

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Systematischer Review der Wirksamkeit und Sicherheit
verschiedener Therapieoptionen bei Condylomata
acuminata und anderen HPV-assoziierten anogenitalen
Läsionen**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lukas Westfechtel

aus Münster

Datum der Promotion: 14. September 2018

Vorwort:

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

1. Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A. Self-administered interventions for anogenital warts in immunocompetent patients: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2017;93:155-61.
2. Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A. Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. *Sex Transm Infect.* 2017.
3. Westfechtel L, Werner RN, Dressler C, Gaskins M, Nast A. Adjuvant treatment of anogenital warts with systemic interferon: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2017.

Mein Anteil an diesen Publikationen wird auf Seite 22 f. genau spezifiziert.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Zusammenfassende Darstellung der Publikationspromotion | 1 |
| 1. Abstrakt..... | 1 |
| 2. Einführung | 3 |
| 2.1. Ziel der Arbeit | 5 |
| 3. Methodik | 5 |
| 3.1. Einschlusskriterien | 6 |
| 3.2. Literaturrecherche und Datenmanagement..... | 7 |
| 3.3. Risiko für systematische Verzerrung | 7 |
| 4. Ergebnisse..... | 8 |
| 4.1. Risiko für Bias in den einzelnen Studien | 8 |
| 4.2. Ergebnisse der Meta-Analysen | 9 |
| 5. Diskussion | 14 |
| 6. Literaturverzeichnis..... | 17 |
| Eidesstattliche Versicherung..... | 21 |
| Anteilerklärung an den drei ausgewählten Publikationen | 22 |
| Druckexemplare der ausgewählten Publikationen | 24 |
| Lebenslauf | 52 |
| Komplette Publikationsliste..... | 54 |
| Danksagung | 55 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|--|
| AGW | Anogenitale Warzen |
| AIN | Anale intraepitheliale Neoplasie |
| GRADE | Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation |
| HPV | Humanes Papillomavirus |
| HR- | Hochrisiko- |
| HSIL | High grade squamous intraepithelial lesion |
| IEN | Intraepitheliale Neoplasie |
| KI | Konfidenzintervall |
| LSIL | Low grade squamous intraepithelial lesion |
| NR- | Niedrigrisiko- |
| PRISMA | Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses |
| QoL | Lebensqualität (quality of life) |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial) |
| RR | Relatives Risiko |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Einschlusskriterien der einzelnen Publikationen bezüglich Populationen, Interventionen und Vergleichen. | 6 |
| Tabelle 2: Kurzfristige Remissionsraten der Placebovergleiche topischer Therapien bei immunkompetenten Patienten. | 9 |
| Tabelle 3: Kurzfristige Remissionsraten der Direktvergleiche topischer Therapien bei immunkompetenten Patienten. | 10 |
| Tabelle 4: Kurzfristige Remissionsraten der Placebovergleiche topischer Therapien bei immunsupprimierten Patienten. | 11 |
| Tabelle 5: Kurzfristige Remissionsraten der Direktvergleiche topischer Therapien bei immunsupprimierten Patienten. | 11 |
| Tabelle 6: Kurzfristige Remissionsraten der Vergleiche topischer vs. ablativer Therapien bei immunsupprimierten Patienten. | 12 |
| Tabelle 7: Mittelfristige Remissionsraten des systemisch applizierten Interferons nach primärer Therapie bei immunkompetenten Patienten. | 13 |
| Tabelle 8: Kurzfristige Remissionsraten adjuvanter Interventionen bei immunsupprimierten Patienten. | 14 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|---|
| Abbildung 1: PRISMA-Flowchart: Identifikation der eingeschlossenen Studien. | 8 |
| Abbildung 2: Prozentuale Verteilung des Risikos für Bias in den einzelnen Kategorien des Cochrane risk of bias tools. | 9 |

Zusammenfassende Darstellung der Publikationspromotion

1. Abstrakt

Einleitung: Infektionen mit humanen Papillomaviren gehören zu den häufigsten sexuell übertragenen Infektionen. Bei klinischer Manifestation in Form von anogenitalen Warzen (AGW, *Condylomata acuminata*) oder intraepithelialen Neoplasien (IEN) kann die Lebensqualität der betroffenen Patienten erheblich reduziert sein. Verfügbare Therapieoptionen sind oftmals mit einer hohen Rate an Therapieversagen oder Rezidiven assoziiert. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Auswertung der Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (*randomized controlled trials*, RCTs) bezüglich Effektivität und Sicherheit. Dabei sollen die folgenden Therapien und Populationen untersucht werden: (A) Patienten-applizierte Interventionen für immunkompetente Patienten mit AGW, (B) alle verfügbaren Interventionen für immunsupprimierte Patienten mit AGW oder IEN und (C) die adjuvante Verwendung systemisch applizierten Interferons nach primärer Therapie für immunkompetente Patienten mit AGW.

Methodik: Die angewandte Methodik orientierte sich am „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“. Es erfolgte eine Recherche in MEDLINE, Embase und Cochrane CENTRAL. Die Auswahl der einzuschließenden Studien und die Datenextraktion wurden unabhängig von zwei Reviewern durchgeführt. Das Vertrauen in die berechneten Effektschätzer (relatives Risiko mit 95% Konfidenzintervall) wurde nach den Vorgaben des GRADE-Ansatzes bewertet („Sehr niedrig“, „Niedrig“, „Moderat“ oder „Hoch“).

Ergebnisse: Insgesamt wurden 38 RCTs mit Daten von 4873 Probanden in die Meta-Analysen eingeschlossen. Hinsichtlich einer kompletten Remission der Läsionen ergaben sich die folgenden Ergebnisse: (A) Imiquimod 3,75% und 5% Creme, Podophyllotoxin 0,5% Lösung und Gel, sowie Polyphenon-E 10% und 15% Salbe waren signifikant überlegen gegen Placebo. In einem Direktvergleich war Podophyllotoxin 0,5% Lösung der Podophyllotoxin 0,15% Creme überlegen. (B) Für immunsupprimierte Patienten waren drei Vergleiche zu topischen Therapien sowie drei Vergleiche zwischen topischen und ablativen Therapien verfügbar. Eine signifikante Überlegenheit bezüglich einer kompletten Remission erreichte dabei der Elektrokauter über 5-Fluorouracil 2% Creme. (C) Hinsichtlich der adjuvanten Therapie mit systemischen Interferon erreichte ausschließlich die Subgruppenanalyse des niedrigdosierten alpha-Interferons eine

signifikante Überlegenheit gegenüber der Kontrollgruppe. Das Vertrauen in dieses Ergebnis wurde mit „Niedrig“ bewertet.

Schlussfolgerungen: Das Vertrauen in die Effektschätzer variierte von „Sehr niedrig“ bis „Hoch“. Für immunkompetente Patienten ergaben alle verfügbaren Placebovergleiche topischer Therapien eine signifikante Überlegenheit der untersuchten Intervention. Ein Ranking bezüglich der Effektivität auf Basis dieser Meta-Analysen ist aus methodischen Gründen nicht zulässig; zusätzliche Direktvergleiche sind notwendig. Bezüglich der Interventionen für immunsupprimierte Patienten waren nur wenige Studien verfügbar. Evidenz besteht innerhalb dieser Patientengruppe ausschließlich für den Elektrokauter. Für die Effektivität des systemisch applizierten Interferons als Adjuvans nach einer primären Therapie wurden keine belastbaren Nachweise gefunden.

Abstract in English:

Introduction: Infections with human papillomaviruses are one of the most common sexually transmitted diseases. Manifestations of these infections such as anogenital warts (AGW, *condylomata acuminata*) and intraepithelial neoplasia (IEN) may affect the Quality of Life and are highly contagious. Available interventions are far from optimal and characterised by high rates of treatment failures or recurrences. The objective of the present work is to comprehensively evaluate the evidence for efficacy and safety from randomized controlled trials regarding the following therapies and populations: (A) patient-applied interventions for immunocompetent patients with AGW, (B) all available interventions for immunocompromised patients with AGW or IEN and (C) the use of adjuvant systemic interferon after a primary therapy for immunocompetent patients with AGW.

Methods: This systematic review and meta-analysis was conducted in accordance with the ‚Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions‘. Literature searches were performed in MEDLINE, Embase and Cochrane CENTRAL. The selection of eligible studies and the extraction of the relevant data were carried out independently by two investigators. The confidence in the calculated effect estimates (risk ratios with 95% confidence intervals) was categorized according to the GRADE-approach as ‚very low‘, ‚low‘, ‚moderate‘ or ‚high‘.

Results: 38 studies, including 4873 participants, were included in the meta-analyses. Regarding the complete clearance, the results were as follows: (A) imiquimod 3.75% and 5% cream, podophyllotoxin 0.5% solution and gel, as well as polyphenon-E 10% and 15% ointment were superior to placebo. In a direct comparison, podophyllotoxin 0.5% solution was superior to podophyllotoxin 0.15% cream. (B) For immunocompromised patients, three comparisons regarding topical therapies as well as three comparisons of topical vs. ablative interventions were available. A significant superiority regarding the complete clearance was seen for electrocautery compared to 5-fluorouracil 2% cream. (C) Regarding the use of adjuvant systemic interferon, solely the low dose alpha-interferon was superior to the control group. The confidence in this effect estimate was rated with 'low'.

Conclusions: Our confidence in the effect estimates ranged from 'very low' to 'high'. For immunocompetent patients, all available placebo comparisons regarding topical treatments showed a significant superiority of the intervention. A ranking regarding efficacy based on the results of the meta-analyses is not appropriate; more direct comparisons are needed. With respect to immunocompromised patients, very few trials were available; evidence was solely seen for electrocautery. Regarding the use of adjuvant systemic interferon after a primary therapy, no reliable evidence for their efficacy was found.

2. Einführung

Humane Papillomaviren (HPV) sind hüllenlose, runde Viren mit einer zirkulären, doppelsträngigen DNA welche die Epithelzellen von Haut- und Schleimhaut infizieren können.¹ Infektionen verlaufen häufig subklinisch, können aber auch in klinisch manifeste Läsionen übergehen.² Unterteilt werden humane Papillomaviren einerseits nach den Lokalisationen, die sie vorrangig infizieren (kutan und mukosal), und zum anderen nach ihrem onkogenen Potenzial in Niedrigrisiko- (NR-) und Hochrisiko- (HR-) Typen. Bisher sind über 200 verschiedene HPV-Typen beschrieben worden.³ Für das onkogene Potential sind vor allem die viralen Onkoproteine E6 und E7 verantwortlich, die mit dem Retinoblastom-Protein bzw. p53 interagieren.¹ Generell gehören HPV-Infektionen zu den häufigsten sexuell übertragenen Infektionen.⁴ Risikofaktoren für eine Akquirierung des HPV sind vorrangig mit sexueller Aktivität assoziiert; einen der wichtigsten Risikofaktoren stellt dabei die Anzahl der sexuellen Partner in der gesamten Lebenszeit dar.⁵

Verschiedene Läsionen in anogenitaler Lokalisation sind mit dem HPV assoziiert. Dabei treten sowohl benigne als auch maligne Formen auf, wobei letztere als Präkanzerosen angesehen werden müssen. Anogenitale Warzen (AGW, auch *Condylomata acuminata*, Feigwarzen, Genitalwarzen, Feuchtwarzen) sind benigne Hauttumore, welche erst singulär auftreten und sich anschließend beetartig ausbreiten können. Diese Läsionen sind meist asymptomatisch; Pruritus sowie Blutungen und Dyspareunie sind jedoch möglich.⁶ AGW sind in der Regel mit NR-HPV-Typen assoziiert, bei ca. 90% können die HPV-Typen 6 und 11 nachgewiesen werden.⁷ Die Inzidenzraten von AGW in Deutschland werden in einer großen Kohorten Studie bezogen auf die gesamtdeutsche Bevölkerung (Alter 10-79 Jahre) mit 169,5 Fällen auf 100.000 Personenjahren angegeben. Junge Frauen im Alter von 20-24 Jahren weisen dabei die höchsten Inzidenzraten auf.⁸

Intraepitheliale Neoplasien (IEN) sind klinisch manifeste Läsionen, die zelluläre Dysplasien, auch Koilozytose genannt, aufweisen. IEN werden histologisch in drei Schweregrade unterteilt, wobei die vertikale Ausbreitung der Dysplasien in der Epidermis zur Klassifizierung herangezogen wird. Nach neuerer Terminologie werden allerdings nur noch niedrig- und hochgradige epitheliale Läsionen unterschieden (*low grade squamous intraepithelial lesion*, LSIL; *high grade squamous intraepithelial lesion*, HSIL).⁹ Letztere sind meist mit HR-HPV-Typen (oft HPV-Typ 16) assoziiert und können bei Persistenz über eine Erythroplasie (Morbus Bowen im anogenitalen Bereich, Carcinoma in situ) in invasive Plattenepithelkarzinome übergehen. Niedriggradige Läsionen sind dagegen mit verschiedensten HR- und NR-HPV-Typen assoziiert.¹⁰ Die Inzidenzraten der IEN variieren mit der Lokalisation der Läsionen (z.B. anal, vaginal, vulvär) und der betrachteten Population. Große Bedeutung haben anale IEN (kurz AIN) bei HIV-positiven Männern mit gleichgeschlechtlichen sexuellen Kontakten.¹¹ Im Kontext dieser Population haben auch typische AGW das Potenzial, hochgradige Dysplasien hervorzurufen.¹² Sowohl durch AGW als auch IEN kann die Lebensqualität der betroffenen Patienten erheblich reduziert sein.¹³

Die verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung von AGW und IEN weisen signifikante Raten an Therapieversagen und Rezidiven auf.⁶ Für immunsupprimierte Patienten trifft dies noch einmal in erhöhtem Maße zu.¹⁴ Generell werden Behandlungsoptionen verschiedenster Art zur Therapie eingesetzt, wobei die primären Interventionen für gewöhnlich topischer (z.B. Podophyllotoxin 0,5% Lösung, Polyphenon-E (auch Sinecatechin) 10% Salbe, Imiquimod 5% Creme) oder ablativer (z.B. Elektrokauter,

Exzision, CO₂-Laser) Art sind. Bei klinisch schwierigen Fällen können durchaus auch adjuvante Therapien, zusätzlich zu einer primären Intervention, erwogen werden, um Remissionsraten zu erhöhen bzw. Rezidivraten zu senken.⁶ Adjuvante Therapien stellen beispielweise eine topische Therapie oder systemisches Interferon zusätzlich zu einer ablativen Intervention dar.^{15, 16}

2.1. Ziel der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die vorhandene Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien (*randomized controlled trials*, RCTs) bezüglich verschiedener Therapieoptionen zur Behandlung von AGW systematisch zu identifizieren und deren Daten, falls möglich, mittels Meta-Analysen zusammenzuführen und kritisch zu bewerten. Dabei sollen die folgenden Therapien und Populationen untersucht werden:

- Patienten-applizierte Interventionen für immunkompetente Patienten mit AGW,
- alle verfügbaren Interventionen für immunsupprimierte Patienten mit AGW oder IEN,
- die adjuvante Verwendung systemisch applizierten Interferons nach primärer Therapie für immunkompetente Patienten mit AGW.

Die durch die Meta-Analyse generierten Daten, in Zusammenhang mit einem ermittelten Risiko für systematische Verzerrung der Ergebnisse, sollen eine bessere Abschätzung der Effektivitäts- und Nebenwirkungsraten der untersuchten Therapien erlauben und damit dem behandelnden Arzt eine bessere Grundlage für klinische Entscheidungen geben.

3. Methodik

Die angewandte Methodik basierte auf dem „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*“.¹⁷ Diese umfasste sowohl die Anwendung des „*Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials*“¹⁸, als auch des „*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*“ (GRADE)-Ansatzes.¹⁹ Für die Publikation der Daten wurden die Vorgaben des „*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*“ (PRISMA)-Statements²⁰ berücksichtigt.

3.1. Einschlusskriterien

In den drei zugrunde liegenden Publikationen wurden unterschiedliche Populationen, Interventionen und Vergleiche untersucht. Die genauen Einschlusskriterien sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Einschlusskriterien der einzelnen Publikationen bezüglich Populationen, Interventionen und Vergleichen.

| | Publikation 1 ²¹ | Publikation 2 ²² | Publikation 3 ²³ |
|----------------|---|---|---|
| Patienten | Immunkompetente mit klinisch diagnostizierten AGW | Immunsupprimierte mit klinisch diagnostizierten AGW oder IEN in anogenitaler Lokalisation | Immunkompetente und Immunsupprimierte mit klinisch diagnostizierten AGW |
| Interventionen | Patienten-applizierte, in Europa oder Nord-Amerika zugelassene Interventionen | Keine Beschränkung | Adjuvantes, systemisches Interferon (in Kombination mit ablativer oder topischer Therapie) |
| Vergleiche | Andere eingeschlossene Interventionen, Placebo oder keine Behandlung | Keine Beschränkung | Andere Dosierungen oder Interferon-Typen, Placebo oder keine Behandlung in Kombination mit der gleichen Therapie wie die Intervention |

Einzuschließende Studien mussten mindestens einen der folgenden Endpunkte berichten: kurz- oder mittelfristige Remissionsraten, Dropouts aufgrund von Nebenwirkungen. Falls verfügbar, wurden auch die folgenden Endpunkte ausgewertet: Nebenwirkungen, Lebensqualität (*quality of life*, QoL), mittelfristige Rezidivraten sowie langfristige Remissions- und Rezidivraten. Bezüglich immunsupprimierter Patienten wurde zusätzlich eine Reduktion im Schweregrad der Läsion erfasst. Die definierten Zeiträume der kurz-, mittel- und langfristigen Remissions- und Rezidivraten sind den einzelnen Publikationen zu entnehmen.²¹⁻²³

Ausschließlich RCTs auf Englisch und Deutsch wurden in dieser Doktorarbeit eingeschlossen. Bezüglich immunsupprimierter Patienten wurden auch solche RCTs berücksichtigt, die eine immunsupprimierte Teilpopulation separat berichten.

3.2. Literaturrecherche und Datenmanagement

Eine umfassende Literaturrecherche nach in Frage kommenden Studien wurde in Cochrane CENTRAL, Embase und MEDLINE durchgeführt. Die durch die Literaturrecherche identifizierten Referenzen wurden zuerst in einem Titel/Abstrakt- und danach in einem Volltext-Screening auf Übereinstimmung mit den Einschlusskriterien untersucht. Die relevanten Daten der eingeschlossenen Studien wurden dann mittels vorab erstellten Extraktionsformularen extrahiert.

Die Ergebnisse der Meta-Analysen wurden als relative Risiken (RR) mit einem 95% Konfidenzintervall (KI) angegeben.²⁴ Alle Analysen wurden unter Verwendung des *Random-Effects-Modell* mit dem „Review Manager 5.3.5“ durchgeführt.²⁵ Um ein Überschätzen der durch die Interventionen erreichten Effekte zu vermeiden, wurden für die Meta-Analysen der Remissionsraten ausschließlich *Intention-to-treat* Daten verwendet. Falls diese Daten nicht verfügbar waren, wurde eine *non-responder* Imputation durchgeführt.

Die Daten der Studien zu adjuvantem Interferon wurden nach Interferon-Typ (alpha, beta, gamma) und nach der applizierten Dosis pro Woche gruppiert. Die genauen Definitionen der Dosierungsbereiche sind der entsprechenden Publikation zu entnehmen.²³

3.3. Risiko für systematische Verzerrung

Die Qualität der Evidenz wurde mit dem GRADE-Ansatz evaluiert.¹⁹ In einem ersten Schritt wurde das Risiko für Bias in den einzelnen Studien durch das „*Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials*“ erfasst.¹⁸ Aufbauend auf dem ermittelten Risiko eines Bias²⁶, sowie Evaluierungen der Inkonsistenz²⁷, Indirektheit²⁸, fehlender Präzision²⁹ und des Publikationsbias³⁰ wurde das Gesamtvertrauen in die gepoolten Effektschätzer studienübergreifend, für jeden einzelnen Endpunkt ermittelt und als „Sehr niedrig“, „Niedrig“, „Moderat“ oder „Hoch“ kategorisiert (GRADE-Qualität).

4. Ergebnisse

Insgesamt wurden im Rahmen der Literaturrecherchen 2340 Referenzen identifiziert. In die Meta-Analysen wurden 38 Studien^{16, 31-67} (siehe Abbildung 1) mit Daten von insgesamt 4873 Probanden eingeschlossen. Für die Behandlung immunkompetenter Patienten konnten ausschließlich Daten zur Behandlung externer AGW identifiziert werden. Zu immunsupprimierten Patienten (in allen Studien aufgrund einer HIV-Infektion) waren Daten bezüglich interner und externer AGW bzw. IEN verfügbar.

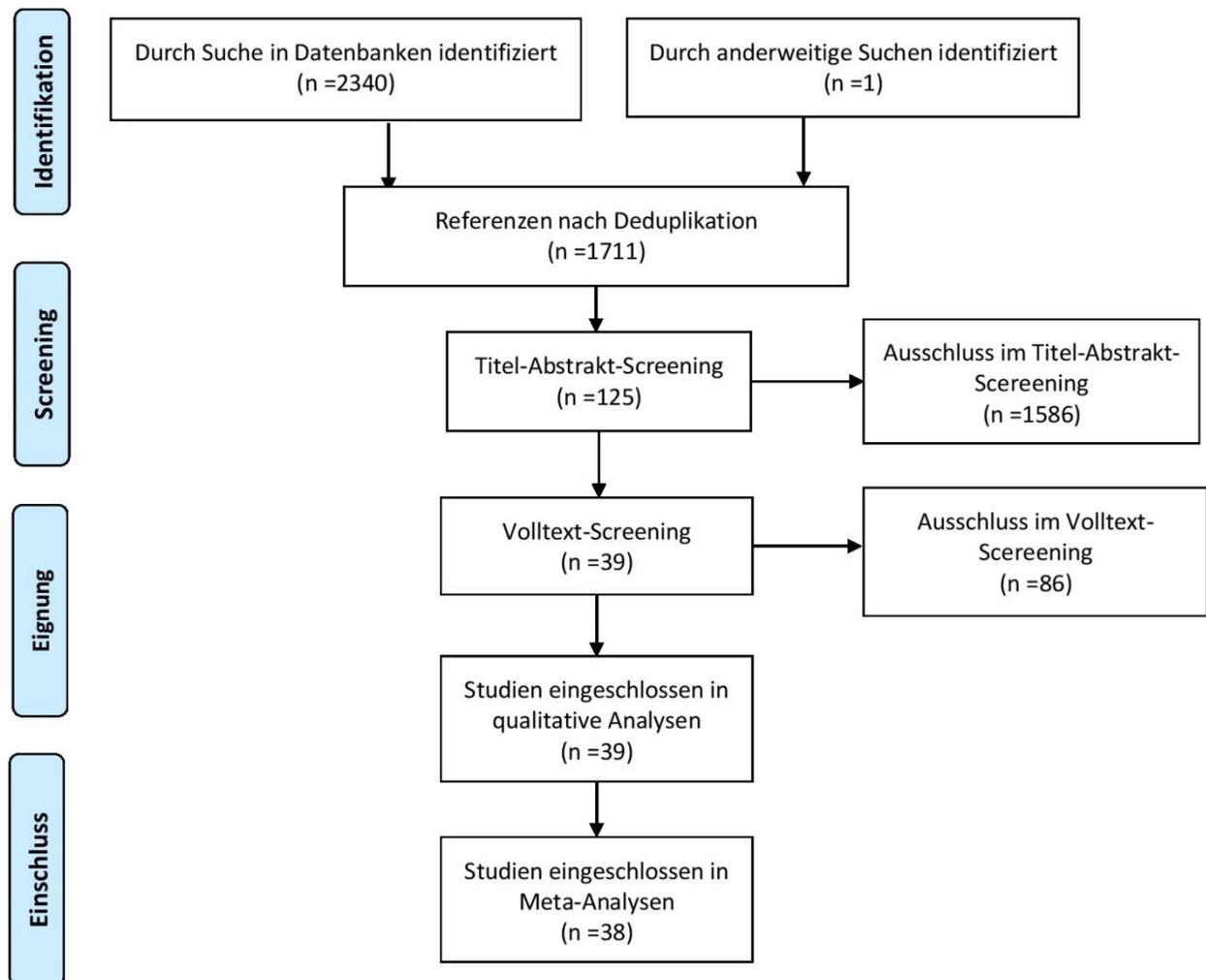


Abbildung 1: PRISMA-Flowchart: Identifikation der eingeschlossenen Studien.

4.1. Risiko für Bias in den einzelnen Studien

Das Risiko für Bias in den einzelnen Studien war sehr heterogen. Ein hoher Anteil an unklarem Risiko für Bias (siehe Abbildung 2) ist auf teilweise insuffizientes Berichten vor allem in älteren Publikationen zurückzuführen.

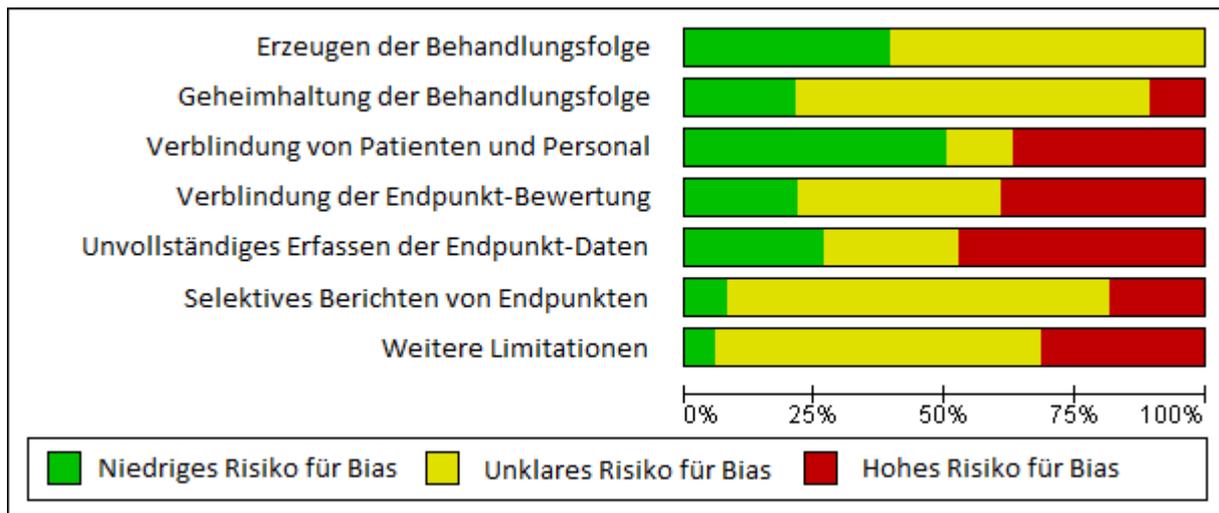


Abbildung 2: Prozentuale Verteilung des Risikos für Bias in den einzelnen Kategorien des Cochrane risk of bias tools.

4.2. Ergebnisse der Meta-Analysen

Aufgrund der vorgegebenen Beschränkung der Zusammenfassung dieser Publikationspromotion werden nur die Ergebnisse der kurz- oder mittelfristigen Remissionsraten in vollem Umfang (RR, Konfidenzintervall, Anzahl beitragender Studien und Probanden, GRADE-Qualität) berichtet. Die Ergebnisse anderer Endpunkte werden nur in einigen Fällen als signifikant/nicht signifikant angegeben und nach Möglichkeit zusammengefasst.

4.2.1. Placebovergleiche topischer Therapien / Immunkompetente

Tabelle 2: Kurzfristige Remissionsraten der Placebovergleiche topischer Therapien bei immunkompetenten Patienten.

| Vergleich | Effektschätzer RR [95% Konfidenzintervall] | Patienten (Studien) | GRADE Qualität |
|---|--|---------------------|----------------|
| Imiquimod 3,75% Creme vs. Placebo* | 2,88 [1,84 - 4,51] | 601 (2 RCTs) | ⊕⊕⊕⊕ Hoch |
| Imiquimod 5% Creme vs. Placebo | 9,16 [3,39 – 24,71] | 551 (4 RCTs) | ⊕⊕○○ Niedrig |
| Podophyllotoxin 0.5% Lösung vs. Placebo | 19,86 [3,88 - 101,65] | 185 (3 RCTs) | ⊕⊕○○ Niedrig |
| Podophyllotoxin 0.5% Gel vs. Placebo | 9,89 [3,72 - 26,28] | 326 (1 RCT) | ⊕⊕⊕○ Moderat |
| Polyphenon-E 10% Salbe vs. Placebo | 1,48 [1,20 - 1,82] | 608 (2 RCTs) | ⊕⊕⊕○ Moderat |

| | | | |
|------------------------------------|--------------------|--------------|--------------|
| Polyphenon-E 15% Salbe vs. Placebo | 1,50 [1,26 - 1,80] | 767 (3 RCTs) | ⊕⊕⊕⊕ Hoch |
|------------------------------------|--------------------|--------------|--------------|

**mittelfristige Remissionsraten; RR>1 favorisieren die vorangestellte Therapie; RR <1 favorisieren die nachgestellte Therapie. Roter Hintergrund zeigt statistische Signifikanz.*

Insgesamt waren 13 RCTs^{31, 34-37, 42, 46, 49, 52, 60, 62, 64, 65} zu sieben Placebovergleichen für topische Therapien verfügbar. Alle untersuchten Interventionen zeigten eine signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo hinsichtlich der kurz- oder mittelfristigen Remissionsraten. Die Effektschätzer, Konfidenzintervalle und GRADE-Qualitäten variierten dabei stark (Tabelle 2).

Falls Nebenwirkungen erfasst wurden (für Polyphenon-E Zubereitungen sind keine relevanten Nebenwirkungen berichtet worden), zeigten alle Interventionen signifikant höhere Raten als die Placebogruppen. Dropouts aufgrund von Nebenwirkungen traten in den Verumgruppen generell nicht signifikant häufiger auf als bei den mit Placebo behandelten Patienten (nicht erfasst für Podophyllotoxin 0,5% Lösung). Hinsichtlich mittelfristiger Rezidivraten sowie langfristiger Remissions- und Rezidivraten konnte, soweit Daten verfügbar waren, für keinen Vergleich eine signifikante Überlegenheit zur Placebogruppe festgestellt werden.

4.2.2. Direktvergleiche topischer Therapien / Immunkompetente

Tabelle 3: Kurzfristige Remissionsraten der Direktvergleiche topischer Therapien bei immunkompetenten Patienten.

| Vergleich | Effektschätzer RR [95% Konfidenzintervall] | Patienten (Studien) | GRADE Qualität |
|--|--|---------------------|-----------------|
| Podophyllotoxin 0,5% Lösung vs. 0,15% Creme | 1,26 [1,07 - 1,48] | 417 (3 RCTs) | ⊕⊕○○ Niedrig |
| Imiquimod 5% Creme vs. Podophyllotoxin 0,5% Lösung | 0,87 [0,58 - 1,31] | 51 (1 RCT) | ⊕⊕○○ Niedrig |
| Polyphenon-E 10% vs. 15% Salbe | 1,03 [0,90 - 1,17] | 798 (2 RCTs) | ⊕⊕⊕⊕ Hoch |

RR>1 favorisieren die vorangestellte Therapie; RR<1 favorisieren die nachgestellte Therapie. Roter Hintergrund zeigt statistische Signifikanz.

Zu den Direktvergleichen topischer Therapien waren insgesamt sechs RCTs^{40, 51, 53, 62-64} zu drei Vergleichen verfügbar. Bezüglich einem Vergleich zweier Podophyllotoxin-Zubereitungen (0,5% Lösung vs. 0,15% Creme) konnte eine signifikante Überlegenheit der 0,5% Lösung bezüglich der kurzfristigen Remissionsraten nachgewiesen werden

(Tabelle 3). Für keinen weiteren verfügbaren Endpunkt innerhalb dieser drei Vergleiche wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Interventionen ermittelt.

4.2.3. Placebovergleiche topischer Therapien / Immunsupprimierte

Tabelle 4: Kurzfristige Remissionsraten der Placebovergleiche topischer Therapien bei immunsupprimierten Patienten.

| Vergleich | Effektschätzer RR [95% Konfidenzintervall] | Patienten (Studien) | GRADE Qualität |
|--------------------------------|--|---------------------|-----------------|
| Imiquimod 5% Creme vs. Placebo | 2,34 [0,68 - 8,04] | 153 (2 RCTs) | ⊕⊕○○ Niedrig |
| Cidofovir 1% Creme vs. Placebo | 7,00 [0,44 - 111,91] | 12 (1 RCTs) | ⊕⊕○○ Niedrig |

RR>1 favorisieren die vorangestellte Therapie; RR<1 favorisieren die nachgestellte Therapie.

Bei immunsupprimierten Patienten waren zu Placebovergleichen topischer Therapien drei RCTs^{44, 45, 54} zu insgesamt zwei Vergleichen verfügbar. Bezüglich der kurzfristigen Remissionsraten ergab sich in beiden Vergleichen kein signifikanter Unterschied zur Placebokontrolle (Tabelle 4). Die Studien zu Imiquimod 5% Creme bezogen sich auf externe AGW⁴⁵ und interne IEN⁴⁴. Auch eine Subgruppenanalyse dieser Daten bezüglich kurzfristiger Remissionsraten ergab kein signifikantes Ergebnis.

Imiquimod 5% Creme war signifikant überlegen gegen Placebo hinsichtlich der Reduktion im Schweregrad (50%ige Remission). Für alle erfassten Nebenwirkungen waren in beiden Vergleichen Daten verfügbar; signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich nicht.

4.2.4. Direktvergleiche topischer Therapien / Immunsupprimierte

Tabelle 5: Kurzfristige Remissionsraten der Direktvergleiche topischer Therapien bei immunsupprimierten Patienten.

| Vergleich | Effektschätzer RR [95% Konfidenzintervall] | Patienten (Studien) | GRADE Qualität |
|--|--|---------------------|-----------------|
| Imiquimod 5% Creme vs. 5-Fluorouracil 2% Creme | 1,44 [0,66 - 3,18] | 99 (1 RCT) | ⊕⊕⊕○ Moderat |

RR>1 favorisieren die vorangestellte Therapie; RR<1 favorisieren die nachgestellte Therapie.

Bezüglich der Direktvergleiche topischer Therapien bei immunsupprimierten Patienten war eine einzelne RCT⁵⁸ verfügbar. Kein Endpunkt innerhalb dieses Vergleichs erreichte signifikantes Niveau (für kurzfristige Remission siehe Tabelle 5).

4.2.5. Topische vs. ablative Therapien / Immunsupprimierte

Tabelle 6: Kurzfristige Remissionsraten der Vergleiche topischer vs. ablativer Therapien bei immunsupprimierten Patienten.

| Vergleich | Effektschätzer RR [95% Konfidenzintervall] | Patienten (Studien) | GRADE Qualität |
|---|---|------------------------|-------------------|
| Imiquimod 5% Creme vs. Elektrokauter (intra- und perianale IEN) | 0,62 [0,34 – 1,12] | 88 (1 RCT) | ⊕⊕⊕○ Moderat |
| <i>Imiquimod 5% Creme vs. Elektrokauter (intraanale IEN)</i> | 0,47 [0,24 - 0,92] | 75 (1 RCT) | ⊕⊕⊕○ Moderat |
| <i>Imiquimod 5% Creme vs. Elektrokauter (perianale IEN)</i> | 1,36 [0,75 - 2,45] | 13 (1 RCT) | ⊕⊕⊕○ Moderat |
| Cidofovir 1% Gel vs. Elektrokauter | 0,83 [0,65 - 1,04] | 55 (1 RCT) | ⊕⊕○○ Niedrig |
| 5-Flurouracil 2% Creme vs. Elektrokauter | 0,43 [0,21 - 0,88] | 88 (1 RCT) | ⊕⊕⊕○ Moderat |

RR>1 favorisieren die vorangestellte Therapie; RR<1 favorisieren die nachgestellte Therapie. Roter Hintergrund zeigt statistische Signifikanz; kursiv gedruckte Vergleiche sind Subgruppenanalysen.

Für topische vs. ablative Interventionen waren hinsichtlich immunsupprimierter Patienten zwei RCTs^{55, 58} verfügbar, welche insgesamt drei topische Therapien vs. Elektrokauter untersuchten. Bezüglich dem Vergleich Imiquimod 5% Creme vs. Elektrokauter ergab die Subgruppenanalyse intraanaler IEN eine signifikante Überlegenheit des Elektrokauters bezüglich der kurzfristigen Remission. Hinsichtlich perianaler IEN wurde Imiquimod 5% Creme favorisiert, dies aber nicht auf signifikantem Niveau. Im Vergleich zur 5-Flurouracil 2% Creme war der Elektrokauter bezüglich der kurzfristigen Remission signifikant überlegen; der Vergleich mit Cidofovir 1% Gel war nicht durch statistisch signifikante Unterschiede gekennzeichnet (Tabelle 6).

Bezüglich des Endpunktes Schmerzen sind in allen drei Vergleichen keine signifikanten Unterschiede aufgetreten. Die Patienten, die mit topischen Therapien behandelt wurden, berichteten jedoch in allen drei Vergleichen öfter von Schmerzen als solche, die mit Elektrokauter behandelt wurden.

4.2.6. Adjuvante Therapien / Immunkompetente (systemisches Interferon)

Tabelle 7: Mittelfristige Remissionsraten des systemisch applizierten Interferons nach primärer Therapie bei immunkompetenten Patienten.

| Vergleich | Effektschätzer RR [95% Konfidenzintervall] | Patienten (Studien) | GRADE Qualität |
|--|--|---------------------|----------------------|
| Alpha-Interferon vs. Placebo (oder keine Behandlung) – Alle Dosierungen | 1,63 [0,77 - 3,46] | 150 (3 RCTs) | ⊕○○○ Sehr Niedrig |
| <i>Alpha-Interferon vs. Placebo (oder keine Behandlung) – Niedrige Dosis</i> | 3,09 [1,04 - 9,18] | 35 (1 RCT) | ⊕⊕○○ Niedrig |
| <i>Alpha-Interferon vs. Placebo (oder keine Behandlung) – Hohe Dosis</i> | 1,28 [0,55 - 2,97] | 115 (2 RCTs) | ⊕○○○ Sehr Niedrig |
| Beta-Interferon vs. Placebo (oder keine Behandlung) - Hohe Dosis | 1,22 [0,95 - 1,56] | 59 (1 RCT) | ⊕⊕○○ Niedrig |

RR>1 favorisieren die vorangestellte Therapie; RR<1 favorisieren die nachgestellte Therapie. Roter Hintergrund zeigt statistische Signifikanz; kursiv gedruckte Vergleiche sind Subgruppenanalysen. Bezüglich gamma-Interferon waren keine auswertbaren Daten verfügbar.

Es konnten insgesamt zwölf RCTs^{16, 32, 33, 38, 39, 43, 47, 48, 50, 57, 59, 67} identifiziert werden, die alpha-, beta- oder gamma-Interferon als adjuvante systemische Therapie untersuchten.

Innerhalb der Vergleiche zu Placebo bzw. keine Behandlung (z.B. CO₂-Laser plus systemisches Interferon vs. CO₂-Laser plus Placebo/keine Behandlung) ergab eine Subgruppenanalyse bezüglich mittelfristiger Remissions- und Rezidivraten eine signifikante Überlegenheit des niedrigdosierten alpha-Interferons (mittelfristige Remissionsraten: siehe Tabelle 7; mittelfristige Rezidivraten: RR: 0,52, 95% KI: 0,29 – 0,92, GRADE: Niedrig). Hochdosiertes alpha-Interferon wies dagegen in beiden Endpunkten keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe auf. In keinem weiteren Remissions- oder Rezidivendpunkt, sowohl für alpha- als auch für beta- und gamma-Interferon, wurde eine signifikante Überlegenheit zur Kontrollgruppe festgestellt.

Verfügbare Vergleiche zwischen verschiedenen Dosierungen eines Interferon-Typs sowie zwischen verschiedenen Interferon-Typen ergaben hinsichtlich der Remissions- und Rezidivraten keine signifikanten Unterschiede.

4.2.7. Adjuvante Therapien / Immunsupprimierte

Tabelle 8: Kurzfristige Remissionsraten adjuvanter Interventionen bei immunsupprimierten Patienten.

| Vergleich | Effektschätzer RR [95% Konfidenzintervall] | Patienten (Studien) | GRADE Qualität |
|--|---|------------------------|-------------------|
| Imiquimod 5% Creme vs. Keine Behandlung (Argon-Plasma-Koagulation) | 1,00 [0,76 - 1,31] | 13 (1 RCT) | ⊕⊕⊕○ Moderat |
| Cidofovir 1% Gel vs. Keine Behandlung (Elektrokauter) | 1,06 [0,94 - 1,21] | 48 (1 RCT) | ⊕⊕⊕○ Moderat |
| Alpha-Interferon vs. Placebo (intralesional, Elektrokauter) | 0,36 [0,08 - 1,67] | 20 (1 RCT) | ⊕⊕○○ Niedrig |
| Alpha-Interferon vs. Keine Behandlung (intralesional, Podophyllin) | Nicht berechenbar (Zero Events, 0/6 + 0/7) | 13 (1 RCT) | - |

RR>1 favorisieren die vorangestellte Therapie; RR<1 favorisieren die nachgestellte Therapie. Bei den Vergleichen sind gegebenenfalls die Applikationsform und die primäre Therapie in Klammern angegeben.

Bezüglich adjuvanter Therapien bei immunsupprimierten Patienten konnten vier RCTs ^{41, 55, 66, 68} zu unterschiedlichen Vergleichen identifiziert werden (siehe Tabelle 8). Keine der untersuchten Interventionen zeigte hinsichtlich eines Remissions- oder Rezidivendpunktes einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe.

5. Diskussion

Alle topischen Therapien, die für immunkompetente Patienten untersucht wurden, waren bezüglich der kurz- oder mittelfristigen Remission signifikant überlegen gegenüber der Placebogruppe. Die höchsten relativen Risiken bezüglich einer kompletten Remission wiesen Podophyllotoxin 0,5% Lösung und Gel, als auch Imiquimod 5% Creme auf. Ein Ranking bezüglich der Effektivität der Interventionen auf Basis der Ergebnisse dieser Meta-Analyse ist allerdings nicht zulässig, da die höheren RR zur kompletten Remission auch mit einer niedrigen GRADE-Qualität assoziiert sind (Tabelle 2, Ausnahme: Podophyllotoxin 0,5% Gel). Die Unsicherheit dieser Ergebnisse wird auch bei Betrachtung der breiten Konfidenzintervalle deutlich. Des Weiteren kann eine große Heterogenität der einzelnen Studienpopulationen konstatiert werden. Die Studien zu Polyphenon-E weisen im Vergleich sehr hohe Remissionsraten in den Placebogruppen auf (37,3%⁴⁶, 36,9%⁶² und 33,7%⁶⁴), wohingegen bei Studien zu anderen topischen

Interventionen mehrfach 0%^{35, 36, 49, 52}, maximal 14.2%³⁴ der Patienten in den Placebogruppen eine Remission erfuhr. Dies schränkt die Vergleichbarkeit der Effektivität verschiedener topischer Therapien zusätzlich ein.

Es waren drei direkte Vergleiche topischer Therapieoptionen verfügbar (Tabelle 3). Bezüglich der zwei Podophyllotoxin Zubereitungen (0,5% Lösung und 0,15% Creme) ergab sich eine signifikante Überlegenheit der 0,5% Lösung bezüglich der kurzfristigen Remission. Der Direktvergleich zwischen Imiquimod 5% Creme und Podophyllotoxin 0,5% Lösung ergab keine signifikanten Unterschiede. Der Vergleich der beiden Polyphenon-E Zubereitungen ist ohne praktische Relevanz, da diese in unterschiedlichen Staaten zugelassen sind. Für weitere Aussagen hinsichtlich der relativen Effektivität der verschiedenen topischen Interventionen sind weitere Direktvergleiche zwingend erforderlich.

Zu immunsupprimierten Patienten waren trotz sehr breiter Einschlussbedingungen sehr wenige Studien verfügbar. Auch berichteten die verfügbaren Studien zu dieser Population häufiger nicht signifikante Ergebnisse als Studien zu immunkompetenten Patienten. Dies gilt insbesondere für Effektivitätseindpunkte, da das Risiko für Therapieversagen und Rezidive bei dieser Patientengruppe als besonders hoch anzusehen ist.¹⁴ Dadurch kann erwartet werden, dass die Unterschiede zwischen den einzelnen Studiengruppen (z.B. Verum- vs. Placebogruppe) geringer sind als für immunkompetente Patienten. Aus diesen Gründen kann von einer generell niedrigeren Wahrscheinlichkeit für signifikante Ergebnisse bei Studien zu immunsupprimierten Patienten ausgegangen werden.

Für immunsupprimierte Patienten konnte, bezüglich der kurzfristigen Remission, ausschließlich die Überlegenheit des Elektrokauters gegenüber der 5-Fluorouracil 2% Creme und Imiquimod 5% Creme (letzteres ausschließlich bei intraanal en IEN) nachgewiesen werden. Wird zusätzlich die Reduktion im Schweregrad der Läsionen betrachtet ist auch Imiquimod 5% Creme gegenüber Placebo überlegen.

Interessant ist außerdem die Andeutung lokalisationsspezifischer Remissionsraten im Vergleich Imiquimod 5% Creme vs. Elektrokauter (Tabelle 6). Unterschiedliche Remissionsraten sind gerade für interne und externe Läsionen aufgrund der generell unterschiedlichen Bedingungen durchaus vorstellbar. Beispielsweise könnte für anale und auch vaginale Läsionen eine verminderte Wirkung von Salben bzw. Cremes angenommen werden, da diese sich in vorhandenen Flüssigkeiten lösen und bei

Ausscheidung der Exkremente schnell abgetragen werden können. In diesem Review wurden interne und externe Läsionen generell getrennt ausgewertet. Eine genauere Auswertung verschiedener interner oder verschiedener externer Lokalisationen mit dem Ziel der Erkennung lokalisationspezifischer Remissionsraten war basierend auf den Daten der eingeschlossenen Studien nicht möglich. Des Weiteren wiesen zwei RCTs, die Imiquimod 3,75% Creme vs. Placebo für immunkompetente Patienten untersucht haben, auf geschlechterspezifische Remissionsraten hin. In diesen Studien lagen bei weiblichen Probanden generell höhere Remissionsraten vor wie bei männlichen, auch unter Placebothherapie.^{34, 60} Zur Verbesserung der Therapie von AGW bzw. IEN sollten sowohl lokalisations- als auch geschlechterspezifische Remissionsraten sowie die hier zugrundeliegenden Mechanismen Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Bezüglich adjuvanter Therapien (primäre Therapie plus adjuvante Therapie vs. primäre Therapie plus Placebo/keine Behandlung) war ausschließlich niedrigdosiertes alpha-Interferon statistisch signifikant überlegen gegen Placebo bzw. keine Behandlung hinsichtlich der mittelfristigen Remissions- und Rezidivraten. Diese Ergebnisse sind allerdings mit der GRADE-Qualität „Niedrig“ bewertet, da die einzige kleine (n=35) Studie⁴⁸, die Daten für diese Endpunkte berichtete, erhebliche methodische Defizite aufwies. Zusätzlich war der berechnete Effekt von zweifelhafter klinischer Relevanz. Nicht plausibel erscheint zusätzlich das nicht signifikante Ergebnis bezüglich des hochdosierten alpha-Interferons. Wird eine Dosis-Wirkungsbeziehung angenommen, wie sie bei pharmakologischen Wirkungsweisen häufig der Fall ist, sollte das hochdosierte alpha-Interferon nicht weniger wirksam sein als das niedrigdosierte. Allerdings wird in einer kleinen, nicht randomisierten Studie, die eine alleinige (primäre) Therapie mit systemischen alpha-Interferon untersuchte, von ähnlichen Ergebnissen berichtet.⁶⁹ Auffällig ist dabei, dass sowohl bei dieser Studie, als auch bei der eingeschlossenen Studie, die signifikante Ergebnisse berichtet, ein tägliches Dosierungsintervall zum Einsatz kam. Die meisten Studien zu adjuvanter Interferon untersuchten ein Dosierungsintervall von drei Applikationen pro Woche.

Weiterhin müssen auch andere Faktoren bei der Wahl der Therapie berücksichtigt werden. Sowohl Morphologie, Anzahl und Lokalisation der Läsionen sowie praktische Aspekte spielen dabei eine Rolle. Beispielsweise ist Podophyllotoxin 0,5% Lösung für einzelne, gut zugängliche, penile AGW gut geeignet, wobei Podophyllotoxin 0,15% Creme bei schwer zugänglichen Lokalisationen (z.B. perianal) eher empfohlen wird.⁶ Der

Patient sollte zudem über die verschiedenen Therapien informiert und in die Therapie-Entscheidung involviert werden. Dabei sollte eine informierte Entscheidung des Patienten mit dem Arzt angestrebt werden um auf verschiedene Lebensumstände der Patienten einzugehen.

Die GRADE-Qualität der Ergebnisse dieses Reviews variierte von „Sehr niedrig“ bis „Hoch“. Teile der Ergebnisse müssen entsprechend mit Vorsicht interpretiert werden. Auch wurden für den Endpunkt QoL keine Daten identifiziert. Der Einfluss der betrachteten Interventionen auf die Lebensqualität ist entsprechend unbekannt und sollte von zukünftigen Studien adressiert werden. Auffällig ist zudem, dass die langfristige Effektivität der Interventionen in den meisten eingeschlossenen Studien nicht erfasst wurde. Dies stellt gerade vor dem Hintergrund der hohen Rezidivraten HPV-assoziiierter Läsionen ein Problem dar. Es werden generell langfristige Remissionen angestrebt, entsprechend sollten auch langfristige Endpunkte untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Ganguly N, Parihar SP. Human papillomavirus E6 and E7 oncoproteins as risk factors for tumorigenesis. *J Biosci.* 2009;34:113-23.
2. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med.* 1997;102:3-8.
3. Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology.* 2015;476:341-4.
4. Weinstock H, Berman S, Cates W, Jr. Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspectives on Sexual & Reproductive Health.* 2004;36:6-10.
5. Chelimo C, Wouldes TA, Cameron LD, Elwood JM. Risk factors for and prevention of human papillomaviruses (HPV), genital warts and cervical cancer. *J Infect.* 2013;66:207-17.
6. Lacey CJN, Woodhall SC, Wikstrom A, Ross J. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:e263-e70.
7. Garland SM, Steben M, Sings HL, James M, Lu S, Railkar R, Barr E, Haupt RM, Joura EA. Natural History of Genital Warts: Analysis of the Placebo Arm of 2 Randomized Phase III Trials of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine. *J Infect Dis.* 2009;199:805-14.
8. Kraut AA, Schink T, Schulze-Rath R, Mikolajczyk RT, Garbe E. Incidence of anogenital warts in Germany: a population-based cohort study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:360.
9. 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. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136:1266-97.
10. Srodon M, Stoler MH, Baber GB, Kurman RJ. The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am J Surg Pathol.* 2006;30:1513-8.
11. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, Gambichler T, Swoboda J, Stucker 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.
12. 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.

13. Dominiak-Felden G, Cohet C, Atrux-Tallau S, Gilet H, Tristram A, Fiander A. Impact of human papillomavirus-related genital diseases on quality of life and psychosocial wellbeing: results of an observational, health-related quality of life study in the UK. *BMC Public Health*. 2013;13:1065.
14. Cusini M, Salmaso F, Zerboni R, Carminati G, Vernaci C, Franchi C, Locatelli A, Alessi E. 5% Imiquimod cream for external anogenital warts in HIV-infected patients under HAART therapy. *Int J STD AIDS*. 2004;15:17-20.
15. Hoyme UB, Hagedorn M, Schindler AE, Schneede P, Hopfenmüller W, Schorn K, Eul A. Effect of adjuvant imiquimod 5% cream on sustained clearance of anogenital warts following laser treatment. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2002;10:79-88.
16. The Condylomata International Collaborative Study Group. Randomized placebo-controlled double-blind combined therapy with laser surgery and systemic interferon-alpha 2a in the treatment of anogenital condylomata acuminatum. *J Infect Dis*. 1993;167:824-9.
17. Higgins J, Green S, (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]: The Cochrane Collaboration; 2011 [Verfügbar unter: <http://handbook-5-1.cochrane.org/> (zuletzt abgerufen am 01.09.2017)].
18. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savović J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JAC. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
19. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine / Public Library of Science*. 2009;6:e1000097.
21. Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A. Self-administered interventions for anogenital warts in immunocompetent patients: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2017;93:155-61.
22. Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A. Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. *Sex Transm Infect*. 2017.
23. Westfechtel L, Werner RN, Dressler C, Gaskins M, Nast A. Adjuvant treatment of anogenital warts with systemic interferon: a systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2017.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, Brozek J, Norris S, Meerpohl J, Djulbegovic B, Alonso-Coello P, Post PN, Busse JW, Glasziou P, Christensen R, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 12. Preparing Summary of Findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2014;66:158-72.
25. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.3.5: Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2014.
26. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Montori V, Akl EA, Djulbegovic B, Falck-Ytter Y, Norris SL, Williams JW, Jr., Atkins D, Meerpohl J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence-study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol*. 2014;64:407-15.
27. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Glasziou P, Jaeschke R, Akl EA, Norris S, Vist G, Dahm P, Shukla VK, Higgins J, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence-inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2014;64:1294-302.
28. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, Alonso-Coello P, Falck-Ytter Y, Jaeschke R, Vist G, Akl EA, Post PN, Norris S, Meerpohl J, Shukla VK, Nasser M, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence-indirectness. *J Clin Epidemiol*. 2014;64:1303-10.
29. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, Devereaux PJ, Montori VM, Freyschuss B, Vist G, Jaeschke R, Williams JW, Jr., Murad MH, Sinclair D, Falck-Ytter Y, Meerpohl J, Whittington C, Thorlund K, Andrews J, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 6. Rating the quality of evidence-imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2014;64:1283-93.
30. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Djulbegovic B, Atkins D, Falck-Ytter Y, Williams JW, Jr., Meerpohl J, Norris SL, Akl EA, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence-publication bias. *J Clin Epidemiol*. 2014;64:1277-82.
31. Arican O, Guneri F, Bilgic K, Karaoglu A. Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol*. 2004;31:627-31.

32. Armstrong DK, Maw RD, Dinsmore WW, Blaakaer J, Correa MA, Falk L, Ferenczy AS, Fortier M, Frazer I, Law C, Moller BM, Oyakawa N. Combined therapy trial with interferon alpha-2a and ablative therapy in the treatment of anogenital warts. *Genitourin Med.* 1996;72:103-7.
33. Armstrong DKB, Maw RD, Dinsmore w W, Morrison GD, Pattman RS, Watson PG, Nathan PM, Moss T, Nayagam A, Wade A. A randomised, double-blind, parallel group study to compare subcutaneous interferon alpha-2a plus podophyllin with placebo plus podophyllin in the treatment of primary condylomata acuminata. *Genitourin Med.* 1994;70:389-93.
34. Baker DA, Ferris DG, Martens MG, Fife KH, Tyring SK, Edwards L, Nelson A, Ault K, Trofatter KF, Liu T, Levy S, Wu J. Imiquimod 3.75% cream applied daily to treat anogenital warts: combined results from women in two randomized, placebo-controlled studies. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2011;2011:806105.
35. Beutner KR, Conant MA, Friedman-Kien AE, Illeman M, Artman NN, Thisted RA, King DH. Patient-applied podofilox for treatment of genital warts. *Lancet (London, England).* 1989;1:831-4.
36. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, Douglas JM, Jr. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol.* 1998;38:230-9.
37. Beutner KR, Tyring SK, Trofatter Jr KF, Douglas Jr JM, Spruance S, Owens ML, Fox TL, Hougham AJ, Schmitt KA. Imiquimod, a patient-applied immune-response modifier for treatment of external genital warts. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:789-94.
38. Bonnez W, Oakes D, Bailey-Farchione A, Choi A, Hallahan D, Corey L, Barnum G, Pappas PG, Holloway M, Stoler MH, Reichman RC. A randomized, double-blind trial of parenteral low dose versus high dose interferon-beta in combination with cryotherapy for treatment of condyloma acuminatum. *Antiviral Res.* 1997;35:41-52.
39. Bonnez W, Oakes D, Bailey-Farchione A, Choi A, Hallahan D, Pappas P, Holloway M, Corey L, Barnum G, Dunne A, Stoler MH, Demeter LM, Reichman RC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of systemically administered interferon-alpha, -beta, or -gamma in combination with cryotherapy for the treatment of condyloma acuminatum. *J Infect Dis.* 1995;171:1081-9.
40. Claesson U, Lassus A, Happonen H, Hogstrom L, Siboulet A. Topical treatment of venereal warts: a comparative open study of podophyllotoxin cream versus solution. *Int J STD AIDS.* 1996;7:429-34.
41. Douglas JM, Jr., Eron LJ, Judson FN, Rogers M, Alder MB, Taylor E, Tanner D, Peets E. A randomized trial of combination therapy with intralesional interferon alpha 2b and podophyllin versus podophyllin alone for the therapy of anogenital warts. *J Infect Dis.* 1990;162:52-9.
42. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, Hougham AJ, Schmitt KA. Self-administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol.* 1998;134:25-30.
43. Eron LJ, Alder MB, O'Rourke JM, Rittweger K, DePamphilis J, Pizzuti DJ. Recurrence of condylomata acuminata following cryotherapy is not prevented by systemically administered interferon. *Genitourin Med.* 1993;69:91-3.
44. 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.
45. Gilson RJ, Shupack JL, Friedman-Kien AE, Conant MA, Weber JN, Nayagam AT, Swann RV, Pietig DC, Smith MH, Owens ML. A randomized, controlled, safety study using imiquimod for the topical treatment of anogenital warts in HIV-infected patients. Imiquimod Study Group. *AIDS.* 1999;13:2397-404.
46. Gross G, Meyer KG, Pres H, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon E in the treatment of external genital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:1404-12.
47. Handley JM, Horner T, Maw RD, Lawther H, Dinsmore WW. Subcutaneous interferon alpha 2a combined with cryotherapy vs cryotherapy alone in the treatment of primary anogenital warts: a randomised observer blind placebo controlled study. *Genitourin Med.* 1991;67:297-302.
48. Hohenleutner U, Landthaler M, Braun-Falco O. Postoperative adjuvant therapy with interferon alfa-2B following laser surgery of condylomata acuminata. [German]. *Der Hautarzt.* 1990;41:545-8.
49. Kirby P, Dunne A, King DH, Corey L. Double-blind randomized clinical trial of self-administered podofilox solution versus vehicle in the treatment of genital warts. *Am J Med.* 1990;88:465-9.
50. Kokelj F, Stinco G, Torsello P. Efficacy of intramuscular interferon-beta in reducing relapses in the treatment of male patients with condylomata acuminata. *J Dermatolog Treat.* 1996;7:7-9.

51. Komericki P, Akkilic-Materna M, Strimitzer T, Aberer W. Efficacy and safety of imiquimod versus podophyllotoxin in the treatment of anogenital warts. *Sex Transm Dis.* 2011;38:216-8.
52. Krogh G, Szpak E, Andersson M, Bergelin I. Self-treatment using 0.25%-0.50% podophyllotoxin-ethanol solutions against penile condylomata acuminata: a placebo-controlled comparative study. *Genitourin Med.* 1994;70:105-9.
53. Lacey CJ, Goodall RL, Tennvall GR, Maw R, Kinghorn GR, Fisk PG, Barton S, Byren I. Randomised controlled trial and economic evaluation of podophyllotoxin solution, podophyllotoxin cream, and podophyllin in the treatment of genital warts. *Sex Transm Infect.* 2003;79:270-5.
54. Matteelli A, Beltrame A, Graifemberghi S, Forleo MA, Gulletta M, Ciravolo G, Tedoldi S, Casalini C, Carosi G. Efficacy and tolerability of topical 1% cidofovir cream for the treatment of external anogenital warts in HIV-infected persons. *Sex Transm Dis.* 2001;28:343-6.
55. Orlando G, Fasolo MM, Beretta R, Merli S, Cargnel A. Combined surgery and cidofovir is an effective treatment for genital warts in HIV-infected patients. *AIDS.* 2002;16:447-50.
56. Palefsky JM, Berry JM, Jay N, Krogstad M, Costa M, Darragh TM, Lee JY. A trial of SGN-00101 (HspE7) to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive individuals. *AIDS (London, England).* 2006;20:1151-5.
57. Petersen CS, Bjerring P, Larsen J, Blaakaer J, Hagdrup H, From E, Oberggaard L. Systemic interferon alpha-2b increases the cure rate in laser treated patients with multiple persistent genital warts: a placebo-controlled study. *Genitourin Med.* 1991;67:99-102.
58. 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. *Lancet Oncol.* 2013;14:346-53.
59. Roemisch M, Hillemanns P, Albrich W, Schneede P. Adjuvant interferon and laser vapourisation in the treatment of condylomata acuminata - Strategies to prevent recurrence. [German]. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1997;57:141-7.
60. Rosen T, Nelson A, Ault K. Imiquimod cream 2.5% and 3.75% applied once daily to treat external genital warts in men. *Cutis.* 2015;96:277-82.
61. Semprini AE, Stillo A, Marozzi S, Castagna C, Fiore S, Radaelli U. Treatment with interferon for genital HPV in HIV-positive and HIV-negative women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1994;53:135-7.
62. Stockfleth E, Beti H, Orasan R, Grigorian F, Mescheder A, Tawfik H, Thielert C. Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158:1329-38.
63. Strand A, Brinkeborn RM, Siboulet A. Topical treatment of genital warts in men, an open study of podophyllotoxin cream compared with solution. *Genitourin Med.* 1995;71:387-90.
64. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111:1371-9.
65. Tyring S, Edwards L, Cherry LK, Ramsdell WM, Kotner S, Greenberg MD, Corwin Vance J, Barnum G, Dromgoole SH, Killey FP, Toter T. Safety and efficacy of 0.5% Podofilox gel in the treatment of anogenital warts. *Arch Dermatol.* 1998;134:33-8.
66. 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.
67. Zouboulis CC, Büttner P, Orfanos CE. Systemic interferon gamma as adjuvant therapy for refractory anogenital warts: a randomized clinical trial and meta-analysis of the available data. *Arch Dermatol.* 1992;128:1413-4.
68. Fleshner PR, Freilich MI. Adjuvant interferon for anal condyloma. A prospective, randomized trial. *Dis Colon Rectum.* 1994;37:1255-9.
69. Gross G, Ikenberg H, Roussaki A. Systemic treatment of condylomata acuminata with recombinant interferon-alpha-2a: Low-dose superior to the high-dose regimen. *Chemotherapy.* 1986;32:537-41.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Lukas Westfechtel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Systematischer Review der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Therapieoptionen bei Condylomata acuminata und anderen HPV-assoziierten anogenitalen Läsionen“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Unterschrift

Anteilserklärung an den drei ausgewählten Publikationen

Lukas Westfechtel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Werner RN, **Westfechtel L**, Dressler C, Nast A. Self-administered interventions for anogenital warts in immunocompetent patients: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2017. (geteilte Erstautorenschaft)

- | | |
|--|-----|
| - Verfassen des Review-Protokolls | 25% |
| - Systematische Literaturrecherche | 70% |
| - Standardisierte Datenextraktion | 50% |
| - Metaanalysen und GRADE | 50% |
| - Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskriptes | 30% |

Gesamtanteil: 45%

Publikation 2: Werner RN, **Westfechtel L**, Dressler C, Nast A. Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. Sex Transm Infect. 2017.

- | | |
|--|-----|
| - Verfassen des Review-Protokolls | 20% |
| - Systematische Literaturrecherche | 0% |
| - Standardisierte Datenextraktion | 50% |
| - Metaanalysen und GRADE | 25% |
| - Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskriptes | 10% |

Gesamtanteil: 21%

Publikation 3: **Westfechtel L**, Werner RN, Dressler C, Gaskins M, Nast A. Adjuvant treatment of anogenital warts with systemic interferon: A systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2017.

- | | |
|------------------------------------|------|
| - Verfassen des Review-Protokolls | 80% |
| - Systematische Literaturrecherche | 100% |
| - Standardisierte Datenextraktion | 50% |

- Metaanalysen und GRADE 75%
 - Verfassen, Einreichen und Korrektur des Manuskriptes 75%
- Gesamtanteil: 76%**

Unterschrift des Doktoranden

Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Es werden ab der nächsten Seite die ausgewählten Publikationen in der entsprechenden Reihenfolge abgebildet:

Publikation 1: Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A. Self-administered interventions for anogenital warts in immunocompetent patients: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2017. (Seite 25 bis 32)

Publikation 2: Werner RN, **Westfechtel L**, Dressler C, Nast A. Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. Sex Transm Infect. 2017. (Seite 33 bis 41)

Publikation 3: **Westfechtel L**, Werner RN, Dressler C, Gaskins M, Nast A. Adjuvant treatment of anogenital warts with systemic interferon: A systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2017. (Seite 42 bis 51)

Werner RN, Westfechtel L, Dressler C, Nast A. Self-administered interventions for anogenital warts in immunocompetent patients: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2017. (Seite 25 bis 32)

Link: <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2016-052768>

Werner RN, **Westfechtel L**, Dressler C, Nast A. Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. Sex Transm Infect. 2017. (Seite 33 bis 41)

Link: <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2016-053035>

Westfechtel L, Werner RN, Dressler C, Gaskins M, Nast A. Adjuvant treatment of anogenital warts with systemic interferon: A systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2017. (Seite 42 bis 51)

Link: <http://dx.doi.org/10.1136/sextrans-2017-053150>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

Original Artikel:

Werner RN, **Westfechtel L**, Dressler C, Nast A. Self-administered interventions for anogenital warts in immunocompetent patients: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2017.

Werner RN, **Westfechtel L**, Dressler C, Nast A. Anogenital warts and other HPV-associated anogenital lesions in the HIV-positive patient: a systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of interventions assessed in controlled clinical trials. Sex Transm Infect. 2017.

Westfechtel L, Werner RN, Dressler C, Gaskins M, Nast A. Adjuvant treatment of anogenital warts with systemic interferon: A systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2017.

Abstrakte:

Lukas Westfechtel, Ricardo N. Werner, Alexander Nast. Patient-applied interventions for anogenital warts: A systematic review and meta-analysis of treatment options licensed in Europe. (EADV-Kongress Vienna 2016)

Ricardo N. Werner, **Lukas Westfechtel**, Alexander Nast. Patienten-applizierte, in Deutschland zugelassene Therapien für Condylomata acuminata: Effektivität hinsichtlich kompletter Remission nach Behandlungsabschluss –ein systematischer Review mit Metaanalyse. (DSTIG-Kongress Berlin 2016)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Alexander Nast für die Bereitstellung des interessanten Themas und die Aufnahme in die Division of Evidence Based Medicine (dEBM). So ermöglichte er auch mir als Pharmazeut den Einstieg in die Welt der Evidenzbasierten Medizin.

Auch Dr. Ricardo Niklas Werner gilt mein besonderer Dank für die guten fachlichen und freundschaftlichen Gespräche. Als mein Betreuer an der dEBM habe ich sehr viel von ihm gelernt und fand immer ein offenes Ohr für viele schwierige und auch mal nicht so schwierige Fragen.

Auch bei den anderen Mitgliedern der dEBM möchte ich mich bedanken. Vor allem Corinna Dressler, Stefanie Rosumeck und Matthew Gaskins standen mir stets mit konstruktiver Kritik zur Seite und gaben wichtiges Feedback beispielweise bei Präsentationen.

Ebenfalls möchte ich mich an dieser Stelle bei meiner Freundin Anna Latorre Ros bedanken. Sie als Ärztin konnte mir bei dieser klinischen Arbeit öfter mit verschiedenen Ratschlägen helfen. Außerdem konnte ich mich mit ihrer Unterstützung immer wieder motivieren und konzentrieren.

Desweiteren will ich auch meinen Eltern danken, die durch ihre finanzielle Unterstützung während des Studiums, aber auch durch ihre generelle Unterstützung in jeder Lebenslage entscheidenden Anteil daran haben wo ich heute stehe.