Menschen mit HIV und immunsuppressiver Therapie ein Analkarzinom-Screening angeboten werden.		
Das Screening für anale Dysplasien und Analkarzinome **sollte,** sofern keine analen epithelialen Läsionen vorliegen, zumindest alle 24 Monate erfolgen.	↑	**Starker Konsens** 27/28

Empfehlung 10. Screening-Maßnahmen	Stärke	Zustimmung
Ein Analkarzinom-Screening **soll** eine Inspektion, eine digital-rektale Untersuchung und eine anale Zytologie beinhalten.	↑↑	**Starker Konsens** 27/27
Bei einem auffälligen Inspektions- oder Tastbefund **soll** eine weiterführende Diagnostik erfolgen.	↑↑	**Starker Konsens** 28/28
Bei den folgenden Befunden der analen Zytologie **soll** eine hochauflösende Anoskopie durchgeführt werden: „ASC-H“, „LSIL“, „HSIL“.	↑↑	**Starker Konsens** 26/26
Bei den folgenden Befunden der analen Zytologie **sollte** eine hochauflösende Anoskopie durchgeführt werden: „ASC-US“.	↑	**Starker Konsens** 26/26
Eine HR-HPV-Testung (mit oder ohne Genotypisierung) ergänzend zur Zytologie **kann erwogen werden**.	⇔	**Starker Konsens** 26/27
Bei HR-HPV Negativität und „ASC-US“ in der analen Zytologie **kann** auf eine weiterführende	⇔	**Starker Konsens** 25/25

Abklärung mittels hochauflösender Anoskopie verzichtet werden.		
Wenn keine Anoskopie zur Verfügung steht, **sollte** eine Analkarzinom Früherkennung mittels Inspektion plus digital-rektaler Untersuchung angeboten werden.	↑	**Starker Konsens** 25/26

4. Therapie analer Dysplasien

Das folgende Kapitel befasst sich mit der Therapie hochgradiger analer Dysplasien; das bedeutet p16-positive AIN II und AIN III sowie die histologischen Äquivalente HSIL oder HGAIN. Nur für diese Läsionen wurde bisher eine Reduktion des Analkarzinom Risikos bei stattgehabter Therapie im Zuge der ANCHOR Study gezeigt. Die Studie ließ als Therapieoptionen die Elektrokaustik, die Infrarotkoagulation, die CO_2-Laser-Ablation, die Exzision, sowie Lokaltherapien mit Imiquimod und 5-Fluorouracil zu [28]. Bis dato konnte sich noch keine Behandlungsoption als Goldstandard etablieren. Die unterschiedlichen Therapieverfahren charakterisieren sich durch ein jeweiliges Spektrum an Vor- und Nachteilen sowie durch unterschiedliche Erfolgsraten in der Behandlung hochgradiger analer Dysplasien. Vor- und Nachteile sind bei der Auswahl der Therapie klar mit den Patient:innen zu diskutieren. Therapieverfahren, die beispielsweise vermehrt zu Atrophie oder Narbenbildung neigen, sind insbesondere auch im Kontext zu diskutieren, ob Analverkehr praktiziert wird. Denn derartige Spätfolgen können das Sexualleben gegebenenfalls nachhaltig negativ beeinflussen. Eine Übersicht über die aktuell zur Verfügung stehenden Therapieoptionen findet sich in ***Tabelle 2***. Eine Auswahl an relevanten Studienergebnissen beziehungsweise als wichtig erachtete Hinweise finden sich in den jeweiligen Kapiteln der Therapieoptionen. Es muss kritisch angemerkt werden, dass ein Großteil der Daten

zur Therapie analer Dysplasien aus retrospektiven Analysen und nicht kontrollierten Studien stammt [121]. Speziell bei der Interpretation dieser Studien sollte berücksichtigt werden, dass eine spontane Regression selbst hochgradiger analer Dysplasien je nach Beobachtungsdauer und Studienpopulation mit 24–68% angegeben wird [29, 33, 36].

Auf die Indikationsstellung zur Behandlung sowie die Behandlung selbst von Anogenitalwarzen und niedriggradigen analen Dysplasien wird hier nicht näher eingegangen, sondern auf die entsprechende Leitlinie verwiesen [122]. Selbiges trifft auf die Behandlung des Analkarzinoms zu [2].

4.1. Elektrokaustik

Aufgrund der niedrigen Kosten, der breiten Verfügbarkeit bei zugleich guter Effektivität kann die elektrokaustische Therapie im Europäischen Raum am ehesten als Standardtherapie bezeichnet werden. Die Behandlung eignet sich für intra- und perianale Läsionen. In einer prospektiv-randomisierten *open-label* Studie von Richel *et al.* wurde die Elektrokaustik mit der lokalen Anwendung von Imiquimod bzw. 5-Fluorouracil verglichen. Die Elektrokaustik bewirkte ein komplettes Ansprechen in 39% und damit das beste Ergebnis verglichen mit 24% für Imiquimod und 17% für 5-Flourouracil. Dafür war die Rate an Nebenwirkungen mit 43% höher als für die beiden Lokaltherapeutika mit 27% und 18% [123]. Eine weitere randomisierte *open-label* Studie verglich Elektrokaustik mit Trichloressigsäure und zeigte einen Therapieerfolg bei jeweils 62% und 53% [110]. Beide Therapien wurden jedoch in der Regel zwei- bis dreimal in vierwöchigen Abständen durchgeführt. Außerdem wurden in dieser Studie nicht nur hochgradige anale Dysplasien therapiert, sondern auch AIN I. Eine weitere prospektive Beobachtungsstudie aus Spanien ohne Vergleichsgruppe fand ein komplettes Ansprechen nach elektrokaustischer Abtragung bei nur 33% sowie ein partielles Ansprechen bei weiteren 34%. Rezidive wurden nach einer mittleren Zeit von

29.9 Monaten bei 25% der Patienten mit partiellem oder kompletten Ansprechen beobachtet [124].

4.2. Radiofrequenzablation

Die Radiofrequenzablation wurde ursprünglich für die Behandlung des Barrett-Oesophagus entwickelt, wobei eine verhältnismäßig große Sonde am Epithel anliegt und das anliegende Gewebe durch Hitze koaguliert [121]. Sowohl ein hemi-zirkumferente- als auch eine zirkumferente Behandlung des Analkanals wurde mit diesem Verfahren beschrieben wobei die Erfolgsraten mit 58%–100% außerordentlich hoch liegen bei zugleich wenig Nebenwirkungen oder Komplikationen [125-127]. Allerdings muss die Behandlung in Allgemeinnarkose erfolgen, die Sonde ist kostenintensiv und sämtliche Untersuchungen zu dieser Technik stammen von Goldstone S.E. *et al.* oder Goldstone R.N. *et al.*, was bereits eine limitierte Verfügbarkeit impliziert. Die Behandlung eignet sich nur für intraanale Läsionen.

4.3. Infrarotkoagulation

Bei der Infrarotkoagulation erfolgt eine Ablation der obersten Epithelschicht. Die Rauchentwicklung ist verhältnismäßig gering und durch die oberflächliche Abtragung kommt es zu weniger Komplikationen wie Blutungen und postinterventionellen Schmerzen [121]. Die Behandlung eignet sich für intra- und perianale Läsionen. In einer prospektiven Beobachtungsstudie von 2012 erhielten Betroffene eine Therapie der hochgradigen analen Dysplasien mittels Infrarotkoagulation oder konnten sich für eine reine Nachbeobachtung ohne Therapie entscheiden. Zur finalen Untersuchung hatten nur 26% der Behandelten weiterhin hochgradige Dysplasien verglichen mit 88% der Unbehandelten; außerdem hatten zwei Personen nach neun beziehungsweise 28 Monaten der Beobachtungsgruppe ein Karzinom entwickelt [128]. In einer rezenteren, randomisierten Studie von 2019 hatten Personen nach Infrarotkoagulation eine

komplette oder partielle Rückbildung in 82% der Fälle verglichen mit 47% in der Beobachtungsgruppe [36].

4.4. Operative Abtragung

Der wesentliche Vorteil einer chirurgischen Abtragung ist, dass eine vollständige histopathologische Aufarbeitung der Läsion ermöglicht wird. Daher sollte sie präferenziell bei Läsionen zum Einsatz kommen, bei denen klinisch bereits ein Karzinom vermutet wird. Aufgrund der hohen Rezidivrate bei zugleich – insbesondere intraanal – verhältnismäßig häufigen Komplikationen und Narbenbildung, eignet sich dieses Verfahren nur für ausgewählte Fälle [121]. Eine tangentiale Abtragung erlaubt im Perianalbereich in der Regel eine vollständige Entfernung der Läsionen.

4.5. Trichloressigsäure

Zur Behandlung hochgradiger analer Dysplasien wird 85%-ige Trichloressigsäure (850mg/mL; 100g enthalten 63.0g Trichloressigsäure zu 100g Gereinigtes Wasser / NRF 11.147) verwendet. Die Behandlung eignet sich für intra- und perianale Läsionen. Ein Wattestäbchen wird in Trichloressigsäure getränkt und damit – durch das Anoskop oder unter direkter Sicht – die Läsionen betupft, bis sie sich kräftig-weißlich verfärben. Auch die Applikation von Trichloressigsäure durch ein Anoskop wird durchgeführt. Abrinnspuren als Artefakte gilt es dabei unbedingt zu vermeiden. Anschließend können die Stellen mit 0.9% NaCl oder 5% Essigsäure „abgelöscht“ werden. [121]. Eine lokale Betäubung ist nicht erforderlich, allerdings müssen die Patient:innen mit einem Brennen rechnen. Die Behandlung mit Trichloressigsäure eignet sich besonders gut für multiple kleine und flache Läsionen. Therapieerfolge mit bis zu 72% komplettem Ansprechen können bei zugleich relativ geringen Nebenwirkungen erzielt werden [123, 129-131].

4.6. Argonplasma Koagulation

Die Argonplasmakoagulation (APC) ist eine Methode der oberflächlichen Ablation von Gewebe unter Nutzung von Argongas, welches durch die Einwirkung von Hochfrequenzstrom zu Plasma verändert wird und sich so auf der zu behandelnden Oberfläche verteilt. APC ist in vielen Indikationen etabliert und wurde in einer kleinen Anzahl von Studien zur Behandlung analer und perianaler Dysplasien und Condylome geprüft [132, 133]. Für die Indikation anale Dysplasie sind nur wenige Studien vorhanden, kontrollierte Studien liegen nicht vor. Ähnlich wie andere Therapiemodalitäten sind eine hohe Rezidivrate mit der Notwendigkeit der Durchführung mehrerer Sitzungen zur kompletten Ausheilung wie auch eine geringe Nebenwirkungsrate beschrieben [132, 134]. In einer kontrollierten Studie erzielte die Kombination von APC mit Imiquimod höhere Effektivität als APC alleine [135]. Es ist zu vermuten, dass die APC zur Behandlung analer Dysplasien aufgrund der physikalischen Ähnlichkeit der Stromapplikation mit der Elektrokaustik vergleichbar ist.

4.7. CO_2-Laser

Mit dem CO_2-Laser kann die Ablation sowohl von perianalen- als auch intraanalen Läsionen erfolgen. Durch die schichtweise, oberflächliche Abtragung ist es ein relativ schonendes Verfahren und kann auch ohne Lokalanästhesie angewandt werden [136]. Zwar wurde die Behandlung mittels Laser auch in der ANCHOR Study eingesetzt, insgesamt gibt es jedoch noch relativ wenig Daten zu diesem Behandlungsverfahren und die hohen Anschaffungskosten limitieren den Einsatz.

4.8. Kryotherapie

In der Behandlung von Anogenitalwarzen und perianalen Läsionen ist die Therapie mittels flüssigen Stickstoffs gut etabliert [122]. Für intraanale hochgradige Dysplasien liegt bis dato nur eine retrospektive Analyse mit 64 Patienten vor, wobei 60% nach bis zu 5 Therapien im Abstand von 4–6 Wochen erfolgreich behandelt werden konnten.

Zwar war die Therapie gut verträglich, jedoch hatten nach 1.5 Jahren 68% ein Rezidiv [137].

4.9. Photodynamische Therapie

Zwei kleine Studien hatten bisher die photodynamische Therapie bei intraanalen und perianalen Dysplasien untersucht und zeigten eine relativ niedrige Wirksamkeit bei ausgedehnten Nebenwirkungen [138, 139]. Zur Behandlung intraanaler Dysplasien ist zudem eine spezielle Sonde erforderlich.

4.10. Imiquimod

Imiquimod kann in der 5%-igen Formulierung zur Therapie hochgradiger analer Dysplasien verwendet werden. Die Applikation erfolgt dreimal wöchentlich über 12 Wochen. Bei starker Lokalreaktion können einzelne Anwendungen ausgelassen werden; entscheidend ist es jedoch die Patient:innen darüber aufzuklären, dass es sich hierbei um die Wirkung (und weniger eine Nebenwirkung) handelt. Für die intraanale Applikation empfiehlt sich die Rezeptierung als Analtamponade (Magistrales Rezept: „Aldara Anal-Tamponade 2.5% 1 Sachet 5% für 2 Tamponaden, Adeps q.s., 24 Stück). Die Wirksamkeit von Imiquimod in der Behandlung hochgradiger analer Dysplasien wurde 2010 von Fox *et al.* in einer randomisierten Doppel-blind-Studie bei 53 Patienten untersucht. In der Therapiegruppe verzeichneten 4/28 Personen eine komplette- und weitere 8/28 Personen eine partielle Abheilung, während es in der Placebogruppe nur bei 1/25 Person zu einer Rückbildung der Dysplasien kam [140]. In einer randomisierten *open-label head-to-head study* gegen Elektrokauter und 5-Fluorouracil zeigten 24% ein komplettes Ansprechen nach Imiquimod [141].

4.11. 5-Fluorouracil

Topisches 5-Fluorouracil hemmt als Pyrimidin-Analogon die DNA-Synthese und ist zur Behandlung von aktinischen Keratosen, Morbus Bowen und superfiziellem Basalzellkarzinom zugelassen. Als Therapeutikum für anale Dysplasien findet es eher

bei therapierefraktären Verläufen Anwendung [121]. Für eine intraanale Anwendung sollte ein Applikator verwendet werden. Die Verfügbarkeit von topischem 5-Fluorouracil unduliert, sodass es zeitweise gar nicht erhältlich ist. In einer prospektiven Beobachtungsstudie erzielte 5-Fluorouracil in 39% der Patienten eine komplette Abheilung der analen Dysplasien [142].

4.12. Cidofovir

In vitro wurde gezeigt, dass Cidofovir die Replikation von HPV hemmen kann, weshalb es in der Therapie von Anogenitalwarzen erprobt wurde [121]. Für die Verwendung als Therapeutikum für hochgradige anale Dysplasien gibt es zwei sehr kleine Studien ohne Kontrollgruppe, wobei ein Ansprechen bei 63% für intraanale- [143] und 15% für perianale [144] Läsionen erzielt wurde. In Deutschland und Österreich ist topisches Cidofovir aktuell nicht am Markt.

4.13. Sinecatechine

Während Sinecatechine als Grünteeextrakt einen Stellenwert in der Therapie von Anogenitalwarzen haben [122], wurden sie bisher nicht für die Behandlung von hochgradigen analen Dysplasien untersucht.

4.14. Strahlentherapie

Die Evidenz für die Anwendung einer perkutanen Strahlenbehandlung bei hochgradigen analen Dysplasien ist sehr gering [145]. Gemäß der Datenlage kann keine klare Empfehlung für eine Strahlentherapie ausgesprochen werden. Die Überlegung zur Anwendung ionisierender Strahlung beruht auf der bekannten hohen Strahlenempfindlichkeit des invasiven Analkarzinoms sowie bei anderen plattenepithelialen in-situ-Karzinomen. So kann eine Strahlentherapie geeignet sein, das Ausmaß einer Resektion mit nachfolgenden narbig-stenotischen Veränderungen zu begrenzen. Bei der Indikationsstellung zur Strahlentherapie muss bedacht werden, dass mit dieser Behandlung die Strahlenreserve zur Therapie invasiver Karzinome

ausgeschöpft wird und chronische Veränderungen wie Fibrosierungen oder Teleangiektasien resultieren können. Eine Bestrahlung kann sowohl die Perianalregion als auch den Analkanal erfassen. Evidenz-basierte Angaben zur Fraktionierung und Gesamtdosis bei nicht-invasiven Läsionen können aktuell nicht gegeben werden. In Analogie zur Behandlung des Analkarzinoms und anderer prämaligner plattenepithelialer Läsionen, zum Beispiel der Haut, können in konventioneller Fraktionierung 45-50Gy als kleinvolumige hoch konformale Behandlung appliziert werden.

4.15. HPV-Vakzine

In einer prospektiven, randomisierten, Placebo-kontrollierten, Doppelblindstudie wurde 2021 der Effekt einer HPV-Impfung auf das Wiederauftreten hochgradiger analer Dysplasien bei 126 MSM mit HIV untersucht. Die Immunisierung mit drei Impfungen des quadrivalenten HPV-Impfstoffs wurde bereits während der Screening-Phase gestartet. Die Beobachtung begann ab dem Zeitpunkt der Behandlung der hochgradigen analen Dysplasien. Nach 18 Monaten hatten 69% der Interventions- und 61% der Placebogruppe Rezidive [146]. Auch in einer weiteren randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie zur quadrivalenten HPV-Impfung bei Erwachsenen mit HIV-Infektion ab 27 Jahren konnte keine Effektivität der Impfung bezüglich eines günstigeren Verlaufs von histologisch gesicherter HSIL gezeigt werden (Effektivität 0% (95%CI -44 - 31%)) [147].

Die Indikationsfelder der HPV-Impfung sind den entsprechenden Leitlinien zu entnehmen [45].

Empfehlung 11. Therapieoptionen	Stärke	Zustimmung
Histologisch diagnostizierte hochgradige anale Dysplasien **sollten** vorzugsweise mit • Elektrokaustik/Argonplasmakoagulation • Trichloressigsäure oder • Exzision/operative Abtragung therapiert werden.	↑	**Starker Konsens** 26/26
Als weitere Verfahren zur Therapie histologisch diagnostizierte hochgradige anale Dysplasien **können** • CO_2-Laser • Radiofrequenzablation, • Kryotherapie, • Infrarotkoagulation oder • Imiquimod erwogen werden.	⇔	**Starker Konsens** 26/26
Folgende Verfahren zur Therapie histologisch diagnostizierte hochgradige anale Dysplasien **können** in Ausnahmefällen erwogen werden: • Topisches 5-Fluorouracil 5%, • Photodynamischer Therapie, • Strahlentherapie oder • Sinecatechine.	⇔	**Starker Konsens** 25/25

Verschiedene Methoden zur Behandlung von histologisch diagnostizierten hochgradigen analen Dysplasien **können** miteinander kombiniert werden.	⇔	**Starker Konsens** 27/27
Nach stattgehabter Therapie **soll** eine Verlaufskontrolle erfolgen.	↑↑	**Starker Konsens** 27/27
Das Management von histologisch diagnostizierten Anogenitalwarzen und niedriggradigen analen Dysplasien sollte gemäß der Leitlinie für HPV-assoziierte Läsionen der Anogenitalregion erfolgen.	↑	**Starker Konsens** 27/27

Tabelle 2. Therapie hochgradiger analer Dysplasien.

Übersicht über die verfügbaren Therapieoptionen bei hochgradigen analen Dysplasien								
Therapie	Mechanismus	Anwendung	Erfolgsrate§	Vorteile	Nachteile	Peri-anal	Intra-anal	Referenz
Ablative Verfahren								
Elektrokaustik (und Argon-Plasmakoagulation)	Verbrennung durch hochfrequente Spannung (kHz)	Einmalig mittels Sonde während Anoskopie	26%–83%	• Günstig • Hohe Verfügbarkeit • Effektivität	• Lokalanästhesie • Rauchentwicklung • Komplikationen	+	+	[124, 130, 131, 141, 148-150]
Radiofrequenz-ablation	Verbrennung durch hochfrequente Spannung (MHz)	Einmalig mittels Sonde während Anoskopie	58%–100%	• Nebenwirkungsarm • Großflächig anwendbar • Effektivität	• Sedierung nötig • Teuer • Verfügbarkeit • Lernkurve	-	+	[125-127, 151]
Infrarotkoagulation	Verbrennung durch Infrarotlicht	Einmalig mittels Sonde während Anoskopie	38%–74%	• Oberflächlich • Wenig Rauch • Sehr geringes Blutungsrisiko	• Lokalanästhesie • Verfügbarkeit	+	+	[128, 148, 152, 153] [36, 154, 155]
Operativ	Abtragung	Abtragung oder Exzision	21%–43%	• Histologische Aufarbeitung der gesamten Läsion	• Hoher Aufwand • Meist in Vollnarkose • Hohe Belastung • Komplikationen	+	~	[156-158]
Trichloressigsäure 85%	Zerstörung durch Verätzung	Gezielte Applikation während Anoskopie alle 2–4 Wochen	32%–80%	• Wenig Schmerz • Kein Rauch • Kein Blutungsrisiko • Großflächige Anwendung möglich	• Häufige Anwendung • Limitierte Wirksamkeit • Nicht gut bei dicken Läsionen	+	+	[123, 129-131, 159]
CO_2-Laser	Laservaporisation	Gezielte Anwendung	50%–63%	• Wenig Schmerz • Wenig Blutungsrisiko	• Teuer • Verfügbarkeit • Rauchentwicklung	+	~	[28, 136, 160-162]

		während Anoskopie		• Sehr gezielt anwendbar				
Kryotherapie	Flüssiger Stickstoff friert und zerstört	Gezielte Applikation während Anoskopie alle 4–6 Wochen	60%	• Nebenwirkungsarm • Geringes Blutungsrisiko	• Häufige Anwendung • Wenig Daten	+	~	[137]
Photodynamische Therapie	Zerstörung durch Bestrahlung nach Photosensitizer	Photosensitizer Infusion 48h vor Bestrahlung mittels Sonde	28%–60%	• Großflächige Behandlung	• Schmerzhaft • Vorab Applikation des Photosensitizers	+	~	[138, 139]
Immunmodulatoren, Virostatika und topische Chemotherapeutika								
Imiquimod 5%	Stimuliert Inferferon & Cytokinproduktion	3x/Woche nachts für 12 Wochen; Intraanal als Suppositorium	24%–77%	• Großflächig einsetzbar • Selbstanwendung	• Magistrale Anfertigung von Suppositorien • Behandlungsdauer	+	+	[140, 141, 163-167]
5-Fluorouracil 5%	Topisches Zytostatikum	2x/Woche 1g nachts via Applikator für 16 Wochen	17%–88%	• Großflächig einsetzbar • Selbstanwendung • Gut verträglich	• Limitierte Verfügbarkeit • Behandlungsdauer • Schwierige Applikation	~	~+	[141, 142, 168, 169]
Cidofovir 1%	Topisches Virostatikum	1x täglich nachts 5 Tage, dann 9 Tage Pause. 6 Zyklen	15%–63%	• Großflächig einsetzbar • Selbstanwendung	• Limitierte Verfügbarkeit • Lokalreaktion/ Nebenwirkungen	-	~	[143, 144]

§ Es gibt aktuell keine einheitliche Definition der Erfolgsraten nach der Therapie hochgradiger analer Dysplasien. Insbesondere der Zeitpunkt der anschließenden Erfolgskontrolle unterliegt einer deutlichen Variation. Die hier angeführten Erfolgsraten stellen eine vereinfachte und verallgemeinerte Form der Studienergebnisse dar: Die Zahlen beziehen sich auf eine *complete response* bei der ersten post-interventionellen Untersuchung. Weitere Details können in den jeweiligen Referenzen nachgelesen werden.

(+), (-) und (~) beziehen sich auf den klinischen Stellenwert dieses Behandlungsverfahren an genannter Lokalisation laut Expertenmeinung.

5. Empfehlungen für Menschen ohne HIV

Die vorliegende Leitlinie fokussiert sich auf Menschen mit HIV, da wie zuvor erläutert, Menschen mit HIV statistisch gesehen am häufigsten von analen Dysplasien und Analkarzinomen betroffen sind. Des Weiteren wurde bisher nur für Menschen mit HIV gezeigt, dass die Therapie hochgradiger analer Dysplasien das Auftreten eines Analkarzinoms statistisch signifikant reduzieren kann. Zuletzt muss erwähnt werden, dass die primäre Expertise der federführenden Gesellschaft - der Deutschen AIDS-Gesellschaft - vorwiegend im Bereich der Versorgung von Menschen mit HIV liegt. Zugleich muss anerkannt werden, dass es auch Personengruppen ohne HIV gibt, für die ein erhöhtes Risiko für analen Dysplasien und Analkarzinome besteht. In Deutschland und Österreich gibt es jedoch keine vergleichbaren Leitlinien, die sich mit diesen Populationen befassen. Aus diesem Grund hat sich die Leitlinienkommission dazu entschlossen, auszuformulieren, wie Erkenntnisse dieser Leitlinie auf Menschen ohne HIV übertragen werden könnten.

5.1. Epidemiologie (Menschen ohne HIV)

Generell ist die Inzidenz analer Dysplasien bei Menschen ohne HIV weniger untersucht als bei jenen mit HIV. Für MSM ohne HIV gibt es zwei Arbeiten [170, 171], die in der Metaanalyse von Clifford *et al.* Berücksichtigung fanden und in der Metaanalyse eine altersabhängige Analkarzinom-Inzidenzrate von 19/100.000 PJ beschrieben [3]. Für Frauen mit vulvären intraepithelialen Neoplasien (VIN) Grad III wurde eine Analkarzinom Inzidenzrate mit 48/100.000 PJ berechnet und für Männer und Frauen ≥10 Jahre nach Organtransplantation war die Inzidenz mit jeweils 25/100.000 PJ und 50/100.000 PJ ebenso deutlich erhöht [3]. Weil die Inzidenz des Analkarzinoms von MSM ohne HIV (ab dem 45. Lebensjahr), Frauen mit VIN3 und Personen ≥10 Jahre nach Organtransplantation im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung deutlich erhöht ist, empfiehlt die International Anal Neoplasia

Society in ihren 2024 publizierten Leitlinien ein Screening identisch zu Menschen mit HIV [27]. Für Frauen ohne HIV mit persistierendem cervikalem HPV-16-Nachweis, nach hochgradigen cervikalen oder vaginalen Neoplasien, oder allen Personen ohne HIV mit persistierenden anogenitalen Warzen sowie anderer immunsuppressiver Dauertherapie (beispielsweise bei Autoimmunerkrankungen) wird die Inzidenz des Analkarzinoms mit bis zu 9/100.000 PJ beschrieben oder ist gemäß der dünner werdenden Datenlage schlichtweg nicht bekannt [3]. Daher ist die *International Anal Neoplasia Society* in ihrer Screening Empfehlung für diese Personengruppen milder und schlägt vor, ab dem 45. Lebensjahr in einer gemeinsamen Arzt-Patient Entscheidung festzulegen, ob eine Analkarzinomvorsorge erfolgen soll [27].

5.2. Rationale für ein Screening (Menschen ohne HIV)

Ein Screening bei Menschen ohne HIV kann nur auf Basis der erhöhten Inzidenz des Analkarzinoms in gewissen Subpopulationen wie in **Kapitel 5.1** beschrieben begründet werden. Zwar hatte eine Studie von 2021 gezeigt, dass der spontane Regress analer Dysplasien beim MSM mit und ohne HIV ausschließlich von persistierendem HPV-16 Nachweis, nicht jedoch vom HIV-Status abhängt [172]. Dennoch ist bei Personen ohne HIV der natürliche Progress/Regress analer Dysplasien weniger gut untersucht als bei Menschen mit HIV. Beispielsweise hatte die ANCHOR Study nur Personen mit HIV inkludiert [28]. Dass die Behandlung hochgradiger analer Dysplasien das Analkarzinomrisiko auch bei Menschen ohne HIV reduzieren kann, muss daher schlichtweg angenommen werden.

5.3. Screening-Ablauf (Menschen ohne HIV)

Ein Screening bei Menschen ohne HIV kann in Analogie zum Algorithmus bei Menschen mit HIV durchgeführt werden (**Abbildung 7**). Basierend auf den epidemiologischen Daten zur Inzidenz des Analkarzinoms erscheint ein Screening von MSM ab dem 45. Lebensjahr, bei Frauen mit VIN3 und bei Personen ≥10 Jahre nach

Organtransplantation sinnvoll. Bei den übrigen Risikopopulationen ohne HIV (Frauen mit persistierendem cervikalem HPV-16 Nachweis, nach hochgradigen cervicalen oder vaginalen Neoplasien, allen Personen mit persistierenden anogenitalen Warzen oder anderer immunsuppressiver Dauertherapie) kann ein Analkarzinom-Screening zur Diskussion gestellt werden. Abgesehen von HIV-spezifischen Faktoren, kann das individuelle Risiko gemäß der in ***Abbildung 8*** genannten Variablen weiter exploriert werden.

5.4. Diagnostik (Menschen ohne HIV)

Die diagnostischen Möglichkeiten sind die gleichen wie bei Personen mit HIV. Jedoch ist anzumerken, dass die meisten diagnostischen Verfahren für anale Dysplasien am gründlichsten bei Menschen mit HIV untersucht sind; allem voran die anale Zytologie. Allerdings liegt es aber nahe, dass sich der HIV-Status nur eingeschränkt auf die diagnostische Wertigkeit auswirkt. Beispielsweise hatte eine Studie von 2021 den Zusammenhang von analer Zytologie und histologischen Dysplasien geprüft und 155/1837 Untersuchten waren MSM ohne HIV. Sensitivität und Spezifität der Zytologie lagen bei 76% bzw. 36% für MSM ohne HIV und bei 85% bzw. 33% für MSM mit HIV; HR-HPV wurde bei jeweils 83% sowie 84% nachgewiesen [57].

5.5. Therapie analer Dysplasien (Menschen ohne HIV)

Die meisten Untersuchungen zur Therapie analer Dysplasien wurden bei Menschen mit HIV durchgeführt [121], allen voran die ANCHOR-Study [28]. Einige Studien hatten jedoch auch Menschen ohne HIV eingeschlossen wie beispielsweise eine retrospektive Analyse von Singh et al. 2009 zur Therapie mit Trichloressigsäure. Fünfunddreißig Prozent der Teilnehmer waren HIV-negativ. Der HIV-Status hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf die Effektivität [159]. Für Imiquimod-Suppositorien liegt nur eine kleine retrospektive Analyse vor, in die 11/28 Personen ohne HIV eingeschlossen wurden. Die Autoren beschreiben zumindest ein partielles

Ansprechen bei 78%, wobei dieses nicht nach HIV-Status aufgeschlüsselt wurde [173]. Zur Elektrokaustik gibt es vier Studien, die auch Menschen ohne HIV eingeschlossen hatten, wobei deren Anteil zwischen 22–44% rangierte [149, 157, 158, 174]. Während Assoumou *et al.* keinen Unterschied im Therapieansprechen je nach HIV-Status verzeichneten [174], beschrieben Marks *et al.* eine etwas höhere Rezidiv-Rate bei MSM mit HIV. Die Autoren schilderten, dass Rezidive bei Personen mit HIV insbesondere durch metachron auftretende Läsionen getrieben waren; es hatte sich weniger um Rezidive, sondern um *de-novo* Läsionen gehandelt [149]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie zur Infrarotkoagulation von Goldstone *et al.*: mit 91% vs. 62% war die Rezidivrate bei MSM mit HIV nach der ersten Behandlung deutlich höher, und auch hier war der treibende Faktor das Auftreten von metachronen Läsionen (82% vs. 52%) bei HIV-positiven MSM [153]. Die Effektivität der hemi-zirkumferenten Radiofrequenzablation wurde in einer Gruppe von 21 Personen ohne HIV beschrieben und nach einem Jahr waren 71% frei von Rezidiven [125]. Auch der Effekt einer Vakzinierung mit dem quadrivalenten HPV-Impfstoff auf das Wiederauftreten hochgradiger analer Dysplasien wurde beim 202 MSM ohne HIV untersucht. Eine Studie von Swedish *et al.* beschrieb eine niedrigere Rezidivrate hochgradiger analer Dysplasien ein Jahr nach Behandlung für Personen, die geimpft wurden. Zur Evaluation zu Jahr zwei und drei war der Unterschied jedoch nicht mehr statistisch signifikant. Außerdem handelte es sich hier um eine nicht-randomisierte Studie, weshalb beispielsweise die geimpften Studienteilnehmer signifikant jünger waren. Der mit Abstand stärkste Prädiktor für Rezidive war auch in dieser Studie der Nachweis von HR-HPV zu Studieneinschluss [175].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass es bei Menschen ohne HIV die meisten Daten zur Behandlung hochgradiger analer Dysplasien für die Elektrokaustik gibt. Für die Infrarotkoagulation, Radiofrequenzablation, Imiquimod und

Trichloressigsäure gibt es einzelne Berichte, während für 5-Fluorouracil, Cidofovir, Kryotherapie und photodynamische Therapie aktuell keine Daten vorliegen [121]. Die verfügbaren Untersuchungen deuten an, dass Rezidiv-Raten bei Menschen ohne HIV niedriger sind als bei Menschen mit HIV [149, 153].

Empfehlung 12. Menschen ohne HIV	Stärke	Zustimmung
Bei negativem HIV-Status **sollte** • MSM ab dem 45. Lebensjahr, • trans Frauen ab dem 45. Lebensjahr, sowie ungeachtet des Alters • Frauen mit vulvären intraepithelialen Neoplasien III (und Vulvakarzinomen) und • Personen ≥10 Jahre nach Organtransplantation ein Analkarzinom-Screening angeboten werden.	↑	**Starker Konsens** 28/28
Bei negativem HIV-Status **kann** bei i. Frauen mit persistierendem cervikalen HPV-16 Nachweis, ii. Frauen nach hochgradigen cervikalen oder vaginalen Neoplasien, iii. Personen mit persistierenden anogenitalen Warzen und iv. Personen mit immunsuppressiver Dauertherapie ein Analkarzinom-Screening **erwogen werden**.	⇔	**Starker Konsens** 28/28

Das Analkarzinom-Screening bei Menschen ohne HIV **sollte** methodisch in Analogie zum Vorgehen bei Menschen mit HIV durchgeführt werden.	↑	**Starker Konsens** 28/28
Die Therapie hochgradiger analer Dysplasien bei Menschen ohne HIV **sollte** in Analogie zum Vorgehen bei Menschen mit HIV durchgeführt werden.	↑	**Starker Konsens** 28/28

VII. Limitationen der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie zu Analen Dysplasien und Analkarzinom-Screening bei Menschen mit HIV ist aufbauend auf der Leitlinie von Esser *et al.* [1] sowie einer nicht systematischen Literaturrecherche durch David Chromy und den jeweils verantwortlichen Leitliniengruppenmitgliedern der entsprechenden Kapitel. Die Pflegenden wurden nicht aktiv an der Leitlinienerstellung beteiligt.

VIII. Forschungsbedarf

Aus aktueller Sicht sollten folgende Fragestellung im Kontext analer Dysplasien und Analkarzinom-Screening in zukünftiger Forschung thematisiert werden:

i. Auswirkungen der HPV-Impfung auf die Inzidenz analer Dysplasien und des Analkarzinoms auf Populationsebene.

ii. Nicht-invasive Screening-Methoden mit einer besseren diagnostischen Performance zur Detektion histologisch hochgradiger analer Dysplasien verglichen mit den aktuell vorhandenen Methoden.

iii. Prädiktoren für den spontanen Regress hochgradiger analer Dysplasien.

iv. Werkzeuge (beispielsweise ein Risikoscore) zur Festlegung des individuellen Risikos für die Entstehung sowie die Progression/Regression hochgradiger analer Dysplasien.

v. Patient:innen-Präferenz („*Patient reported outcomes*“ PROMs) im Kontext der unterschiedlichen Therapieoptionen.

vi. Effektivität der strukturierten Kombination mehrerer Therapieverfahren.

vii. Sinecatechine als Therapieoption intraanaler hochgradiger Dysplasien.

viii. Vergleich hochauflösende Anoskopie versus konventionelle Anoskopie für das Aufspüren hochgradiger analer Dysplasien.

ix. Untersuchung und Optimierung der Screening-Intervalle nach stattgehabter Therapie in den unterschiedlichen Screening-Populationen. Einerseits sollten Rezidive frühzeitig zu erkannt werden. Andererseits kann man spekulieren, dass es (zumindest für manche Personengruppen) einen Zeitpunkt gibt, ab dem kein weiteres Screening mehr erforderlich wäre.

IX. Informationen zu dieser Leitlinie

Projektdaten

Tabelle 3. Projektdaten Übersicht.

Titel der Leitlinie:	**Deutsch-Österreichische S2k Leitlinie: Anale Dysplasien und Analkarzinom-Screening bei Menschen mit HIV**
Art der Anmeldung:	☐ neue Leitlinie☐ ☐ Upgrade oder X Update von AWMF-Register-Nr.: 055/007
Geplante S-Klasse:	☐ S1 ☐ S2e X S2k ☐ S3
Anmeldedatum:	19 Mar 2024
Geplante Fertigstellung (Monat/Jahr):	Aug 2024
Gründe für die Themenwahl:	Die Leitlinie soll dazu dienen Screening, Früherkennung, Therapie und Nachkontrollen analer Dysplasien zur Prävention des Analkarzinoms bei Menschen mit HIV zu vereinheitlichen. • Aktuell ist der diagnostische Goldstandard die hochauflösende Anoskopie (HRA). Diese unterliegt jedoch einer limitierten Verfügbarkeit, weshalb es Triagemethoden benötigt um die Zuweisung zur HRA adäquat zu stratifizieren. • Nicht alle Menschen mit HIV haben ein gleichermaßen hohes Risiko für anale Dysplasien und Analkarzinome. • Die nicht invasive Diagnostik analer Dysplasien mittels Analabstrichen stellt eine ungenaue Diagnostik mit mehreren Limitationen dar. Die Interpretation und insbesondere die daraus resultierenden Maßnahmen sind heterogen. • Die Behandlung höhergradiger analer Dysplasien kann das Auftreten von Analkarzinomen verhindern
Zielorientierung der Leitlinie:	Die geplante Leitlinie ist eine Aktualisierung der bereits bestehenden aber abgelaufenen AWMF-Leitlinie 055/007 zur analen Dysplasien bei Menschen mit HIV mit dem Klassifizierungsgrad S2k • Verbesserung der Versorgungssituation von Menschen mit HIV • Bestimmung der Population, welche einem Screening für anale Dysplasien zugeführt werden sollte • Bestimmung der Testverfahren und Testintervalle zum Screening für anale Dysplasien • Vermeidung unnötiger laborchemischer und apparativen Untersuchungen • größere Behandlungssicherheit der betreuenden Ärzt:innen
Verbindung zu vorhandenen Leitlinien:	AWMF-Register-Nr. angeben: • Impfprävention HPV-assoziierter Neoplasien 082-002 • S3-Leitlinie Analkarzinom (Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Analkanal- und Analrandkarzinomen) 081 - 004OL
Anmelder*in (Person):	Prof. Dr. Stefan ESSER

Anmeldende Fachgesellschaft(en):	Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)
Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:	
Beteiligung weiterer Fachgesellschaften oder Organisationen:	• Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG) • Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI) • Deutsche Gesellschaft für Zytologie (DGZ) • Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG) • Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) • Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK) • Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) • Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) • Gesellschaft für Virologie (GfV) • Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) • Deutsche AIDS-Hilfe (DAH) • Österreichische AIDS-Gesellschaft (OEAG) • Österreichische Gesellschaft für Chirurgie (OEGC) • Österreichische Gesellschaft für Sexually Transmitted Diseases und dermatologische Mikrobiologie (OEGSTD) • AIDS Hilfe Wien • Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie (OEGDV) • Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin (dagnä) e. V. • Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)
Ansprechpartner*in (Leitliniensekretariat):	Nadine Schlitzer
Leitlinienkoordination (Name):	Prof. Dr. Stefan ESSER stefan.esser@uk-essen.de Universitätsklinikum Essen, HPSTD-Ambulanz, Klinik für Dermatologie und Venerologie, Essen, Deutschland Dr. David CHROMY david.chromy@meduniwien.ac.at Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich
Versorgungsbereich	HIV-Medizin, Proktologie, Venerologie, Infektiologie, Virologie, Gastroenterologie, Chirurgie, Gynäkologie, Pathologie, Zytologie, Radiologie, Onkologie X ambulant X stationär X teilstationär X Prävention X Früherkennung X Diagnostik X Therapie ☐ Rehabilitation X primärärztliche Versorgung X spezialärztliche Versorgung
Patienten*innenzielgruppe	X Erwachsene ☐Kinder/Jugendliche

	Menschen mit HIV. Das Analkarzinom und seine Vorstufen stellen eine Problematik der adulten Bevölkerung dar. Eine Vorsorge bzw. Früherkennung ist erst ab einem gewissen Alter empfohlen, weshalb Kinder und Jugendliche nicht die Zielgruppe dieser Leitlinie darstellen. Dies wird in den geplanten Leitlinien entsprechend thematisiert werden.
Adressat*innen der Leitlinie (Anwender*innenzielgruppe):	Primär HIV Behandler*innen Die Versorgung von Menschen mit HIV erfolgt interdisziplinär, daher betrifft die Leitlinie auch all jene, die sich mit (i) anogenitalen Erkrankungen (ii) Hauterkrankungen (iii) Infektionserkrankungen (iv) Krebserkrankungen und deren Therapie (v) mit dem Gastrointestinaltrakt (vi) sowie den entsprechenden diagnostischen Methoden befassen
Geplante Methodik (Art der Evidenz-Basierung, Art der Konsensusfindung):	S2k Eine Konsensus-basierte Leitlinie soll erstellt werden und auf Evidenzbasierung und Graduierung wird verzichtet. Vorhandene nationale und internationale Leitlinien zu Prävention, Impfungen, Diagnostik und Therapie von HPV-Infektionen, Zervixkarzinomen, Condylomata acuminata, genitoanalen intraepithelialen Dys/Neoplasien und Analkarzinomen werden berücksichtigt. Eine systematische Literaturrecherche wird vor Beginn und kontinuierlich während der Erstellung der Leitlinie in der Arbeitsgruppe erfolgen. • Nominaler Gruppenprozess
Ergänzende Informationen zum Projekt (vorhanden ja/nein, wenn ja: wo?):	nein

Expertenkommission und Methodengruppe

Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie Beteiligten einschließlich der Rolle in der Leitlinienentwicklung, der benennenden Fachgesellschaft und der Fachrichtung bzw. Institution. Interessenkonflikterklärungen der Leitlinienmitglieder sind im Anhang aufgeführt.

Tabelle 4. Mitglieder der Expert:innenkommission und Methodengruppe.

Österreichische Gesellschaft für Chirurgie (ÖGCH), Arbeitsgemeinschaft für Coloproktologie (ACP)	Felix AIGNER felix.aigner@icloud.com	Barmherzige Brüder, Krankenhaus Graz

Arbeitsgemeinschaft dermatologische Onkologie (ADO)	Jürgen BECKER j.becker@dkfz-heidelberg.de	Translationale Hautkrebsforschung, Dermatologie, Universitätsmedizin Essen und Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), DKFZ, Heidelberg, Deutschland
Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin (dagnä) e. V.	Markus BICKEL bickel@infektiologikum.de	Infektiologikum Frankfurt
AIDS Hilfe Wien	Andrea BRUNNER Brunner@aids-hilfe-wien.at	Aids Hilfe Wien
Österreichische AIDS-Gesellschaft (OEAG)	David CHROMY david.chromy@meduniwien.ac.at	Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)	Johannes CLAßEN johannes.classen@vincentius-ka.de	Klinik f. Strahlentherapie, Radiologische Onkologie und Palliativmedizin ViDia Kliniken Karlsruhe
Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)	Stefan ESSER stefan.esser@uk-essen.de	Klinik für Dermatologie und Venerologie, Universitätsklinikum Essen
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)	Monika HAMPL Monika.Hampl@hohenlind.de	Frauenklinik St. Elisabeth Krankenhaus Köln Hohenlind, Universitätsfrauenklinik Düsseldorf
Arbeitsgemeinschaft Dermatohistologie (ADH) der Deutschen dermatologischen Gesellschaft (DGG)	Doris HELBIG doris.helbig@uk-koeln.de	Universitätsklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)	Marcus HENTRICH Marcus.Hentrich@swmbrk.de	Rotkreuzklinikum München, III. Medizinische Abteilung - Hämatologie/Onkologie
Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)	Franc HETZER franc.hetzer@hin.ch	Praxis Bellaria

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)	Christian HOFFMANN hoffmann@ich-hamburg.de	Infektionsmedizinisches Centrum Hamburg
Deutschen Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)	Johannes JONGEN j.jongen@gmx.de	Proktologische Praxis Kiel, Abteilung Chirurgische Proktologie, Park-Klinik, Kiel
Österreichische AIDS-Gesellschaft (OEAG)	Elmar JOURA § elmar.joura@meduniwien.ac.at	Medizinische Universität Wien, Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Österreichische Gesellschaft für Dermatologie und Vernerologie (ÖGDV)	Reinhard KIRNBAUER reinhard.kirnbauer@meduniwien.ac.at	Medizinische Universität Wien, Klinik für Dermatologie
Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)	Alexander KREUTER alexander.kreuter@helios-gesundheit.de	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Helios St. Elisabeth Klinik Oberhausen, Universität Witten/Herdecke
Österreichische AIDS-Gesellschaft (OEAG)	Gerold Felician LANG office@gerrylang.com	Private Praxis
AIDS Hilfe Wien	Memo MOKHLES MMokhles@cemm.oeaw.ac.at	AIDS Hilfe Wien
Deutschen Gesellschaft für Zytologie (DGZ)	Frank OELLIG fo@patho-online.de	Institut für Pathologie Mülheim/Ruhr
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)	Mark OETTE MOette@severinskloesterchen.de	Klinik für Allgemeine Innere Medizin, Gastroenterologie und Infektiologie, Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln
Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG)	Anja POTTHOFF anja.potthoff@klinikum-bochum.de	Zentrum für Sexuelle Gesundheit und Medizin, Walk In Ruhr (WIR)
Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Andreas RINK Andreas.Rink@uk-essen.de	Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Essen
Österreichische Gesellschaft für Chirurgie (ÖGCH)	Andreas SALAT andreas.salat@meduniwien.ac.at	Universitätsklinik für Allgemeinchirurgie, Klinische Abteilung für Transplantation
Deutsche Aidshilfe (DAH)	Axel Jeremias SCHMIDT axel.j.schmidt@dah.aidshilfe.de	Deutsche AIDS Hilfe, Fachbereichsleitung

		Medizin und Gesundheitspolitik
Deutsche Gesellschaft für Koloproktologie (DGK)	Robert SIEGEL robert.siegel@charite.de	Charité - Universitätsmedizin Berlin, Chirurgische Klinik, Campus Virchow Klinikum | Campus Charité Mitte
Österreichische Gesellschaft für Sexually Transmitted Diseases und dermatologische Mikrobiologie) OEGSTD	Georg STARY georg.stary@meduniwien.ac.at	Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien
Deutsche STI-Gesellschaft (DSTIG)	Ricardo WERNER ricardo.werner@charite.de	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie; Division of Evidence Based Medicine (dEBM); Charité - Universitätsmedizin Berlin
Arbeitsgemeinschaft Proktologie in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)	Gerhard WEYANDT gerhard.weyandt@klinikum-bayreuth.de	Klinikum Bayreuth
Gesellschaft für Virologie (GfV)	Ulrike WIELAND ulrike.wieland@uni-koeln.de	Institut für Virologie, Universitätsklinikum Köln (AöR)

§ Die ÖGGG wurde seitens DAIG beziehungsweise ÖAG eingeladen sich an der Erstellung der Leitlinie durch Nominierung einer Person und einhergehender Mitabstimmung zu beteiligen. Schließlich wurde Prof. Joura (Facharzt und Experte für Gynäkologie und Geburtshilfe) als beratender Experte genannt, erhielt jedoch keine Nominierung, sodass es zu keiner Mitabstimmung (und damit auch keiner formellen Beteiligung) durch die ÖGGG gekommen ist.

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. Die Umsetzung von Empfehlungen einer Leitlinie in spezifischen klinischen Situationen muss stets unter Berücksichtigung sämtlicher

individueller patient:innenrelevanter Gegebenheiten (z.B. Komorbiditäten, Komedikation, Kontraindikationen) geprüft werden. Die Medizin ist als Wissenschaft ständigen Entwicklungen unterworfen. Nutzer der Leitlinie werden aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Veröffentlichung der Leitlinie zu informieren. 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, zu berücksichtigender Kontraindikationen, Arzneimittelinteraktionen etc. sowie hinsichtlich der Zulassungs- und Erstattungssituation vollständig und aktuell sind.

Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie

Diese Leitlinie richtet sich primär an HIV Behandler:innen. Die Versorgung von Menschen mit HIV erfolgt interdisziplinär, daher betrifft die Leitlinie auch all jene, die sich mit (i) anogenitalen Erkrankungen, (ii) Hauterkrankungen, (iii) Infektionserkrankungen, (iv) Krebserkrankungen, (v) mit dem Gastrointestinaltrakt, (vi) sowie den entsprechenden diagnostischen Methoden befassen. Darüber hinaus soll die Leitlinie Kostenträgern und politischen Entscheidungsträgern zur Orientierung dienen. Ziel der Leitlinie umfassen die folgenden Aspekte:

- Verbesserung der Versorgungssituation von Menschen mit HIV
- Bestimmung der Population, welche einem Screening für anale Dysplasien zugeführt werden sollte
- Bestimmung der Testverfahren und Testintervalle zum Screening für anale Dysplasien
- Unterschiede in der Therapie des Analkarzinoms bei Menschen mit HIV verglichen mit Menschen ohne HIV
- Vermeidung unnötiger laborchemischer und apparativen Untersuchungen

- größere Behandlungssicherheit der betreuenden Ärzt:innen

Beteiligung von Interessengruppen

Die Autorengruppe der Leitlinie setzte sich aus Expert:innen der Bereiche der Dermatologie, Venerologie, Infektiologie, Chirurgie, Gynäkologie, Gastroenterologie, Koloproktologie/Chirurgie, Hämatologie/Onkologie, Radioonkologie, Virologie und Zytopathologie zusammen, die von ihren jeweiligen Fachgesellschaften nominiert wurden. Der Medizinreferent der Deutschen Aidshilfe sowie ein Vertreter des Vorstands der Aids Hilfe Wien, der mit HIV lebt, vertreten die Interessen der Patient:innen. Bei der Konsensuskonferenz hatte jeder dieser Mitglieder ein Stimmrecht.

Finanzierung

Für die Aktualisierung dieser Leitlinie wurden keine finanziellen Mittel aufgestellt.

Umgang mit Interessenkonflikten

Die Interessenskonflikte wurden mit Hilfe des AWMF-Formulars von allen, an der Leitlinie beteiligten, Personen erfasst. Anschließend erfolgte eine Klassifikation und Bewertung der Interessenskonflikte nach den Regeln der AWMF durch die Division of Evidence based Medicine (dEBM) nach den folgenden Kriterien:

- Kein: Keine Interessen, die als Interessenkonflikt bewertet wurden, d.h. es liegen keinerlei Sachverhalte vor oder diese haben keinen thematischen Bezug zur Leitlinie

- Gering: Persönliche Honorare (Vortrags-/ Schulungstätigkeit oder bezahlte Autorenschaften) ≤ 1.500 / Jahr absolut, Drittmittel für die Klinik/Institution unabhängig von der Höhe von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie
- Moderat: Persönliche Honorare (Advisory-Tätigkeit oder Berater-/Gutachtertätigkeit) unabhängig von der Höhe. Persönliche Honorare (Vortrags-/ Schulungstätigkeit oder bezahlte Autorenschaften) > 1.500 / Jahr absolut von Firmen mit Themenbezug zur Leitlinie
- Hoch: Persönliche Eigentümerinteressen unabhängig von der Höhe von einer Firma mit Themenbezug zur Leitlinie

Es war geplant, Personen mit hohen Interessenskonflikten von der Leitlinienentwicklung auszuschließen. Da jedoch keiner der Beteiligten hohe Interessenskonflikte angab, kam es folglich zu keinem Ausschluss. Potentielle geringe und moderate Interessenskonflikte wurden von mehreren Personen der Leitlinienkommission angegeben, jedoch standen alle potentiellen Interessenskonflikte nicht in thematischem Zusammenhang mit der Leitlinie und den zu konsentierenden Empfehlungen. Von einer Konsequenz wurde daher gemäß der Bewertung Abstand genommen. Die Bewertung der Interessenskonflikte wurde zu Beginn der Konsensuskonferenz am 18. Juni 2024 vorgestellt. Alle Mitglieder der Leitlinienkommission waren somit in den Bewertungsprozess eingebunden. Eine geplante Diskussion dieser fand nicht statt, da keiner der Beteiligten Einwände hervorbrachte. Eine vollständige Darstellung der Interessenskonflikterklärungen ist im Leitlinienreport zu finden.

X. Methodik

Literaturrecherche

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte eine nicht systematische Literaturrecherche durch die Expert*innengruppe selbst.

Auswahl und Bewertung der Evidenz

Entsprechend der gewählten Entwicklungsstufe erfolgte keine systematische Bewertung der Qualität der Evidenz.

Generierung von Empfehlungen / Konsensus Konferenz

Die Konsentierung erfolgte im Delphi-Verfahren.

Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik

Eine Darstellung der Wortwahl, Symbolik und Hinweise zur Interpretation der Empfehlungsstärken ist ***Tabelle 5*** dargestellt.

Sofern bei den Empfehlungen eine Zustimmung von mehr als 75% der Anwesenden erreicht wurde (Starker Konsens [>95% der Teilnehmer] oder Konsens [>75-95%]), ist dies nicht extra im Text ausgewiesen. Bei mehrheitlicher Zustimmung (>50-75% der Teilnehmer) bzw. keinem Konsens (<50%) erfolgt eine Erläuterung im Text. Im Falle einer starken Ablehnung bestand die Möglichkeit, ein Minderheitenvotum abzugeben, das im Text erscheinen würde.

Tabelle 5. Empfehlungsstärken – Wortwahl, Symbolik und Interpretation.

(modifiziert nach Kaminski-Hartenthaler et. al, 2014 [176])

Empfehlungsstärke	Symbol	Wortwahl	Erklärung
Starke Empfehlung für eine Vorgehensweise	↑↑	„…soll…“	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen müssen sich weniger Zeit für den Prozess der Entscheidungsfindung mit den Patient:innen nehmen. In den meisten klinischen Situationen kann die Empfehlung als allgemeine Vorgehensweise übernommen werden.

Schwache Empfehlung für eine Vorgehensweise	↑	"… sollte …"	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden. Kliniker*innen und andere Anbieter von Gesundheitsleistungen müssen mehr Zeit aufwenden, um sicherzustellen, dass die Wahl des Verfahrens mitsamt den möglicherweise verbundenen Konsequenzen die Werte und Präferenzen individueller Patient*innen widerspiegelt. Entscheidungsprozesse im Gesundheitssystem erfordern eine tiefgehende Diskussion und die Einbeziehung vieler Stakeholder.
Keine Empfehlung bezüglich einer Vorgehensweise	⇔	„kann er wogen werden"	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-/RisikoVerhältnis, etc.)
Schwache Empfehlung gegen eine Vorgehensweise	↓	„…sollte nicht …"	Wir sind der Auffassung, dass die meisten informierten Menschen, ein substanzieller Anteil jedoch nicht, diese Entscheidung treffen würden.
Starke Empfehlung gegen eine Vorgehensweise	↓↓	"… soll nicht …"	Wir sind der Auffassung, dass alle oder fast alle informierten Menschen diese Entscheidung treffen würden.

Begutachtung der Leitlinie

Darstellung des internen und externen Begutachtungsverfahrens vor Publikation der Leitlinie: Am 13.09.2024 wurde das Leitlinienmanuskript nach Prüfung durch die Kommission der Deutschen AIDS-Gesellschaft final angenommen.

Pilotierung, Evaluierung und Implementierung

Da die Implementierung maßgeblich am Erfolg einer Leitlinie beteiligt ist, wird ein umfangreiches Implementierungsprogramm initiiert. Zur möglichst breiten Verteilung ist eine Zugriffsmöglichkeit im Internet unter www.awmf.org vorgesehen. Des Weiteren ist eine Publikation im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (JDDG) geplant. Weitere Implementierungsmaßnahmen erfolgen über das

Implementierungsprogramm der Leitlinienkommission und über Aktivitäten der Mitglieder der Leitliniengruppe selbst.

Aktualisierung der Leitlinie

Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 31.12.2028. Ansprechpartner für eine Aktualisierung der Leitlinie ist Herr Prof. Stefan Esser [stefan.esser@uk-essen.de]. Unter Berücksichtigung der bis zu diesem Zeitpunkt neu erschienenen Literatur wird im Vorfeld eine Aktualisierung vorbereitet. Über die Notwendigkeit der Neubearbeitung der einzelnen Kapitel im Rahmen eines Updates der Literatur entscheidet die Expertengruppe. Entscheidende Kriterien hierzu sind: 1) Vorliegen von neuen wissenschaftlicher Erkenntnisse, die eine Revision der Empfehlungen erfordern 2) Vorliegen neuer gesetzlicher Vorschriften, die eine Revision der Empfehlungen erfordern

XI. Referenzen

1. Esser S, Kreuter A, Oette M, Gingelmaier A, Mosthaf F, Sautter-Bihl ML, Jongen J, Brockmeyer NH, Eldering G, Swoboda J, Postel N, Degen O, Schalk H, Jessen A, Knechten H, Thoden J, Stellbrink HJ, Schafberger A, Wieland U. German-Austrian guidelines on anal dysplasia and anal cancer in HIV-positive individuals: prevention, diagnosis, and treatment. J Dtsch Dermatol Ges. 2015; 13: 1302-19.
2. Aigner F, Siegel R, Werner RN, Esser S, Oette M, Weyandt G, Kahlke V, Saeed A, Turina M, Mosthaf FA, Dresel S, Simon S, Niedobitek G, Koswig S, Budach V, Schmielau J, Raab H-R, Faber G, Senf B, Rödel C, Fokas E, Mahlberg R, Steingräber M, Weßling J, Wieland U, Fürst A, Lugger P, Prott FJ, Kronberger I, Baumeler S, Maurus C, Grohmann E, Gaskins M, Avila Valle GL, Dittmann M. S3-Leitlinie Analkarzinom. coloproctology. 2021; 43: 150-216.
3. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, Engels EA, Albuquerque A, Poynten IM, de Pokomandy A, Easson AM, Stier EA. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. Int J Cancer. 2021; 148: 38-47.
4. Rudolph JE, Calkins KL, Xu X, Wentz E, Pirsl F, Visvanathan K, Lau B, Joshu CE. Comparing Cancer Incidence in an Observational Cohort of Medicaid Beneficiaries With and Without HIV, 2001-2015. J Acquir Immune Defic Syndr. 2024; 95: 26-34.
5. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, Steinau M, Watson M, Wilkinson EJ, Hopenhayn C, Copeland G, Cozen W, Peters ES, Huang Y, Saber MS, Altekruse S, Goodman MT. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. Journal of the National Cancer Institute. 2015; 107: djv086.
6. Lin C, Franceschi S, Clifford GM. Human papillomavirus types from infection to cancer in the anus, according to sex and HIV status: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2018; 18: 198-206.
7. Gervaz P, Hirschel B, Morel P. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the anus. The British journal of surgery. 2006; 93: 531-8.
8. Kelly H, Chikandiwa A, Alemany Vilches L, Palefsky JM, de Sanjose S, Mayaud P. Association of antiretroviral therapy with anal high-risk human papillomavirus, anal intraepithelial neoplasia, and anal cancer in people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. Lancet HIV. 2020; 7: e262-e78.
9. Abramowitz L, Benabderrahmane D, Ravaud P, Walker F, Rioux C, Jestin C, Bouvet E, Soule JC, Leport C, Duval X. Anal squamous intraepithelial lesions and condyloma in HIV-infected heterosexual men, homosexual men and women: prevalence and associated factors. AIDS. 2007; 21: 1457-65.
10. Nyitray A, Nielson CM, Harris RB, Flores R, Abrahamsen M, Dunne EF, Giuliano AR. Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in heterosexual men. J Infect Dis. 2008; 197: 1676-84.
11. Lin C, Slama J, Gonzalez P, Goodman MT, Xia N, Kreimer AR, Wu T, Hessol NA, Shvetsov Y, Ortiz AP, Grinsztejn B, Moscicki AB, Heard I, Del Refugio González Losa M, Kojic EM, Schim van der Loeff MF, Wei F, Longatto-Filho A, Mbulawa ZA, Palefsky JM, Sohn AH, Hernandez BY, Robison K, Simpson S, Jr., Conley LJ, de Pokomandy A, van der Sande MAB, Dube Mandishora RS, Volpini LPB, Pierangeli A, Romero B, Wilkin T, Franceschi S, Hidalgo-Tenorio C, Ramautarsing RA, Park IU, Tso FK, Godbole S, D'Hauwers KWM, Sehnal B, Menezes LJ, Heráclio SA, Clifford GM. Cervical determinants of anal HPV infection and high-grade anal lesions in women: a collaborative pooled analysis. Lancet Infect Dis. 2019; 19: 880-91.
12. Wei F, Gaisa MM, D'Souza G, Xia N, Giuliano AR, Hawes SE, Gao L, Cheng SH, Donà MG, Goldstone SE, Schim van der Loeff MF, Neukam K, Meites E, Poynten IM,

Dai J, Combes JD, Wieland U, Burgos J, Wilkin TJ, Hernandez AL, Iribarren Díaz M, Hidalgo-Tenorio C, Valencia Arredondo M, Nyitray AG, Wentzensen N, Chow EP, Smelov V, Nowak RG, Phanuphak N, Woo YL, Choi Y, Hu Y, Schofield AM, Woestenberg PJ, Chikandiwa AT, Hickey AC, de Pokomandy A, Murenzi G, Péré H, Del Pino M, Ortiz AP, Charnot-Katsikas A, Liu X, Chariyalertsak S, Strong C, Ong JJ, Yunihastuti E, Etienney I, Ferré VM, Zou H, Segondy M, Chinyowa S, Alberts CJ, Clifford GM. Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies. Lancet HIV. 2021; 8: e531-e43.
13. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Swoboda J, Stücker M, Schmitt M, Pfister H, Wieland U. Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany. Br J Dermatol. 2010; 162: 1269-77.
14. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Jay N. Prevalence and risk factors for human papillomavirus infection of the anal canal in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative homosexual men. J Infect Dis. 1998; 177: 361-7.
15. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Greenblatt RM. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. J Infect Dis. 2001; 183: 383-91.
16. Salit IE, Lytwyn A, Raboud J, Sano M, Chong S, Diong C, Chapman W, Mahony JB, Tinmouth J. The role of cytology (Pap tests) and human papillomavirus testing in anal cancer screening. Aids. 2010; 24: 1307-13.
17. Silling S, Kreuter A, Hellmich M, Swoboda J, Pfister H, Wieland U. Human papillomavirus oncogene mRNA testing for the detection of anal dysplasia in HIV-positive men who have sex with men. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2012; 53: 325-31.
18. Kreuter A, Brockmeyer NH, Hochdorfer B, Weissenborn SJ, Stücker M, Swoboda J, Altmeyer P, Pfister H, Wieland U. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. J Am Acad Dermatol. 2005; 52: 603-8.
19. de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Vézina S, Coté P, Macleod J, Allaire G, Franco EL, Coutlée F. Prevalence, clearance, and incidence of anal human papillomavirus infection in HIV-infected men: the HIPVIRG cohort study. J Infect Dis. 2009; 199: 965-73.
20. Swedish KA, Lee EQ, Goldstone SE. The changing picture of high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men: the effects of 10 years of experience performing high-resolution anoscopy. Dis Colon Rectum. 2011; 54: 1003-7.
21. Weis SE, Vecino I, Pogoda JM, Susa JS, Nevoit J, Radaford D, McNeely P, Colquitt CA, Adams E. Prevalence of anal intraepithelial neoplasia defined by anal cytology screening and high-resolution anoscopy in a primary care population of HIV-infected men and women. Dis Colon Rectum. 2011; 54: 433-41.
22. Wieland U, Hellmich M, Wetendorf J, Potthoff A, Höfler D, Swoboda J, Fuchs W, Brockmeyer N, Pfister H, Kreuter A. Smoking and anal high-risk human papillomavirus DNA loads in HIV-positive men who have sex with men. International journal of medical microbiology : IJMM. 2015; 305: 689-96.
23. van der Zee RP, Wit F, Richel O, van der Valk M, Reiss P, de Vries HJC, Prins JM. Effect of the introduction of screening for cancer precursor lesions on anal cancer incidence over time in people living with HIV: a nationwide cohort study. Lancet HIV. 2023; 10: e97-e106.
24. Melbye M, Sprøgel P. Aetiological parallel between anal cancer and cervical cancer. Lancet. 1991; 338: 657-9.

25. Edgren G, Sparén P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. The Lancet Oncology. 2007; 8: 311-6.
26. Deshmukh AA, Suk R, Shiels MS, Sonawane K, Nyitray AG, Liu Y, Gaisa MM, Palefsky JM, Sigel K. Recent Trends in Squamous Cell Carcinoma of the Anus Incidence and Mortality in the United States, 2001-2015. Journal of the National Cancer Institute. 2020; 112: 829-38.
27. Stier EA, Clarke MA, Deshmukh AA, Wentzensen N, Liu Y, Poynten IM, Cavallari EN, Fink V, Barroso LF, Clifford GM, Cuming T, Goldstone SE, Hillman RJ, Rosa-Cunha I, La Rosa L, Palefsky JM, Plotzker R, Roberts JM, Jay N. International Anal Neoplasia Society's consensus guidelines for anal cancer screening. Int J Cancer. 2024.
28. Palefsky JM, Lee JY, Jay N, Goldstone SE, Darragh TM, Dunlevy HA, Rosa-Cunha I, Arons A, Pugliese JC, Vena D, Sparano JA, Wilkin TJ, Bucher G, Stier EA, Tirado Gomez M, Flowers L, Barroso LF, Mitsuyasu RT, Lensing SY, Logan J, Aboulafia DM, Schouten JT, de la Ossa J, Levine R, Korman JD, Hagensee M, Atkinson TM, Einstein MH, Cracchiolo BM, Wiley D, Ellsworth GB, Brickman C, Berry-Lawhorn JM. Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions to Prevent Anal Cancer. N Engl J Med. 2022; 386: 2273-82.
29. Clifford GM, Combes JD, Etienney I. International Anal Neoplasia Society’s 2023 Scientific Meeting - Persistence and clearance of histological anal high-grade lesions in the ANRS-EP57-APACHES study. Sexual Health. 2023; 20: xviii-xiv.
30. Walker RJB, Easson AM, Hosni A, Kim J, Weiss ES, Santiago AT, Chesney TR, Salit IE. Anal Cancers in Previously Screened Versus Unscreened Patients: Tumor Stage and Treatment Outcomes. Dis Colon Rectum. 2024; 67: 32-41.
31. Touboul E, Schlienger M, Buffat L, Lefkopoulos D, Pène F, Parc R, Tiret E, Gallot D, Malafosse M, Laugier A. Epidermoid carcinoma of the anal canal. Results of curative-intent radiation therapy in a series of 270 patients. Cancer. 1994; 73: 1569-79.
32. Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, Garland SM, Hillman RJ, Petoumenos K, Roberts J, Tabrizi SN, Templeton DJ, Grulich AE. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Oncology. 2012; 13: 487-500.
33. Tong WW, Jin F, McHugh LC, Maher T, Sinclair B, Grulich AE, Hillman RJ, Carr A. Progression to and spontaneous regression of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-infected and uninfected men. Aids. 2013; 27: 2233-43.
34. Mathews WC, Cachay ER, Agmas W, Jackson C. Effects of Referral Bias on Estimates of Anal Intraepithelial Neoplasia Progression and Regression Rates in a 3-State Markov Model. Medicine (Baltimore). 2015; 94: e1476.
35. Barroso LF, Stier EA, Hillman R, Palefsky J. Anal Cancer Screening and Prevention: Summary of Evidence Reviewed for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Infection Guidelines. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2022; 74: S179-s92.
36. Goldstone SE, Lensing SY, Stier EA, Darragh T, Lee JY, van Zante A, Jay N, Berry-Lawhorn JM, Cranston RD, Mitsuyasu R, Aboulafia D, Palefsky JM, Wilkin T. A Randomized Clinical Trial of Infrared Coagulation Ablation Versus Active Monitoring of Intra-anal High-grade Dysplasia in Adults With Human Immunodeficiency Virus Infection: An AIDS Malignancy Consortium Trial. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2019; 68: 1204-12.

37. Deshmukh AA, Damgacioglu H, Sonawane K, Sigel K, Palefsky J, Nyitray A, Gaisa MM, Lin Y-Y, Clarke M, Wentzensen N, Chiao E, Liu Y, Stier EA, Jay N, Giuliano AR, Goldstone S, Clifford GM, Chhatwal J. International Anal Neoplasia Society's 2023 Scientific Meeting - Determining optimal anal cancer screening algorithms for men who have sex with men with HIV: a modelling study. Sexual Health. 2023; 20: xviii-xiv.
38. Cardoso R, Guo F, Heisser T, Hackl M, Ihle P, De Schutter H, Van Damme N, Valerianova Z, Atanasov T, Májek O, Mužík J, Nilbert MC, Tybjerg AJ, Innos K, Mägi M, Malila N, Bouvier AM, Bouvier V, Launoy G, Woronoff AS, Cariou M, Robaszkiewicz M, Delafosse P, Poncet F, Katalinic A, Walsh PM, Senore C, Rosso S, Vincerževskienė I, Lemmens V, Elferink MAG, Johannesen TB, Kørner H, Pfeffer F, Bento MJ, Rodrigues J, Alves da Costa F, Miranda A, Zadnik V, Žagar T, Lopez de Munain Marques A, Marcos-Gragera R, Puigdemont M, Galceran J, Carulla M, Chirlaque MD, Ballesta M, Sundquist K, Sundquist J, Weber M, Jordan A, Herrmann C, Mousavi M, Ryzhov A, Hoffmeister M, Brenner H. Colorectal cancer incidence, mortality, and stage distribution in European countries in the colorectal cancer screening era: an international population-based study. The Lancet Oncology. 2021; 22: 1002-13.
39. Burke CA. Number needed to screen to detect adenomas, advanced adenomas and colorectal cancer is higher in women than in similarly aged men. Evidence-based medicine. 2012; 17: 159-60.
40. QIWiG. Nutzenbewertung eines HPVTests im Primärscreening des Zervixkarzinoms – Aktualisierung. IQWiG-Berichte – Nr 222. 2014.
41. Sendagorta Cudós E, Sotomayor C, Masia Canuto M, Cabello A, Curran A, Ocampo A, Rava M, Muriel A, Macías J, Rial-Crestelo D, Martínez-Sanz J, Martinez L, de la Villa López-Sánchez M, Perez-Molina JA. Incidence of Anal Cancer and Related Risk Factors in HIV-Infected Patients Enrolled in the National Prospective Spanish Cohort CoRIS. Dis Colon Rectum. 2023; 66: e1186-e94.
42. Cachay ER, Gilbert T, Qin H, Mathews WC. Clinical Predictors and Outcomes of Invasive Anal Cancer for People With Human Immunodeficiency Virus in an Inception Cohort. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2024.
43. Goldstone SE, Giuliano AR, Palefsky JM, Lazcano-Ponce E, Penny ME, Cabello RE, Moreira ED, Jr., Baraldi E, Jessen H, Ferenczy A, Kurman R, Ronnett BM, Stoler MH, Bautista O, Das R, Group T, Luxembourg A, Zhou HJ, Saah A. Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent HPV vaccine in men: results of an open-label, long-term extension of a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Infect Dis. 2022; 22: 413-25.
44. Chromy D, Silling S, Wieland U, Kreuter A. [Anogenital warts-An update]. Dermatologie (Heidelberg, Germany). 2023.
45. Gross GE, Werner RN, Avila Valle GL, Bickel M, Brockmeyer NH, Doubek K, Gallwas J, Gieseking F, Haase H, Hillemanns P, Ikenberg H, Jongen J, Kaufmann AM, Klußmann JP, von Knebel Doeberitz M, Knuf M, Köllges R, Laws HJ, Mikolajczyk R, Neis KJ, Petry KU, Pfister H, Schlaeger M, Schneede P, Schneider A, Smola S, Tiews S, Nast A, Gaskins M, Wieland U. Evidenz- und konsensbasierte (S3) Leitlinie: Impfprävention HPV-assoziierter Neoplasien. J Dtsch Dermatol Ges. 2021; 19: 479-94.
46. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ, Wohlfahrt J, Meijer CJ, Walboomers JM, Goldman S, Svensson C, Adami HO, Melbye M. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. N Engl J Med. 1997; 337: 1350-8.
47. Palefsky JM. Anal human papillomavirus infection and anal cancer in HIV-positive individuals: an emerging problem. Aids. 1994; 8: 283-95.

48. Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. Cancer cytopathology. 2015; 123: 271-81.
49. Fenger C, Nielsen VT. Dysplastic changes in the anal canal epithelium in minor surgical specimens. Acta pathologica et microbiologica Scandinavica Section A, Pathology. 1981; 89: 463-5.
50. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC. 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. Journal of lower genital tract disease. 2012; 16: 205-42.
51. Dupin C, Siproudhis L, Henno S, Minjolle S, Arvieux C, Tattevin P. Use of human papillomavirus genotyping and biomarkers for targeted screening of anal dysplasia in human immunodeficiency virus-infected patients. Dig Liver Dis. 2015; 47: 423-8.
52. van der Zee RP, Richel O, van Noesel CJM, Ciocănea-Teodorescu I, van Splunter AP, Ter Braak TJ, Nathan M, Cuming T, Sheaff M, Kreuter A, Meijer C, Quint WGV, de Vries HJC, Prins JM, Steenbergen RDM. Cancer Risk Stratification of Anal Intraepithelial Neoplasia in Human Immunodeficiency Virus-Positive Men by Validated Methylation Markers Associated With Progression to Cancer. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2021; 72: 2154-63.
53. van der Zee RP, Meijer C, Cuming T, Kreuter A, van de Sandt MM, Quint WGV, de Vries HJC, Prins JM, Steenbergen RDM. Characterisation of anal intraepithelial neoplasia and anal cancer in HIV-positive men by immunohistochemical markers p16, Ki-67, HPV-E4 and DNA methylation markers. Int J Cancer. 2021; 149: 1833-44.
54. Kreuter A, Siorokos C, Oellig F, Silling S, Pfister H, Wieland U. High-grade Dysplasia in Anogenital Warts of HIV-Positive Men. JAMA dermatology. 2016; 152: 1225-30.
55. Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Welton ML, Palefsky JM. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. Jama. 1999; 281: 1822-9.
56. Dias Goncalves Lima F, Viset JD, Leeflang MMG, Limpens J, Prins JM, de Vries HJC. The Accuracy of Anal Swab-Based Tests to Detect High-Grade Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. Open Forum Infect Dis. 2019; 6: ofz191.
57. Gaisa MM, Sigel KM, Deshmukh AA, Lenskaya V, Chan CA, Silvera R, Winters J, Liu Y. Comparing Anal Cancer Screening Algorithms Using Cytology and HPV DNA Testing in Three High-risk Populations. J Infect Dis. 2021.
58. Gage JC, Ghosh A, Borgonovo S, Follansbee S, Wentzensen N, Gravitt PE, Grabe N, Lahrmann B, Castle PE. A comparison of dacron versus Flocked nylon swabs for anal cytology specimen collection. Acta cytologica. 2011; 55: 364-7.
59. Wiley DJ, Hsu HK, Ganser MA, Brook J, Elashoff DA, Moran MG, Young SA, Joste NE, Mitsuyasu R, Darragh TM, Morris DH, Martínez-Maza OM, Detels R, Rao JY, Bolan RK, Shigeno ET, Rodriguez E. Comparison of nylon-flocked swab and Dacron swab cytology for anal HSIL detection in transgender women and gay, bisexual, and other men who have sex with men. Cancer cytopathology. 2019; 127: 247-57.
60. Wiley DJ, Hsu H, Bolan R, Voskanian A, Elashoff D, Young S, Dayrit R, Barman P, DeAzambuja K, Masongsong EV, Martínez-Maza O, Detels R. Comparison of 2 anal cytology protocols to predict high-grade anal intraepithelial neoplasia. Journal of lower genital tract disease. 2013; 17: 414-24.

61. Silva-Klug AC, Saumoy M, Baixeras N, Trenti L, Catala I, Vidal A, Torres M, Alemany L, Videla S, De San Jose S, Podzamczer D. Comparison of two sample collection devices for anal cytology in HIV-positive men who have sex with men: Cytology brush and Dacron swab. Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology. 2021; 32: 646-53.
62. Darragh TM, Jay N, Tupkelewicz BA, Hogeboom CJ, Holly EA, Palefsky JM. Comparison of conventional cytologic smears and ThinPrep preparations from the anal canal. Acta cytologica. 1997; 41: 1167-70.
63. Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2006; 43: 223-33.
64. Darragh TM, Winkler B. Anal cancer and cervical cancer screening: key differences. Cancer cytopathology. 2011; 119: 5-19.
65. Cranston RD, Darragh TM, Holly EA, Jay N, Berry JM, Da Costa M, Efird JT, Palefsky JM. Self-collected versus clinician-collected anal cytology specimens to diagnose anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. J Acquir Immune Defic Syndr. 2004; 36: 915-20.
66. Chin-Hong PV, Berry JM, Cheng SC, Catania JA, Da Costa M, Darragh TM, Fishman F, Jay N, Pollack LM, Palefsky JM. Comparison of patient- and clinician-collected anal cytology samples to screen for human papillomavirus-associated anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men. Annals of internal medicine. 2008; 149: 300-6.
67. Donders GG, Depuydt CE, Bogers JP, Vereecken AJ. Association of Trichomonas vaginalis and cytological abnormalities of the cervix in low risk women. PLoS One. 2013; 8: e86266.
68. Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Pinto C, Saldanha C, Beires J, Martinez-de-Oliveira J, Donders G. Bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, vaginal inflammation and major Pap smear abnormalities. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016; 35: 657-64.
69. Gomes de Oliveira G, Eleutério RMN, Silveira Gonçalves AK, Giraldo PC, Eleutério J, Jr. Atypical Squamous Cells in Liquid-Based Cervical Cytology: Microbiology, Inflammatory Infiltrate, and Human Papillomavirus-DNA Testing. Acta cytologica. 2018; 62: 28-33.
70. Poljak M, Kocjan BJ. Commercially available assays for multiplex detection of alpha human papillomaviruses. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010; 8: 1139-62.
71. Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, Terry G, Liddle S, Young M, Stoler M, McCarthy J, Wright C, Bergeron C, Soutter WP, Lyons D, Cuzick J. Comparison of seven tests for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in women with abnormal smears: the Predictors 2 study. Journal of clinical microbiology. 2012; 50: 1867-73.
72. Arbyn M, Simon M, Peeters E, Xu L, Meijer C, Berkhof J, Cuschieri K, Bonde J, Ostrbenk Vanlencak A, Zhao FH, Rezhake R, Gultekin M, Dillner J, de Sanjosé S, Canfell K, Hillemanns P, Almonte M, Wentzensen N, Poljak M. 2020 list of human papillomavirus assays suitable for primary cervical cancer screening. Clin Microbiol Infect. 2021; 27: 1083-95.
73. Torres M, Silva-Klug A, Ferrer E, Saumoy M, Trenti L, Tous S, Esteban A, Baixeras N, Catala I, Vidal A, I GB, Podzamczer D, de Sanjose S. Detecting anal human papillomavirus infection in men who have sex with men living with HIV: implications of assay variability. Sex Transm Infect. 2022.
74. Alberts CJ, Heard I, Canestri A, Marchand L, Fléjou JF, Piroth L, Ferry T, Didelot JM, Siproudhis L, Henno S, Poizot-Martin I, Darragh TM, Clifford GM, Combes JD,

Etienney I. Incidence and Clearance of Anal Human Papillomavirus (HPV)-16 and HPV-18 Infection, and Their Determinants, Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men in France. J Infect Dis. 2020; 221: 1488-93.
75. Patel P, Bush T, Conley L, Unger ER, Darragh TM, Henry K, Escota G, Brooks JT, Kojic EM. Prevalence, Incidence, and Clearance of Human Papillomavirus Types Covered by Current Vaccines in Men With Human Immunodeficiency Virus in the SUN Study. J Infect Dis. 2019.
76. Parisi SG, Basso M, Scaggiante R, Andreis S, Mengoli C, Cruciani M, Del Vecchio C, Menegotto N, Zago D, Sarmati L, Andreoni M, Palu G. Oral and anal high-risk human papilloma virus infection in HIV-positive men who have sex with men over a 24-month longitudinal study: complexity and vaccine implications. BMC Public Health. 2019; 19: 645.
77. Pisano L, Grandi V, Tiradritti L, Zuccati G, Caminati F, Giani I, Bisanzi S, Matucci M, Carozzi F, Pimpinelli N, Elbetti C. New Screening Strategy Combining Anal Papanicolaou and Human Papillomavirus Tests for Human Papillomavirus-Related Anal Cancer: A Prospective, Single-Center Study. Sex Transm Dis. 2022; 49: 622-27.
78. Swanson AA, Hartley C, Long ME, Chantigian PDM, Casey PM, Jenkins SM, Boerger AC, Binnicker MJ, Henry MR. Evaluation of high-risk human papillomavirus testing and anal cytology to detect high-grade anal intraepithelial neoplasia. Journal of the American Society of Cytopathology. 2021; 10: 406-13.
79. Weissenborn SJ, Funke AM, Hellmich M, Mallmann P, Fuchs PG, Pfister HJ, Wieland U. Oncogenic human papillomavirus DNA loads in human immunodeficiency virus-positive women with high-grade cervical lesions are strongly elevated. Journal of clinical microbiology. 2003; 41: 2763-7.
80. Salit IE, Tinmouth J, Chong S, Raboud J, Diong C, Su D, Sano M, Lytwyn A, Chapman W, Mahony J. Screening for HIV-associated anal cancer: correlation of HPV genotypes, p16, and E6 transcripts with anal pathology. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2009; 18: 1986-92.
81. Alvarez J, de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, Vézina S, Coté P, Allaire G, Hadjeres R, Franco EL, Coutlée F. Episomal and integrated human papillomavirus type 16 loads and anal intraepithelial neoplasia in HIV-seropositive men. Aids. 2010; 24: 2355-63.
82. Pierangeli A, Scagnolari C, Degener AM, Bucci M, Ciardi A, Riva E, Indinnimeo M, Mancini G, D'Ettorre G, Vullo V, Antonelli G. Type-specific human papillomavirus-DNA load in anal infection in HIV-positive men. Aids. 2008; 22: 1929-35.
83. Rödel F, Wieland U, Fraunholz I, Kitz J, Rave-Fränk M, Wolff HA, Weiss C, Wirtz R, Balermpas P, Fokas E, Rödel C. Human papillomavirus DNA load and p16INK4a expression predict for local control in patients with anal squamous cell carcinoma treated with chemoradiotherapy. Int J Cancer. 2015; 136: 278-88.
84. Małusecka E, Chmielik E, Suwiński R, Giglok M, Lange D, Rutkowski T, Mazurek AM. Significance of HPV16 Viral Load Testing in Anal Cancer. Pathology oncology research : POR. 2020; 26: 2191-99.
85. Guerendiain D, Grigorescu R, Kirk A, Stevenson A, Holden MTG, Pan J, Kavanagh K, Graham SV, Cuschieri K. HPV status and HPV16 viral load in anal cancer and its association with clinical outcome. Cancer medicine. 2022; 11: 4193-203.
86. Burger EA, Kornør H, Klemp M, Lauvrak V, Kristiansen IS. HPV mRNA tests for the detection of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review. Gynecologic oncology. 2011; 120: 430-8.

87. Narimatsu R, Patterson BK. High-throughput cervical cancer screening using intracellular human papillomavirus E6 and E7 mRNA quantification by flow cytometry. American journal of clinical pathology. 2005; 123: 716-23.
88. Arbyn M, Simon M, de Sanjosé S, Clarke MA, Poljak M, Rezhake R, Berkhof J, Nyaga V, Gultekin M, Canfell K, Wentzensen N. Accuracy and effectiveness of HPV mRNA testing in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Oncology. 2022; 23: 950-60.
89. Wiley DJ, Huh J, Rao JY, Chang C, Goetz M, Poulter M, Masongsong E, Chang CI, Bernard HU. Methylation of human papillomavirus genomes in cells of anal epithelia of HIV-infected men. J Acquir Immune Defic Syndr. 2005; 39: 143-51.
90. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. Nat Genet. 2003; 33 Suppl: 245-54.
91. Jones PA. Epigenetics in carcinogenesis and cancer prevention. Annals of the New York Academy of Sciences. 2003; 983: 213-9.
92. Burnett TS, Sleeman JP. Uneven distribution of methylation sites within the human papillomavirus la genome: possible relevance to viral gene expression. Nucleic Acids Res. 1984; 12: 8847-60.
93. Rösl F, Arab A, Klevenz B, zur Hausen H. The effect of DNA methylation on gene regulation of human papillomaviruses. J Gen Virol. 1993; 74 (Pt 5): 791-801.
94. Kelly H, Benavente Y, Pavon MA, De Sanjose S, Mayaud P, Lorincz AT. Performance of DNA methylation assays for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+): a systematic review and meta-analysis. British journal of cancer. 2019; 121: 954-65.
95. Bonde J, Floore A, Ejegod D, Vink FJ, Hesselink A, van de Ven PM, Valenčak AO, Pedersen H, Doorn S, Quint WG, Petry KU, Poljak M, Stanczuk G, Cuschieri K, de Sanjosé S, Bleeker M, Berkhof J, Meijer C, Heideman DAM. Methylation markers FAM19A4 and miR124-2 as triage strategy for primary human papillomavirus screen positive women: A large European multicenter study. Int J Cancer. 2021; 148: 396-405.
96. Phillips S, Cassells K, Garland SM, Machalek DA, Roberts JM, Templeton DJ, Jin F, Poynten IM, Hillman RJ, Grulich AE, Murray GL, Tabrizi SN, Molano M, Cornall AM. Gene methylation of CADM1 and MAL identified as a biomarker of high grade anal intraepithelial neoplasia. Sci Rep. 2022; 12: 3565.
97. Lahiri CD, Nguyen ML, Mehta CC, Mosunjac M, Tadros T, Unger ER, Rajeevan MS, Richards J, Ofotokun I, Flowers L. Pilot Study of Markers for High-grade Anal Dysplasia in a Southern Cohort From the Women's Interagency Human Immunodeficiency Virus Study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2020; 70: 1121-28.
98. Lorincz AT, Nathan M, Reuter C, Warman R, Thaha MA, Sheaff M, Vasiljevic N, Ahmad A, Cuzick J, Sasieni P. Methylation of HPV and a tumor suppressor gene reveals anal cancer and precursor lesions. Oncotarget. 2017; 8: 50510-20.
99. Chaiwongkot A, Phanuphak N, Pankam T, Bhattarakosol P. Human papillomavirus 16 L1 gene methylation as a potential biomarker for predicting anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men (MSM). PLoS One. 2021; 16: e0256852.
100. van der Zee RP, van Noesel CJM, Martin I, Ter Braak TJ, Heideman DAM, de Vries HJC, Prins JM, Steenbergen RDM. DNA methylation markers have universal prognostic value for anal cancer risk in HIV-negative and HIV-positive individuals. Molecular oncology. 2021; 15: 3024-36.
101. Nyitray AG, Schick V, Swartz MD, Giuliano AR, Fernandez ME, Deshmukh AA, Ridolfi TJ, Ajala C, Brzezinski B, Sandoval M, Nedjai B, Smith JS, Chiao EY. Rationale and design of the Prevent Anal Cancer Self-Swab Study: a protocol for a randomised

clinical trial of home-based self-collection of cells for anal cancer screening. BMJ Open. 2021; 11: e051118.
102. Rozemeijer K, Cleasen J, Dias Goncalves Lima F, Hesselink B, Ter Braak TJ, Prins J, De Vries H, Van De Wiel M, Steenbergen RDM. International Anal Neoplasia Society's 2023 Scientific Meeting - Towards simplified anal cancer screening: biomarker discovery by genome wide methylation analysis on anal swabs. Sexual Health. 2023; 20: xviii-xiv.
103. Dias Gonçalves Lima F, van der Zee RP, Dick S, van Noesel CJM, Berkhof J, Schim van der Loeff MF, Prins JM, Steenbergen RDM, de Vries HJC. DNA Methylation Analysis to predict Regression of high-grade anal Intraepithelial Neoplasia in HIV+ men (MARINE): a cohort study protocol. BMJ Open. 2022; 12: e060301.
104. Serrano-Villar S, Vásquez-Domínguez E, Pérez-Molina JA, Sainz T, de Benito A, Latorre A, Moya A, Gosalbes MJ, Moreno S. HIV, HPV, and microbiota: partners in crime? Aids. 2017; 31: 591-94.
105. Ilhan ZE, Łaniewski P, Thomas N, Roe DJ, Chase DM, Herbst-Kralovetz MM. Deciphering the complex interplay between microbiota, HPV, inflammation and cancer through cervicovaginal metabolic profiling. EBioMedicine. 2019; 44: 675-90.
106. Nowak RG, Bentzen SM, Ravel J, Crowell TA, Dauda W, Ma B, Liu H, Blattner WA, Baral SD, Charurat ME. Anal Microbial Patterns and Oncogenic Human Papillomavirus in a Pilot Study of Nigerian Men Who Have Sex with Men at Risk for or Living with HIV. AIDS Res Hum Retroviruses. 2019; 35: 267-75.
107. Norenhag J, Du J, Olovsson M, Verstraelen H, Engstrand L, Brusselaers N. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2020; 127: 171-80.
108. Qingqing B, Jie Z, Songben Q, Juan C, Lei Z, Mu X. Cervicovaginal microbiota dysbiosis correlates with HPV persistent infection. Microbial pathogenesis. 2021; 152: 104617.
109. Ron R, Cabello A, Gosalbes MJ, Sánchez-Conde M, Talavera-Rodríguez A, Zamora J, Monge-Maillo B, Jiménez D, Martínez-Sanz J, López Y, Crespillo C, Velasco T, Moreno S, Pérez-Molina JA, Serrano-Villar S. Exploiting the Microbiota for the Diagnosis of Anal Precancerous Lesions in Men Who Have Sex With Men. J Infect Dis. 2021; 224: 1247-56.
110. Serrano-Villar S, Tincati C, Raju SC, Sáenz JS, Moreno E, Bargiela R, Cabello-Ubeda A, Sendagorta E, Kurz A, Perez Molina JA, de Benito A, Hov JR, Fernandez-Lopez L, Muriel A, Del Campo R, Moreno S, Trøseid M, Seifert J, Ferrer M. Microbiome-derived cobalamin and succinyl-CoA as biomarkers for improved screening of anal cancer. Nat Med. 2023; 29: 1738-49.
111. Hillman RJ, Berry-Lawhorn JM, Ong JJ, Cuming T, Nathan M, Goldstone S, Richel O, Barrosso LF, Darragh TM, Law C, Bouchard C, Stier EA, Palefsky JM, Jay N. International Anal Neoplasia Society Guidelines for the Practice of Digital Anal Rectal Examination. Journal of lower genital tract disease. 2019; 23: 138-46.
112. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. Lancet. 1996; 348: 1049-54.
113. Nyitray AG, Hicks JT, Hwang LY, Baraniuk S, White M, Millas S, Onwuka N, Zhang X, Brown EL, Ross MW, Chiao EY. A phase II clinical study to assess the feasibility of self and partner anal examinations to detect anal canal abnormalities including anal cancer. Sex Transm Infect. 2018; 94: 124-30.

114. Richel O, Hallensleben ND, Kreuter A, van Noesel CJ, Prins JM, de Vries HJ. High-resolution anoscopy: clinical features of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. Dis Colon Rectum. 2013; 56: 1237-42.
115. Squeo GC, Geba MC, Kane WJ, Thomas TA, Newberry Y, Wang XQ, Hedrick TL, Friel CM, Hoang SC. Impact of a High-Resolution Anoscopy Clinic on Management of Anal Dysplasia in Women Living With HIV. The American surgeon. 2023; 89: 4689-95.
116. Gimenez F, Costa-e-Silva IT, Daumas A, Araújo J, Medeiros SG, Ferreira L. The value of high-resolution anoscopy in the diagnosis of anal cancer precursor lesions in HIV-positive patients. Arquivos de gastroenterologia. 2011; 48: 136-45.
117. Goon P, Morrison V, Fearnhead N, Davies J, Wilson C, Jephcott C, Sterling J, Crawford R. High resolution anoscopy may be useful in achieving reductions in anal cancer local disease failure rates. European journal of cancer care. 2015; 24: 411-6.
118. Silvera R, Gaisa MM, Goldstone SE. Random biopsy during high-resolution anoscopy increases diagnosis of anal high-grade squamous intraepithelial lesions. J Acquir Immune Defic Syndr. 2014; 65: 65-71.
119. Oette M, Wieland U, Schünemann M, Haes J, Reuter S, Jensen BE, Sagir A, Pfister H, Häussinger D. Anal chromoendoscopy using gastroenterological video-endoscopes: A new method to perform high resolution anoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasia and anal carcinoma in HIV-infected patients. Z Gastroenterol. 2017; 55: 23-31.
120. Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, Nathan M, Berry-Lawthorn M, Goldstone S, Law C, Palefsky J, Barroso LF, Stier EA, Bouchard C, Almada J, Jay N. 2016 IANS International Guidelines for Practice Standards in the Detection of Anal Cancer Precursors. Journal of lower genital tract disease. 2016; 20: 283-91.
121. Brogden DRL, Walsh U, Pellino G, Kontovounisios C, Tekkis P, Mills SC. Evaluating the efficacy of treatment options for anal intraepithelial neoplasia: a systematic review. International journal of colorectal disease. 2021; 36: 213-26.
122. Gross GE, Werner RN, Becker JC, Brockmeyer NH, Esser S, Hampl M, Hommel S, Jongen J, Mestel DS, Meyer T, Petry KU, Plettenberg A, Püschel K, Schneede P, Schöfer H, Sotlar K, Weyandt G, Wieland U, Wiese-Posselt M, Nast A. S2k-Leitlinie: HPV-assoziierte Läsionen der äußeren Genitalregion und des Anus - Genitalwarzen und Krebsvorstufen der Vulva, des Penis und der peri- und intraanalen Haut (Kurzfassung). J Dtsch Dermatol Ges. 2018; 16: 242-56.
123. Esser S, Kreuter A, Potthoff A, Oette M, Chromy D, Jablonka R, Bilbilis K, Lax H, Hüßler E-M, Stang A, Wieland U. EACS2023: 607 - Efficacy and safety of topical trichloroacetic acid vs. electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive patients (TECAIN)—a randomized controlled trial. HIV medicine. 2023; 24 Suppl 5: 3-788.
124. Burgos J, Curran A, Landolfi S, Navarro J, Tallada N, Guelar A, Crespo M, Ocaña I, Ribera E, Falcó V. The effectiveness of electrocautery ablation for the treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men who have sex with men. HIV medicine. 2016; 17: 524-31.
125. Goldstone RN, Hasan SR, Drury S, Darragh TM, van Zante A, Goldstone SE. A trial of radiofrequency ablation for anal intraepithelial neoplasia. International journal of colorectal disease. 2017; 32: 357-65.
126. Goldstone RN, Hasan SR, Goldstone SE. Brief Report: Radiofrequency Ablation Therapy for Anal Intraepithelial Neoplasia: Results From a Single-Center Prospective Pilot Study in HIV+ Participants. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017; 76: e93-e97.
127. Goldstone SE, Terlizzi JP, Levine RA, Moshier E, Pereira Vera B. A Prospective, Dual-Center Trial of Circumferential Radiofrequency Ablation of Anal High-Grade

Squamous Intraepithelial Lesions Demonstrate Improved Long-term Efficacy Over Historical Controls of Targeted Ablation. Dis Colon Rectum. 2023; 66: 764-73.
128. Weis SE, Vecino I, Pogoda JM, Susa JS. Treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia with infrared coagulation in a primary care population of HIV-infected men and women. Dis Colon Rectum. 2012; 55: 1236-43.
129. Cranston RD, Baker JR, Liu Y, Wang L, Elishaev E, Ho KS. Topical application of trichloroacetic acid is efficacious for the treatment of internal anal high-grade squamous intraepithelial lesions in HIV-positive men. Sex Transm Dis. 2014; 41: 420-6.
130. Burgos J, Martin-Castillo M, Landolfi S, Dinares MC, Villar J, Navarro J, Ribera E, Falcó V, Curran A. Brief Report: Effectiveness of Trichloroacetic Acid vs. Electrocautery Ablation for the Treatment of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion in HIV-Infected Patients. J Acquir Immune Defic Syndr. 2018; 79: 612-16.
131. Burgos J, Curran A, Garcia J, Landolfi S, Hernández-Losa J, Suanzes P, Navarro J, Falcó V. Effectiveness of trichloroacetic acid versus electrocautery for the treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions in persons with HIV. Infectious diseases (London, England). 2024: 1-9.
132. Albuquerque A. Argon Plasma Coagulation as Treatment for Anal Condylomas: A Narrative Review. Journal of lower genital tract disease. 2024; 28: 198-201.
133. Connolly JG, Goldstone SE. Squamous cell dysplasia in the proximal rectum of three patients treated for ulcerative colitis on immunomodulators. International journal of colorectal disease. 2017; 32: 753-56.
134. de Pokomandy A, Rouleau D, Lalonde R, Beauvais C, de Castro C, Coutlée F. Argon plasma coagulation treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions in men who have sex with men living with HIV: results of a 2-year prospective pilot study. HIV medicine. 2018; 19: 81-89.
135. Viazis N, Vlachogiannakos J, Vasiliadis K, Theodoropoulos I, Saveriadis A, Karamanolis DG. Earlier eradication of intra-anal warts with argon plasma coagulator combined with imiquimod cream compared with argon plasma coagulator alone: a prospective, randomized trial. Dis Colon Rectum. 2007; 50: 2173-9.
136. Fuertes I, Chivite I, Cranston RD, Sánchez E, Cordón E, Rodríguez-Carunchio L, Blanco JL. Short-term effectiveness and tolerability of carbon dioxide laser for anal high-grade squamous intraepithelial lesions in individuals living with HIV. Int J STD AIDS. 2022; 33: 709-17.
137. Siegenbeek van Heukelom ML, Gosens KCM, Prins JM, de Vries HJC. Cryotherapy for Intra- and Perianal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Positive Men who have Sex with Men. American journal of clinical dermatology. 2018; 19: 127-32.
138. van der Snoek EM, den Hollander JC, Aans JB, Sterenborg HJ, van der Ende ME, Robinson DJ. Photodynamic therapy with systemic meta-tetrahydroxyphenylchlorin in the treatment of anal intraepithelial neoplasia, grade 3. Lasers in surgery and medicine. 2012; 44: 637-44.
139. Welbourn H, Duthie G, Powell J, Moghissi K. Can photodynamic therapy be the preferred treatment option for anal intraepithelial neoplasia? Initial results of a pilot study. Photodiagnosis and photodynamic therapy. 2014; 11: 20-1.
140. Fox PA, Nathan M, Francis N, Singh N, Weir J, Dixon G, Barton SE, Bower M. A double-blind, randomized controlled trial of the use of imiquimod cream for the treatment of anal canal high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive MSM on HAART, with long-term follow-up data including the use of open-label imiquimod. Aids. 2010; 24: 2331-5.

141. Richel O, de Vries HJ, van Noesel CJ, Dijkgraaf MG, Prins JM. 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. The Lancet Oncology. 2013; 14: 346-53.
142. Richel O, Wieland U, de Vries HJ, Brockmeyer NH, van Noesel C, Potthoff A, Prins JM, Kreuter A. Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men. Br J Dermatol. 2010; 163: 1301-7.
143. Sendagorta E, Bernardino JI, Álvarez-Gallego M, Feíto M, Feltes R, Beato MJ, Pérez-Molina JA, Yllescas M, Díaz-Almirón M, Arribas JR, González-García J, Herranz P. Topical cidofovir to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected patients: a pilot clinical trial. Aids. 2016; 30: 75-82.
144. Stier EA, Goldstone SE, Einstein MH, Jay N, Berry JM, Wilkin T, Lee JY, Darragh TM, Da Costa M, Panther L, Aboulafia D, Palefsky JM. Safety and efficacy of topical cidofovir to treat high-grade perianal and vulvar intraepithelial neoplasia in HIV-positive men and women. Aids. 2013; 27: 545-51.
145. Brown RS, Lankester KJ, McCormack M, Power DA, Spittle MF. Radiotherapy for perianal Paget's disease. Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)). 2002; 14: 272-84.
146. Gosens KCM, van der Zee RP, van Heukelom MLS, Jongen VW, Cairo I, van Eeden A, van Noesel CJM, Quint WGV, Pasmans H, Dijkgraaf MGW, de Vries HJC, Prins JM. HPV vaccination to prevent recurrence of anal intraepithelial neoplasia in HIV+ MSM. Aids. 2021; 35: 1753-64.
147. Wilkin TJ, Chen H, Cespedes MS, Leon-Cruz JT, Godfrey C, Chiao EY, Bastow B, Webster-Cyriaque J, Feng Q, Dragavon J, Coombs RW, Presti RM, Saah A, Cranston RD. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Aged 27 Years or Older: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5298. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2018; 67: 1339-46.
148. Goldstone SE, Johnstone AA, Moshier EL. Long-term outcome of ablation of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: recurrence and incidence of cancer. Dis Colon Rectum. 2014; 57: 316-23.
149. Marks DK, Goldstone SE. Electrocautery ablation of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012; 59: 259-65.
150. Gaisa MM, Liu Y, Deshmukh AA, Stone KL, Sigel KM. Electrocautery ablation of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: Effectiveness and key factors associated with outcomes. Cancer. 2020; 126: 1470-79.
151. Vergara-Fernandez O, Solórzano-Vicuña D, Coss-Adame E, Trejo-Avila M. Outcomes of radiofrequency ablation for anal high-grade squamous intraepithelial lesions. Techniques in coloproctology. 2021; 25: 701-07.
152. Cranston RD, Hirschowitz SL, Cortina G, Moe AA. A retrospective clinical study of the treatment of high-grade anal dysplasia by infrared coagulation in a population of HIV-positive men who have sex with men. Int J STD AIDS. 2008; 19: 118-20.
153. Goldstone RN, Goldstone AB, Russ J, Goldstone SE. Long-term follow-up of infrared coagulator ablation of anal high-grade dysplasia in men who have sex with men. Dis Colon Rectum. 2011; 54: 1284-92.
154. Sirera G, Videla S, Piñol M, Coll J, García-Cuyás F, Vela S, Cañadas M, Darwich L, Pérez N, Gel S, Cobarsi P, Clotet B. Long-term effectiveness of infrared coagulation for the treatment of anal intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 in HIV-infected men and women. Aids. 2013; 27: 951-59.

155. Corral J, Parés D, García-Cuyás F, Revollo B, Videla S, Chamorro A, Piñol M, Clotet B, Sirera G. Clinical results of infrared coagulation as a treatment of high-grade anal dysplasia: a systematic review. Techniques in coloproctology. 2019; 23: 707-12.
156. Brown SR, Skinner P, Tidy J, Smith JH, Sharp F, Hosie KB. Outcome after surgical resection for high-grade anal intraepithelial neoplasia (Bowen's disease). The British journal of surgery. 1999; 86: 1063-6.
157. Chang GJ, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. Surgical treatment of high-grade anal squamous intraepithelial lesions: a prospective study. Dis Colon Rectum. 2002; 45: 453-8.
158. Pineda CE, Berry JM, Jay N, Palefsky JM, Welton ML. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. Dis Colon Rectum. 2008; 51: 829-35; discussion 35-7.
159. Singh JC, Kuohung V, Palefsky JM. Efficacy of trichloroacetic acid in the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative men who have sex with men. J Acquir Immune Defic Syndr. 2009; 52: 474-9.
160. Cappello C, Cuming T, Bowring J, Rosenthal AN, Chindawi N, Nathan M. High-Resolution Anoscopy Surveillance After Anal Squamous Cell Carcinoma: High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion Detection and Treatment May Influence Local Recurrence. Dis Colon Rectum. 2020; 63: 1363-71.
161. Nathan M, Hickey N, Mayuranathan L, Vowler SL, Singh N. Treatment of anal human papillomavirus-associated disease: a long term outcome study. Int J STD AIDS. 2008; 19: 445-9.
162. Aynaud O, Buffet M, Roman P, Plantier F, Dupin N. Study of persistence and recurrence rates in 106 patients with condyloma and intraepithelial neoplasia after CO2 laser treatment. European journal of dermatology : EJD. 2008; 18: 153-8.
163. Wieland U, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, Hochdorfer B, Stücker M, Swoboda J, Altmeyer P, Pfister H, Kreuter A. Imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. Arch Dermatol. 2006; 142: 1438-44.
164. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Stücker M, Altmeyer P, Swoboda J, Pfister H, Wieland U. Imiquimod leads to a decrease of human papillomavirus DNA and to a sustained clearance of anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men. The Journal of investigative dermatology. 2008; 128: 2078-83.
165. Cranston RD, Baker JR, Siegel A, Brand RM, Janocko L, McGowan I. A Pilot Study of the Immunologic, Virologic, and Pathologic Consequences of Intra-anal 5% Imiquimod in HIV-1-Infected Men With High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. Dis Colon Rectum. 2018; 61: 298-305.
166. Fuertes I, Bastida C, Lopez-Cabezas C, Rodríguez-Carunchio L, Ordi J, Mallolas J, Cranston RD, Blanco JL. The effectiveness and tolerability of imiquimod suppositories to treat extensive intra-anal high-grade squamous intraepithelial lesions/warts in HIV-infected individuals. Int J STD AIDS. 2019; 30: 1194-200.
167. Hidalgo-Tenorio C, García-Martínez CM, Pasquau J, Omar-Mohamed-Balgahata M, López-Ruz M, López-Hidalgo J, Gil-Anguita C. Risk factors for ≥high-grade anal intraepithelial lesions in MSM living with HIV and the response to topical and surgical treatments. PLoS One. 2021; 16: e0245870.
168. Graham BD, Jetmore AB, Foote JE, Arnold LK. Topical 5-fluorouracil in the management of extensive anal Bowen's disease: a preferred approach. Dis Colon Rectum. 2005; 48: 444-50.
169. Snyder SM, Siekas L, Aboulafia DM. Initial Experience with Topical Fluorouracil for Treatment of HIV-Associated Anal Intraepithelial Neoplasia. Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care (Chicago, Ill : 2002). 2011; 10: 83-8.

170. Koblin BA, Hessol NA, Zauber AG, Taylor PE, Buchbinder SP, Katz MH, Stevens CE. Increased incidence of cancer among homosexual men, New York City and San Francisco, 1978-1990. American journal of epidemiology. 1996; 144: 916-23.
171. Aldersley J, Lorenz DR, Misra V, Uno H, Gabuzda D. Increased risk of anal squamous cell carcinoma in HIV-positive men with prior hepatitis B virus infection. Aids. 2019; 33: 145-52.
172. Poynten IM, Jin F, Roberts JM, Templeton DJ, Law C, Cornall AM, Molano M, Machalek DA, Carr A, Farnsworth A, Tabrizi S, Phillips S, Fairley CK, Garland SM, Hillman RJ, Grulich AE. The Natural History of Anal High-grade Squamous Intraepithelial Lesions in Gay and Bisexual Men. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2021; 72: 853-61.
173. Salas-Márquez C, Repiso-Jiménez JB, Padilla-España L, Fernández-Morano MT, Escudero-Santos IM, Rivas-Ruiz F, De Troya-Martín M. Imiquimod anal tampons treatment of anal intraepithelial neoplasia. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018; 32: e334-e36.
174. Assoumou SA, Panther LA, Feng Y, Gelman RS, Fugelso DK, Mayer KH. Treatment of high-grade anal dysplasia in high-risk patients: outcome at an urban community health centre. Int J STD AIDS. 2013; 24: 134-8.
175. Swedish KA, Factor SH, Goldstone SE. Prevention of recurrent high-grade anal neoplasia with quadrivalent human papillomavirus vaccination of men who have sex with men: a nonconcurrent cohort study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2012; 54: 891-8.
176. Kaminski-Hartenthaler A, Meerpohl JJ, Gartlehner G, Kien C, Langer G, Wipplinger J, Schünemann HJ. [GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations]. Zeitschrift fur Evidenz, Fortbildung und Qualitat im Gesundheitswesen. 2014; 108: 413-20.