



UNIVERSITAT<sup>DE</sup>  
BARCELONA

**Manejo de patología anal y rectal secundaria  
a infecciones de transmisión sexual en hombres  
que tienen sexo con hombres infectados por el virus  
de la inmunodeficiencia humana**

Irene Fuertes de Vega



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

TESIS DOCTORAL

**Manejo de patología anal y rectal secundaria a  
infecciones de transmisión sexual en hombres que  
tienen sexo con hombres infectados por el virus de la  
inmunodeficiencia humana**

Tesis presentada por

**Irene Fuertes de Vega**

para optar al grado de Doctor en Medicina

Dirigida por:

**Dr. José Luis Blanco**

**Dra. Mercè Alsina**

**Doctorado de Medicina e Investigación Traslacional 2021.**

**Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona**

Barcelona, marzo 2021

El **Dr. José Luis Blanco**, profesor asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universitat de Barcelona y médico adjunto consultor del Servicio de Enfermedades Infecciosas de Hospital Clínic de Barcelona.

La **Dra. Mercè Alsina**, doctora en medicina por la Universitat de Barcelona.

CERTIFICAN:

Que el trabajo realizado bajo mi dirección por Irene Fuertes de Vega titulado “Manejo de patología anal y rectal secundaria a infecciones de transmisión sexual en hombres que tienen sexo con hombres infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana” reúne los requisitos y la estructura académica necesarios para ser presentado y defendido delante de un tribunal para optar al grado de doctor.

Dr. José Luis Blanco

Dra Mercè Alsina

Barcelona 19 de Marzo 2021

Directores de la tesis:

Dr José Luis Blanco

Dra. Mercè Alsina

## **AGRADECIMIENTOS:**

A José Luis y Mercè, directores de esta tesis y amigos, por haberme apoyado y creído en mí. Ha sido y es un placer compartir proyectos con vosotros.

A todos los coautores de estos trabajos y en especial a Ross y a Elisa, por haberme dado tanta luz en tan poco tiempo.

A Susana Puig, por el espacio y la inspiración para hacer ciencia.

A todos mis compañeros del Programa de Salud Sexual, a los clásicos (Josep, Ana, Encarna, Vanessa e Iván) por hacer de nuestro trabajo algo tan ilusionante y divertido... y a las incorporaciones David y Alba por venir al rescate!

A mis compañeros dermatólogos, por haberme enseñado tanto y tan bien, por apoyarme y aguantarme...a Cris y Pau en especial por ser unas cracks y compartir pasión por la derma y por la vida.

A mis amigos de Barcelona (Susana, María, Palma, Berta, Felipe, Mauro, Sergio, Linda y los XXXL) por hacerme sentir en familia.

A mis padres que, convertidos en nonno Aurelio y nonna Dora, han sido y son mi guía para todo lo que importa y para las pequeñas cosas.

A mi sister por entenderlo todo.

A Ale por compartir su genialidad conmigo y hacerme reír cada día. Tamo.

A los tremendos Giovanni y Giulio, que no me han ayudado nada con esta tesis, pero son la luz de mi vida.

## ÍNDICE

Abreviaturas .....	6
PRESENTACIÓN: .....	8
RESUMEN .....	9
INTRODUCCIÓN .....	11
INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES .....	11
EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ITS EN HSH .....	13
ITS CON AFECTACIÓN ANORECTAL .....	16
PROCTITIS AGUDAS. LINFOGRANULOMA VENÉREO .....	17
VPH Y CÁNCER DE CANAL ANAL EN HSH CON INFECCIÓN VIH .....	25
HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	34
OBJETIVOS .....	35
METODOLOGÍA GENERAL DE LOS TRABAJOS .....	36
Aspectos éticos: .....	36
Evaluación Riesgo / Beneficio: .....	38
RESULTADOS .....	39
TRABAJO 1 .....	40
TRABAJO 2 .....	47
TRABAJO 3 .....	83
TRABAJO 4 .....	107
DISCUSIÓN .....	117
Aplicabilidad .....	126
Proyectos Futuro: .....	127
CONCLUSIONES: .....	128
BIBLIOGRAFÍA .....	129
ANEXOS .....	157
ANEXO 1: Metodología del cribado de cáncer anal en el Hospital Clínic de Barcelona .....	157
ANEXO 2: Encuesta sobre tolerabilidad de los supositorios de imiquimod .....	161

ANEXO 3: Encuesta del Registre de les Infeccions de Transmissió Sexual a Catalunya. Versión utilizada en el trabajo 1 ..... 165

---

## ABREVIATURAS

ADN: Ácido Desoxirribonucleico

AIN: *Anal Intraepithelial Neoplasia*

AR: anorectal

CECA: Carcinoma Escamoso de Canal Anal

CEIm: Comité de Ética de la Investigación con medicamentos

CT: *Chlamydia trachomatis*

CT-LGV: *Chlamydia trachomatis* serotipos causantes de *Linfogranuloma venereum*

EA: Efectos Adversos

EC: Electrocoagulación

ECDC: *European Centre for Disease Prevention and Control*

GHB: Gamma-Hidroxibutirato

HCB: Hospital Clínic de Barcelona

HSH: Hombres que tienen Sexo con Hombres

HSIL: *High grade Squamous Intraepithelial Lesion*

IC: intervalo de confianza

ITS: Infecciones de Transmisión Sexual

ITT: Intención de Tratar (análisis)

LM: Lesiones Metacrónicas

LSIL: *Low grade Squamous Intraepithelial Lesion*

NG: *Neisseria gonorrhoeae*

MG: *Mycoplasma genitalium*

OT: por protocolo (análisis)

PCR: *Polymerase Chain Reaction*

PrEP: Profilaxis pre-Exposición

RC: Respuesta Completa

RIQ: rango intercuartílico

RITS: *Registre de Infeccions de Trasmisió Sexual de Catalunya*

RL: Recidiva Local

RP: Respuesta Parcial

TARV: Tratamiento Antirretroviral

TCM: Test de Curación Microbiológica

TP: *Treponema pallidum*

VHC: Virus Hepatitis C

VHS: Virus Herpes Simple

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

VPH: Virus del Papiloma Humano

VPH-AR: Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo oncogénico

W: vatios (*watts*)



## PRESENTACIÓN:

La presente tesis doctoral se ha estructurando siguiendo la normativa interna de la Universitat de Barcelona para la presentación de tesis por compendio de artículos.

Los trabajos que componen esta tesis doctoral pertenecen a una misma línea de investigación enmarcada en el manejo de las infecciones de transmisión sexual anorectales en hombres que tienen sexo con hombres con infección por VIH. Los resultados de 3 de estos estudios han sido publicados en 3 artículos originales y un cuarto estudio está pendiente de revisión igualmente como trabajo original.

1.- Morgado-Carrasco D, Alsina M, Bosch J, Álvarez M, Blanco JL, **Fuertes I**. Sexually transmitted diseases of the anus and rectum: Causal agents, coinfections, HIV infection and high-risk sexual behavior. *Med Clin (Barc)*. 2019 Feb 1;152(3):98-101. *Impact Factor*: 1,635

2.- Blanco JL, **Fuertes I**, Bosch J, De Lazzari E, Gonzalez-Cordón A, Vergara A, Blanco-Arévalo A, Mayans J, Inciarte A, Estrach T, Martínez E, D Cranston R, Gatell JM, Alsina-Gibert M. Effective Treatment of Lymphogranuloma Venereum Proctitis with Azithromycin. *Clin Infect Dis*. 2021 Jan 19; *Online ahead of print*. *Impact Factor*: 9,117

3.- **Fuertes I**, Cranston RD, Lazzari E, Rodríguez-Carunchio L, Blanco JL. Response Factors Associated with Electrocautery Treatment of Intraanal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in a Population of HIV-infected Men who have Sex with Men. *Under Review*

4.- **Fuertes I**, Bastida C, López-Cabezas C, Rodríguez-Carunchio L, Ordi J, Mallolas J, Cranston R, Blanco JL. The effectiveness and tolerability of imiquimod suppositories to treat extensive intraanal high-grade squamous intraepithelial lesions/warts in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS*. 2019 Oct;30(12):1194-1200. *Impact Factor*: 1,494

**Introducción:** Los hombres que tiene sexo con hombres (HSH) presentan desde hace años, un aumento de los comportamientos sexuales de riesgo unido a un incremento de la incidencia de infecciones de transmisión sexual (ITS), incluida la infección por VIH.

Las ITS con afectación de la mucosa anal y rectal pueden ser agudas o crónicas, están causadas por distintos agentes microbiológicos y afectan de forma muy predominante a HSH. Algunas de ellas pueden dar lugar a secuelas graves y además la presencia de muchas de ellas aumenta el riesgo de contagio de VIH en una relación sexual desprotegida, lo que las convierte en un problema de salud pública.

**Objetivos:** El objetivo principal es el de optimizar el manejo de las ITS anorectales y prevenir sus secuelas en pacientes HSH con infección VIH.

**Metodología común:** Todos los proyectos incluidos en esta tesis son trabajos unicéntricos realizados en el Hospital Clínic de Barcelona. Los participantes de los estudios fueron reclutados en la consulta de infecciones de transmisión sexual o en el programa de cribado de displasia de canal anal de este centro. Ambas consultas están a cargo de los servicios de Enfermedades Infecciosas y Dermatología y han funcionado siempre en estrecho contacto ya que comparten facultativos y a menudo también pacientes.

### **Resultados:**

El **primer estudio** es una revisión de las historias clínicas y las encuestas del *Registre d'Infeccions de Transmissió Sexual* de Catalunya de los pacientes diagnosticados de ITS anorectal en las consultas de ITS del Hospital Clínic de Barcelona durante 24 meses. Todos los individuos incluidos eran HSH con una alta tasa de coinfección por VIH y tasas de comportamientos sexuales de riesgo muy elevadas. El microorganismo más frecuentemente detectado fue la Clamidia tipo Linfogranuloma venéreo (CT-LGV), también fue el asociado a mayor retraso diagnóstico.

El **segundo estudio** es un ensayo clínico abierto que compara la eficacia y seguridad para el tratamiento de la proctitis por CT-LGV de la pauta de 1g vía oral cada semana durante 3

semanas consecutivas con la pauta estándar de doxiciclina durante 21 días para esta infección. Se estudiaron 125 individuos, todos HSH, y el 96% con infección por VIH. En los tres análisis de eficacia realizados de acuerdo con las diferentes definiciones de curación, observamos una eficacia y seguridad similar entre ambas pautas de tratamiento. Los eventos adversos fueron leves y similares en ambos grupos de tratamiento.

El **tercer estudio** es un análisis retrospectivo sobre la respuesta al tratamiento con electrocoagulación de lesiones de displasia de alto grado en canal anal. Se incluyeron 128 lesiones pertenecientes a 91 pacientes. La tasa de respuesta general a los 18 meses fue del 70,3%. El número de sesiones de electrocoagulación requeridas y los antecedentes de patología anal previa relacionada con el virus del papiloma (VPH) se asociaron independientemente con la respuesta a los 18 meses. No se observaron efectos adversos graves asociados al tratamiento.

El **cuarto estudio** es un análisis retrospectivo sobre la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento con supositorios de imiquimod para la patología anal secundaria a VPH. Se incluyeron 95 pacientes todos ellos con infección por VIH. Los condilomas presentaron tasas de respuesta más altas comparadas con las lesiones displásicas. Se observó una tasa de respuesta significativamente más baja en participantes fumadores y en individuos con menor recuento de linfocitos T CD4 nadir. La tolerabilidad del imiquimod fue aceptable o buena en más del 90% de los pacientes.

### INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES

El término “hombres que tiene sexo con hombres” (HSH) engloba de forma amplia a sujetos varones que tienen relaciones sexuales con otros varones independientemente de su identidad de género o su orientación sexual. Fue creado con fines epidemiológicos y con el objetivo de identificar sujetos que comparten un comportamiento sexual, como es el sexo anal receptivo, que por motivos biológicos relacionados con las características de la mucosas anal y rectal, implica un aumento del riesgo de adquirir diversas infecciones de transmisión sexual (ITS)<sup>1-3</sup> y un aumento de las posibles secuelas ocasionadas por estas infecciones.<sup>4,5</sup> Empieza a utilizarse en los años 90<sup>6</sup> en el contexto de la investigación sobre la epidemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y ha sido utilizado de forma cada vez más frecuente en la literatura científica a lo largo de las últimas décadas.<sup>7</sup> En este periodo, los registros de numerosos países han puesto de manifiesto un aumento de la incidencia y prevalencia de la infección por VIH y otras ITS entre los HSH<sup>1,8</sup> y existe un interés evidente en encontrar estrategias de prevención específicas en este grupo de población.<sup>9-11</sup>

El inicio de la epidemia de VIH/SIDA al inicio de los 80 en Occidente marcó un cambio radical en los comportamientos sexuales de la población en general y muy particularmente entre los HSH dada la dramática afectación de este colectivo.<sup>12</sup> La reducción drástica de los comportamientos sexuales que implicaban un riesgo de contagio determinó una brusca disminución de la incidencia de otras ITS y este descenso se mantuvo durante más de una década de forma generalizada.<sup>13,14</sup>

El cambio de tendencia empezó con la llegada de la terapia antirretroviral (TARV) basada en inhibidores de la proteasa. Este tratamiento conllevó un impacto en la calidad y la esperanza de vida de los pacientes infectados por el VIH, que empezó a ser evidente a finales de los 90, y con ello, una pérdida del miedo a la infección y un progresivo aumento de comportamientos sexuales de riesgo entre una parte de los HSH.<sup>8,15-19</sup> Las mejoras en la eficacia de las pautas de TARV combinadas que surgieron en los años posteriores hicieron

posible el objetivo de carga viral indetectable en la enorme mayoría de los pacientes tratados correctamente.

En los últimos años nuevos factores están jugando un papel interesante en el aumento de los comportamientos sexuales de riesgo entre los HSH:

- a) La normalización del concepto **U=U (undetectable = untransmittable)**. Diversos estudios en los últimos años han demostrado que una persona con carga viral de VIH indetectable no puede transmitir la infección en una relación sexual desprotegida. La eficacia del TARV en el control de la transmisión se confirmó inicialmente en parejas heterosexuales<sup>20-22</sup> y después también en HSH.<sup>23</sup> En este último grupo, la percepción de seguridad derivada de este concepto ha contribuido al incremento de comportamientos sexuales de riesgo.<sup>24</sup>
- b) El **uso de drogas recreativas**. El consumo, especialmente de cocaína, popers y éxtasis en el contexto de las relaciones sexuales entre HSH, no es una novedad <sup>25</sup>; sin embargo, en los últimos años, el consumo de mefedrona, gamma-hidroxi-butirato/gamma-butilactona (GHB) o metanfetamina cristalina, junto con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa de forma planificada con el objetivo de mejorar o alargar las relaciones sexuales, en lo que se ha denominado "*Chemsex*", "*Party and Play*" o "*intensive partying*", ha aumentado considerablemente en este colectivo.<sup>26-</sup>  
<sup>31</sup> La participación en *Chemsex* se asocia a un aumento del número de parejas sexuales, sexo con trabajadores sexuales, sexo en grupo, *prácticas de alto riesgo*, compartir juguetes sexuales que se asocia un aumento de las relaciones sexuales desprotegidas. Participar en *Chemsex* se ha relacionado además con una mayor probabilidad de haber realizado profilaxis post-exposición para el VIH y con un incremento de las relaciones con parejas con discordancia serológica para el VIH o virus hepatitis C (VHC).<sup>30,32-35</sup>
- c) El **uso de las nuevas tecnologías**, principalmente las aplicaciones telefónicas o "apps" y las plataformas *online*, que permiten localizar potenciales parejas sexuales cercanas y facilitan prácticas como el "*sero-sorting*" (clasificación en función del estatus VIH de las personas que utilizan estas plataformas) ha demostrado también

favorecer el aumento del número de parejas sexuales así como las relaciones sexuales desprotegidas.<sup>36-41</sup>

- d) La **profilaxis pre-exposición (PrEP)** con la combinación tenofovir más emtricitabina oral, tanto continua como a demanda, ha demostrado ser eficaz para prevenir la infección por el VIH en HSH. La situación de la PrEP es actualmente algo desigual en la Unión Europea aunque la tendencia es aumentar su utilización en la mayoría de países miembros. El hecho de que los usuarios de esta profilaxis presenten menor riesgo de adquisición del VIH parece facilitar el aumento comportamientos sexuales de riesgo y por tanto las posibilidades de adquirir otras ITS.<sup>42</sup> Se ha documentado una reducción del uso del preservativo y un aumento de la incidencia de otras ITS distintas del VIH entre los usuarios de PrEP,<sup>43-47</sup> algunos estudios observan en concreto un incremento de ITS bacterianas rectales, entre estos usuarios.<sup>45,48</sup> Asimismo un estudio reciente sobre HSH usuarios de PrEP en Francia describe una tasa de infección anal por VPH de alto riesgo (VPH-AR) oncogénico en ≈82% de los individuos en todos los grupos de edad y que llegó hasta el 90,5% en los jóvenes de 19 a 29 años.<sup>49</sup> A pesar de la dificultad de analizar resultados sobre comportamientos de riesgo<sup>48</sup> y del hecho de que los programas de PrEP prevén un control estrecho de las ITS entre los usuarios, los datos aportados por un meta-análisis reciente que incluye 17 estudios con un total de 6.671 participantes, reflejan una asociación entre el uso de PrEP y un aumento de ITS bacterianas.<sup>48</sup>

---

## EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ITS EN HSH

En Europa, la traducción en cifras de este complicado escenario supone un aumento del 33% de nuevos diagnósticos de VIH en HSH durante la última década. Según fuentes del Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (*ECDC* por sus siglas en inglés) las relaciones sexuales entre hombres siguen siendo el modo predominante de transmisión del VIH (figura 1)<sup>50,51</sup> y de hecho, el 39,8% de los nuevos diagnósticos de VIH en 2018 fueron en HSH.<sup>50</sup> También según datos del ECDC del 2018, el 48% de todos los casos de

gonorrea y el 69% de los casos de sífilis fueron en HSH.<sup>52</sup> El porcentaje de pacientes HSH fue aún mucho mayor en otras ITS como es el caso de los brotes documentados de hepatitis C<sup>53-56</sup> o de linfogranuloma venéreo (LGV) en los que más del 90% de los pacientes infectados fueron HSH, con una elevada tasa de coinfección por VIH que alcanzaba el 59% en los casos de LGV registrados en Europa en 2018.<sup>56,57</sup>

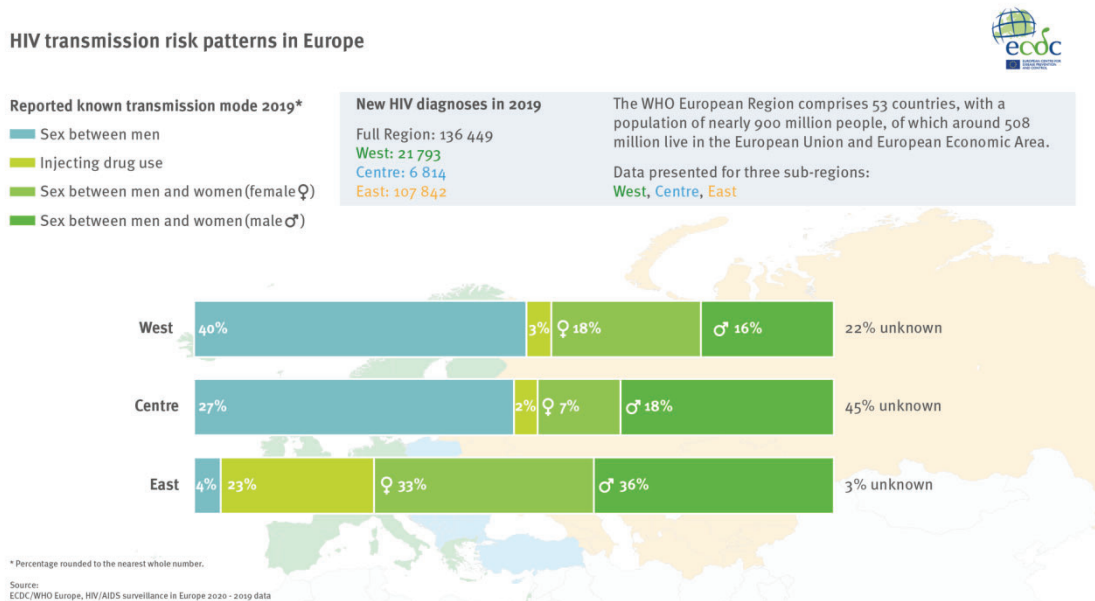


Figura 1: Patrones de transmisión entre los nuevos diagnósticos de VIH en 2019. Fuente: ECDC/WHO Europe HIV/AIDS Surveillance in Europe 2020. Infographic, 26 Nov 2020

El informe EMIS-2017 (*The European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey*)<sup>11</sup> refleja los datos recogidos por una encuesta realizada en Europa a 128.000 HSH y analiza los conocimientos de estos participantes sobre VIH y otras ITS, sus comportamientos sexuales y sus necesidades de prevención. A pesar de que los resultados muestran diferencias considerables entre los países, lo que refleja la diversidad de Europa con respecto a la salud sexual y el comportamiento de los HSH, según este informe sólo el 41% de los hombres que tuvieron relaciones sexuales con parejas no estables utilizaron de forma constante el preservativo masculino, mientras que el 49% lo usaron irregularmente y el 10% no lo usaron en ninguna ocasión ( Figura 2).

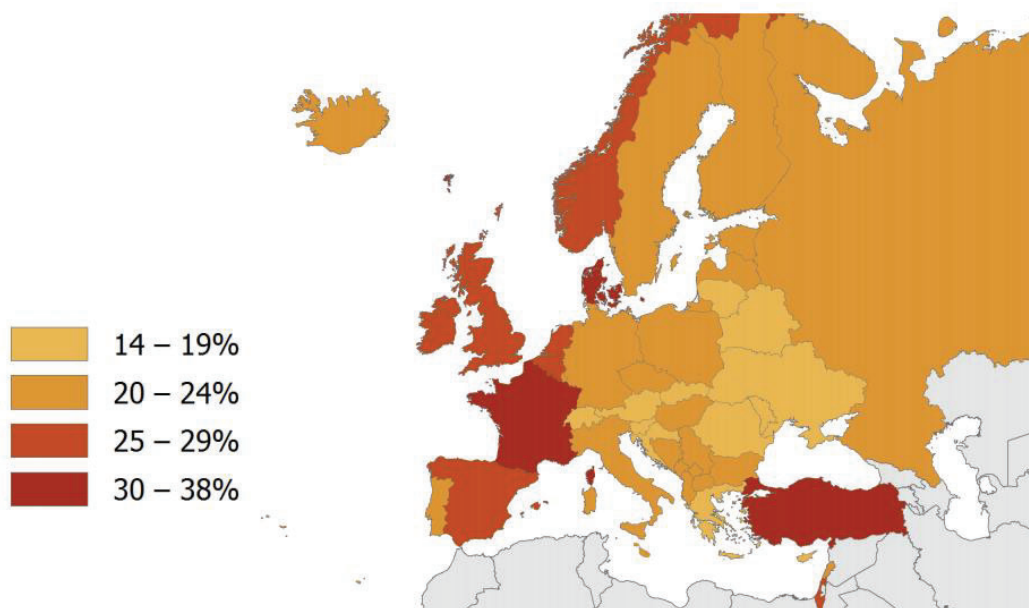


Figura2: Representa el porcentaje de HSH que tuvo relaciones sexuales anales desprotegidas con parejas no estables y de estado serológico desconocido en los últimos 12 meses (N=126.493). Fuente: Informe EMIS-17.<sup>11</sup>

En España se notificaron 2.698 nuevos diagnósticos de VIH en 2019, de los cuales el 85,8% fueron en varones, siendo la vía de transmisión sexual entre HSH la más frecuente (56,6% del total de los casos).<sup>58</sup> La tendencia de nuevos diagnósticos de VIH en HSH se mantiene estable desde 2016. Por otro lado y aunque no disponemos de datos concretos en cuanto a la vía de transmisión, según el informe de Vigilancia Epidemiológica de las ITS de 2017 resulta muy significativo que el 83,8% de los casos registrados de infección por *Neisseria gonorrhoeae* (NG), el 88,9% de los de sífilis y el 97,1% de los de LGV fueron diagnosticados en varones.<sup>59</sup>

Más concretamente, en Cataluña, según datos del *Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya* (CEEISCAT), los diagnósticos de VIH en HSH supusieron el 61% de los nuevos diagnósticos de VIH en 2019.<sup>60</sup> La transmisión sexual entre HSH fue la más alta durante todos los registros de la última década, aumentando del 45,24% al 61,36% entre el 2010 y el 2019. A pesar de todo, se ha registrado una tendencia en los últimos años hacia una estabilidad en el número de nuevos diagnósticos de VIH en HSH.<sup>60</sup> También en 2019, el 48% de los diagnósticos registrados de infección por NG y el



76% de los de sífilis fueron en HSH, además este es el grupo de transmisión en el que más han aumentado los diagnósticos de infección ano-genital por *Chlamydia trachomatis* (CT).<sup>60</sup>

En esta misma línea, en un estudio realizado en el Hospital Clínic de Barcelona sobre todos los pacientes valorados en las consultas de ITS entre 2010 y 2013, el 56% de los pacientes que consultaron se definieron como HSH y fue este mismo grupo de población el que acumuló la mayor tasa de infecciones por NG, *Treponema pallidum* (TP) y CT serotipos causantes de linfogranuloma (CT-LGV).<sup>61</sup>

---

## ITS CON AFECTACIÓN ANORECTAL

Las mucosas del ano y del recto pueden verse afectadas de forma aguda o crónica por infecciones de origen vírico o bacteriano. Algunas de estas infecciones se transmiten de forma prácticamente exclusiva en el contexto de un contacto sexual.

Las proctitis infecciosas comprometen los 15 centímetros distales del recto y el canal anal. Los principales agentes implicados en estos procesos son NG, CT serotipos D-K, CT-LGV, TP y el virus herpes simple (VHS).<sup>62</sup> Además, algunos de estos microorganismos como la CT-LGV, el VHS y el TP pueden producir lesiones ulceradas locales (perianales, rectales...) con o sin proctitis asociada. Ambas presentaciones clínicas afectan de forma predominante a HSH.<sup>52,56</sup>

El diagnóstico diferencial con otras proctitis de origen no infeccioso, especialmente la enfermedad intestinal inflamatoria crónica puede resultar complicado<sup>63,64</sup> y, de hecho, es frecuente que la valoración en una consulta específica de ITS se realice después de múltiples pruebas de diagnóstico o incluso la aplicación de terapias para la enfermedad intestinal inflamatoria.<sup>65</sup> El retraso diagnóstico es por tanto frecuente en estos procesos debido a la sintomatología inespecífica, la falta de conocimiento por los facultativos, la falta de técnicas de diagnóstico disponibles o al rechazo de los pacientes a consultar por este tipo de clínica.

<sup>66-69</sup> Además, el tratamiento empírico recomendado en las últimas guías europeas disponibles de la IUSTI (*International Union against Sexually Transmitted Infections*) ante una proctitis infecciosa aguda [doxiciclina (7 días) + valaciclovir (5-10 días) + ceftriaxona im (dosis única) + penicilina benzatina im (dosis única) o doxiciclina (14 días)] es demasiado

complejo en la práctica clínica<sup>70</sup> por lo que sería deseable disponer de datos clínicos y epidemiológicos que nos permitan adecuar el tratamiento empírico inicial en nuestro entorno.

Por otro lado, la presencia de una ITS anorectal (ITS-AR) ya sea en forma de lesiones úlcero-erosivas,<sup>71,72</sup> proctitis<sup>73,74</sup> e incluso lesiones verrucosas<sup>75</sup> se ha asociado de forma independiente con un aumento del riesgo de transmisión del VIH en una relación desprotegida. A su vez, se han documentado con frecuencia casos con presentaciones más graves y peor respuesta a los tratamientos habituales de algunas ITS-AR como la sífilis, el herpes genital o el VPH en pacientes con coinfección VIH.<sup>76-78</sup> En el caso de la infección anal por VPH-AR, especialmente en HSH con infección por VIH, la inmunodepresión celular asociada al VIH favorece la incidencia de lesiones de displasia y cáncer escamoso en la mucosa del canal anal.<sup>79,80</sup>

---

#### PROCTITIS AGUDAS. LINFOGRANULOMA VENÉREO

En los últimos años, la principal causa de proctitis infecciosa en nuestro entorno es la infección por CT-LGV que, como se ha expuesto previamente, se trata de una infección con una incidencia absolutamente mayoritaria en HSH.<sup>60,61,81</sup>

El LGV es una infección que se transmite de forma prácticamente exclusiva por vía sexual y que contrariamente a otros serotipos de CT, que causan afectación urogenital (serotipos D-K) y producen infecciones generalmente locales, tiene la capacidad de afectar tejido linfático y tejidos blandos. Esta capacidad invasiva determina la posibilidad de potenciales secuelas en pacientes con infecciones crónicas no tratadas o mal tratadas. Según estudios epidemiológicos el serotipo L2b de CT sería el principal implicado en los brotes en países occidentales.<sup>82</sup>

La principal manifestación de la infección por CT-LGV en la población de alto riesgo de los HSH es principalmente la proctitis o proctocolitis.<sup>57</sup> Se considera que esta forma de presentación es secundaria a una transmisión directa de la bacteria a la mucosa rectal. Los pacientes refieren dolor a la defecación, sangrado o mucosidad rectal, a menudo

acompañado de malestar general. A este cuadro pueden además añadirse úlceras anales o perianales y/o adenopatías en el área de drenaje urogenital. Algunos pacientes se presentan únicamente con úlceras anales-perianales, sin proctitis o con clínica exclusivamente linfática, en forma generalmente de adenopatía dolorosa unilateral de consistencia elástica. Además se han descrito pacientes con formas clínicas menos frecuentes como sería la afectación exclusivamente genital<sup>83,84</sup> u orofaríngea en forma de úlceras o adenopatías locales,<sup>85</sup> o en forma de masa rectal, generalmente acompañada de un síndrome constitucional simulando en estos casos un cáncer anal o rectal.<sup>86</sup>

En los pacientes no diagnosticados y por tanto no tratados, la clínica de proctitis puede persistir durante meses simulando clínica e histológicamente un cuadro de enfermedad inflamatoria intestinal crónica.<sup>67,87</sup>

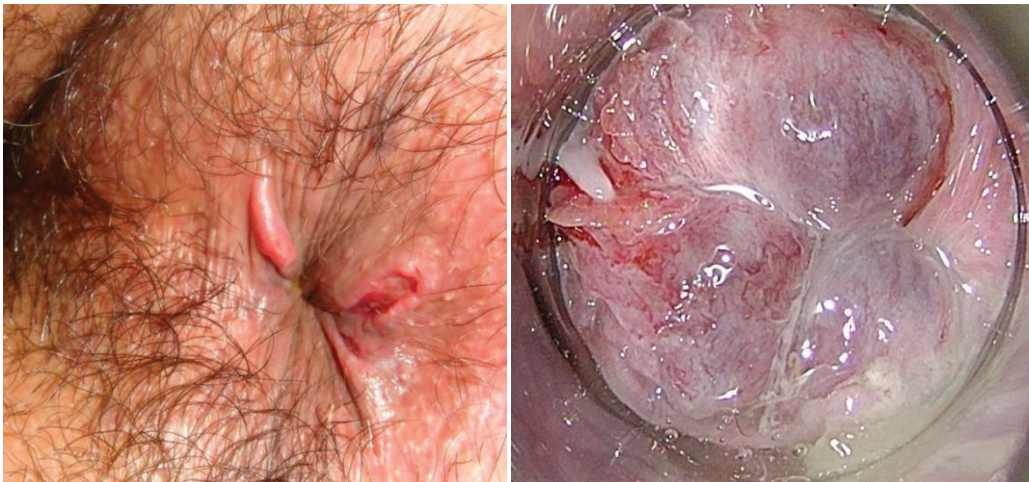


Figura 3: Imágenes clínicas de paciente con úlceras perianales (izquierda) y proctitis (derecha) en contexto de infección por CT-LGV.

Disponemos de una gran evidencia desde 2003 sobre la emergencia del LGV en países occidentales en forma de brotes epidémicos que afectan muy predominantemente a HSH<sup>16</sup> y, especialmente, a pacientes infectados por el VIH.<sup>88,89</sup> La elevadísima tasa de coinfección<sup>89,90</sup> con otras ITS y el hecho de que las lesiones causadas por la infección por CT-LGV aumenten a su vez el riesgo de transmisión de VIH convierte a esta infección en un importante problema de salud pública.

Según datos del ECDC,<sup>56</sup> en 2018 se notificaron 2389 casos de LGV en los estados miembros de la Unión Europea, lo que implica un 19% más respecto al año anterior. Todos los casos registrados fueron en hombres. El grupo de transmisión sexual (informado en el 68% de casos) fue el de HSH en el 99,7 % de los registros, estando el 59% coinfectados por el VIH (información disponible sobre el estatus de VIH en el 48% de casos). El número de casos declarados en Europa ha aumentado constantemente en la última década (2009-2018) hasta alcanzar los 13.585 casos en total.

Más concretamente en Cataluña, el CEEISCAT ha documentado un incremento en la tasa de casos de LGV registrados durante la última década con una media anual del 51,17%. En 2019 se registraron 340 diagnósticos de LGV, el 94,65% fueron diagnosticados en HSH. El porcentaje de coinfección con VIH se mantiene por encima del 60% en los últimos años (figura 4).<sup>91</sup>

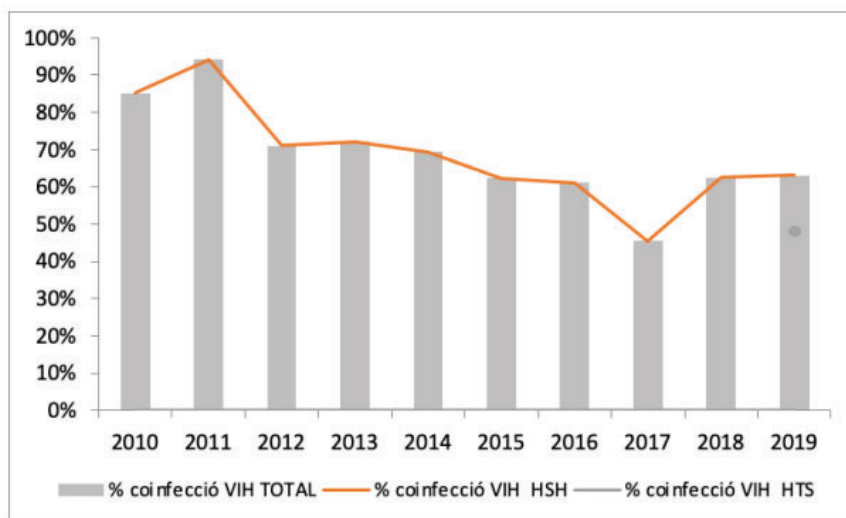


Figura 4: Presenta la evolución del porcentaje de diagnósticos de linfogranuloma venéreo con coinfección VIH en Cataluña de 2010 a 2019. Fuente: CEEISCAT, 2019.<sup>60</sup>

Distintos trabajos llevados a cabo en Reino Unido,<sup>92,93</sup> Holanda,<sup>94</sup> Alemania,<sup>95</sup> Barcelona,<sup>96</sup> otros países de Europa occidental,<sup>97</sup> Canadá<sup>98</sup> y Australia<sup>62</sup> muestran igualmente un aumento significativo de la proctitis por CT-LGV en los últimos años. Es importante que en el ya comentado estudio realizado entre 2010 y 2013 en las consultas de ITS del Hospital Clínic de Barcelona<sup>61</sup> el 76% de los pacientes que consultaron por proctitis sintomática presentaba infección por CT-LGV. El 98% de estos pacientes se definieron como HSH en la encuesta y el 96% presentaba coinfección por VIH. En los años posteriores (entre 2014 y 2017) más de la mitad de las proctitis diagnosticadas (53%, 123 de 233) han sido por CT-LGV (información incluida en el Anexo 5 del trabajo 2). Tal y como se ha explicado anteriormente, existe una fuerte asociación de esta infección con pacientes HSH con infección VIH.<sup>62,81,99</sup> Se ha sugerido que un aumento de la susceptibilidad a la infección por CT-LGV debido a una barrera mucosa más débil y/o inmunosupresión<sup>88,99</sup> podría justificar la elevada proporción de personas con infección por VIH entre los pacientes diagnosticados de infección por CT-LGV.

Además de la infección por VIH que es actualmente el principal factor de riesgo para la infección por CT-LGV en nuestro entorno.<sup>88,91</sup> Otros factores incluyen comportamientos sexuales de riesgo como el sexo anal receptivo desprotegido, la presencia de lesiones

erosivas genitales, el diagnóstico previo de otras ITS, el antecedente de relaciones sexuales recientes en el extranjero, la localización de parejas sexuales en internet o las relaciones bajo el efecto de drogas recreativas como el GHB.<sup>100,101</sup> Estos factores de riesgo son comunes a otras ITS lo que justifica que la coinfección haya sido una constante en los pacientes diagnosticados de LGV.<sup>89,90</sup>

---

#### MANEJO DE LA PROCTITIS POR CT-LGV:

El tratamiento con doxiciclina 100 mg vía oral dos veces al día durante 21 días ha sido durante años la pauta de elección para el manejo del linfogranuloma venéreo basado en un amplia experiencia clínica aunque sin el aval de ensayos clínicos. Una revisión de los datos publicados sobre el tratamiento del LGV entre 1998 y 2002<sup>102</sup> apoya el mantenimiento de esta pauta de tratamiento como primera elección (nivel de evidencia 2b) y, más recientemente, un meta-análisis<sup>103</sup> ha confirmado su eficacia para el tratamiento de la proctitis por CT-LGV. Se han descrito casos de fracaso terapéutico con la pauta de 21 días de doxiciclina en infecciones por CT-LGV, la mayoría de ellos en individuos con afectación adenopática inguinal,<sup>104-106</sup> aunque también casos de fracaso tanto clínico<sup>105-107</sup> como microbiológico<sup>92,108-111</sup> en individuos con clínica exclusivamente de proctitis a pesar de ello está ampliamente aceptado que la doxiciclina durante 3 semanas resuelve la infección por CT-LGV y además previene el daño tisular, no siendo necesario realizar el test de curación microbiológica (TCM) en los pacientes que la han completado correctamente.<sup>112</sup> A pesar de la evidente validez de esta pauta, la duración de la misma, la presencia de efectos secundarios frecuentes como las náuseas o la esofagitis, las toxicodermias y la contraindicación en algunas poblaciones como son las mujeres embarazadas y lactantes hace necesario disponer de una alternativa de tratamiento segura y eficaz para los pacientes con LGV.

El único ensayo clínico prospectivo comparativo sobre tratamiento para el LGV fue publicado en 1957.<sup>113</sup> Este estudio no mostró diferencias significativas en la respuesta de la infección por CT-LGV al cloranfenicol, tetraciclina o sulfadiazina en los 43 pacientes estudiados. Después de eso, varias pautas de tetraciclina, doxiciclina y minociclina

mostraron efectividad en pequeños estudios clínicos, no controlados.<sup>114-117</sup> Dado que la farmacocinética de la doxiciclina es bastante similar a la de las tetraciclinas y que tiene una dosificación más conveniente y una menor toxicidad, se eligió esta opción de tratamiento que ha continuado siendo la primera línea recomendada hasta ahora.<sup>118</sup> En febrero 2021 se ha publicado un ensayo randomizado doble ciego (Dombrowski *et al*)<sup>119</sup> que compara la eficacia para el tratamiento de la CT (cualquier serotipo) rectal en HSH entre la pauta de Doxiciclina 100mg/12h durante 1 semana y una dosis única de azitromicina 1g. Este estudio describe una tasa de curación, según el “análisis por ITT”, de 71% para el grupo de azitromicina y 91% para el grupo de doxiciclina. Sin embargo tan sólo 8 de los participantes en el ensayo presentaban infección rectal por CT-LGV (4/4 consiguieron curación microbiológica (CM) con Doxiciclina y 3/4 con Azitromicina 1g en monodosis) lo que limita la extracción de conclusiones sobre estas pautas para estos serotipos en concreto.

La pauta de dosis única de azitromicina 1g vía oral se ha utilizado en el tratamiento de infección por CT-LGV asintomática.<sup>88,94</sup> Parra-Sanchez *et al.* describen retrospectivamente la respuesta microbiológica al tratamiento con una dosis única de azitromicina en el 100% de 11 individuos estudiados con infección rectal asintomática por CT-LGV.<sup>120</sup> Otros autores también han descrito buenas respuestas en casos puntuales de pacientes con proctitis sintomáticas por CT-LGV tratados con una dosis única de azitromicina 1g vía oral. Nieuwenhuis RF *et al* han documentado un caso de úlcera perianal dolorosa, ganglios linfáticos bilaterales inflamados y malestar general<sup>121</sup> y Kamarashev *et al.*<sup>122</sup> describen retrospectivamente 4 proctitis sintomáticas, todos con curación microbiológica confirmada después de una sola dosis de azitromicina 1g. Sin embargo, también se han observado fracasos de tratamiento con esta pauta, Leeyaphan *et al.* describen dos casos de persistencia microbiológica de CT-LGV entre 7 pacientes con proctitis tratadas con una sola dosis de azitromicina 1g.<sup>123</sup>

En cuanto a la pauta alargada de azitromicina (1g semanal por 3 semanas), Hill *et al.*, en una revisión sobre el manejo del LGV en una clínica de salud sexual en Londres, describen 63 casos de proctitis sintomática por CT-LGV, 7 de los cuales hicieron este tratamiento<sup>124</sup> con respuesta clínica en el 100% de los pacientes y microbiológica en el total de los pacientes en

los que se realizó TCM. En el estudio retrospectivo de Leeyaphan *et al.* otros dos individuos que recibieron esta pauta de azitromicina, también lograron la curación microbiológica.<sup>123</sup>

A pesar del interés que despierta el uso de la azitromicina en el tratamiento del LGV actualmente existen dudas sobre su eficacia. El principal motivo de esta preocupación proviene de varios estudios observacionales recientes<sup>125,126</sup> y el ya comentado ensayo randomizado<sup>119</sup> que han mostrado una mayor tasa de fracasos en el tratamiento de infecciones rectales por CT con azitromicina 1g en monodosis en comparación con la pauta de doxiciclina, 100 mg dos veces al día durante 7 días. En una revisión sistemática y un metaanálisis realizado por Kong *et al.*, la eficacia del tratamiento con ambas pautas fue de 82,9% versus 99,6%, respectivamente.<sup>127</sup> Es importante señalar que esta evidencia disponible se deriva de datos obtenidos en estudios con pacientes infectados mayoritariamente por CT no LGV (excepto los 8 casos del grupo de Dombrowski);<sup>125,126</sup> y que han utilizado una dosis única de azitromicina 1g.<sup>119,125,126</sup>

Por otro lado, aunque no disponemos de estudios sobre la adherencia a la pauta de 21 días de doxiciclina, sí tenemos datos de dos estudios realizados sobre pacientes a los que se pautó un régimen de doxiciclina 100mg vía oral dos veces al día durante 7 días para el tratamiento de infección urogenital por CT no LGV. Según los datos recogidos en estos trabajos, entre el 3 y el 28% de los pacientes omitieron al menos una dosis del tratamiento.<sup>128,129</sup>

Además, desde hace unos años, en el contexto de la emergencia de las infecciones por *Mycoplasma genitalium* (MG), el uso de azitromicina de forma empírica suscita preocupación debido al problema creciente de resistencia a macrólidos que presenta esta bacteria en nuestro medio.<sup>130</sup> En el caso de una coinfección de CT-LGV con MG, la exposición a una concentración de macrólidos inferiores a las óptimas, podría efectivamente seleccionar cepas con resistencia a estos fármacos.<sup>131</sup> Actualmente no sabemos si un régimen prolongado con azitromicina sería suficiente para curar un MG sensible a macrólidos o si 1 g de azitromicina es capaz de crear resistencia en menos de 3-7 días que sería el tiempo necesario en la práctica real para tener los resultados de la técnica de amplificación de ADN, PCR (por sus siglas en inglés *Polymerase Chain Reaction*) de MG y modificar la pauta si así fuera necesario.



Con estas premisas, distintas guías internacionales proponen a la azitromicina como tratamiento alternativo para el LGV <sup>118,132-134</sup> y las actuales guías europeas de manejo de LGV <sup>118</sup> presentan a la doxiciclina en una pauta corta (100mg/12h durante una semana) o a la azitromicina, bien en monodosis o en pauta larga (1g/semana por 3 semanas), como alternativas al tratamiento estándar (nivel de evidencia 2D). La eritromicina (400mg vía oral cada 4h durante 21 días) que en la anterior versión de esta guía<sup>90</sup> era considerada como el antibiótico de segunda línea quedaría ahora como una alternativa más, con idéntico grado de evidencia. La administración de una pauta larga de azitromicina se ha valorado en distintas ocasiones como un tratamiento eficaz, con mejor tolerancia y adherencia para el LGV; <sup>121,135,136</sup> sin embargo, los datos disponibles sobre la eficacia de esta pauta en el tratamiento de esta infección se consideran aún limitados.<sup>124,137</sup>

Aparte del efecto que la coinfección por VIH pueda tener en las proctitis agudas, la inmunosupresión asociada a la infección por este virus supone un mayor riesgo de complicaciones y secuelas asociadas a otras ITS anorectales (ITS-AR). Esto es especialmente importante en el caso de la infección crónica por VPH-AR.

La prevalencia de infección anal por VPH en HSH con infección por VIH es superior al 90%.<sup>138,139</sup> En estos pacientes se ha observado además una menor posibilidad de aclaramiento espontáneo del virus, lo que justifica lesiones más extensas, menor probabilidad de respuesta al tratamiento, más recurrencias y mayores tasas de progresión a cáncer.<sup>140</sup> Los pacientes con infección por el VIH presentan una frecuencia elevada (73% - 90%) de coinfección por múltiples tipos de VPH,<sup>139,141,142</sup> y una mayor prevalencia de infección por serotipos de VPH oncogénicos, especialmente el VPH 16, que la población general.<sup>142-145</sup> Esto se traduce en un aumento dramático de la incidencia de displasia y cáncer secundarios a infección por VPH en distintas localizaciones, en el caso de los HSH, particularmente en la mucosa anal.<sup>146-149</sup> Distintos estudios apuntan a una prevalencia de displasia anal (cualquier grado) superior al 50%, y específicamente de displasia de alto grado del 20 al 30%, en estos pacientes.<sup>150-153</sup>

La relación causal del VPH-AR con el desarrollo del carcinoma escamoso de canal anal (CECA) es conocida desde los años 80.<sup>5</sup> Se considera que más 90% de los CECA están producidos por tipos oncogénicos del VPH (especialmente el VPH 16)<sup>5,148,154-156</sup> que son también los principales implicados en el cáncer de cérvix.<sup>157-159</sup> El riesgo de padecer CECA para los pacientes HSH-VIH en los que la incidencia alcanza cifras de 70-128/100.000 pacientes por año,<sup>5,147,160,161</sup> es 52 veces mayor al de la población general (datos de Estados Unidos), convirtiendo a este grupo en el de mayor riesgo para esta neoplasia.<sup>162,163</sup> Así mismo, estas cifras convierten al CECA, a día de hoy, en uno de los principales tumores no definitorios de SIDA en pacientes con infección por VIH.<sup>160,164</sup>

La presencia de VPH-AR (especialmente VPH 16)<sup>148,149</sup> junto a la alteración de la inmunidad celular favorecen la cronificación de las infecciones por estos virus en pacientes con infección VIH. Los serotipos de VPH de alto riesgo oncogénico tienen además una mayor capacidad para integrar su material genético en el ácido desoxirribonucleico (ADN) de los

queratinocitos infectados. En estos queratinocitos, el virus integrado aumenta la expresión de las proteínas oncogénicas E6 y E7 (E de *early*, en inglés) necesarias para la replicación del virus. La expresión de estas oncoproteínas es un requisito esencial para el desarrollo de la carcinogénesis asociada a VPH.<sup>165,166</sup>

La actividad de las proteínas codificadas por los genes E6 y E7 deriva en inestabilidad genómica, desregulación de la proliferación celular y bloqueo de la apoptosis como respuesta al daño celular, mecanismos todos ellos que favorecen la oncogénesis.<sup>167</sup>

- i) La oncoproteína E7 produce la inactivación de la proteína producto de la expresión del gen del retinoblastoma (pRb) cuyo papel es esencial en el control del ciclo celular. En condiciones normales, p16<sup>INK4A</sup> (proteína supresora de tumores, producto del gen CDKN2A) provoca una hipofosforilación de pRb, sin embargo, este control no es posible cuando la pRB está inactivada como consecuencia de su interacción con E7. Por este motivo, en los queratinocitos que se encuentran bajo el efecto de E7, existe una sobreexpresión de la proteína p16<sup>INK4A</sup> que puede ser detectada mediante inmunohistoquímica (IHQ) y se utiliza en la práctica como un marcador celular de infección por VPH oncogénico y para diferenciar las células displásicas y/o neoplásicas de las células normales.<sup>168,169</sup> Actualmente la sobreexpresión de p16<sup>INK4A</sup> es el biomarcador con mayor evidencia acumulada para la clasificación histológica de displasia anogenital.<sup>170,171</sup>
- ii) Por otro lado, la sobreexpresión del oncogen E6 produce una degradación rápida de la también supresora de tumores, proteína p53 que desempeña un papel importante en el control del ciclo celular y la apoptosis como respuesta al daño celular, deteniendo el ciclo celular en caso de mutación.<sup>172</sup>

En la mucosa anal, igual que sucede en el cérvix, el VPH es capaz de inducir la formación de lesiones de displasia intraepitelial. Estas lesiones se clasificaron inicialmente en 3 grados (AIN 1, 2 y 3; AIN: *Anal Intraepithelial Neoplasia*, por sus siglas en inglés) extrapolando la graduación de las lesiones de displasia en cérvix según su gravedad o afectación de la

epidermis (AIN1= displasia leve; AIN2= displasia moderada; AIN3= displasia grave).<sup>173</sup> La clasificación de las lesiones precursoras se modificó en 1989 (Sistema Bethesda),<sup>174</sup> con la introducción del término: Lesión escamosa intraepitelial (SIL: *Squamous Intraepithelial Lesion*, por sus siglas en inglés) y más recientemente, en 2012 con el objetivo de facilitar la comunicación entre patólogos y clínicos, el *College of American Pathologists* y la *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* acordaron<sup>175</sup> simplificar la nomenclatura de estas lesiones precursoras de cérvix en sólo dos categorías: lesiones de displasia intraepitelial de bajo grado o LSIL (del inglés, *Low grade-Squamous Intraepithelial Lesion*) y lesiones de displasia intraepitelial de alto grado o HSIL (del inglés: *High grade- Squamous Intraepithelial Lesion*).

- i) Las LSIL representan histológicamente cambios citopáticos que afectan a menos de un tercio de la epidermis, secundarios a la infección aguda por VPH. En estas lesiones el virus infecta los queratinocitos epidérmicos de forma “episomal” y el gen E2 (implicado en la inhibición de la transcripción de los oncogenes E6 y E7) se encuentra intacto. Presentan un riesgo mínimo de progresión a cáncer.
- ii) Las HSIL suponen la presencia de una neoplasia intraepitelial con riesgo de progresión a carcinoma infiltrante. En muchas de estas lesiones, el virus se integra en el ADN de los queratinocitos. Esta integración afecta al gen E2 pero mantiene intactos los oncogenes E6/E7 permitiendo su expresión de forma no regulada lo que tiene como consecuencia una proliferación celular, que se traduce en una maduración escamosa desorganizada, con sobrecrecimiento de células basales.

Esta recomendación sobre la simplificación de la nomenclatura de la displasia intraepitelial en cérvix ha sido secundada por muchas otras sociedades y organismos profesionales incluido el *American Joint Committee on Cancer*<sup>176</sup> de modo que su uso se ha exportado a otras lesiones precursoras de cáncer en mucosa anogenital incluida la del canal anal.

Diversos estudios han confirmado la posibilidad de progresión de las HSIL anales a carcinoma infiltrante.<sup>151,177-181</sup> Sin embargo aún desconocemos el riesgo concreto de progresión de estas lesiones. En 2012 un metaanálisis sobre prevalencia de HSIL anal e incidencia de cáncer anal en la misma población sugirió una tasa de progresión de HSIL anal

a cáncer invasivo de 1 entre 377 en hombres con infección VIH y 1 entre 4196 por año en hombres sin infección VIH.<sup>144</sup> Estudios más recientes apuntan a un riesgo de progresión de HSIL anal a cáncer de entre el 0,6% y el 1,9%<sup>182,183</sup> por año, siendo las lesiones de HSIL-AIN3 (equivalentes a un carcinoma escamoso *in situ*), las presentes en personas con infección VIH y las causadas por el VPH16 las de mayor riesgo de progresión.<sup>148,184</sup>

## MANEJO DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO ANALES EN PACIENTES DE RIESGO

La dificultad por motivos éticos de realizar estudios comparativos que comparen una rama de tratamiento con una rama de pacientes, unida a la falta de datos exactos sobre la historia natural del CECA ha favorecido la falta de consenso sobre el manejo de los pacientes con HSIL anal hasta el momento. Por otro lado, disponemos de una evidencia creciente sobre el impacto que la ablación de las HSIL anales tiene en la disminución del riesgo de progresión a cáncer invasivo.<sup>183,185,186</sup>

Un estudio prospectivo sobre un serie de 124 pacientes VIH con lesiones de HSIL anal<sup>185</sup> observó una tasa de progresión a CECA del 5% en los pacientes sin tratar comparado con ninguna progresión en los pacientes que fueron tratados con infrarrojos; otro estudio comparativo multicéntrico ha demostrado que la eficacia del tratamiento ablativo de las lesiones de HSIL anales es superior a la simple vigilancia de las mismas (aclaramiento HSIL a los 12 meses 62% en el grupo de tratamiento vs 30% en el grupo de monitorización).<sup>187</sup> Además, un estudio publicado en 2019 en una amplia cohorte de pacientes con AIN3, incluidos en el programa *Surveillance Epidemiology and End Results* (SEER) también se ha observado una disminución del riesgo de progresión a cáncer anal asociada al tratamiento ablativo de las HSIL anales.<sup>183</sup> Por el contrario, un análisis también retrospectivo de la misma base de datos (SEER) que incluyó 592 sujetos infectados con VIH, describe una incidencia de CECA del 5,7% a los 5 años, sin encontrar una asociación entre el tratamiento de las HSIL anales y la progresión a CECA.<sup>182</sup>

Esperamos que los datos obtenidos en el ensayo clínico multicéntrico de fase III (ANCHOR Study: Anal Cancer HSIL Outcomes Research Study (ClinicalTrials.gov: NCT02135419)

aportarán una valiosa información para determinar la indicación de tratar las HSIL anales en individuos infectados con VIH y si este tratamiento puede efectivamente prevenir el desarrollo del cáncer anal.

Es además importante tener en cuenta que la regresión espontánea de las lesiones de displasia anal es una evolución posible, especialmente para las LSIL anales<sup>188-193</sup> pero que ha sido también bien documentada en HSIL anales.<sup>181,194</sup> Dos estudios publicados en 2013 y 2014 con diseños difícilmente comparables cuantificaron la posibilidad de regresión espontánea de las HSIL anales en pacientes con infección VIH entre un 23 y un 62%.<sup>181,195</sup> Más recientemente, los datos presentados de seguimiento de la cohorte prospectiva australiana del estudio SPANC (*Study of the Prevention of Anal Cancer*) en relación con la historia natural de las lesiones de alto grado han mostrado tasas elevadas de aclaramiento de las HSIL (22,0 por 100 personas/año) en HSH independientemente de su infección o no por VIH.<sup>149</sup>

La evidencia actualmente disponible apunta por tanto a que el tratamiento de las HSIL anales en pacientes con alto riesgo de CECA disminuye la progresión de las mismas a cáncer invasivo.<sup>185,186</sup> Sin embargo, hasta la fecha, no se ha confirmado que el tratamiento de las lesiones de HSIL anal aumente la supervivencia de estos pacientes<sup>189</sup> y a día de hoy no disponemos de un protocolo de acción estandarizado para el manejo de las lesiones de HSIL anal en pacientes de alto riesgo para CECA.

En la práctica, la mayoría de los autores coinciden en mantener una conducta expectante ante las lesiones de LSIL. Sin embargo, y dado el riesgo de progresión a CECA, la mayoría de protocolos contemplan el tratamiento de las lesiones HSIL en canal anal.<sup>196,197</sup>

Dada la morbilidad asociada al tratamiento quirúrgico de las lesiones precursoras de cáncer en canal anal, así como al carácter multifocal de las mismas y la elevada tendencia a la recurrencia, la recomendación actual es manejar estas lesiones con tratamientos mínimamente invasivos.<sup>198</sup> Por otro lado, la posibilidad de extirpar preventivamente toda la mucosa anal (tratamiento estándar en los casos de HSIL cervical) no es aceptable debido igualmente a su alta morbilidad.<sup>199</sup>

Entre las diferentes alternativas terapéuticas que se han descrito y estudiado para el manejo de las HSIL anales destacan tratamientos ablativos que deben ser realizados por un anoscopista como la electrocoagulación (EC), los infrarrojos, la radiofrecuencia o el ácido tricloroacético<sup>192,200–205</sup>; así como tratamientos tópicos autoaplicados por los pacientes como el imiquimod, el cidofovir o el 5-fluoracilo.<sup>190,206–210</sup>

#### TERAPIAS ABLATIVAS PARA EL MANEJO DE HSIL ANAL EN PACIENTES CON ALTO RIESGO PARA CARCINOMA ESCAMOSO DE CANAL ANAL

En los últimos años distintos estudios han aportado datos sobre la eficacia de los tratamientos mínimamente invasivos en el control de las HSIL anales. Se trata de estudios no aleatorizados y con diferencias en su diseño, lo que complica la extracción de conclusiones de los mismos.

Los estudios sobre tratamientos ablativos describen unas tasas de éxito que varían entre el 21% y el 80%<sup>185,201,203,205,211–213</sup> la mayoría de ellos con una elevada tasa de recurrencias.

Un ensayo aleatorio reciente que comparó la eficacia y tolerabilidad del imiquimod, el 5-fluorouracilo tópico y la EC en el tratamiento de la displasia anal y perianal en HSH con infección VIH describió unas tasas de respuesta del 39%, 24% y 17%, respectivamente, con efectos adversos (EA) significativamente menores en el grupo de EC. Sus autores concluyeron que la EC es la opción más eficaz y segura para el tratamiento de estas lesiones, a pesar de los atractivos que presentaban los tratamientos tópicos como la posibilidad de autoaplicación por parte del paciente.<sup>206</sup>

La EC es un método de tratamiento muy extendido y utilizado de forma rutinaria en varias especialidades, como la dermatología, la oftalmología, la otorrinolaringología, la cirugía plástica o la urología.<sup>214,215</sup> Funciona mediante una corriente continua o alterna que pasa a través de un electrodo metálico resistente, generando calor. En este caso, el electrodo se aplica tras una inyección de anestesia local sobre la mucosa anal afectada, para lograr la ablación focal del tejido.<sup>216</sup> A medida que el tejido superficial coagulado se seca,

conduce peor la electricidad, impidiendo que la corriente continúe calentando el tejido subyacente y limitando así la profundidad de la coagulación.

Disponemos de escasos datos sobre la efectividad y seguridad a largo plazo de la EC para el tratamiento de las HSIL anales. Un estudio prospectivo realizado en un grupo de 231 pacientes con HSIL anal tratados con EC describía una tasa de curación del 75% y 85% en HSH con y sin infección VIH, respectivamente, después de una sesión de EC.<sup>201</sup> El grupo de Burgos *et al.* describió una tasa de respuesta completa del 32,5% y una tasa de respuesta parcial del 33,7% para la EC como tratamiento de HSIL anal en pacientes con riesgo elevado para cáncer anal.<sup>205</sup> Por otro lado, un estudio reciente (Gaisa *et al*) describe una tasa de respuesta del 62% tras una primera sesión de EC y una recurrencia de hasta el 50% a los 12 meses de seguimiento en pacientes con infección VIH.<sup>212</sup>

---

#### IMIQUIMOD PARA EL MANEJO DE HSIL ANAL EN PACIENTES CON ALTO RIESGO PARA CARCINOMA ESCAMOSO DE CANAL ANAL

Dentro de los posibles tratamientos no ablativos para las HSIL anales se encuentra el imiquimod en crema. Este fármaco es un modificador tópico de la respuesta inmune que funciona estimulando el *Toll-like receptor 7*, lo que produce una activación de las vías inmunes innatas y mediadas por células, induciendo efectos antivirales, antitumorales e inmunorreguladores. Tiene un papel como agente antineoplásico y como inductor del interferón.<sup>217</sup>



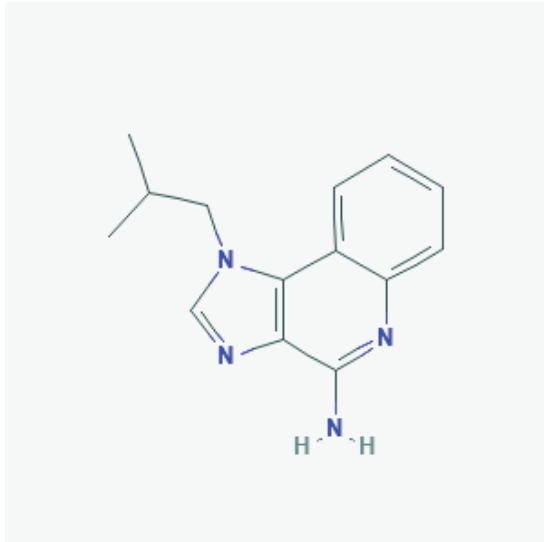


Figura 5. Fórmula estructural del Imiquimod. Fórmula molecular  $C_{14}H_{16}N_4$  (peso molecular de 240,3 g/mol).

Fuente: National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 57469, Imiquimod. Retrieved January 27, 2021)

El imiquimod está actualmente indicado, según ficha técnica, para el tratamiento de las verrugas anogenitales, carcinomas basocelulares superficiales y queratosis actínicas. Además, se utiliza fuera de indicación en el tratamiento de las lesiones de displasia intraepitelial anogenital,<sup>206,218–222</sup> especialmente en localización vulvar, donde algunos autores lo consideran como tratamiento de primera elección para este tipo de lesiones.<sup>222</sup>

En el caso del canal anal, la formulación en supositorio ha demostrado facilitar la dosificación y la autoaplicación por parte del paciente.<sup>208</sup> En comparación con las terapias ablativas esta formulación tiene la ventaja de la aplicación por parte del paciente y la posibilidad de tratar una afectación multifocal o amplia de toda la mucosa de forma simultánea.

La eficacia del imiquimod para el tratamiento de la displasia anal ha sido analizada en diferentes estudios, la mayoría de los cuales incluyen sólo pacientes con infección por VIH, informando de tasas de respuesta general del 35% al 70%.<sup>178,206,219,223–226</sup> Estos resultados deben interpretarse con cautela ya que el diseño de los estudios varía considerablemente. Por otro lado, a pesar del gran número de publicaciones sobre la eficacia del imiquimod en el tratamiento de las verrugas genitales y perianales externas,<sup>227–229</sup> rara vez se han evaluado la seguridad y la eficacia en el tratamiento de las verrugas intraanales.<sup>208,230,231</sup> Además, los datos relativos al perfil de tolerabilidad del imiquimod tópico para el tratamiento de la patología anal también son muy limitados. En este sentido,

los eventos adversos más frecuentemente descritos son el dolor local, la sensación de picazón/quemazón así como el sangrado local, aunque se han descrito también efectos sistémicos como fatiga o síndrome pseudogripal.<sup>232</sup> De hecho, algunos autores han observado una baja tolerabilidad al imiquimod tópico con efectos secundarios de grado 3-4 en hasta el 43% de los pacientes.<sup>206</sup> Un estudio sobre el tratamiento de imiquimod para la displasia anal observó un mayor porcentaje de respuesta en el tratamiento de displasia anal con tampones anales de imiquimod de 15 mg en comparación con tampones de 6,25 mg,<sup>224</sup> sin que la dosis de los supositorios influyese en la tolerabilidad a los mismos, referida como buena o aceptable por la mayoría de los pacientes.

Recientemente, una revisión sistemática de la evidencia clínica sobre el uso intraanal de imiquimod para el tratamiento de las lesiones secundarias a la infección por el VPH que incluyó 422 pacientes (66,6% de los cuales presentaban infección por VIH) documentó una tasa de curación total del 55,9% (respuesta completa 35% y respuesta parcial 20,9%) para las HSIL y una tasa de respuesta completa del 67% para los condilomas. Estos autores concluyeron que los efectos adversos del imiquimod intraanal son principalmente locales y menores y propone en fin al imiquimod como un tratamiento eficaz, seguro y relativamente bien tolerado para lesiones secundarias a VPH en esta localización.<sup>233</sup>

## HIPÓTESIS DE TRABAJO

- 1.- Los agentes causales, las coinfecciones, la situación viro-inmunológica VIH y las conductas de riesgo de los individuos, tienen un impacto en la presentación clínica de las infecciones de transmisión sexual con afectación anorectal.
- 2.- La pauta de azitromicina vía oral 1g semanal durante 3 semanas consecutivas es eficaz en el tratamiento de la proctitis por linfogranuloma venéreo en pacientes HSH con infección VIH.
- 3.- La respuesta al tratamiento con electrocoagulación de las HSIL anales en pacientes HSH con infección VIH está condicionada por factores epidemiológicos, clínicos o relacionados con la infección por VIH.
- 4.- El tratamiento con supositorios de imiquimod es eficaz y tiene un buen perfil de tolerabilidad en el tratamiento de la patología intraanal extensa secundaria a VPH en pacientes con infección VIH.

## OBJETIVOS

Objetivo principal: Optimizar el manejo de las ITS-AR y prevenir sus secuelas en pacientes HSH con infección VIH.

### Objetivos:

- Determinar la etiología de las proctitis infecciosas sintomáticas de nuestro entorno y conocer las características epidemiológicas, clínicas y de comportamiento sexual de los pacientes que presentan estos procesos.
- Evaluar la eficacia y la seguridad de la azitromicina 1 g por vía oral una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas para el tratamiento de la proctitis por CT-LGV comparada con el tratamiento de primera línea para esta infección (doxiciclina 100 mg dos veces al día durante 21 días).
- Identificar las variables epidemiológicas, clínicas y viro-inmunológicas asociadas a la infección por VIH que pueden modificar la respuesta al tratamiento ablativo con electrocoagulación de las HSIL anales en pacientes HSH con infección por VIH.
- Determinar la eficacia y la tolerabilidad del imiquimod intraanal en supositorios en el tratamiento de las lesiones secundarias a infección por VPH en pacientes con alto riesgo para cáncer de canal anal.

Todos los proyectos incluidos en esta tesis han sido realizados en el Hospital Clínic de Barcelona. Los participantes de los estudios fueron reclutados en la consulta de Infecciones de Transmisión Sexual o en el programa de Cribado de Displasia de Canal Anal de este centro. Ambas consultas están a cargo de los servicios de Dermatología y Enfermedades Infecciosas, han funcionado siempre en estrecho contacto ya que comparten facultativos y, en ocasiones, también pacientes. Desde 2020 se encuentran integradas dentro del Programa de Salud Sexual del Hospital Clínic de Barcelona.

Por otro lado, las pruebas diagnósticas requeridas en los estudios han sido en su totalidad realizadas por los servicios de Microbiología y Anatomía Patológica del Hospital Clínic de Barcelona.

---

### Aspectos éticos:

Todos los trabajos incluidos en esta tesis se han llevado a cabo en conformidad con la Declaración de Helsinki y las normas nacionales e institucionales y han seguido los principios de buenas prácticas clínicas internacionales.

Los datos recogidos para los mismos han sido tratados de forma estrictamente confidencial y han sido utilizados para la valoración del estudio sin que pueda reconocerse los datos de filiación de los pacientes siendo accesibles de forma completa sólo a la investigadora principal del estudio. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable ha sido conservada y procesada por medios informáticos en condiciones de seguridad.

Los trabajos observacionales (1, 2 y 4) no han supuesto para los participantes prueba o tratamiento que no se realice de forma rutinaria tanto en la consulta de ITS como del programa de cribado de cáncer de canal anal de nuestro centro.

En el caso de los pacientes con ITS anorectales agudas (trabajos 1 y 2) se han seguido las Guías internacionales sobre manejo de ITS (IUSTI Guidelines;

<https://iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>) para el diagnóstico y manejo de estos pacientes. En el trabajo 2 (prospectivo), todos los pacientes fueron convenientemente informados sobre todas las condiciones del estudio y las ventajas y desventajas de cada pauta de tratamiento. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) del Hospital Clínic de Barcelona (HCB/2017/0875).

Los trabajos realizados en pacientes con patología anal secundaria a VPH (3 y 4) han utilizado tratamientos aceptados por la International Anal Neoplasia Society (IANS) para el manejo de las lesiones precursoras de cáncer en canal anal. Así mismo ambos han sido aprobados por el CEIm del Hospital Clínic de Barcelona (códigos HCB/2018/0688 y HCB/2018/0601).

---

#### Evaluación Riesgo / Beneficio:

El trabajo 1 es un estudio retrospectivo que, por tanto, no incluye ninguna modificación en el manejo de los pacientes y cuyos datos se han extraído de la historia clínica de los pacientes así como de la encuesta del *Registre d'Infeccions de Transmissió Sexual* de Catalunya (encuesta epidemiológica oral, autorizada en su momento por el CEIm de nuestro hospital, que incluye información demográfica y conductual) que se realizó de forma abierta y voluntaria a todos los pacientes. No implica por tanto ningún riesgo adicional para los pacientes.

La pauta farmacológica que se valora en el trabajo 2 como alternativa al estándar para tratamiento de la proctitis por CT-LGV presenta un elevado perfil de eficacia, seguridad y tolerancia. Por otro lado, a todos los pacientes incluidos en la rama de tratamiento alternativo se les ofreció un estrecho control de eficacia microbiológica y clínico de la respuesta.

En los trabajos 3 y 4 evaluamos las terapias que se han utilizado de forma rutinaria durante años en el Programa de Cribado de Cáncer de Canal Anal. Ambos tratamientos han sido previamente valorados y son considerados como seguros y eficaces, aunque con un grado de evidencia limitado debido, en gran medida, al escaso periodo de tiempo que lleva realizándose este tipo de programas a nivel mundial.

Por estos motivos consideramos que el riesgo asociado con la participación en estos trabajos es nulo o mínimo. Sin embargo, el conocimiento científico obtenido en los mismos tiene un potencial beneficio para los HSH con infección por VIH con ITS-AR agudas así como para aquellos con infección anal por VPH-AR.





**Sexually transmitted diseases of the anus and rectum: Causal agents, coinfections, HIV infection and high-risk sexual behavior.**

Morgado-Carrasco D, Alsina M, Bosch J, Álvarez M, Blanco JL, **Fuertes I.**

[Med Clin \(Barc\). 2019 Feb 1;152\(3\):98-101. \*Impact Factor: 1,635\*](#)

## INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL CON AFECTACIÓN ANORECTAL: AGENTES CAUSALES, COINFECCIONES, ESTATUS VIH Y CONDUCTAS DE RIESGO

**Antecedentes:** Las infecciones de transmisión sexual anorectal afectan principalmente a HSH.

**Objetivo:** Evaluar el origen microbiológico de las proctitis sintomáticas de nuestro entorno así como las características epidemiológicas, clínicas y de consulta sexual de los pacientes que presentan estos procesos.

**Métodos:** Estudio retrospectivo realizado en pacientes diagnosticados de ITS-AR en una Unidad de ITS del Hospital Clínic de Barcelona durante 24 meses (2014-2015). Los exámenes de laboratorio se realizaron según la sospecha clínica. Se revisaron las historias clínicas y las encuestas del *Registre d'Infeccions de Transmissió Sexual (RITS)* de Catalunya de cada paciente recogiendo información sobre presentación clínica, microbiología, tratamiento y respuesta clínica; conductas sexuales de riesgo, ITS previas y datos sobre la infección por VIH.

**Resultados:** Se analizaron 95 individuos, todos ellos HSH. El 49,47% eran extranjeros y el 88,42% presentaba infección por VIH. En cuanto a sus conductas sexuales de riesgo, el 67,17% refirió que la última relación sexual fue desprotegida; el 17,91% tuvo sexo con trabajadores sexuales y, en el año previo, el 72,22% había consumido drogas en el contexto de las relaciones sexuales. El microorganismo más frecuentemente detectado fue CT-LGV (54,73%), seguido de NG (27,36%), TP (20%), CT serotipos D-K (14,73%) y virus herpes simple (2,10%). La coinfección anorectal más frecuente fue: CT-LGV y gonococo (36,84%, n=7). El 32,92% de los pacientes presentaron sintomatología durante más de 30 días. El 74,07% (n=20) de los pacientes con sintomatología  $\geq 30$  días estaba infectado por la CT-LGV, en comparación con el 55,55% (n=30) de los pacientes con menor tiempo de evolución (diferencia no estadísticamente significativa,  $p=0,07$ ). Así mismo, todos los pacientes que consultaron por úlcera asociada a proctitis (n=11) fueron diagnosticados de infección por CT-LGV. Por otro lado, todos los pacientes que consultaron por úlcera perianal sin proctitis asociada (n=9) fueron diagnosticados de sífilis.

**Limitaciones:** Se trata de un trabajo retrospectivo y unicéntrico con una n limitada de pacientes. El hecho de que las pruebas de laboratorio se solicitaran según sospecha clínica puede haber infravalorado el diagnóstico de algún microorganismo.

**Conclusiones:** Todos los pacientes con ITS-AR fueron HSH, la mayoría con coinfección por VIH, con conductas sexuales de riesgo y tiempo de evolución largo. Las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de las ITS-AR en nuestro entorno podrían ayudar a ajustar mejor el tratamiento empírico.



Original breve

## Infecciones de transmisión sexual con afectación anorrectal: agentes causales, coinfecciones, infección por el VIH y conductas de riesgo



Daniel Morgado-Carrasco<sup>a</sup>, Mercè Alsina Gibert<sup>a</sup>, Jordi Bosch Mestres<sup>b</sup>, Miriam Álvarez Martínez<sup>b</sup>, José Luis Blanco Arévalo<sup>c</sup> e Irene Fuertes de Vega<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Microbiología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, ISGlobal, Barcelona, España

<sup>c</sup> Servicio de Infectología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, ISGlobal, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 25 de noviembre de 2017

Aceptado el 9 de febrero de 2018

On-line el 19 de abril de 2018

#### Palabras clave:

Proctitis

VIH

Enfermedades de transmisión sexual

Hombres que tienen sexo con hombres

Linfogranuloma venéreo

Sifilis

Chlamydia trachomatis

### RESUMEN

**Introducción y objetivo:** Las infecciones de transmisión sexual con afectación anorrectal (ITS-AR) afectan principalmente a hombres que tienen sexo con hombres (HSH).

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo realizado en pacientes diagnosticados de ITS-AR en una unidad de ITS entre 2014 y 2015. Se recogieron datos epidemiológicos, microbiológicos, clínicos y de conducta sexual.

**Resultados:** Se analizaron 95 individuos, todos HSH. El 88,42% estaban infectados por el VIH: el 67,17% refirió que la última relación sexual fue desprotegida; el 17,91% tuvo sexo con trabajadores sexuales y, en el año previo, el 72,22% había consumido drogas previamente a las relaciones sexuales. El 32,92% presentaron sintomatología durante más de 30 días. El 54,73% de los diagnósticos fue linfogranuloma venéreo (LGV). Todos los pacientes que consultaron por úlcera asociada a proctitis presentaron infección por LGV. Todos los que consultaron por úlcera perianal sin proctitis asociada fueron diagnosticados de sífilis.

**Conclusiones:** Todos los pacientes con ITS-AR fueron HSH, la mayoría positivos para el VIH, con conductas sexuales de riesgo y un tiempo de evolución largo. Las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de las ITS-AR en nuestro entorno podrían ayudar a ajustar mejor el tratamiento empírico.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Sexually transmitted diseases of the anus and rectum: Causal agents, coinfections, HIV infection and high-risk sexual behaviour

#### ABSTRACT

**Introduction and objective:** Sexually transmitted infections of the rectum and anus (STI-RA) mainly affect men who have sex with men (MSM). The incidence of STI-RA among them has increased in recent years.

**Material and methods:** Retrospective study in patients with diagnoses of STI-RA in an STI unit during the years 2014 and 2015. Epidemiological, clinical and microbiological data were collected.

**Results:** We included 95 patients, all of whom were MSM: 88.42% were HIV+; 67.17% did not use a condom during their most recent sexual intercourse; 17.91% had had sex with sex workers and 72.22% had used drugs during sexual intercourse during the previous year. A percentage of 32.92 reported symptoms that had lasted longer than 30 days. Lymphogranuloma venereum (LGV) was diagnosed in 54.73% of the patients. All patients who presented with proctitis and perianal ulcers were diagnosed with LGV infection. All those who presented perianal ulcers without proctitis were diagnosed with syphilis.

**Conclusions:** All the patients affected by STI-RA were MSM, most of them HIV+, had engaged in high-risk sexual behaviour and had suffered prolonged symptomatology. Clinical and microbiological characteristics of STI-AR could help adjust the empiric therapy.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

#### Keywords:

Proctitis

HIV

Sexually transmitted diseases

Men who have sex with men

Lymphogranuloma venereum

Syphilis

Chlamydia trachomatis

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ifuertes@clinic.cat (I. Fuertes de Vega).

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.02.014>

0025-7753/© 2018 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Introducción

Algunos microorganismos transmitidos sexualmente pueden causar clínica mucocutánea anorrectal. Las infecciones de transmisión sexual con afectación anorrectal (ITS-AR) son un grupo de ITS que comprenden tanto enfermedades supurativas (proctitis infecciosas) como ulcerativas. Las proctitis infecciosas comprometen la parte distal del recto, siendo *Neisseria gonorrhoeae* (NG), *Chlamydia trachomatis* (CT) serotipos D-K, CT serotipos L1-3/linfogranuloma venéreo (CT-LGV), *Treponema pallidum* (TP) y el virus del herpes simple (VHS) los principales microorganismos implicados<sup>1</sup>. CT-LGV, TP y VHS pueden además ocasionar úlceras anales/perianales con o sin proctitis asociada. Estas presentaciones clínicas afectan predominantemente a hombres que tienen sexo con hombres (HSH). En nuestro medio, este colectivo presenta una incidencia elevada de VIH asociada a un aumento de otras ITS<sup>2</sup>.

Las ITS ulceroserosivas<sup>3,4</sup> y las proctitis por NG y CT<sup>5,6</sup> aumentan el riesgo de contagio de VIH en una relación sexual. El retraso diagnóstico es frecuente en estos procesos y el tratamiento empírico recomendado es complejo. Nuestro objetivo es describir las características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas, las conductas sexuales de riesgo y el estatus VIH de una serie de pacientes afectados de ITS-AR.

## Material y métodos

Estudio retrospectivo realizado en pacientes diagnosticados de ITS-AR en la unidad de ITS de un hospital terciario en Barcelona de enero del 2014 hasta diciembre del 2015. Se revisaron las historias clínicas y las encuestas del *Registre d'Infeccions de Transmissió Sexual de Catalunya* (encuesta epidemiológica oral, autorizada por el Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro hospital, que incluye información demográfica y conductual), recogiendo información sobre presentación clínica, microbiología, tratamiento y respuesta clínica; conductas sexuales de riesgo: uso de preservativo en la última relación sexual, número de parejas sexuales recientes, sexo en el extranjero, con trabajadores sexuales o bajo el efecto de drogas en el último año; ITS previas y datos sobre infección VIH.

## Exámenes de laboratorio

Según la sospecha clínica se realizaron cultivo de frotis rectal en placas de agar para bacterias y levaduras y *polymerase chain reaction* (PCR, «reacción en cadena de la polimerasa») múltiple para NG y CT (Anyplex™ CT/NG RT Detection, Seegene). En los pacientes con PCR rectal positiva para CT se realizó PCR específica para CT-LGV (RealCyclerSC® CHSL, Progenie Molecular). En aquellos pacientes con ulceraciones en la mucosa anal/perianal se realizó PCR múltiple para TP, CT-LGV y *Haemophilus ducreyi* (RealCyclerSC® THLV, Progenie Molecular), y en las lesiones sospechosas de herpes se solicitó PCR para VHS 1 y 2. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos no están aprobadas por la FDA para su utilización extragenital, aunque la literatura científica avala su utilidad<sup>7</sup>. Además, se solicitaron VDRL y enzimoimmunoanálisis IgG e IgM para TP, y serologías para los virus de las hepatitis B y C y el VIH.

## Análisis estadístico

Se analizó la presencia de infección por CT-LGV o coinfecciones asociadas al tiempo de evolución clínica mediante el test de Chi-cuadrado con el programa SPSS® Statistics v24.0.0.

**Tabla 1**

Características sociodemográficas, antecedentes clínicos y conductas sexuales de riesgo de los pacientes afectados de infecciones de transmisión sexual con afectación anorrectal

Variables	n (%)
<b>Sociodemográficas</b>	
<i>Edad (años)</i>	
< 30	23 (24,21)
≥ 30	72 (75,79)
Total	95 (100)
<i>País de origen</i>	
España	48 (50,53)
América del Sur	26 (27,36)
Otros países de Europa	18 (18,94)
Otros	3 (3,157)
Total	95 (100)
<b>Antecedentes clínicos</b>	
<i>ITS previa (no VIH)</i>	
Sífilis	41 (71,92)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	14 (24,56)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	5 (8,77)
CT-LGV	7 (12,28)
Virus del papiloma humano	6 (10,53)
Hepatitis B	8 (14,03)
Hepatitis C	4 (7,02)
<i>Haemophilus spp.</i>	1 (1,75)
Total pacientes	57
<i>ITS en los últimos 12 meses (no VIH)</i>	
Sí	37 (46,84)
No	42 (53,16)
Total	79 (100)
<b>Conductas sexuales de riesgo</b>	
<i>Parejas sexuales (últimos 3 meses)</i>	
≤ 5	45 (59,21)
> 5	31 (40,79)
Total	76 (100)
<i>Parejas sexuales (últimos 12 meses)</i>	
≤ 10	31 (43,06)
11-20	14 (19,44)
21-99	18 (25)
≥ 100	9 (12,5)
Total	72 (100)
<i>Última relación sexual</i>	
Desprotegida	22 (32,84)
Protegida	45 (67,16)
Total	67 (100)
<i>Relaciones sexuales en el extranjero</i>	
Sí	29 (42,03)
Otros países europeos	13 (44,83)
América del Sur	9 (31,03)
Asia	4 (13,79)
Estados Unidos	2 (6,90)
Australia	1 (3,45)
No	40 (57,97)
Total	69 (100)
<i>Relaciones sexuales bajo el efecto de drogas recreativas</i>	
Sí	39 (72,22)
Cocaína	26 (48,14)
Drogas de diseño	15 (27,77)
Alcohol	11 (20,37)
Otras <sup>a</sup>	3 (7,69)
No	15 (29,78)
Total	54 (100)

CT-LGV: *Chlamydia trachomatis* serotipos L1-3/linfogranuloma venéreo; ITS: infecciones de transmisión sexual; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup> Dos pacientes consumieron popper (3,70%) y uno, ketamina (1,8%).

## Resultados

En el período 2014-2015 se visitaron en la unidad de ITS de nuestro hospital 838 pacientes, de los que 95 (11,33%) fueron diagnosticados de una ITS-AR. Todos ellos fueron HSH. La mediana de edad fue de 36,6 años (rango 15-66). El 49,47% (n=47, datos de 94 pacientes) fueron extranjeros (tabla 1) y el 65,26% de los

**Tabla 2**  
Microorganismos causales de infecciones de transmisión sexual con afectación anorrectal

Microorganismo causal	n (%)
CT-LGV	52 (54,7)
NG	23 (27,4)
TP	19 (20)
CT-DK	14 (14,7)
VHS	2 (2,1)
<b>Coinfecciones</b>	
SI	19 (20)
CT-LGV y NG	7 (36,8)
CT-DK y NG	6 (31,6)
CT-LGV y TP	3 (15,8)
TP y VHS	2 (10,5)
TP y NG	1 (5,3)
No	76 (80)

CT-DK: *Chlamydia trachomatis* serotipos D-K; CT-LGV: *Chlamydia trachomatis* serotipos L1-3/linfogranuloma venéreo; NG: *Neisseria gonorrhoeae*; TP: *Treponema pallidum*; VHS: virus del herpes simple.

diagnósticos se hizo entre los meses de junio y diciembre de 2014 y 2015.

En cuanto a las prácticas sexuales (tabla 1): el 67,16% de los pacientes (n=45/67) no utilizó preservativo en la última relación sexual; la mediana de parejas sexuales en los 3 meses previos al diagnóstico fue de 5 (rango 1-100, 76 pacientes); en el año previo al diagnóstico, el 17,91% (n=12/67) de los pacientes tuvo relaciones sexuales con trabajadores sexuales; el 42,03% (n=29/69) mantuvo relaciones sexuales en el extranjero y el 72,22% (n=39/54) bajo el efecto de drogas.

El 79,16% (n=57/72) había sido diagnosticado previamente de otra ITS distinta al VIH y el 46,83% (n=37/79) había sido diagnosticado de una ITS en el último año.

El 88,42% (n=84) de los pacientes eran positivos para el VIH conocidos, un 94,04% (n=79) de ellos recibía tratamiento antirretroviral de gran actividad y un 89,28% (n=75) estaba con carga viral indetectable (<50 copias/ml), siendo la media de linfocitos CD4+ al diagnóstico de la ITS-AR de 657,43 células/ $\mu$ l (rango 136-1.391).

La presentación clínica más frecuente fue la proctitis (dolor rectal, secreción anorrectal mucopurulenta, sangrado y/o tenesmo) (77,41%, n=72/93). El 11,82% (n=11) presentó úlceras perianales asociadas a proctitis y el 9,67% (n=9) solo ulceración perianal. La mediana de la duración de la sintomatología hasta el diagnóstico fue de 15 días (rango 1-400; datos de 83 pacientes), aunque en el 32,53% (27/83) fue  $\geq$  30 días.

En relación con los microorganismos causales (tabla 2): en el 80% de los pacientes (n=76/95) se detectó un único agente infeccioso, mientras que en el 20% (n=19) restante se aisló otro u otros gérmenes a nivel anorrectal (tabla 2).

El microorganismo más frecuentemente detectado fue CT-LGV (54,73%), seguido de NG (27,36%), TP (20%), CT-DK (14,73%) y VHS (2,10%). La coinfección anorrectal más frecuente fue por CT-LGV y NG (36,84%, n=7).

El 74,07% (n=20) de los pacientes con sintomatología  $\geq$  30 días estaba infectado por CT-LGV, en comparación con el 55,55% (n=30) de los pacientes con menor tiempo de evolución (diferencia no estadísticamente significativa, p=0,07). Así mismo, todos los pacientes que consultaron por úlcera asociada a proctitis (n=11) fueron diagnosticados de infección por CT-LGV. Por otro lado, todos los pacientes que consultaron por úlcera perianal sin proctitis asociada (n=9) fueron diagnosticados de sífilis.

## Discusión

La incidencia de ITS, incluida la infección por VIH, se mantiene elevada en el colectivo HSH de nuestro entorno pese a las

campañas preventivas<sup>2,7,8</sup>, tal como se observa en nuestro estudio. La elevada tasa de coinfección anorrectal (20%), así como de ITS previas (mayoritariamente sífilis y NG, ya observada en estudios recientes<sup>9</sup>), podría explicarse por las conductas sexuales de riesgo que refieren nuestros pacientes. Cabe destacar el elevado porcentaje de extranjeros (muy superior al registrado en el padrón municipal en nuestro distrito,  $\approx$  18%), así como el mayor número de casos diagnosticados en el segundo semestre de cada año, lo que podría estar relacionado con actividades lúdicas y fiestas organizadas para HSH durante el verano en Barcelona y otras ciudades europeas.

El microorganismo más frecuentemente diagnosticado fue CT-LGV, como agente único o en coinfección, y su porcentaje superó ampliamente el observado en estudios previos<sup>1</sup>, pero es concordante con el incremento de infecciones por CT-LGV descrito en HSH en Barcelona<sup>3,10</sup>. El linfogranuloma fue también el diagnóstico más frecuente entre los pacientes con mayor tiempo de evolución clínica. Todos los pacientes que consultaron por proctitis y úlcera anal presentaron este patógeno. Sin embargo, todos los pacientes con ulceración perianal sin proctitis asociada se diagnosticaron de sífilis. El tratamiento empírico de la proctitis según las guías europeas<sup>10</sup> es el siguiente: doxiciclina (7 días) + valaciclovir (5-10 días) + ceftriaxona im (dosis única) + penicilina benzatina im (dosis única) o doxiciclina (14 días). Esta pauta compleja pretende cubrir todos los gérmenes que se detectan habitualmente en esta entidad. Los datos clínicos y epidemiológicos referidos en este trabajo nos orientan sobre los posibles microorganismos causales dependiendo de las manifestaciones clínicas que presentan los pacientes, lo cual creemos que nos permite adecuar el tratamiento empírico inicial de las ITS-AR en nuestro entorno.

Las limitaciones de nuestro estudio son su carácter retrospectivo y la toma de muestras según la sospecha clínica, pudiendo haber infradiagnosticado los microorganismos patógenos.

En conclusión, las ITS-AR suponen una parte importante de las consultas en las unidades de ITS<sup>9</sup>. El retraso diagnóstico es frecuente y el tratamiento empírico recomendado es complejo. Todos los individuos valorados por ITS-AR fueron HSH, la mayoría coinfectados por VIH, bien controlados y con múltiples conductas sexuales de riesgo. Deberían realizarse actuaciones dirigidas a la prevención especialmente en este grupo de individuos. La infección por CT-LGV es un diagnóstico frecuente en nuestro medio. Las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de las ITS-AR en nuestro entorno podrían ayudar a ajustar mejor el tratamiento empírico de las mismas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Bissessor M, Fairley CK, Read T, Denham I, Bradshaw C, Chen M. The etiology of infectious proctitis in men who have sex with men differs according to HIV status. *Sex Transm Dis*. 2013;40:768-70.
- CEEISCAT Epidemiological Report. Integrated Surveillance System for STI and HIV in Catalonia. Technical document N.º 22. Generalitat de Catalunya, Agència de Salut Pública de Catalunya; 2015 [consultado 28 Jun 2017]. Disponible en: [www.ceeiscat.cat/documents/sives2015.CAT.pdf](http://www.ceeiscat.cat/documents/sives2015.CAT.pdf)
- Raetingsen JA, Cameron DW, Garnett GP. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: How much really is known? *Sex Transm Dis*. 2001;28:579-87.
- Plummer FA, Wainberg MA, Plourde P, Jessamine P, D'Costa LJ, Wamola IA, et al. Detection of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in genital ulcer exudate of HIV-1-infected men by culture and gene amplification. *J Infect Dis*. 1990;161:810-1.
- Bernstein KT, Marcus JL, Nieri G, Philip SS, Klausner JD. Rectal gonorrhoea and chlamydia reinfection is associated with increased risk of HIV seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:537-43.

6. Jin F, Prestage GP, Inrie J, Kippax SC, Donovan B, Templeton DJ, et al. Anal sexually transmitted infections and risk of HIV infection in homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:144–9.
7. De Vries HJ, Zingoni A, White JA, Russ JD, Kreuter A. 2013 European guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. *Int J STD AIDS*. 2014;25:465–74.
8. Martí-Pastor M, García de Olalla P, Barberà MJ, Manzano C, Ocaña I, Knobel H, et al. Epidemiology of infections by HIV, syphilis, gonorrhoea and lymphogranuloma venereum in Barcelona City: A population-based incidence study. *BMC Public Health* [Internet]. 2015 [consultado 28 Jun 2017];15:1015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4594901/>
9. Moreno-Ribera N, Fuertes-de Vega I, Blanco-Arévalo JL, Bosch-Mestres J, González-Cordón A, Estrach-Paneña T, et al. Infecciones de transmisión sexual: experiencia de una consulta multidisciplinaria en un hospital terciario (2010-2013). *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107:235–41.
10. Reyes-Litueña JM, García de Olalla P, Vall-Mayans M, Arando M, Caballero E, Cayla JA, et al. Lymphogranuloma venereum in Barcelona, 2007-2012: The role of seroadaptation in men who have sex with men. *Epidemiol Infect*. 2015;143:184–8.

## Effective Treatment of Lymphogranuloma Venereum Proctitis with Azithromycin.

Blanco JL, **Fuertes I**, Bosch J, De Lazzari E, Gonzalez-Cordón A, Vergara A, Blanco-Arévalo A, Mayans J, Inciarte A, Estrach T, Martínez E, D Cranston R, Gatell JM, Alsina-Gibert M. [Clin Infect Dis. 2021 Jan 19; Online ahead of print. Impact Factor: 9,117](#)



## TRATAMIENTO EFICAZ DEL LINFOGRANULOMA VENÉREO CON AZITROMICINA 1G VÍA ORAL ADMINISTRADA SEMANALMENTE DURANTE 3 SEMANAS

**Antecedentes:** El linfogranuloma venéreo es una infección de transmisión sexual causado por los serovares L1, L2 y L3 de la CT, endémica entre los HSH en Europa.

**Objetivo:** Evaluar la pauta de azitromicina 1 g oral semanal durante 3 semanas como tratamiento para la proctitis causada por CT- LGV.

**Métodos:** Se trata de un ensayo clínico abierto con una asignación conveniente según la preferencia de tratamiento de los facultativos participantes. Los participantes, adultos con clínica de proctitis y una PCR positiva para CT-LGV, recibieron inicialmente una dosis única de ceftriaxona 1 g vía intramuscular y posteriormente fueron asignados para recibir i) doxiciclina 100 mg dos veces al día vía oral durante 21 días (grupo doxiciclina) o, ii) azitromicina 1 g por vía oral semanalmente durante 3 semanas (grupo azitromicina). Definimos como curación clínica del LGV (LGV-CC) a la resolución de los síntomas en la semana 6, con una PCR rectal negativa (curación microbiológica; LGV-MC) de apoyo adicional en la semana 4, en el caso de que estuviera disponible.

**Resultados:** Se estudiaron 125 individuos con clínica de proctitis secundaria a infección por CT- LGV. Todos eran HSH y el 96% presentaban infección por VIH. Se incluyeron 82 pacientes en el grupo de azitromicina y 43 en el grupo de doxiciclina. Según el análisis por intención de tratar (ITT), se objetivó curación clínica en el 98% de los pacientes (n=80) del grupo de azitromicina versus el 95% (n=41) del grupo de doxiciclina [diferencia de tratamiento (intervalo de confianza (IC) 95%) 2,2% (-3,2; 13,2)]. Observamos curación microbiológica en 70 de 72 (97%) pacientes en el grupo de azitromicina frente a 15 de 15 (100%) en grupo de doxiciclina [diferencia de tratamiento (95%) IC) -2,8% (-9,6; 17,7)]. Los eventos adversos fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

**Limitaciones:** Se trata de un estudio unicéntrico y prospectivo no formalmente aleatorizado. No realizamos un cálculo previo del tamaño de la muestra debido a la falta de datos previos sobre la eficacia de la azitromicina en este contexto. Los datos sobre efectos adversos fueron recogidos sin un cuestionario estandarizado. Finalmente no identificamos el serovar

específico de CT- LGV en todos los casos ya que este análisis no está disponible de forma rutinaria en nuestro centro.

**Conclusiones:** No se detectaron diferencias significativas en cuanto a la eficacia o seguridad entre la pauta de azitromicina 1g/semana durante 3 semanas comparada con la pauta estándar de tratamiento con doxiciclina 100mg/12h durante 3 semanas para el manejo de la proctitis por CT-LGV. Los datos obtenidos apoyan el uso de la pauta alargada de azitromicina como una opción alternativa de tratamiento para la proctitis sintomática por CT-LGV y proporciona la base para la realización de futuros ensayos aleatorizados.

## Effective treatment of Lymphogranuloma venereum proctitis with Azithromycin

José L. Blanco<sup>1\*</sup>, Irene Fuertes<sup>2\*</sup>, Jordi Bosch<sup>3</sup>, Elisa De Lazzari<sup>1</sup>, Ana Gonzalez-Cordón<sup>1</sup>, Andrea Vergara<sup>3</sup>, Alejandro Blanco-Arevalo<sup>1</sup>, Josep Mayans<sup>1</sup>, Alexy Inciarte<sup>1</sup>, Teresa Estrach<sup>3</sup>, Esteban Martínez<sup>1</sup>, Ross D. Cranston<sup>1</sup>, Josep M. Gatell<sup>4</sup>, Merce Alsina-Gibert<sup>2</sup>

1 Infectious Diseases Department; 2 Dermatology Department; 3 Microbiology Department - ISGlobal. Hospital Clinic de Barcelona, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; 4 Honorary Professor of Medicine. University of Barcelona. Senior Global Medical Director. ViiV Healthcare Barcelona. Spain

\* authors José L. Blanco and Irene Fuertes, contributed equally to this manuscript.

Author for correspondence:

José Luis Blanco Arévalo, MD, PhD .

Infectious Disease Department, Hospital Clinic de Barcelona-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, C/Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. Tel: +34 93 2275574; fax +34 93 4515424; e-mail: [jlblanco@clinic.cat](mailto:jlblanco@clinic.cat)

Summary: Lymphogranuloma venereum proctitis has become hyperendemic among men who have sex with men in western countries. Currently few therapeutic options are available. This study suggests that extended dosing of azithromycin has potential as an alternative treatment for symptomatic rectal LGV infection.

## Abstract

**Background:** *Lymphogranuloma venereum* (LGV) is a sexually transmitted infection caused by *Chlamydia trachomatis* (CT) serovars L1, L2, and L3 and is endemic among men who have sex with men (MSM) in Europe. We evaluated weekly oral Azithromycin 1 g for 3 weeks as a treatment for LGV proctitis.

**Methods:** This is an open clinical trial with convenience allocation according to treating physician preferences. Adults with clinical proctitis received a single dose of 1 g of intramuscular ceftriaxone and were subsequently allocated to receive (i) Doxycycline 100 mg twice daily for 21 days (Doxycycline-group) or, (ii) Azithromycin 1 g orally once weekly for 3 weeks (Azithromycin-group). LGV-cure, (primary endpoint) was defined as resolution of symptoms at week 6 (clinical cure, LGV-CC), with an additional supporting negative rectal PCR at week 4 (microbiological cure; LGV-MC), if available.

**Findings:** One hundred and twenty-five individuals with LGV clinical proctitis were included. All were MSM and 96% were HIV-positive. Eighty-two were in the Azithromycin-group and 43 in the Doxycycline-group. LGV-cure on a modified intention-to-treat analysis (primary endpoint), occurred in 80 of 82 (98%) in the Azithromycin-group versus 41 of 43 (95%) in Doxycycline-group [treatment difference (95% CI) 2.2% (-3.2; 13.2)]. LGV-MC occurred in 70 of 72 (97%) vs 15 of 15 (100%) in Azithromycin-group and Doxycycline-group, respectively [treatment difference (95% CI) -2.8% (-9.6; 17.7)]. Adverse events were similar in both treatment groups.

**Interpretation:** Our findings support extended azithromycin dosing as an alternative treatment option for symptomatic LGV proctitis and provides the rationale for future randomized trials.

Keywords: Lymphogranuloma venereum; Proctitis; Azithromycin; Doxycycline, Men who have Sex with Men (MSM), Prospective observational trial.

### **Research in context**

There is little well conducted research published on the treatment of *Lymphogranuloma venereum* (LGV) proctitis. LGV has historically been an endemic sexually transmitted infection (STI) in Southeast Asia, the Caribbean, Latin America, and regions of Africa. Early in the XXI century it appeared in industrialized countries in the form of self-limiting epidemic outbreaks, particularly among men who have sex with men (MSM), and more recently it has become hyperendemic in that population. A recent meta-analysis (1) showed that the recommended first-line treatment with 100 mg of doxycycline twice daily for 21 days was highly effective for the treatment of symptomatic rectal infection. However, this treatment is challenging for patients due to the extended dosing schedule, frequent side effects such as nausea, in addition to being contraindicated in some populations such as pregnant and lactating women. It is clear that an alternative, simpler yet similarly effective treatment option would be of benefit to individuals with LGV proctitis and sexual health physicians.

### **Added value of this study**

To date, the only prospective trial addressing LGV treatment dates from 1957 that included only 43 individuals and compared drugs that are currently not in use (2). This current large prospective study demonstrates comparable efficacy, safety and tolerability of an extended azithromycin regimen for LGV proctitis to standard treatment in HIV-infected MSM.

### **Implications of all available evidence**

Extended dosing of azithromycin has potential as an alternative treatment for symptomatic rectal LGV infection. The findings of our study support further randomized clinical trials to confirm these results and provide supporting data for azithromycin as an alternative LGV treatment in the future STI guidelines.

Accepted Manuscript

## Background:

*Lymphogranuloma venereum* (LGV) is an ulcerative and invasive sexually transmitted infection (STI) caused by *Chlamydia trachomatis* (CT) serovars L1, L2, and L3(3). It is endemic in tropical regions, and since 2003 has become hyperendemic among men who have sex with men (MSM) in western countries (4, 5). Sexual behaviors such as unprotected anal intercourse, having numerous sexual partners, and sex under the influence of recreational drugs have been associated with this infection (6).

The most common clinical manifestation reported in MSM is an anorectal syndrome that is characterized by pain, tenesmus, bloody discharge, and inguinal lymphadenopathy.

Doxycycline 100 mg twice a day orally for 21 days is the first line treatment for this infection (1, 3, 7-10) although the quality of evidence for this treatment is low. A small comparative non-randomized treatment study in 43 subjects diagnosed with LGV was published in 1957 (2) and showed no significant differences in response to chloramphenicol, tetracyclines or sulfadiazine. Later, various tetracycline formulations, doxycycline, and minocycline showed effectiveness in small, uncontrolled, clinical studies (11, 12). As doxycycline has pharmacokinetics similar to those of tetracycline, a more convenient dosing, and lower toxicity, it was chosen and remains the recommended current first-line treatment. Erythromycin 500 mg four times daily orally for 21 days (3, 7, 8) is an alternative treatment regimen when doxycycline is contraindicated.

Major international (7-9, 13) guidelines suggest azithromycin treatment as an alternative regimen for LGV infections based on favourable pharmacokinetic studies. However, limited clinical data are currently available on the effectiveness of this antibiotic as alternative treatment for LGV (3, 12, 14-16).

The Hospital Clinic's STI Unit protocol included the option of an extended azithromycin (EAz) dosing regimen (1 g orally once a week for 3 weeks) as an alternative treatment for rectal LGV. The main objective of this study was to compare the effectiveness of EAz versus the standard doxycycline regimen to treat symptomatic rectal LGV infection.

Accepted Manuscript



## **Material and Methods:**

### **Study design and subjects**

This prospective non-randomized open clinical trial with convenience allocation according to treating physician preferences for the initial dose of empirical proctitis treatment was done in the STI Unit of a tertiary hospital in Barcelona (Spain). Subjects were recruited between June 15, 2010, and June 30, 2017.

We enrolled adults  $\geq 18$  years of age who presented with an anorectal syndrome that included at least one of the following symptoms: rectal pain, anorectal bleeding, constipation, inflammation, tenesmus, bloody or mucoid discharge with or without perianal ulcerative lesions and/or local lymphadenopathy. All had a history of recent unprotected receptive anal intercourse. Only those with a positive rectal DNA-LGV swab result were included in this study (see Procedures and Figure 1). Study exclusion criteria included: non-azithromycin or doxycycline use as empirical proctitis treatment, pregnancy or breastfeeding, allergy or intolerance to tetracyclines or macrolides, or receipt of an antibiotic with anti-Chlamydial activity within 4 weeks of clinical presentation. Those individuals with a microbiological diagnosis of LGV infection but without clinical proctitis were not included in this study. Ethics approval was obtained from the local Research Ethics Committee (HCB/0875). The study adhered to ethical principles as set forth in the Declaration of Helsinki and followed all principles of good clinical practice. All individuals provided oral informed consent prior to their inclusion as described below.

## Procedures

All individuals with clinical proctitis had, as part of the routine clinical workup, the following: (i) a questionnaire (visit 0; day -7) collecting epidemiological, clinical, and sexual behavior data (see appendix 1); (ii) physical examination; and (iii) biological sample collection for a complete STI screening (see Appendix 2). According to local guidelines (8), subjects who consulted with clinical proctitis could be empirically treated with a single dose of 1 g intramuscular ceftriaxone plus either oral doxycycline 100 mg orally twice a day for 7 days or azithromycin 1 gr single dose (AzSD) according to the physician preference (visit 0; day -7).

Seven days after empirical treatment initiation (study initiation: visit 1; day +1), individuals with positive rectal LGV-polymerase chain reaction (PCR) were provided standardized information about the different treatment options for LGV and, after giving their consent, were included in the study as follows: (i) subjects who were initially treated with doxycycline (Doxycycline-group) maintained this drug to complete a 21 day course and were clinically assessed at day +14 (visit 3) and then to ensure the clinical cure (CC) (end of study: visit 5, day +35); and, (ii) subjects who had been initially treated with azithromycin were offered continuing treatment with azithromycin (Azithromycin-group) after agreeing to additional weekly follow-up visits for microbiological assessment by combined *Neisseria gonorrhoea* (GN) and CT-PCR (LGV-PCR was performed when dual GN-CT test was positive for CT) (visit 1: day + 1; visit 2: day +7; visit 3: day +14; visit 4: day +21). All subjects were requested to refrain from sexual contact until the end of the study (visit 5, day +35) that was done either face-to-face or by phone with a comprehensive questionnaire of the previously anorectal symptoms (Figure 1). Other non-rectal site STI-co-infections (GN, syphilis, herpes simplex virus, *Hemophilus*, hepatitis C and HIV) were treated according to the standard of care.

## **Outcome**

The primary objective of the study was to assess the efficacy of Azithromycin-group compared with Doxycycline-group for the treatment of LGV proctitis. The primary efficacy endpoint (LGV-cure) was defined as a sustained clinical response (clinical cure, CC) microbiological cure (MC), if performed. The MC or test of cure (TOC) was only recommended in those individuals not treated with the standard of care. (7, 9, 17). Regarding to the treatment of LGV-PCR missing data, a not performed test was considered: negative if it was in the middle of two negative; and, positive if the next was positive. We defined CC as the sustained resolution of any defining symptoms of anorectal syndrome evaluated in a clinic appointment at least 6 weeks after the start of treatment. Microbiological cure was defined as a negative rectal LGV-PCR on/or before week 4 after the start of treatment plus no recurrence of symptoms for at least 6 weeks after the start of treatment. Secondary endpoints were rate of CC by on-treatment (OT) analysis; rate of MC; time to resolution of symptoms; time to negative LGV-PCR after Azithromycin-group treatment; and tolerance of treatments recorded at every follow-up visit by a questionnaire that included assessed of gastrointestinal symptoms, rash and photosensitivity

## **Statistical analysis**

The primary efficacy analysis was done on a modified intention-to-treat (mITT) population that included all individuals with confirmed LGV who came to their first clinical control one week after the administration of empirical treatment and agreed to participate in the study. For this mITT analysis, subjects lost to follow-up were considered non-responders. In the OT analysis, we excluded those subjects who were lost to follow-up. Subjects were defined as lost to follow-up when no clinical or microbiological data were available 6 weeks after the LGV diagnosis.

The descriptive analysis was based on absolute frequencies and proportions for categorical variables and mean and standard deviation (SD) or median and interquartile range (IQR) for quantitative variables. The analysis of the contingency tables was carried out using the Chi-square or the Fisher exact test. Student's t-test or Mann-Whitney test was used to compare quantitative variables between groups. The primary endpoint was presented as percent with the 95% confidence interval (CI) and with the risk difference confidence interval based on the Newcombe method 10 (18). Due to the limited sample size and the very low number of non-respondent subjects, no inferential analysis was considered. The Hodges–Lehmann median difference of time to clinical symptom resolution and its 95%CI was reported

All tests were considered two-tailed and the level of significance was set at  $<0.05$ . Data were collected in Excel files and the statistical analyses were performed with Stata (StataCorp. 2015. Stata: Release 15. Statistical Software. College Station, TX).

Accepted Manuscript

## **Results:**

### **Study subjects**

Out of 152 microbiological diagnoses of LGV during the study period, 136 individuals presented with clinical proctitis – the other 16 were asymptomatic or had LGV in another clinical location - and 125 of the 136 LGV proctitis fulfilled the inclusion criteria and were included in the study (study initiation, day +1). Eleven individuals who initially presented with LGV proctitis did not fulfill inclusion criteria: initial empirical treatment was modified by physicians outside the study in 6 individuals and 5 individuals were initially treated outside the STI-Unit (Emergency Department) with other alternative treatments: AzSD (3), levofloxacin (1), or minocycline (1).

All subjects were MSM with median age at the time of diagnosis of 38 years [IQR, 33, 44] and 120 (96%) were HIV-infected. Baseline demographic data are presented in Table 1. Subjects presented a median of 21 days [IQR: 8-45] after onset of symptoms. Proctitis was reported as a unique form of presentation in 103 (76%) individuals; proctitis with a perianal ulcer in 22 (16%); proctitis with inguinal lymph node in 7 (5%); proctitis with anal canal mass in 3 (2%); and proctitis accompanied by a peri-anal ulcer and inguinal adenopathy in 1 subject. No differences in clinical presentation severity or baseline demographics were found across treatment study groups (Table 1).

Eighty-two subjects received Azithromycin-group and 43 received Doxycycline-group. No one who initiated AzSD treatment declined to continue the extended azithromycin regimen.

### **Efficacy**

In the mITT population, for the primary efficacy endpoint, 80 of 82 individuals (98%; CI: 91%; 100%) in the Azithromycin-group versus 41 of 43 (95%; CI: 84%; 99%) in the

Doxycycline-group achieved LGV-cure, with a treatment difference (95% CI) of 2.2% (-3.2; 13.2) (Table 2, Figure 2). In the second efficacy endpoint, LGV-cure by OT analysis, there was no loss of follow up in either of two groups or subjects in whom treatment was changed because of intolerance or side effects, so according to the pre-defined criteria for the mITT and OT analysis, results were identical in both analyses. Microbiological cure was achieved in 70 of 72 individuals (97%; CI: 90%; 100%) vs 15 of 15 (100%; CI: 78%; 100%) in the Azithromycin-group and doxycycline groups, respectively (Table 2, Figure 2).

Two individuals from the Doxycycline-group (LGV010 and LGV028) and one (LGV079) from the Azithromycin-group were considered as failure of cure by clinical criteria. By microbiological criteria two individuals from Azithromycin-group (LGV032 and LGV079) were treatment failures (Appendix 3).

The median time to clinical symptom resolution in mITT was 8 days (IQR 5-15) for those in the Azithromycin-group and 9 days (IQR 5-21) for individuals in the Doxycycline-group, treatment difference -1 (-5; 2) days.

### **Microbiological results**

Eighty-seven subjects were tested for MC. Seventy-two of 82 individuals in Azithromycin-group and 15 of 43 in Doxycycline-group were tested for LGV-PCR throughout the study. In the Azithromycin-group, LGV-PCR was negative in 55% (12/22), 91.5% (22/24), 92.5% (25/27), and 96.5% (55/57), at days +1, +7, +14 and +21, respectively. According to the protocol analysis of LGV-PCR missing data, the results were as follow, LGV negatives: 52.1% (12/23), 90.3% (28/31), 95.3% 41/43), 97.2% 70/72 at days +1, +7, +14 and +21, respectively. In the Doxycycline-group, LGV-PCR were performed in 2 individuals at day +1 and in 13 at day +21, and all were negative (see Appendix 4).

## Safety

No severe adverse events (AEs) occurred in any group, and no subjects discontinued participation in the study because of an adverse event. Adverse events were mild and similar in both groups: 11 of 82 (13%) versus 6 of 43 (14%) in Azithromycin-group and Doxycycline-group respectively, treatment difference -0.5% (-15.0; 11.1). Gastrointestinal symptoms and rash were the only drug-related AEs reported in both groups.

Accepted Manuscript

### **Discussion:**

In this study, the efficacy and safety of azithromycin was similar to doxycycline for the treatment of symptomatic LGV proctitis. The 98% efficacy of LGV-cure (97% in the analysis by MC) in the Azithromycin-group in our study cannot be compared to any other large series because, to date, the only data about the efficacy of any azithromycin regimen in symptomatic LGV proctitis is from case reports (5, 19) or very small series (15).

It is unclear if the two individuals in the Doxycycline-group (Appendix 3) considered as treatment failure in LGV-cure analysis were true treatment failures as doxycycline was not administered under direct observation. However, our subjects confirmed perfect adherence with no missed doses. Besides, the absence of a LGV-PCR result after 21 days of doxycycline treatment and the absence in our study of a specific algorithm to classify treatment failure also made it difficult to distinguish treatment failure from reinfection (20). Nevertheless, it is important to point out that several failures of a 21-day course of doxycycline in LGV infections have been reported. Although most failures were in individuals with severe inguinal lymph node involvement (21, 22), others have been also reported in individuals with only clinical proctitis. These treatment failures were not only clinical failures (21-23) but also microbiological (24-26). One subject with a positive LGV-PCR at Visit 4 (day +21) was restarted on treatment despite absence of clinical symptoms despite the possibility of a false positive result from remnant LGV DNA.(27) In contrast to DNA, Chlamydia RNA is only produced by the metabolic active bacteria, has a shorter half-life and so it is more reliable to detect viable bacteria and treatment failures, but unfortunately that test was not available in our laboratory. A second subject had a reappearance of symptoms 3 weeks after the positive LGV-PCR on visit 4 (day +21) and was regarded as a true treatment failure although in the context of having a sex partner who refused LGV testing and was untreated during the study. (Appendix 3).



Similar to that reported in many other developed countries (26, 28, 29), our Unit has seen an increase in the number of cases of LGV proctitis over the last few years. It is important to note that in our STI-Unit, from 2014 to 2017, more than half of the diagnosed proctitis (53%, 123 of 233) have been caused by LGV (Appendix 5), and as previously reported, we have seen a strong association with MSM (30). The high proportion of LGV in the HIV-positive population has been suggested to be due to an increase in susceptibility due to a weaker mucosal barrier and/or immunosuppression (31).

The rate of LGV proctitis associated in this study of 96% was higher than the 82% in the UK (28), or the 64% in the European Centre for Disease Prevention and Control report (30) This may be explained by proximity of our STI-Unit to a popular MSM neighborhood in the center of the city of Barcelona, and the large cohort of HIV infected MSM who attend the Hospital Clinic.

The only difference in baseline characteristics between Doxycycline-group and Azithromycin-group was 30 days versus 15 days in the time from the onset of the symptoms at the initiation of treatment. This may be explained because in the first 3 years of the study there were more individuals who started doxycycline than azithromycin and, at that time, the suspicion of LGV in a patient with proctitis was lower than in the preceding years leading to a delay in the referral of subjects to the STI-Units. It is important to point out that none of 28% of subject who were diagnosed with a concomitant STD required any treatment with activity against CT.

Our results with an 88% (72/82) of MC (nine of the 10 individuals who refused the test of cure were followed clinically after the end of the study as part of the hospital HIV cohort, without clinical recurrence) in individuals who received azithromycin, along with a similar time for resolution of the clinical symptoms would support the option of azithromycin as an alternative treatment for LGV proctitis

To support the efficacy of azithromycin treatment for LGV it is important to highlight the rate of LGV-DNA clearance in the Azithromycin-group (Table 2). de Vries et al.(32) reported in a study in 20 individuals with both symptomatic and asymptomatic LGV proctitis, a rate of clearance of Chlamydia DNA of 70.5% (12/17) at day +7 after starting doxycycline regimen and 89.5% (17/19) at day +14, that are similar to our results, 52% (12/23) and 90.3% (28/31) at days +7 and +14, respectively.

Although acceptability was not formally assessed in this study, the similar adverse event profile and adherence to medication between both treatment allocations suggests a similar profile. The long half-life of azithromycin (68h) that allows single weekly dosing in contrast to twice daily dosing of doxycycline is likely to promote acceptability and facilitate adherence in these subjects.

Despite interest in the use of azithromycin for LGV proctitis, doubts remain as to its efficacy (7, 9). However, it is important to highlight that the main reason for this concern comes from several observational studies (33, 34) and a systematic review and meta-analysis that showed a higher rate of treatment failures in non-LGV CT rectal infections with a single dose of azithromycin compared to 100 mg of doxycycline twice daily for 7 days (35). Another concern about the use of azithromycin if prescribed before having all the microbiological results is the possible presence of a coinfection with *Mycoplasma genitalium* (MG) (36). If there is an undiagnosed coinfection with MG, the organism may be exposed to suboptimal macrolide concentrations, potentially selecting macrolide resistances (37). Currently it is not known whether a single dose of azithromycin, considering its PK/PD characteristics, would be adequate to cure a macrolide sensitive MG or whether it is able to select resistance to MG in less than 3-7 days (the time needed to have the MG PCR results). This dilemma may be abrogated by point-of-care tests in the near future that avoid empirical treatment of STIs (38).

This study has some limitations. Although the study prospective there was no formal randomization procedure and it was carried out at a single site which limits the generalization of results. Furthermore, test of cure was performed only two weeks after the last dose of azithromycin and with a DNA test that cannot exclude a false positive result due to remnant trace DNA. The more recent version of the European guidelines on the management of LGV and other international guidelines advise to perform a TOC 4–6 weeks after the end of treatment (7, 10). We did not identify the specific variant of LGV serovars in all cases (the few ones identified were all L2b) we cannot extrapolate our results to all different variants of LGV serovars (22, 29).

In conclusion, our findings suggest that extended azithromycin 1 g orally once weekly for 3 weeks can be a treatment option for LGV proctitis and supports its evaluation further in a larger phase 3 randomized clinical trial.

Accepted Manuscript

## NOTES

### Contributors

JLB designed the study. JLB, IF and MA recruited subjects. JLB, IF, MA, ABA, JM, AGC recruited data. EDL, JLB analyzed data. EDL, RDC, EM, JMG, TE, JLB and IF interpreted data. JLB, IF, RDC, JMG and EM wrote the report. All authors had access to the clinical study report, reviewed, and approved the submission of the article.

### Declarations of interests

JLB has received honoraria for lectures or advisory boards and travel support and his institution research grants from Abbvie, Bristol-Myers Squibb, MSD, ViiV Healthcare, Gilead and Janssen. EM has received honoraria for lectures or advisory boards and travel support, and his institution research grants from Abbvie, Bristol-Myers Squibb, MSD, ViiV Healthcare, Gilead and Janssen. JMG has received honoraria for lectures or advisory boards and travel support and his institution research grants from MSD, ViiV Healthcare, Gilead and Janssen. Since May 2018 he is a full-time employee of ViiV Healthcare. IF, JB, EDL, AGC, AV, ABA, JM, AI, TE, RDC, MAG declare that they have no competing interests

## References

1. Leeyaphan C, Ong JJ, Chow EP, Kong FY, Hocking JS, Bissessor M, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Doxycycline Efficacy for Rectal Lymphogranuloma Venereum in Men Who Have Sex with Men. *Emerging infectious diseases*. 2016;22(10):1778-84.
2. Greaves AB, Hilleman MR, Taggart SR, Bankhead AB, Feld M. Chemotherapy in bubonic lymphogranuloma venereum: a clinical and serological evaluation. *Bulletin of the World Health Organization*. 1957;16(2):277-89.
3. Stoner BP, Cohen SE. Lymphogranuloma Venereum 2015: Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61 Suppl 8:S865-73.
4. de Vrieze NH, de Vries HJ. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men. An epidemiological and clinical review. Expert review of anti-infective therapy. 2014;12(6):697-704.
5. Stark D, van Hal S, Hillman R, Harkness J, Marriott D. Lymphogranuloma venereum in Australia: anorectal Chlamydia trachomatis serovar L2b in men who have sex with men. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(3):1029-31.
6. Macdonald N, Sullivan AK, French P, White JA, Dean G, Smith A, et al. Risk factors for rectal lymphogranuloma venereum in gay men: results of a multicentre case-control study in the U.K. *Sexually transmitted infections*. 2014;90(4):262-8.
7. de Vries HJC, de Barbeyrac B, de Vrieze NHN, Viset JD, White JA, Vall-Mayans M, et al. 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2019.
8. Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2015;64(Rr-03):1-137.
9. White J, O'Farrell N, Daniels D, British Association for Sexual H, Hiv. 2013 UK National Guideline for the management of lymphogranuloma venereum: Clinical Effectiveness Group of the British Association for Sexual Health and HIV (CEG/BASHH) Guideline development group. *Int J STD AIDS*. 2013;24(8):593-601.
10. Alliance ASH. Lymphogranuloma venereum. Australian STI Management Guidelines. Last Updated: Thursday, 29 March 2018. <http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/lgv>(<http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/lgv>).
11. Wright LT, Sanders M, et al. Aureomycin; a new antibiotic with virucidal properties; a preliminary report on successful treatment in 25 cases of lymphogranuloma venereum. *Journal of the American Medical Association*. 1948;138(6):408-12.
12. McLean CA, Stoner BP, Workowski KA. Treatment of lymphogranuloma venereum. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44 Suppl 3:S147-52.
13. Organization WH. WHO Guidelines for the Treatment of Chlamydia trachomatis 2016 2016.
14. Hill SC, Hodson L, Smith A. An audit on the management of lymphogranuloma venereum in a sexual health clinic in London, UK. *Int J STD AIDS*. 2010;21(11):772-6.
15. Leeyaphan C, Ong JJ, Chow EP, Dimovski K, Kong FY, Hocking JS, et al. Treatment Outcomes for Rectal Lymphogranuloma Venereum in Men Who Have Sex with Men Using Doxycycline, Azithromycin, or Both: A Review of Clinical Cases. *Sexually transmitted diseases*. 2017;44(4):245-8.
16. Kamarashev J, Riess CE, Mosimann J, Lauchli S. Lymphogranuloma venereum in Zurich, Switzerland: Chlamydia trachomatis serovar L2 proctitis among men who have sex with men. *Swiss medical weekly*. 2010;140(13-14):209-12.
17. Workowski KA. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61 Suppl 8:S759-62.

18. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Stat Med.* 1998;17(8):873-90.
19. Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, van der Meijden WI, Neumann HA. Unusual presentation of early lymphogranuloma venereum in an HIV-1 infected patient: effective treatment with 1 g azithromycin. *Sexually transmitted infections.* 2003;79(6):453-5.
20. Batteiger BE, Tu W, Ofner S, Van Der Pol B, Stothard DR, Orr DP, et al. Repeated Chlamydia trachomatis genital infections in adolescent women. *The Journal of infectious diseases.* 2010;201(1):42-51.
21. Mechai F, de Barbeyrac B, Aoun O, Merens A, Imbert P, Rapp C. Doxycycline failure in lymphogranuloma venereum. *Sexually transmitted infections.* 2010;86(4):278-9.
22. Vall-Mayans M, Isaksson J, Caballero E, Salles B, Herrmann B. Bubonic lymphogranuloma venereum with multidrug treatment failure. *Int J STD AIDS.* 2014;25(4):306-8.
23. Castro R, Baptista T, Vale A, Nunes H, Prieto E, Araujo C, et al. Lymphogranuloma venereum serovar L2b in Portugal. *Int J STD AIDS.* 2010;21(4):265-6.
24. Pallawela S, Elgalib A, Almeida M, Annan T, Alexander S, Y. W. Tong C, et al. Three weeks of doxycycline is an effective treatment for rectal lymphogranuloma venereum. *HIV medicine.* 2010;11:75-6.
25. Bissessor M. P1-S2.39 Characteristics of Lymphogranuloma Venereum (LGV) infection among homosexual men in Melbourne. *Sexually transmitted infections.* 2011;87(Suppl 1):A139-A.
26. Vas A LJ, Saxon C, Lebar D, Stott C, Ahmad S, et al. Audit of the clinical management of lymphogranuloma venereum in three inner-city genitourinary medicine clinics. *Int J STD AIDS.* 2013;24 (Suppl 5).
27. Workowski KA, Lampe MF, Wong KG, Watts MB, Stamm WE. Long-term eradication of Chlamydia trachomatis genital infection after antimicrobial therapy. Evidence against persistent infection. *Jama.* 1993;270(17):2071-5.
28. Hughes G, Alexander S, Simms I, Conti S, Ward H, Powers C, et al. Lymphogranuloma venereum diagnoses among men who have sex with men in the U.K.: interpreting a cross-sectional study using an epidemic phase-specific framework. *Sexually transmitted infections.* 2013;89(7):542-7.
29. Vargas-Leguas H, Garcia de Olalla P, Arando M, Armengol P, Barbera M, Vall M, et al. Lymphogranuloma venereum: a hidden emerging problem, Barcelona, 2011. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin.* 2012;17(2).
30. Control ECfDPa. Lymphogranuloma venereum. Annual Epidemiological Report for 2017. European Centre for Disease Prevention and Control. 2019;Surveillance report 28 Mar 2019.
31. de Vries HJC. Lymphogranuloma venereum in the Western world, 15 years after its re-emergence: new perspectives and research priorities. *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2019;32(1):43-50.
32. de Vries HJ, Smelov V, Middelburg JG, Pleijster J, Speksnijder AG, Morre SA. Delayed microbial cure of lymphogranuloma venereum proctitis with doxycycline treatment. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2009;48(5):e53-6.
33. Li B, Hocking JS, Bi P, Bell C, Fairley CK. The efficacy of azithromycin and doxycycline treatment for rectal chlamydial infection: a retrospective cohort study in South Australia. *Intern Med J.* 2018;48(3):259-64.
34. Hathorn E, Ward D, Goold P. What is the most appropriate treatment for rectal Chlamydia trachomatis infection? *Sexually transmitted infections.* 2016;92(2):115.
35. Kong FY, Tabrizi SN, Fairley CK, Vodstrcil LA, Huston WM, Chen M, et al. The efficacy of azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal chlamydia infection: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy.* 2015;70(5):1290-7.

36. Baumann L, Cina M, Egli-Gany D, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in different population groups: systematic review and meta-analysis. *Sexually transmitted infections* 2018;94:255-62.
36. Read TRH, Fairley CK, Murray GL, et al. Outcomes of Resistance-guided Sequential Treatment of *Mycoplasma genitalium* Infections: A Prospective Evaluation. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2019;68:554-60
37. Unemo M, Bradshaw CS, Hocking JS, et al. Sexually transmitted infections: challenges ahead. *The Lancet Infectious diseases* 2017;17:e235-e79.

Accepted Manuscript

## Tables

1. Table 1. Baseline Characteristics on the ParticipantsSubjects in the Modified-Intend to Treat
2. Table 2. Primary and Secondary Outcomes

Accepted Manuscript



Table 1.

Characteristics	All Subjects	Doxycycline-group	Azithromycin-group	P value
<b>n :</b>	125	43	82	
<b>Age (years)</b>	40 (33-44)	38 (32-43)	40 (34-45)	0.340
<b>Sex Male- no. (%)</b>	125 (100%)	43 (100%)	82 (100%)	
<b>Men who have sex with men (MSM)</b>	125 (100%)	43 (100%)	82 (100%)	
<b>Nationality (%)</b>				0.345
<b>Spanish (%)</b>	58 (47%)	23 (53%)	35 (43%)	
<b>Not Spanish (%)</b>	66 (53%)	20 (47%)	46 (57%)	
<b>Median no. sexual partners- no. (IQR)</b>	2 (1-3)	2 (1-3)	2(1-3)	0.983
<b>In the previous 3 months</b>	4 (1-10)	4 (1-10)	4 (2-10)	0.436
<b>In the previous 12 months</b>	10 (4-40)		10 (4-35)	0.543
<b>No condom use</b>	125 (100%)	43 (100%)	82 (100%)	
<b>HIV- no (%)</b>				
<b>Positive</b>	120 (96%)	40 (93%)	80 (97%)	0.338
<b>UVL at the time of diagnosis</b>	97 (82%)	30 (75%)	67 (85%)	0.193
<b>STIs coinfections at the time of Dx</b>				
<b>Any</b>	35 (28%)	15 (33%)	20(25%)	0.319
<b>Prior non-STIs</b>				
<b>Any</b>	90 (70%)	31 (69%)	58 (70%)	0.984
<b>LGV presentation</b>				
<b>Proctitis alone</b>	90 (72%)	27 (63%)	63 (77%)	0.141
<b>Presence of inguinal lymph nodes</b>	8 (6%)	3 (7%)	5 (6%)	1.000
<b>Time to the onset of symptoms to Dx Median (IQR) days</b>	21 (8-45)	30 (15-60)	15 (7-34)	0.016

[n]: Data obtained from this number of subjects; IQR: interquartile range; MSM: men who have sex with men; UVL: undetectable viral load; STIs: sexually transmitted infections

\*\*Fisher's exact test

\*\*\*Chi-squared test

Table 2

	Azithromycin-group	Doxycycline-group	Treatment differences(95% CI)
<b>Primary end point</b>			
<b>LGV- cure (m-ITT)</b>	80 of 82 (98%)	41 of 43 (95%)	2.2% (-3.2; 13.2) *
<b>Secondary end points</b>			
<b>LGV- cure (OT)</b>	80 of 82 (98%)	41 of 43 (95%)	2.2% (-3.2; 13.2) *
<b>LGV-microbiological response (m-ITT)</b>	70 of 72 (97%)	15 of 15 (100%)	-2.8% (-9.6; 17.7) *
<b>Time to resolution of symptoms</b>			
<b>Median time (IQR), days</b>	8.0 (5- 15)	9 (5- 21)	1 (-5; 2) **
<b>Tolerance</b>			
<b>Number (%) adverse events</b>	11 (13%)	6 (14%)	-0.5% (-15.0; 11.1)

\*: 95%CI using the Newcombe Method 10

\*\* : 95%CI of the Hodges-Lehmann median difference

m-ITT: on a modified intention-to-treat; OT: on-treatment analysis; IQR: Interquartile range, Doxycycline-group: doxycycline group, Azithromycin-group: extended azithromycin group

#### FIGURE LEGENDS

1. Figure 1. Trial profile
2. Figure 2. Difference in the efficacy end-points analysis at the end of the study between groups (Forrest Plot)

Accepted Manuscript

Figure 1:

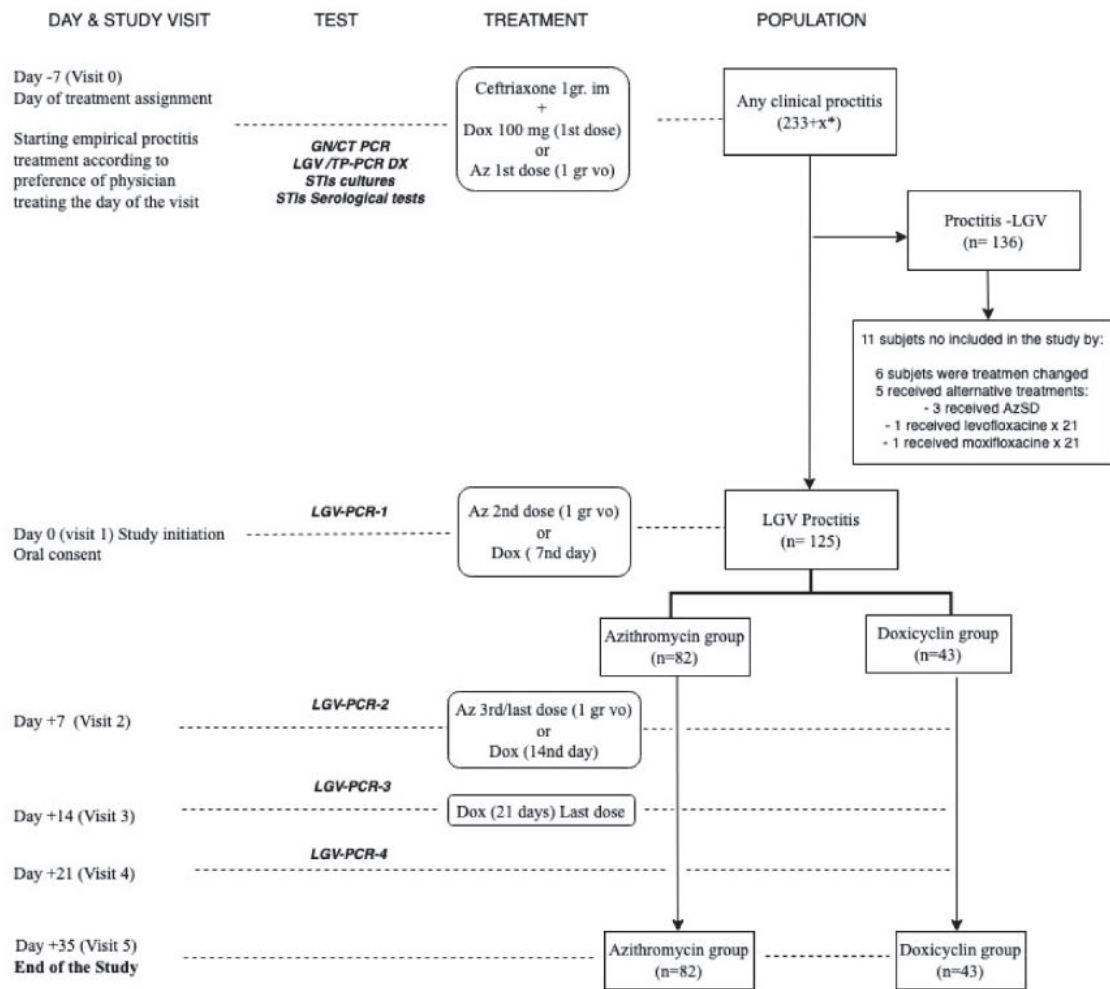
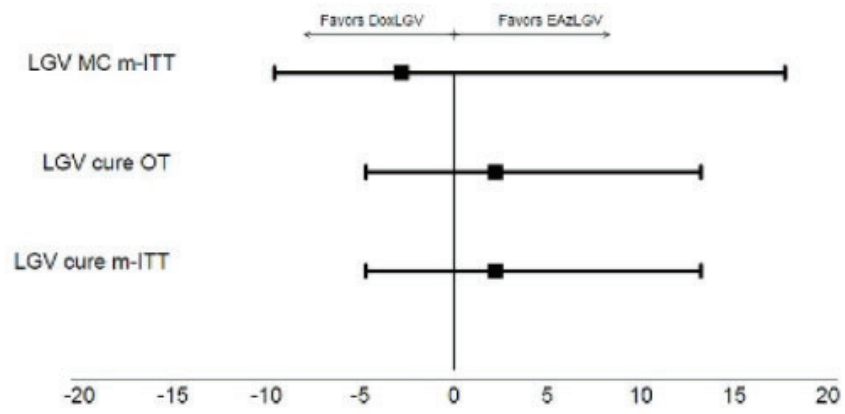


Figure 2:



## **Appendix 1. Demographic variables**

Age. Sex. Sexual orientation. Nationality. Type of sexual activity (insertive/receptive anal sex). Condom use (Yes/No). Number of sexual partners in the last 3 and 12 months (number).

Previous medical history: HIV infection (Yes/No). Last viral load (copies/mL). Last CD4 cell count (cells/ $\mu$ L). Use of pre-exposure prophylaxis for HIV infection (Yes/No). Previous antibiotic treatment (defined by the use of Macrolides, Moxifloxacin and Tetracyclines in the last 21 days) (Yes/No). Previous STI in previous 3 and 12 months: Hepatitis C virus infection (HCV), Hepatitis B virus infection (HBV), Gonorrhoea, Chlamydia infection, LGV, Syphilis, Chancroid, (Yes/No).

## Appendix 2. Sexually transmitted infections test used

Multiplex PCR (M-PCR) was used to detect the DNA of *Haemophilus ducreyi*, *Treponema Pallidum* and LGV biovars of *Chlamydia trachomatis* (L1-L2-L3) and conventional culture from rectum; culture and dual PCR (D-PCR) from urethra and D-PCR from pharynx samples; nontreponemal tests (VDRL), anti-HCV testing and anti-HIV and HVB serologies (in HIV, HVB-unknown serostatus).

*Chlamydia trachomatis* (L1, L2 and L3) determination: from 2010 May 2012 Biorobot EZ1® (Quiagen) and EZ1 Virus mini® kit (Quiagen) was used for the acid nucleic extraction: STD B40 Detection® kit (Seegene) and detection by capillary electrophoresis MultiNA® was used for the amplification. This PCR allows the detection of *Chlamydia trachomatis* (L1, L2 and L3), *Treponema pallidum*, *Haemophilus ducreyi*, *Herpes Simplex Virus 1* and *2* and *Cytomegalovirus* simultaneously. From May 2012 to 2017, SmartCycler® (Cepheid) with the RealCycler THLV® kit (Progenie Molecular) was use for DNA amplification. This real-time PCR allows the detection of *Chlamydia trachomatis* (L1, L2 and L3), *Treponema pallidum* and *Haemophilus Ducreyi* simultaneously

### Appendix 3. Treatment failures in EAzLGV and DoxLGV groups

This table shows demographic characteristics, clinical evolution and microbiological results from those individuals with failure to LGV-cure

Participant Code	Visit 0 Day -7	Visit 1 Day +1	Visit 2 Day +7	Visit 3 Day +14	Visit 4 Day +21	Visit 5 Day +35
<b>EAzLGV group</b>						
<b>LGV032</b>	<b>47y, 2013, no coinfections, HIV (1794 cels/mm<sup>3</sup>)</b>					
<b>Symptoms</b>	+++	-(stop day 3)	-	-	-	-
<b>LGV-PCR</b>	+	+	+	+	+(start Dox)	-
<b>LGV079</b>	<b>45y, 2014, no coinfections, HIV (791 cels/mm<sup>3</sup>)</b>					
<b>Symptoms</b>	+++	-(stop d 5)	-	-	++	-
<b>LGV-PCR</b>	+	+	+	+	+(start Dox)	-
<b>DoxLGV group</b>						
<b>LGV010</b>	<b>36y, 2011, lues coinfection, HIV (642 cels/mm<sup>3</sup>)</b>					
<b>Symptoms</b>	+++	++	+	+(Start Dox)	-	-
<b>LGV-PCR</b>	+	ND	ND	ND	ND	-
<b>LGV028</b>	<b>40y, 2012, no coinfections, no HIV</b>					
<b>Symptoms</b>	+++	+	+	+(Start Dox)	-	-
<b>LGV-PCR</b>	+	ND	ND	ND	ND	-

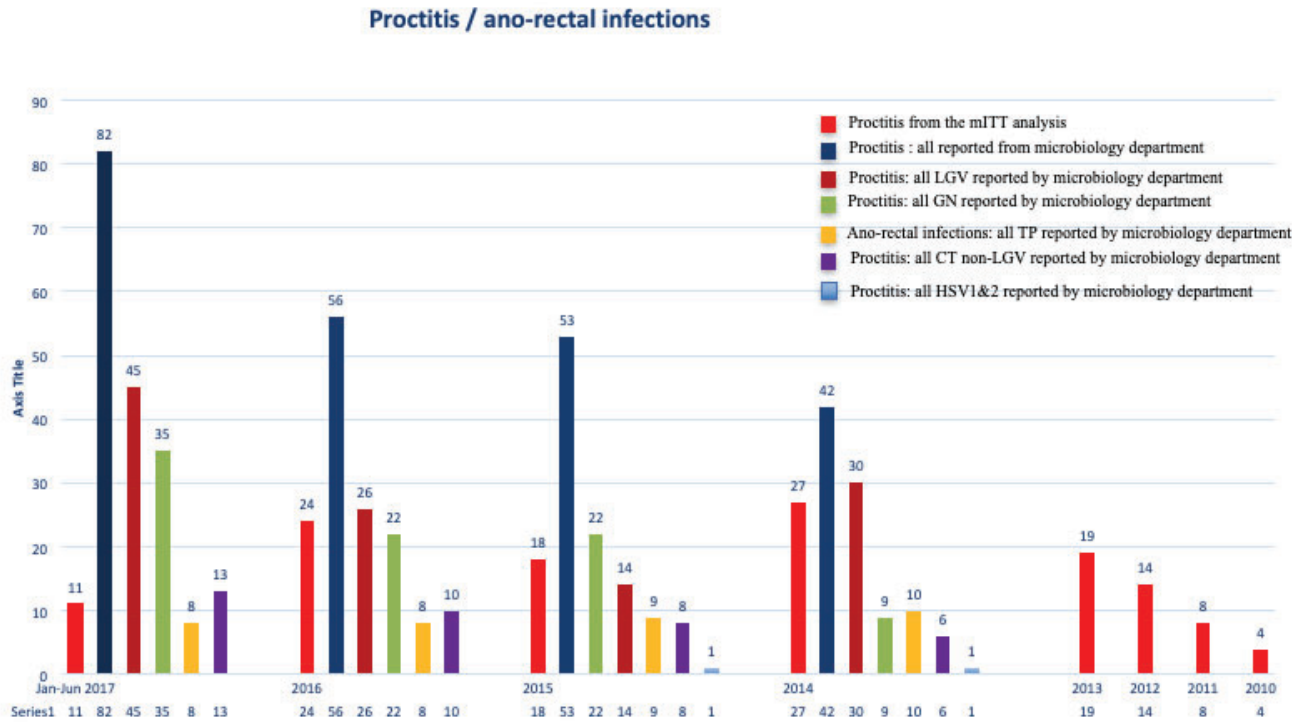


### Appendix 4. LGV Microbiological Results (DNA-LGV)

Pracode	CLINCA	PCR DX	PCR d1	PCR day7	PCR day14	PCR day21	LGV-cure	MC	CC	LGV-cure
EAV/LGV										
LGW031	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW032	P	POS	POS	POS	POS	POS	NO	NO	YES	NO
LGW056	P	POS	ND	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW115	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW087	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW139	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW057	P	POS	ND	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW033	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW059	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW116	P+LN	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW060	P	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW061	P	POS	POS	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW062	P	POS	ND	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW140	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW063	P+AU	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW035	P	POS	POS	ND	ND	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW064	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW036	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW037	P	POS	POS	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW065	P	POS	POS	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW066	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW038	P+LN	POS	POS	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW039	P	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW067	P+AU	POS	POS	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW068	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW020	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW069	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW119	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW040	P	POS	POS	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW141	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW091	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW021	P+AU	POS	ND	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW142	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW042	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW095	P	POS	ND	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW071	P	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW143	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW072	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW123	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW073	P	POS	ND	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW074	P+AU	POS	ND	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW096	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW024	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW097	P	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW098	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW125	P+LN+F	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW043	P	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW044	P+AU	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
Pracode	CLINCA	PCR DX	PCR d1	PCR day7	PCR day14	PCR day21	LGV-cure	MC	CC	LGV-cure
EAV/LGV										
LGW075	P+AU	POS	POS	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW101	P+AU	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW147	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW076	P	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW077	P+AU	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW078	P	POS	POS	POS	POS	POS	NO	NO	NO	NO
LGW079	P	POS	POS	POS	POS	POS	NO	NO	NO	NO
LGW128	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW129	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW148	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW133	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW134	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW149	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW150	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW048	P+LN	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW049	P+LN	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW156	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW050	P+AU	POS	POS	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW081	P	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW107	P+AU	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW108	P	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW138	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW152	P	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
Doc/LGV										
LGW058	P	POS	ND	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW085	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW004	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW005	P+AU	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW017	P	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW090	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW023	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW094	P+AU	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW144	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW045	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW126	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW103	P	POS	NEG	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW080	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW130	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW131	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
No proctitis										
LGW110	LN	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW052	LN	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW051	PU+LN	POS	ND	NEG	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW054	LN	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW109	PU+LN	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
Alt LGV										
LGW034	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW102	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES
LGW082	P	POS	ND	ND	NEG	NEG	YES	YES	YES	YES

AzLGV: azithromycin group; DoxLGV: doxycycline group; No proctitis: individual with LGV no proctitis; AltLGV: individuals with LGV treatment other than azithromycin or doxycycline; P: proctitis; LN: inguinal lymph node; AU: anal ulcer; F: fever; PU: penile ulcer. Box in grey represents analysis not performed but moved forward or backward according to their previous or subsequent results

## Appendix 5. Distribution of the anorectal infections in HCB from 2010 to 2017



\* 2017 include all STI anorectal infections of the year except those corresponding to proctitis from the mITT analysis that include only LGV proctitis from Jan 2017 to Jun 2017

**Response Factors Associated with Electrocautery Treatment of Intraanal  
High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in a Population of HIV-  
infected Men who have Sex with Men**

**Fuertes I, Cranston RD, Lazzari E, Rodriguez-Carunchio L, Blanco JL. *Under Review***

## **FACTORES DE RESPUESTA ASOCIADOS AL TRATAMIENTO CON ELECTROCOAGULACIÓN DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO EN UNA POBLACIÓN DE HOMBRES QUE TIENEN SEXO CON HOMBRES INFECTADOS POR EL VIH.**

**Antecedentes:** El tratamiento ablativo de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado intraanales puede reducir el riesgo de progresión a carcinoma de células escamosas anal.

**Objetivos:** Identificar los factores que influyen en la respuesta a los 18 meses, al tratamiento de las HSIL intraanales mediante EC en una población de HSH infectados por el VIH.

**Métodos:** Se trata de un estudio retrospectivo unicéntrico sobre la respuesta al tratamiento con EC de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, diagnosticadas mediante estudio histológico, en una cohorte de pacientes HSH con infección por VIH y displasia anal con seguimiento prospectivo.

Las HSIL anales fueron tratadas con EC guiada por anoscopia de alta resolución con el sistema electroquirúrgico Hyfrecator 2000 (ConMed, Utica, NY) a 30-35W. Durante el seguimiento, se tomaron biopsias de la zona índice en los casos en los que no se observaron signos clínicos evidentes de HSIL persistente. Además cualquier nueva lesión clínicamente sospechosa de HSIL fue biopsiada para diagnóstico y considerada como lesión metacrónica (LM) en caso de confirmarse displasia de alto grado.

La respuesta al tratamiento se evaluó mediante biopsia de la zona índice de la HSIL tratada. Se definió: (i) respuesta completa (RC) como la ausencia de displasia y (ii) respuesta parcial (RP) en los casos en que se observó LSIL en las biopsias de control. Se consideró que no había respuesta a los 18 meses (NoR) en los casos de (i) persistencia de HSIL en la biopsia de control, (ii) ausencia de control histológico por persistencia de sospecha visual de HSIL en los 18 meses siguientes a la primera sesión de tratamiento y (iii) recurrencia local de HSIL observada dentro de los 18 meses de seguimiento. La recidiva local (RL) se consideró estrictamente en los casos en los que se confirmó

histológicamente la presencia de HSIL en de la zona de la lesión índice o en  $\leq 1$  octante alrededor de la lesión índice después de que previamente se hubiera observado RC o RP histológica. Los acontecimientos adversos se registraron de acuerdo con la tabla de la División del SIDA de 2017 para la clasificación de la gravedad de los acontecimientos adversos en adultos y niños.<sup>234</sup>

**Resultados:** En el estudio se incluyeron 128 HSIL anales pertenecientes a 91 pacientes HSH. La tasa de respuesta general a los 18 meses fue del 70,3%. El número de sesiones de electrocoagulación requeridas (2 sesiones vs 1: *odds ratio* ajustado = 0,36 [95% IC 0,13-1,01];  $\geq 3$  sesiones vs 1: *odds ratio* ajustado = 0,10 [95%IC 0,04-0,29];  $p < 0,001$ ) y los antecedentes de patología anal previa relacionada con el VPH (lesiones anales previas vs sin lesiones previas: *odds ratio* ajustado = 2,83 [95%IC 1,14-7,02],  $p = 0,024$ ) se asociaron independientemente con la respuesta a los 18 meses. Además, la presencia de  $\geq 2$  lesiones se asoció significativamente con la falta de respuesta ( $p = 0,04$ ) en el análisis no ajustado, pero esta variable perdió significancia en el análisis ajustado. No observamos ningún evento adverso grave. Ningún paciente presentó progresión a cáncer infiltrante.

**Limitaciones:** El potencial de regresión espontánea de la displasia anal y la subjetividad en la evaluación del efecto del tratamiento. No se evaluó la presencia del VPH en las muestras anales.

**Conclusiones:** Nuestros datos apoyan la recomendación de considerar terapias alternativas en pacientes con lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado no resueltas después de una sesión de EC.

**Title**

**Response Factors Associated with Electrocautery Treatment of Intra-anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions in a Population of HIV-infected Men who have Sex with Men**

Fuertes I<sup>1</sup>, Cranston RD<sup>2</sup>, Lazzari E<sup>2</sup>, Rodriguez-Carunchio L<sup>3</sup>, Blanco JL<sup>2</sup>

1 Department of Dermatology Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Spain

2. Department of Infectious Diseases, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Spain

3 Department of Pathology Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Spain

Abstract: 191

Words: 2837

Tables: 3

Figures: 1

Key words: anal high-grade squamous intraepithelial lesions; high-resolution anoscopy (HRA); electrocautery; human immunodeficiency virus (HIV); human papillomavirus (HPV)

Author for correspondence:

Irene Fuertes, MD

Department of Dermatology Hospital Clinic-Institut d'investigaciones Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS) of Barcelona, University of Barcelona, C/Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain

The incidence of anal squamous cell carcinoma (ASCC) in the general population has increased steadily since the 1960s and is currently 0.5 to 1.5/100.000 people/year with a female predominance.<sup>1,2</sup> In HIV-infected men who have sex with men (MSM) the rates of SCCA are between 70 and 128 cases per 100.000 person/years<sup>3,4</sup>, and represent the fourth most common cancer in this population.<sup>5,6</sup>

There is increasing evidence that untreated high-risk human papillomavirus (HR-HPV) associated anal high-grade squamous intraepithelial lesions (HSILs) can progress to invasive cancer.<sup>7-11</sup> Several studies have also shown that ablative treatment of anal HSIL decreases the risk of progression to SCCA in populations at high-risk of this neoplasia.<sup>12-14</sup> Recently a large retrospective analysis of the Surveillance, Epidemiology and End Results database including men and women regardless of HIV status with anal intraepithelial neoplasia (AIN) grade III showed that approximately 10% of these patients progressed to SCCA within 5 years while ablative procedures were associated with a statistically significant decreased risk of progression.<sup>12</sup> Despite this, there are no national or international guidelines for the optimal management of anal HSIL. Most clinicians treat anal HSIL when it is diagnosed despite high rates of both regression (25-30%)<sup>13,15</sup> and recurrence following treatment.<sup>16-18</sup> These treatment techniques include electrocautery ablation (ECA), infra-red coagulation (IRC), CO<sub>2</sub> laser or application of trichloroacetic acid (TCA).<sup>16-21</sup> Self-applied topical agents such as imiquimod or 5-Fluorouracil can be also be used under medical supervision.<sup>20,22,23</sup> The choice of a specific treatment is mainly based on the experience and training of the anoscopist and availability of equipment.

Electrocautery is a treatment method in which direct or alternating current is passed through a resistant metal wire electrode, generating heat. Following an injection of local anaesthesia, the electrode is applied to internal anal HSIL tissue to achieve focal tissue ablation.<sup>24</sup> As superficial coagulated tissue dries, it becomes less electrically conductive, preventing the current from continuing to heat the underlying tissue and so limiting the depth of coagulation.<sup>25</sup> This treatment method is widely available, and is routinely used in various other specialities including dermatology, ophthalmology, otolaryngology, plastic surgery, and urology.<sup>26</sup>



Limited data on effectiveness and safety of ECA for the treatment of anal HSIL are available. One prospective study in a group of 231 patients with anal HSIL treated with ECA reported a cure rate of 75% and 85% in HIV-positive and HIV-negative MSM respectively after one ECA session.<sup>18</sup> A randomized trial compared efficacy and tolerability of imiquimod, topical fluorouracil, and ECA that included both low and high grade anal and perianal dysplastic lesions in HIV-positive MSM. Response rates of ECA, imiquimod, and 5-fluorouracil were 39%, 24% and 17%, respectively, with significantly less adverse events (AEs) seen in the ECA group.<sup>20</sup> Recently, a Spanish group reported a complete response rate of 32.5% and a partial response rate of 33.7% of ECA for anal HSIL after a mean follow-up of 12 months.<sup>19</sup>

The management of anal HSIL in populations at high-risk of SCCA remains a challenge. Evidence justifies the use of ablative methods<sup>16-20</sup> such as ECA but there are still several limitations to these therapies, such as limited efficacy and high recurrence rates. Being aware of variables that allow clinicians to choose a therapy tailored to the patient may be a valid strategy for intra anal HSIL.

The aim of this study was to increase data on effectiveness and safety of ECA and identify variables that impact treatment response.

### Material and Methods

This study was a retrospective analysis of a prospectively followed cohort of patients treated with ECA for intra anal HSIL in Barcelona, Spain. The protocol (code HCB/2018/0688) was approved by the University Hospital Clínic of Barcelona ethics committee and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and national and institutional standards. All patients included gave informed consent to use information available in the electronic database and medical records. The enrolment, screening and treatment of anal dysplasia were performed exclusively at the University Hospital Clínic in Barcelona, Spain.

HIV infected MSM 18 years of age or older with anal HSIL/s diagnosed by biopsy from January 2014 to December 2015 were eligible. Only patients with anal HSILs which received at least one ECA session, in which no other treatments were used and who were followed for at least 18 months after the first treatment were included in the analysis. The following potential patients were excluded from the analysis: women, HIV-uninfected MSM, subjects who refused ECA treatment, those with perianal HSIL or lesions larger than half of the total anal circumference, and those with anal HSIL who did not complete 18 months of follow up after the first EAC treatment. A response to treatment was defined as a reduction in grade of the index lesion to LSIL or normal epithelium at 18 months of follow up after first ECA session.

Demographic data collected included age, smoking habit, origin, result of previous anal cytology, previous anal HPV-related pathology (condyloma, dysplasia or cancer regardless of location). Data on HIV infection included CD4 T-cell count at the time of diagnosis, nadir CD4 T-cell count, HIV viral load (VL) at the time of diagnosis, length of time with undetectable VL before diagnosis; log<sub>10</sub> viral load zenith; CD4/CD8 ratio at the time of diagnosis; CD4/CD8 ratio nadir, antiretroviral treatment at the time of diagnosis, length of HIV infection and type of combined antiretroviral treatment (cART) at the time of diagnosis.

Following the standard protocol used in our anal cancer screening program, two physicians (a specialist in infectious diseases -JLB- and a dermatologist -IF-) performed all HRAs using a technique described elsewhere, including the topical application of 5% acetic acid followed by Lugol's iodine to the anal canal to identify HSIL that were confirmed by biopsy.<sup>27,28</sup> All anal biopsies were processed in the Pathology Department and classified using the Lower Anogenital Squamous Terminology standardization project.<sup>29</sup> Following HSIL diagnosis, patients were scheduled for a follow-up HRA and treatment within 3-5 months.

After confirming visual appearances of HSIL at the previous biopsy location, the area was infiltrated with 0.2% mepivacaine and ECA was performed. Lesions were treated using the Hyfrecator 2000 (ConMed, Utica, NY) electrosurgical system at 30-35W with 5mm spheres. All lesions were treated up to a total of half the anal circumference due to the theoretical risk of anal stenosis. During follow-up, biopsies were taken of the index site in cases where no clinical signs of persistent HSIL were observed, in addition to any new lesions clinically suspicious for HSIL. Subsequent ECA sessions were scheduled every 3-5 months until biopsy-proven clearance to either low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) or normal epithelium.

Response to treatment was assessed by histology: (i) complete response (CR) was defined as an absence of any dysplasia and (ii) partial response (PR) in cases where LSIL was observed in the control biopsies. No response at 18 months (NoR) was considered in cases of (i) persistence of HSIL in control biopsy, (ii) no histological control by persistence of visual suspicion of HSIL within 18 months after the first ECA session and (iii) local recurrence of HSIL observed within 18 months. Local recurrence (LR) was strictly considered in cases where biopsy proven-HSIL reappeared at the site of the index lesion or  $\leq 1$  octant around the index lesion after histological CR/PR was achieved. Metachronous lesions (ML) were considered when biopsy proven-HSIL appeared at a new site distinct from the index lesion. At every post-treatment visit, information was collected on severity and length of any AEs related to ECA. Adverse events were recorded after each ECA session according to the 2017 Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events.<sup>30</sup>

Descriptive statistics of qualitative variables was performed using absolute frequency and percentage and of quantitative variables using median values and interquartile range (IQR). Characteristics associated to response were identified using logistic regression clustering on patients, since some patients presented more than one HSILs. Variables evaluated in the final multiple model were chosen by clinical judgment and statistical criteria (p-value from simple model <0.1) and were entered in the logistic model in a stepwise fashion. All test were two-sided with significance level set at <0.05. All analyses were performed using Stata (version 15) (StataCorp, College Station, TX).

#### Results:

Between January 2014 to December 2015, 348 HSILs from 208 patients were diagnosed in the anal cancer screening program of our center. Of these, 128 HSILs from 91 patients met inclusion criteria (Figure 1). The main reasons for exclusion from the analysis were loss to follow-up and use of combined treatments with ECA. All patients were HIV-infected MSM with a mean age of 42 years [Interquartile Range (IQR): 36; 46]. Regarding smoking status, 45% and 5% were current or previous cigarettes smokers, respectively, and the remaining 50% had never smoked cigarettes. Thirty-five per cent of all patients were non-Spanish nationals. Median time of HIV infection at HSIL diagnosis was 9 years (IQR: 5; 14), 96% were taking cART, and in 90% HIV load was below 50 copies/mL. The median nadir CD4 T-cell count was 317 cells/ $\mu$ L (IQR: 177; 414) with a median CD4 T-cell count at the time of HSIL diagnosis of 727 cells/ $\mu$ L (IQR: 509; 982). Patient characteristics at the time of study inclusion are summarized in Table 1.

At month 18, response was achieved in 90 of 128 (70%) HSILs [CR and PR was initially observed in 71 (55 %) and 19 (15%) lesions, respectively]. No response was observed in 38 (30%) HSILs: (i) LR within 18 months after clearance of HSIL was observed in 3 (2%) HSILs; (ii) biopsy proven persistence of HSIL in 11 (9%); and, (iii) persistence of clinical suspicion of HSIL in 24 (19%). Metachronous lesions were

detected in 29 (23%). Considering ML as a recurrence the overall recurrence rate 18 months was found in 32 lesions (25%). No patient developed ASCC.

The average time from diagnosis of HSIL to first ECA session, from first ECA session to confirmatory biopsy or last control HRA within the study period were 126 (IQR: 77.5; 150) and 271.5 (IQR: 154; 485) days, respectively. The average number of ECA sessions was 1.5 (range 1-3) in the group of CR; 1.4 (1-3) for PR and 2.4 (1-7) for NoR HSIL. Of all HSIL which responded, 57 (63%) required only one ECA session, and 36 (43%) required at least 2 ECA sessions. Finally, Average time of follow-up after first treatment session was 760 days (IQR: 446; 1197).

All patients included in the study have been followed in the clinic after treatment and no grade 3 or 4 AEs were reported. Data on AEs was systematic recorded after 74 ECA treatment sessions. From those, grade 1 and grade 2 AEs were recorded in 37 (50%) and 9 (12%) respectively. These patients classified as grade 1-2 AEs experienced mild local pain and/or mild bleeding within 24-48 hours after ECA treatment. The average duration of all reported AEs was 1 day (IQR: 0; 3). There were no reported infections.

Our data did not show significant differences in response to treatment according to demographic or HIV-related data (see Table 2). Previous cytology results or grade of HSIL dysplasia (AIN2 vs AIN3), were also not associated with differences in response to treatment. Treatment of two or more anal HSILs was significantly associated with lack of response to treatment ( $p=0.04$ ) in the unadjusted analysis, but this variable became non-significant in the adjusted analysis.

However we found a significant association between the number of ECA sessions required and lack of response at 18 months. The probability of reaching CR/PR after 18 months of follow-up was lower for patients with more than one ECA session compared to those with only one (2 ECA sessions vs 1: aOR= 0.36 (95%CI 0.13 - 1.01);  $>=3$  sessions vs 1: OR= 0.10 (95%CI 0.04 - 0.29);  $p=0.0001$ ) and it was higher for those

with history of previous anal HPV-related pathology (previous anal lesions vs no previous lesions aOR= 2.83 (95%CI 1.14 - 7.02), p=0.0243).

Individuals who were current or ex-smokers tended to have more ML than never smokers, but these differences did not achieve statistical significance (p=0.07). When considering recurrence in a wider context (LR and ML), no significant differences were identified in relation to the variables studied. Comparison of demographic and HIV data according to LR and metachronous HSILs are shown in Tables 3.

Under review

**Discussion:**

This study analyzed ECA, a widely available and well tolerated minimally invasive technique for the treatment of anal HSIL, in a group of HIV-infected MSM at high risk of ASCC. The overall response rate at 18 months in our series was 70% per lesion with a LR rate of 3%, with no serious AEs. We found that the number of ECA sessions required, history of previous HPV-related anal pathology and presence of multiple anal HSILs have a significant negative impact on the response to this treatment.

Our observed response rate of 70% per lesion at 18 months is consistent with the higher rates found in previous prospective and observational studies that have assessed ECA efficacy for anal HSIL<sup>16-20</sup> that ranged from 21% to 73%.<sup>16-20</sup> Our rate of local recurrence was significantly lower than that previously reported of 25% to 79% at a median time of 12-24 months following treatment that could be explained by the strict criteria we used to define LR. Previous studies have unified the definition of recurrence, LR and ML and some others have recorded persistence along with LR, making it difficult to compare this specific data. Using the same criteria as those used in previous studies our rates of recurrences would be similar to those previously reported.<sup>18,20</sup> It is important to note that there are currently no randomized studies with which to compare this data.

Our data showed that a response at 18 months was significantly decreased for anal HSIL that required more than 1 ECA session, a finding that has been previously reported.<sup>19</sup> Although increasing the frequency of ECA, such as is used in the treatment of external condylomata with cryotherapy could be an option in these cases, our results suggest that other treatment modalities should be considered for persistent HSIL after 1 ECA treatment without resolution.

Our data also showed that previous resolved anal HPV related pathology was associated with a better response to ECA treatment. This association has not been previously described. We may hypothesize that these are patients with a stronger

immune response to genital type-specific HPV infections that will allow them to better control HPV-associated pathology.

In the unadjusted analysis we found that anal HSIL from patients with multiple lesions presented a lower probability of responding to ECA which is consistent with findings from previous studies on ablative therapies, however this association became insignificant in the adjusted analysis.<sup>13,16,17</sup>

Diagnoses of metachronous HSIL tended also to be more frequent in patients who were current smokers. In female studies, smoking has been consistently linked with higher prevalence of cervical HPV infection and progression to HPV related cancers in large population based studies.<sup>31,32</sup> It has also been associated with a poorer response to imiquimod treatment<sup>33</sup> in previous studies on anal HSIL management. There was no association between tobacco and response to ECA in this study or previously observed.<sup>19</sup> However, the association between tobacco and ASCC remains and patients should be counselled accordingly.<sup>34</sup>

We are aware that our study is subject to several limitations besides being retrospective and unicentric. The potential for spontaneous regression of anal HSIL as well as the subjectivity inherent in the clinical assessment are limitations. Underestimation of LR in our series may be related to the fact that recurrences were confirmed histologically, and biopsies were done based on clinical suspicion for HSIL recurrence. However, most of our patients have been followed up for a considerable period of time, and we presume that these possible recurrences should have been identified in subsequent HRAs. Alternatively, considering ML as a recurrence (as previous studies have done), our overall recurrence rate at 18 months increases to 25%. Furthermore, lesions size was not measured, so reduction or increase in extent of disease was not considered as a response. We also did not assess presence of HPV in anal samples, however previous studies have found no difference in response to the ECA according to HPV type in high-risk patients for anal cancer,<sup>19</sup> however further studies may be needed to confirm this point.



**Conclusions:**

To be aware of factors that predict poor response to a specific therapy may be useful to guide treatment of anal HSIL in high-risk patients. We found an acceptable response rate of these lesions to ECA therapy with a limited rate of LR and no treatment related serious adverse events. According to our data, a history of previous HPV-related anal pathology is a marker of better response while persistence of anal HSIL after 1 ECA session is a marker of poorer response to ECA therapy. We have not identified predictors of recurrence after ECA treatment. These factors may be considered by clinicians to triage further treatment of intra anal HSIL according to patient characteristics.

**Author Contributions**

Study conception and design: Irene Fuertes and José Luis Blanco

Acquisition of data: Irene Fuertes, Ross D. Cranston and Jose Luis Blanco

Analysis and interpretation of data: Elisa de Lazzari, Leonardo Rodríguez –Carunchio, Ross D. Cranston, Irene Fuertes and José Luis Blanco

Drafting of manuscript: Irene Fuertes, Ross D. Cranston and José Luis Blanco

**Funding**

The author(s) received no specific funding for this work

**Conflicts of interest**

The authors declare no conflicts of interest.

**Acknowledgements**

All participants in the study. Administrative and nursing from the Anal Dysplasia Clinic of the Hospital Clinic (Barcelona, Spain).

## REFERENCES

1. NCI. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER\*Stat Database: Incidence – SEER 9 Regs Research Data, Nov 2011 Sub (1973-2010) \Katrina/Rita Population Adjustment[ - Linked To County Attributes - Total US, 1969-2010 C. (2008).
2. Islami, F., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., Bray, F. & Jemal, A. International trends in anal cancer incidence rates. *Int. J. Epidemiol.* **46**, dyw276 (2016).
3. Daling, J. R. *et al.* Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N. Engl. J. Med.* **317**, 973–7 (1987).
4. Crum-Cianflone, N. F. *et al.* Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence. *AIDS* **24**, 535–543 (2010).
5. Oehler-Jänne, C. *et al.* HIV-specific differences in outcome of squamous cell carcinoma of the anal canal: a multicentric cohort study of HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J. Clin. Oncol.* **26**, 2550–7 (2008).
6. Shiels, M. S. *et al.* Cancer Burden in the HIV-Infected Population in the United States. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* **103**, 753–762 (2011).
7. Chin-Hong, P. V & Palefsky, J. M. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.* **35**, 1127–34 (2002).
8. Kreuter, A. *et al.* Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany. *Br. J. Dermatol.* **162**, 1269–1277 (2010).
9. Fox, P. A. Human papillomavirus and anal intraepithelial neoplasia. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **19**, 62–6 (2006).
10. Scholefield, J. H., Hickson, W. G., Smith, J. H., Rogers, K. & Sharp, F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *Lancet (London, England)* **340**, 1271–3 (1992).
11. Devaraj, B. & Cosman, B. C. Expectant management of anal squamous dysplasia in patients with HIV. *Dis. Colon Rectum* **49**, 36–40 (2006).
12. Lee, G. C. *et al.* What Is the Risk of Anal Carcinoma in Patients With Anal Intraepithelial Neoplasia III? *Dis. Colon Rectum* **61**, 1 (2018).
13. Goldstone, R. N., Goldstone, A. B., Russ, J. & Goldstone, S. E. Long-term follow-

- up of infrared coagulator ablation of anal high-grade dysplasia in men who have sex with men. *Dis. Colon Rectum* 54, 1284–1292 (2011).
14. Weis, S. E., Vecino, I., Pogoda, J. M. & Susa, J. S. Treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia with infrared coagulation in a primary care population of HIV-infected men and women. *Dis. Colon Rectum* 55, 1236–1243 (2012).
  15. Tong, W. W. Y. *et al.* Progression to and spontaneous regression of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-infected and uninfected men. *AIDS* 27, 2233–43 (2013).
  16. Chang, G., Berry, J., Jay, N., Palefsky, J. & Welton, M. Surgical Treatment of High-Grade Anal Squamous Intraepithelial Lesions. *Dis. Colon Rectum* 45, 453–458 (2002).
  17. Goldstone, S. E., Johnstone, A. A. & Moshier, E. L. Long-term outcome of ablation of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: recurrence and incidence of cancer. *Dis. Colon Rectum* 57, 316–23 (2014).
  18. Marks, D. K. & Goldstone, S. E. 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.* 59, 259–65 (2012).
  19. Burgos, J. *et al.* The effectiveness of electrocautery ablation for the treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med.* 17, 524–531 (2016).
  20. Richel, O., de Vries, H. J. C., van Noesel, C. J. M., Dijkgraaf, M. G. W. & Prins, J. M. Comparison of imiquimod, topical fluorouracil, and electrocautery for the treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men who have sex with men: an open-label, randomised controlled trial. *Lancet. Oncol.* 14, 346–53 (2013).
  21. Weis, S. E. Current treatment options for management of anal intraepithelial neoplasia. *Onco. Targets. Ther.* 6, 651–65 (2013).
  22. McGill, C. & Wilkin, T. Topical therapies for the treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions. *Semin. Colon Rectal Surg.* 28, 86–90 (2017).
  23. van der Snoek, E. M., den Hollander, J. C. & van der Ende, M. E. Imiquimod 5% cream for five consecutive days a week in an HIV-infected observational cohort up to 32 weeks in the treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions:

Table 1. *Sex. Transm. Infect.* 91, 245–247 (2015).

24. Swerdlow, D. B., Salvati, E. P., Rubin, R. J. & Labow, S. B. Electrosurgery: Principles and use. *Dis. Colon Rectum* 17, 482–6.
25. Taheri, A. *et al.* Electrosurgery. *J. Am. Acad. Dermatol.* 70, 591.e1-591.e14 (2014).
26. Meeuwssen, F. C. *et al.* The Art of Electrosurgery: Trainees and Experts. *Surg. Innov.* 24, 373–378 (2017).
27. Jay, N. *et al.* Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. *Dis. Colon Rectum* 40, 919–28 (1997).
28. Hillman, R. J. *et al.* 2016 IANS International Guidelines for Practice Standards in the Detection of Anal Cancer Precursors. *J. Low. Genit. Tract Dis. Publish Ah*, 1–9 (9000).
29. Darragh, T. M. *et al.* 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.* 136, 1266–1297 (2012).
30. Human, D. of A. N. I. of A. and I. D. N. I. of H. U. D. of H. and. Division of AIDS National Institute of Allergy and Infectious Diseases National Institutes of Health US Department of Health and Human Services . DAIDS AE Grading Table Corrected Version 2.1- July 2017.
31. National Cervical Cancer Coalition. International Collaboration of Studies of Cervical Cancer. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epide. (2016).
32. Roura, E. *et al.* Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *Int. J. Cancer* 135, 453–466 (2014).
33. Fuertes, I. *et al.* 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* 095646241986450 (2019) doi:10.1177/0956462419864506.
34. Ramamoorthy, S., Luo, L., Luo, E. & Carethers, J. M. Tobacco smoking and risk of

recurrence for squamous cell cancer of the anus. *Cancer Detect. Prev.* 32, 116–120 (2008).

Under review

Figure 1. HSIL disposition

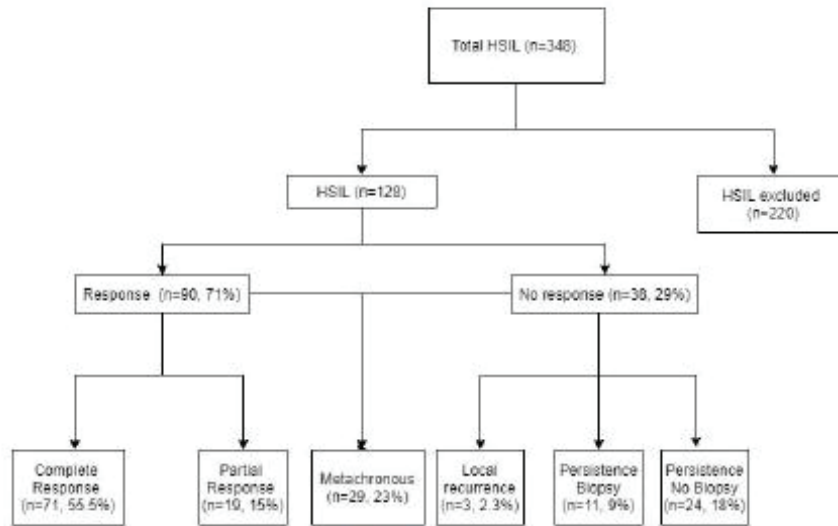


Table 1: Demographic and HIV data results

Variables		N (%)
Origin	Non Spanish	32 (35%)
	Spanish	59 (65%)
Age in years (IQR)		42 (36 ; 46)
N <sup>o</sup> of HSIL according patient's age	<=40	59 (46%)
	>40	69 (54%)
Smoking history	Ex smokers	6 (5%)
	Current smokers	52 (44%)
	Non smokers	59 (50%)
CD4 T cell nadir (IQR)		317 (177 ; 414)
CD4/CD8 T cell nadir	<0.5	69 (54%)
	>=0.5	58 (46%)
CD4 T cell at HSIL diagnosis		727 (509 ; 982)
CD4/CD8 T cell at HSIL diagnosis		0.77 (0.49 ; 1.11)
CD4/CD8 at HSIL diagnosis	<1	85 (68%)
	>=1	40 (32%)
Viral load at HSIL diagnosis	Detect	13 (10%)
	Indetect	115 (90%)
Last period with undetectable VL before HSIL diagnosis (years) (IQR)		3 (2 ; 6)
Years of HIV infection (IQR)		9 (5 ; 14)
Years on ART (IQR)		5 (3 ; 10)
Previous anal cytology results	normal	5 (4%)
	LSIL	52 (42%)
	HSIL	47 (38%)
	ASC-US	12 (10%)
	ASC-H	9 (7%)
Previous anal HSIL	no	59 (46%)
	Yes	60 (47%)
Number of ECA sessions	No	68 (53%)
	1	66 (52%)
	2	34 (27%)
Pre-treatment grade of dysplasia	>=3	28 (22%)
	AIN2	90 (70%)
	AIN3	38 (30%)
Adverse Events	None	28 (38%)



according to DAIDS toxicity table for proctitis	Grade 1	37 (50%)
	Grade 2	9 (12%)
	Grade 3	0 (0%)
	Grade 4	0 (0%)
Duration of Adverse Events (IQR)		1 (0 ; 3)
Time from diagnosis to 1st ECA session (days) (IQR)		126 (79 ; 150)
Time to first HRA follow-up (IQR)		741 (594 ; 889)
Time of follow up after fist ECA session		760 (446; 1197)
3 <sup>o</sup> drug ART	IN	12 (9%)
	IP	45 (35%)
	IP,IN	1 (1%)
	IP,IN,RS	1 (1%)
	IP,NN	1 (1%)
	NN	63 (49%)
	NN,IN	1 (1%)
	Naive	4 (3%)

IQR: interquartile range; VL: viral load; AIN: anal intraepithelial neoplasia; SCCA: squamous cell cancer of the anal canal; HSIL: high grade squamous intraepithelial lesion; LSIL: low grade squamous intraepithelial lesion; ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance; ASC-H: Atypical squamous cells, cannot exclude high grade lesion; ECA: electrocautery; ART: antiretroviral treatment

Table 2: Comparison of demographic, clinical and HIV data according to response

Variable		n	Unadjusted Odds Ratio	(95% Conf. Interval)	P -value
Origin	Non-Spanish	128	1		0.8932
	Spanish		1.06	(0.47; 2.38)	
Smoking history	Non smoker	117	1		0.5105
	Current/exsmokers		0.76	(0.33; 1.73)	
Age at diagnosis in years <sup>1</sup>		128	1.02	(0.96; 1.08)	0.6007
Viral load at diagnosis	Detectable	128	1		0.9287
	Undetectable		1.06	(0.30; 3.70)	
CD4 T cell nadir <sup>2</sup>		127	0.99	(0.89; 1.09)	0.8345
CD4/CD8 T cell nadir <sup>1</sup>		127	0.86	(0.28; 2.62)	0.7941
CD4 T cell at diagnosis <sup>2</sup>		128	0.99	(0.93; 1.06)	0.8056
CD4/CD8 at diagnosis	<1	125	1		0.6655
	>=1		1.23	(0.48; 3.11)	
Years on ART <sup>1</sup>		119	1.02	(0.97; 1.09)	0.4168
VIH infection length <sup>1</sup>		127	1.01	(0.95; 1.08)	0.7372
Pre-treatment grade of dysplasia	AIN2	128	1		0.1497
	AIN3		1.87	(0.80; 4.41)	
Number of anal HSIL	1	127	1		0.0439
	2		0.32	(0.13; 0.81)	
	3-5		0.37	(0.12; 1.17)	
Previous anal cytology	normal	125	1		0.5315
	LSIL		1.81	(0.65; 5.01)	
	HSIL, ASC-H		1.53	(0.54; 4.35)	
	ASC-US		0.93	(0.29; 3.05)	
Previous anal dysplasia	Yes	128	1		0.0715
	No		2.01	(0.94; 4.30)	
Number of ECA sessions	1	128	1		0.0007
	2		0.33	(0.12; 0.90)	
	>=3		0.13	(0.05; 0.38)	

1: Unadjusted Odds Ratio per unit increase

2: Unadjusted Odds Ratio per 50 units increase

VL: viral load; AIN: anal intraepithelial neoplasia; SCCA: squamous cell cancer of the anal canal;

HSIL: high grade squamous intraepithelial lesion; LSIL: low grade squamous intraepithelial

lesion; ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance; ASC-H: Atypical

squamous cells, cannot exclude high grade lesion; ECA: electrocautery ablation; ART:

antiretroviral treatment

Table 3: Comparison of demographic, clinical and HIV data according to onset of Metachronous lesions

Variables		METACHRONOUS LESIONS			
		n	Unadjusted Odds Ratio	(95% Conf. Interval)	p-value
Origin	Non-Spanish	128	1		0.3513
	Spanish		1.64	(0.58; 4.60)	
Smoking history	Non-smoker	117	1		0.0691
	Current/exsmokers		2.71	(0.93; 7.92)	
Age in years <sup>1</sup>		128	0.98	(0.92; 1.05)	0.6412
VL at diagnosis	Detectable	128	1		0.0942
	Undetectable		0.29	(0.07; 1.23)	
CD4 T cell nadir <sup>2</sup>		127	1.08	(0.94; 1.26)	0.2842
CD4 T cell at diagnosis <sup>2</sup>		128	0.99	(0.93; 1.04)	0.6144
CD4/CD8 at diagnosis <sup>1</sup>		125	0.75	(0.28; 2.04)	0.5788
CD4/CD8 nadir	<0.5	127	1		0.4252
	>=0.5		0.66	(0.24; 1.82)	
CD4/CD8 at diagnosis	<1	125	1		0.1160
	>=1		0.41	(0.13; 1.25)	
Years on ART		119	0.96	(0.88; 1.03)	0.2532
VIH infection length		127	0.99	(0.93; 1.06)	0.7775
Previous anal cytology	normal	120	1		0.9799
	LSIL		0.90	(0.19; 4.32)	
	HSIL, ASC-H		1.00	(0.22; 4.65)	
	ASC-US		1.00	-	
Grade of dysplasia pre ECA treatment	AIN2	128	1		0.8490
	AIN3		1.09	(0.46; 2.55)	

1: Unadjusted Odds Ratio per unit increase

2: Unadjusted Odds Ratio per 50 units increase

IQR: interquartile range; VL: viral load; AIN: anal intraepithelial neoplasia; SCCA: squamous cell cancer of the anal canal; HSIL: high grade squamous intraepithelial lesion; LSIL: low grade squamous intraepithelial lesion; ASC-US: atypical squamous cells of undetermined significance; ASC-H: Atypical squamous cells, cannot exclude high grade lesion; EC: electrocautery ablation; ART: antiretroviral treatment

**The effectiveness and tolerability of imiquimod suppositories to treat extensive intraanal high-grade squamous intraepithelial lesions/warts in HIV-infected individuals**

**Fuertes I**, Bastida C, López-Cabezas C, Rodríguez-Carunchio L, Ordi J, Mallolas J, Cranston R, Blanco JL. *Int J STD AIDS*. 2019 Oct;30(12):1194-1200. *Impact Factor: 1,494*

## **EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE LOS SUPOSITORIOS DE IMIQUIMOD PARA EL MANEJO DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO Y CONDILOMAS EXTENSOS INTRAANALES EN PERSONAS INFECTADAS POR EL VIH**

**Antecedentes:** El imiquimod tópico es tratamiento utilizado para el manejo de las lesiones intraanales secundarias a la infección por VPH. Disponemos de muy escasa información sobre la seguridad, la eficacia y la tolerabilidad en este contexto.

**Objetivo:** Evaluar la eficacia y la tolerabilidad de los supositorios de imiquimod para el tratamiento de lesiones intraepiteliales de alto grado anal extensas ( $\geq 2$  HSIL) y condilomas ( $\geq 2$  lesiones) en pacientes infectados por el VIH.

**Métodos:** Análisis retrospectivo sobre una cohorte de pacientes VIH diagnosticados con displasia anal, seguida de forma prospectiva. Las lesiones intraanales (HSIL y condilomas) fueron diagnosticadas mediante biopsia guiada por anoscopia de alta resolución. Los pacientes con lesiones extensas de displasia o condilomas realizaron tratamiento con supositorios de imiquimod (12.5 mg de imiquimod/supositorio) aplicados 3 noches por semana durante un mínimo de 8 semanas y se evaluó la eficacia del tratamiento mediante una nueva anoscopia de alta resolución que incluyó biopsia de control de las lesiones tratadas. Se evaluó la tolerabilidad al tratamiento mediante una encuesta en línea respondida de forma anónima en las semanas después del tratamiento. Se pidió a los pacientes que calificaran el tratamiento en términos de tolerabilidad en una escala visual analógica de 0 (sin síntomas) a 10 (síntomas graves) y se les preguntó sobre la necesidad de analgesia para mitigar los efectos secundarios o de reducir el número de supositorios por semana o interrumpir el tratamiento. La tolerabilidad se consideró: i) mala, si la clínica puntuaba  $>7$  o el paciente requirió reducción del número de supositorios o interrupción del tratamiento; ii) buena, si la puntuación clínica fue  $< 3$  y no se requirió reducir supositorios o interrumpir tratamiento. En cualquier otro caso, la tolerabilidad se definió como iii) aceptable.

**Resultados:** En el estudio se incluyeron 95 pacientes (94,7% hombres, edad media de 39,8 años [desviación estándar 10,1]) todos ellos en tratamiento con terapia antirretroviral combinada. La media del recuento de linfocitos T CD4 fue de 690 células/ $\mu$ L y el 89% (n=81) presentaba carga viral plasmática indetectable. En el análisis por ITT observamos respuesta al tratamiento con supositorios de imiquimod en el 46,3% de los pacientes (respuesta completa: 12,5%, respuesta parcial: 33,8%) mientras que en análisis por protocolo de tratamiento la respuesta se observó en el 55,2% de los participantes (completa: 14,9%, parcial: 40,3%). Ningún paciente presentó progresión a cáncer infiltrante. Los condilomas presentaron tasas de respuesta más altas comparadas con las lesiones de displasia de alto grado. Se observó una tasa de respuesta significativamente más baja en participantes fumadores y en individuos con menor recuento nadir de linfocitos T CD4 nadir. La tolerabilidad del imiquimod fue "buena" en el 57,1% (n=36), "aceptable" en el 33,3% (n=21), y "mala" en el 9,5% (n=6). El 20,7% (n=13) de los pacientes refirieron algún tipo de efecto secundario sistémico. No encontramos asociación entre la respuesta al tratamiento y la tolerabilidad al mismo.

**Limitaciones:** El potencial de regresión espontánea de las lesiones anales y la subjetividad intrínseca a la evaluación del efecto del tratamiento.

**Conclusiones:** El imiquimod es un tratamiento eficaz y bien tolerado para la patología extensa intraanal asociada al VPH en los individuos infectados por el VIH. Se observaron tasas de respuesta más elevadas en pacientes con condilomas intraanales, no fumadores y en aquellas con recuentos más altos de células T CD4 nadir.

# The effectiveness and tolerability of imiquimod suppositories to treat extensive intra-anal high-grade squamous intraepithelial lesions/warts in HIV-infected individuals

Irene Fuertes<sup>1,\*</sup>, Carla Bastida<sup>2,\*</sup> , Carmen Lopez-Cabezas<sup>2</sup>, Leonardo Rodríguez-Carunchio<sup>3</sup>, Jaume Ordi<sup>3,4</sup>, Josep Mallolas<sup>5</sup>, Ross D Cranston<sup>5</sup> and Jose Luís Blanco<sup>5</sup>

## Abstract

Topical imiquimod is a potential treatment for intra-anal condyloma and squamous intraepithelial lesions caused by human papillomavirus (HPV). We aimed to assess the effectiveness and tolerability of imiquimod suppositories for the treatment of anal high-grade intraepithelial lesions (HSIL) and condylomas in HIV-infected patients. We conducted a retrospective analysis in a prospectively followed cohort. High-resolution anoscopy was used for diagnosis and assessment following treatment. Patients' tolerability was assessed with a self-administered survey. Ninety-five patients (94.7% men) were analyzed. All were on combination antiretroviral therapy. Median CD4 T-cell count was 690 cells/ $\mu$ L, 89% had undetectable plasma viral load. Response to imiquimod was seen in 46.3% (complete: 12.5%, partial: 33.8%) in the intent-to-treat analysis, and in 55.2% (complete: 14.9%, partial: 40.3%) in the on-treatment analysis. Higher response rates were observed for anal condyloma compared with HSIL. A significantly poorer response rate was observed in smokers and in individuals with lower nadir CD4 T-cell counts. Imiquimod tolerability was "good" in 57.1% ( $n = 36$ ), "acceptable" in 33.3% ( $n = 21$ ), and "poor" in 9.5% ( $n = 6$ ). Systemic side effects were reported in 20.7% ( $n = 13$ ). There was no association between treatment effect and tolerability. In conclusion, imiquimod stands as a well-tolerated option for the treatment of HPV-associated intra-anal pathology in HIV-infected individuals.

## Keywords

Anal dysplasia, effectiveness, HIV, human papillomavirus, imiquimod, tolerability

Date received: 26 February 2019; accepted: 25 June 2019

## Introduction

Human papillomavirus (HPV) is a common viral infection responsible for a variety of disease processes that range from benign lesions, such as condylomas to dysplasia and invasive cancer. In the last decades, HPV-associated anal squamous cell carcinoma (ASCC) incidence has been increasing, particularly in human immunodeficiency virus (HIV)-infected men who have sex with men (MSM).<sup>1,2</sup> A higher prevalence and persistence of HPV infection, and a more frequent progression from low- to high-grade anal squamous intraepithelial lesions (LSIL, HSIL), the precursor of ASCC, has been reported in these patients compared to

<sup>1</sup>Department of Dermatology, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Department of Pathology, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Spain

<sup>4</sup>Institut de Salut Global de Barcelona (ISGlobal), Barcelona, Spain

<sup>5</sup>Department of Infectious Diseases, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Spain

\*These authors contributed equally to this work.

## Corresponding author:

Carla Bastida, Department of Pharmacy, Hospital Clinic of Barcelona, University of Barcelona, Carrer Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. Email: cbastida@clinic.cat

HIV-uninfected individuals.<sup>3</sup> Other populations at increased risk of anal cancer include women with a history of HPV-associated genital cancer, solid organ transplant recipients, chronic steroid treatment users and individuals with anal condylomas.<sup>4-6</sup>

Given the potential drawbacks associated with surgical excision of these lesions such as pain, bleeding and anal stenosis,<sup>7</sup> alternative, more conservative therapeutic methods have been used.<sup>8-10</sup> Nevertheless, to date, no therapeutic strategy for anal HSIL has demonstrated long-term control of these lesions, with issues being moderate efficacy and high recurrence rates probably related to the multifocal nature of this pathology.

Imiquimod is a topical immune response modifier that works by stimulating Toll-like receptor 7 that results in activation of both innate and cell-mediated immune pathways, inducing antiviral, antitumor and immunoregulatory effects. It has been used off-label in the treatment of anogenital intraepithelial neoplasia caused by HPV.<sup>11-13</sup> As an alternative to anal self-application of imiquimod cream, its formulation as a suppository has been shown to be a possible therapeutic option in this setting.<sup>14</sup> Compared to ablative treatments for anal HSIL, this formulation has the advantage of self-application and the possibility to treat widespread multifocal disease. On the other hand, suppositories offer a more prolonged contact with the intra-anal lesions compared to the formulation in cream.

The efficacy of imiquimod to treat anal dysplasia has been investigated in previous clinical studies, mostly in HIV-infected individuals, with response rates ranging from 35 to 68%.<sup>12,13,15-19</sup> Their results should be cautiously interpreted since the majority of them have analyzed heterogeneous cohorts of patients.<sup>12,13,15-18,20,21</sup> Despite a large number of publications on imiquimod efficacy in the treatment of external genital and perianal warts,<sup>22-25</sup> safety and efficacy data for the treatment of intra-anal condylomas has rarely been evaluated.<sup>14,20,26</sup> Furthermore, data regarding the tolerability profile of topical imiquimod for treating anal HPV-associated pathology are also very limited. Reported adverse events (AEs) are mainly local pain, itching/burning sensation and bleeding, but systemic AEs such as fatigue or flu-like syndrome can also occur.<sup>27</sup> Poor tolerability with grade 3-4 AEs have been noted in up to 43% of the patients.<sup>12</sup>

In this study, we aimed to investigate the effectiveness and tolerability of imiquimod suppositories for the treatment of intra-anal HSIL/condylomas in an HIV-infected population.

## Material and methods

This study is a retrospective analysis of a prospectively followed cohort of patients treated with topical

imiquimod suppositories for the treatment of intra-anal HSIL/condyloma. The protocol (code HCB/2018/0601) was approved by the Hospital Clinic of Barcelona ethics committee and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and national and institutional standards. Before treatment, all patients provided written informed consent.

HIV-infected individuals enrolled in the screening program for anal cancer prevention at the Hospital Clinic of Barcelona (Spain) for whom imiquimod suppositories were prescribed for the treatment of intra-anal HSIL or condylomas from January 2011 to January 2018 were included in the analysis.

Electrocoagulation was the standard of care for treating intra-anal HSIL/condyloma at that time in our Unit. However, since suppositories potentially allow the treatment of the entire anal mucosa at the same time, intra-anal imiquimod was usually offered to patients with extensive lesions before starting ablative therapy. All patients included had  $\geq 2$  anal HSIL or  $\geq 2$  intra-anal condylomas. Single HSIL was defined as a continuous area with clinical signs suspicious for high grade by high-resolution anoscopy (HRA). All HSIL were confirmed by HRA-guided biopsy. Immunostaining with p16 and Ki67 was used for histologic grading. No circumferential intra-anal HSIL or perianal HSIL were included. HRA, including application of 3% acetic acid and Lugol's solution to the anal canal, was performed using a previously described technique.<sup>28</sup>

Demographics data, imiquimod indication, data on HIV disease (nadir CD4 T-cell count, CD4 T-cell count, HIV viral load, and antiretroviral treatment), and smoking habit were collected by the time of starting imiquimod therapy. HRA was used for the diagnosis of anal pathology related to HPV, and imiquimod treatment was scheduled for the treatment of both HSIL and condylomas in the anal canal. Suppositories containing 12.5 mg imiquimod were prepared as previously reported,<sup>14</sup> by adding the active ingredient to a lipophilic excipient, and were manufactured by the hospital Pharmacy Department. Patients were initially instructed to self-apply overnight suppositories three times a week for eight weeks and to wash anal and perianal area the following morning. They were warned about potential local AEs such as local irritation, pain, or itching as well as the possibility of systemic symptoms secondary to imiquimod treatment. In case of poor tolerance to suppositories, extending the dosing interval or treatment discontinuation was recommended.

Patients' tolerability of treatment was assessed with a self-administered survey at the end of treatment. Patients were asked to rate the treatment in terms of tolerability, including local (pain, itching, irritation,



bleeding, burning sensations) and general symptoms (flu-like symptoms) on a visual analogue scale ranging from 0 (no symptoms) to 10 (severe symptoms). They were also asked about the need for concomitant medication to mitigate side effects, as well as the need for reduction of the number of suppositories per week or treatment discontinuation. Tolerability was considered "poor" if patients assessed the severity of symptoms  $\geq 7$ , had to undergo a reduction in the number of suppositories per week, or required a treatment discontinuation. "Good" tolerability was defined when symptom severity was  $\leq 3$ , no need for concomitant medication to alleviate side effects and no need to neither decrease nor discontinue study treatment. In any other case, tolerability was defined as "acceptable."

Subsequent to imiquimod treatment, an HRA examination was performed within two to four months after finishing imiquimod therapy to assess its effect. When imiquimod was used for anal HSIL treatment: Complete response (CR) was defined as biopsy at the HSIL site that showed normal epithelium; Partial response (PR) was considered if: (i) low-grade SIL (LSIL) was confirmed on biopsy, (ii) there was an observed reduction of  $>50\%$  in the area with persistent signs of HSIL lesion, or (iii) a decrease in the number of biopsy-confirmed HSILs. In those cases where the persistence of HSIL was observed in the HRA without a clear reduction in its area were classified as No response (NoR). Finally, patients who received simultaneous therapies for their anal pathology together with imiquimod were considered as not evaluable (NE); those who did not attend the follow-up HRA were considered as lost to follow-up.

When imiquimod was used for condyloma treatment, assessment was based on clinical observation in a subsequent HRA so that: (i) CR was considered if no condylomas were observed; (ii) PR if there was a clear reduction in the number of condylomas; and (iii) NoR when there was no clinical improvement or an increase in wart number.

Patients with PR or failure underwent another cycle of imiquimod treatment or were switched to alternative therapies (mainly electrocautery or surgical intervention in the case of large condylomas). All HRAs were performed by a specialist in infectious diseases (JLB) or a dermatologist (IF).

### Statistical analysis

Results were analyzed using descriptive statistics. Imiquimod effectiveness was analyzed by the intention-to-treat (ITT) approach and on-treatment (OT) approach. The ITT analysis included all treated subjects except NE patients, so that patients lost to follow-up were considered non-responders. The OT

analysis excluded from the analysis both NE and lost to follow-up individuals. A logistical regression was conducted to identify factors associated with imiquimod efficacy. The association between tolerability and efficacy was assessed by a linear-by-linear association test on the cross tables. Significance was considered if  $p$  value  $<0.05$ . Statistical evaluations were carried out with SPSS program version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY).

### Results

In total, 95 patients who were treated with imiquimod suppositories for anal HSIL/condylomas were included in the study. All of them were HIV-infected individuals, 90 were men (94.7%), all of which were MSM, with a mean age of 39.8 years (standard deviation [SD] 10.1). Regarding smoking status, 52.6% and 6.3% were current or previous cigarettes smokers, respectively, and the remaining 41.1% had never smoked. All patients were taking combination antiretroviral therapy (cART) with undetectable viral load in 89.0%, a median CD4 T-cell count of 690 cells/ $\mu\text{L}$  (interquartile range [IQR] 488–934) and a median nadir CD4 T-cell count of 316 cells/ $\mu\text{L}$  (IQR: 188–458). Detailed patient characteristics at the time of study inclusion are provided in Table 1.

Sixty-seven patients (70.5%) were treated only with imiquimod and attended the follow-up visits, 15 (15.8%) received simultaneous therapies for their anal pathology together with imiquimod so they were considered as NE, and 13 (13.7%) did not attend the follow-up HRA and were considered as lost to follow-up. The median time between suppositories prescription and follow-up HRA was 5.0 months (IQR: 4.0–6.5).

**Table 1.** Baseline demographics.

	Value
Men, n (%)	94.7 (90)
Age (years), mean $\pm$ SD	39.8 $\pm$ 10.1
Smoking habit, n (%)	
Active	52.6 (50)
No	39 (41.1)
Previous	6 (6.3)
HIV infection, n (%)	95 (100)
CD4 cell count, median (IQR) (cells/ $\mu\text{L}$ )	690 (488–934)
Nadir CD4 cell count, median (IQR) (cells/ $\mu\text{L}$ )	316 (188–458)
Undetectable viral load, n (%)	81 (89)
cART, n (%)	95 (100)

cART: combination antiretroviral therapy; IQR: interquartile range; SD: standard deviation.

**Table 2.** Treatment response of the intention-to-treat analysis according to indication (n=80).

	HSIL (n=29)	Condyloma (n=51)
Complete response, n (%)	1 (3.4)	9 (17.6)
Partial response, n (%)	11 (37.9)	16 (31.4)
No response, n (%)	17 <sup>a</sup> (58.6)	26 <sup>b</sup> (51.0)

HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion.

<sup>a</sup>Three patients were lost to follow-up.<sup>b</sup>Ten patients were lost to follow-up.**Table 3.** Treatment response of the on-treatment analysis according to indication (n=67).

	HSIL (n=26)	Condyloma (n=41)
Complete response, n (%)	1 (3.8)	9 (22.0)
Partial response, n (%)	11 (42.3)	16 (39.0)
No response, n (%)	14 (53.8)	16 (39.0)

HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion.

By ITT analysis CR was observed in 10 patients (12.5%), PR in 27 (33.8%), and 43 (53.8%) were NoR. The OT analysis showed CR in 10 (14.9%) and PR in 27 (40.3%) of cases. NoR was observed in 30 (44.8%) cases. Further details on efficacy data stratified by treatment indication are described in Tables 2 and 3.

Tolerability of the treatment with imiquimod suppositories was evaluated in 63 patients (66.3%) who completed the questionnaire. Tolerability was considered good in 36 patients (57.1%), acceptable in 21 (33.3%), and poor in 6 (9.5%). Local adverse events in the form of pain, itching, irritation and burning sensation were reported by 25 patients (39.7%) from which 7 (11.1%) were considered severe and 18 (28.6%) moderate. Systemic side effects were less frequently observed: in a total of 13 patients (20.7%), being severe in 3 patients (4.8%). Due to treatment discomfort, 10 (15.9%) of the survey respondents used oral analgesia to mitigate symptoms and 9 (14.3%) had to extend the administration interval to improve tolerability. Six patients (9.5%) discontinued therapy with imiquimod suppositories.

In the logistical regression model for the ITT population, smokers had a significantly higher probability of imiquimod-treatment failure (OR 2.66; 95% CI: 1.02, 6.97;  $p=0.047$ ). The nadir CD4 T-cell count was also associated with treatment response (OR 1.003; 95% CI: 1.00, 1.01;  $p=0.022$ ). Age showed no association with response (OR: 1.04; 95% CI: 0.984, 1.09;  $p=0.178$ ). For the OT population, smoking habit showed an association with response in the univariate analysis (OR: 2.90; 95% CI: 1.03, 8.17;  $p=0.044$ ). In the multivariate

analysis, the nadir CD4 T-cell count was the only variable associated with treatment response (OR: 1.003; 95% CI: 1.00, 1.01;  $p=0.027$ ).

There was no association between effectiveness and tolerability to suppositories (ITT analysis:  $p=0.57$ ; OT analysis:  $p=0.34$ ). However, in the subgroup of patients treated with imiquimod for intra-anal condylomas, there was a tendency towards higher response rates in those patients with reported poorer tolerability (ITT analysis:  $p=0.157$ ; OT analysis:  $p=0.105$ ).

## Discussion

In this study, we evaluated the effectiveness and tolerability of imiquimod suppositories for the treatment of HPV-related anal pathology in a group of HIV-infected patients seen in the anal dysplasia clinic of a university tertiary hospital. To date, several studies have evaluated imiquimod efficacy in this setting. Some of them have only focused on the management of anal dysplasia.<sup>12,13,15-19</sup> However, in most studies, patients with condylomas and low- and high-grade dysplasia at both intra-anal and perianal sites have been analyzed together, making it hard to draw firm conclusions on efficacy.<sup>12,13,15-18,20,21</sup>

Previously reported response rates to imiquimod for the treatment of any degree of anal dysplasia (AIN-1-3) vary within a wide range from 35 to 68%.<sup>12,13,16-18</sup> In contrast, the current study shows a relatively lower CR rate (approximately 4%) which is likely related to the strict inclusion criteria limited to HSIL. Considering that high rates of spontaneous resolution have been described for anal LSIL,<sup>29,30</sup> there may have been an overestimation of imiquimod efficacy in previous studies. Furthermore, the fact that our study includes only patients with  $\geq 2$  intra-anal lesions may also have led to lower CR rates. Nevertheless, our overall efficacy (including complete and partial response) remains in the range reported in literature. Finally, some authors have shown a dose-dependent effect of imiquimod in the treatment of anal dysplasia, with higher percentage of CR or PR with 15 mg imiquimod anal tampons compared to a dose of 6.25 mg.<sup>17</sup> Despite the main concern of a high dose was tolerability, they observed a good or acceptable tolerance in most patients.

There is limited evidence of the effectiveness of imiquimod for intra-anal condyloma. However, excellent response rates (75-100%) have been reported for this indication.<sup>14,20,21,31</sup> It is important to highlight that these studies describe imiquimod efficacy as an adjuvant treatment after condyloma ablation.<sup>5,14,20</sup> In our study, we use imiquimod as a monotherapy and although we find a substantially higher response rate among patients treated for intra-anal condylomas (up

to 49% for the ITT analysis; 61% for the OT analysis) compared to those treated for intra-anal HSIL, response rates also do not reach the previously reported rates.

In the group of patients treated for condylomas, we found a trend towards a higher response in patients who reported poorer tolerability. Imiquimod's mode of action is based on activation of immune cells leading to an increase of cytokines and immune cells. Thus, those patients with a higher local inflammatory response and less degree of dysplasia may have a higher drug effect but also a poorer tolerability to the treatment.

Our data also showed a strong association between smoking habit and lack of response to imiquimod suppositories. Tobacco has been previously associated with a higher prevalence of anal HPV infection and progression to HPV-related cancer in large population-based studies.<sup>32,33</sup> However, to our knowledge, this is the first time a link between imiquimod efficacy and smoking habit is reported.

Nevertheless, in our series, individuals with lower nadir CD4 T-cell count presented a significantly poorer response to imiquimod. This association may be explained by imiquimod's mode of action and its requirement for a robust antiviral immune response by local mononuclear cells. A low nadir CD4 T-cell count has previously been associated with prevalence of AIN.<sup>34-36</sup> Furthermore, Richel et al.<sup>12</sup> found an association between high CD4 cell count and response of anal dysplasia to different treatments including imiquimod whereas others studies have failed to find an association between either CD4 T-cell count<sup>16,17</sup> or nadir CD4 T-cell count<sup>18</sup> and response to imiquimod.

Several studies have reported tolerability data on imiquimod for the treatment anal HSIL and condyloma.<sup>12-15,17,18,21,31</sup> As most of these previous studies have been conducted in heterogeneous cohorts that include patients with both HSIL and condyloma and both intra-anal and peri-anal lesions, these results are difficult to interpret. However, it seems that imiquimod is better tolerated in the anal mucosa than in the perianal area<sup>12,15</sup> and higher doses do not appear to be a limiting factor.<sup>17</sup> Interestingly, results differ with respect to the topical dosage form of imiquimod: (i) in cream with an applicator or (ii) formulated in suppositories/anal tampons.

When patients self-applied imiquimod suppositories or anal tampons at a dose of 6.25 to 15 mg, only minor local side effects such as burning sensation, itching, and erythema were noted.<sup>14,17,20</sup> Although influenza-like symptoms were not observed, local side effects caused treatment interruption in 1 out of 10 patients and reduction of administration frequency in another patient.<sup>14</sup> Other authors who used the combination of

suppositories (for the intra-anal pathology) and imiquimod cream (for the perianal lesions) reported a higher incidence of local and systemic AEs in 32% and 18% of the patients, respectively.<sup>15</sup> Finally, studies that used imiquimod cream reported a non-negligible percentage of treatment-related side effects. For instance, Richel et al.<sup>12</sup> noted up to a 43% grade 3-4 AEs, with an incidence of systemic AEs of 13%. In addition, Van der Snoek et al.<sup>13</sup> reported pain during defecation in 95.5% of the participants and burning sensation in 56.8%. Mood swings and fatigue were seen in around 10% of the patients.

Although a direct comparison between the two formulations has not yet been performed, our results support the good tolerability of 12.5 mg imiquimod suppositories, with an overall good/acceptable tolerability rate of 89.0%. Potentially, the formulation of the imiquimod cream with a lipophilic excipient could help lessen local side effects, limiting severe AEs to a minority of patients. Nevertheless, even though most patients can manage treatment-related symptoms, up to 14% needed to extend the dosing interval or discontinue treatment.

The main limitations of the study are its retrospective nature and the potential for spontaneous regression for both intra-anal HSIL and condylomas as well as the subjectivity inherent in the clinical assessment, in the absence of a validated tool, of treatment effect. Secondly, imiquimod was not systematically prescribed to all patients and thus there is the possibility of a selection bias. In addition, given the lack of a validated tolerability questionnaire, one was developed with team consensus. Finally, response bias related to the use of an anonymous questionnaire for tolerability assessment may also be taken into account. On the other hand, different to literature reports, the key strength of this study is the homogeneous cohort of patients included in the study (HIV-infected patients with  $\geq 2$  intra-anal HSIL/condyloma lesions) and the clinicians' experience in performing HRA.

## Conclusions

Our study shows the potential role that imiquimod may have in the treatment of extensive high grade anal dysplasia lesions and intra-anal condyloma in HIV-infected individuals. In line with previous findings, we observed a higher imiquimod efficacy for the treatment of anal condylomas compared to anal HSIL, though the response rates do not reach those reported for external lesions. We also found a significant association between smoking habit and lower nadir CD4 T-cell count with poor response to imiquimod suppositories that may require further research. Moreover, the

treatment showed an acceptable tolerability with minor local side effects and limited systemic side effects.

Therefore, according to the observed response rates and tolerability, and given its potential advantages over other available therapies, imiquimod suppositories may be an interesting patient-applied treatment option for intra-anal pathology secondary to HPV infection, which can be followed if necessary, by an ablative treatment.

#### Authors' contribution

The authors contributed to aspects of the study design (IF, CB, JLB, CLC), data acquisition (IF, CB, LRC, JO, JLB), analysis (CB, IF) and interpretation (CB, IF, RDC, JM, CLC, JLB), and all authors were involved in drafting and editing the manuscript prior to giving final approval.

#### Acknowledgements

The authors would like to thank Laura Aranda and Núria Fernández for the manufacture of imiquimod suppositories for all patients treated in the hospital.


#### Declaration of conflicting interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

#### Funding

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This research was funded in part by the Instituto de Salud Carlos III (ICSIII)-Fondo de Investigación Sanitaria, and ERDF "One Way to Europe" (PI15/00546).

#### ORCID iD

Carla Bastida  <https://orcid.org/0000-0003-0845-8107>

#### References

- Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 1987; 317: 973-977.
- Crum-Cianflone NF, Hullsiek KH, Marconi VC, et al. Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence. *AIDS* 2010; 24: 535-543.
- Weis SE, Vecino I, Pogoda JM, et al. 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: 1236-1243.
- Gassenmaier A, Fuchs P, Schell H, et al. Papillomavirus DNA in warts of immunosuppressed renal allograft recipients. *Arch Dermatol Res* 1986; 278: 219-223.
- Silvera RJ, Smith CK, Swedish KA, et al. Anal condylo-ma treatment and recurrence in HIV-negative men who have sex with men. *Dis Colon Rectum* 2014; 57: 752-761.
- Moscicki A-B, Darragh TM, Berry-Lawhorn JM, et al. Screening for anal cancer in women. *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19: S26-41.
- Brown SR, Skinner P, Tidy J, et al. Outcome after surgical resection for high-grade anal intraepithelial neoplasia (Bowen's disease). *Br J Surg* 1999; 86: 1063-1066.
- Cranston RD, Baker JR, Liu Y, et al. 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: 420-426.
- Megill C and Wilkin T. Topical therapies for the treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions. *Semin Colon Rectal Surg* 2017; 28: 86-90.
- Richel O, Wieland U, de Vries HJC, et al. Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1301-1307.
- Grimm C, Polterauer S, Natter C, et al. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 152-159.
- Richel O, de Vries HJC, van Noesel CJM, et al. 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: 346-353.
- van der Snoek EM, den Hollander JC and van der Ende ME. Imiquimod 5% cream for five consecutive days a week in an HIV-infected observational cohort up to 32 weeks in the treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions: Table 1. *Sex Transm Infect* 2015; 91: 245-247.
- Kaspari M, Gutzmer R, Kaspari T, et al. Application of imiquimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condylo-ma. *Br J Dermatol* 2002; 147: 757-759.
- Wieland U, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, et al. Imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1438-1444.
- Fox PA, Nathan M, Francis N, et al. 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: 2331-2335.
- Salas-Márquez C, Repiso-Jiménez JB, Padilla-España L, et al. Imiquimod anal tampons treatment of anal intraepithelial neoplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018; 32: e334-e336.
- Willems N, Libois A, Nkuize M, et al. Treatment of anal dysplasia in HIV-positive men who have sex with men in a large AIDS reference centre. *Acta Clin Belg* 2017; 72: 29-35.
- Cranston RD, Baker JR, Siegel A, et al. 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.

20. Kreuter A, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, et al. 5% imiquimod suppositories decrease the DNA load of intra-anal HPV types 6 and 11 in HIV-infected men after surgical ablation of condylomata acuminata. *Arch Dermatol* 2006; 142: 243–244.
21. Santorelli C, Leo CA, Baldelli F, et al. Response to imiquimod 5% cream as treatment for condyloma and anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative patients. *Sex Transm Infect* 2017; 93: 229.
22. Sanclemente G, Herrera S, Tyring SK, et al. Human papillomavirus (HPV) viral load and HPV type in the clinical outcome of HIV-positive patients treated with imiquimod for anogenital warts and anal intraepithelial neoplasia. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007; 21: 1054–1060.
23. Sauder DN, Skinner RB, Fox TL, et al. Topical imiquimod 5% cream as an effective treatment for external genital and perianal warts in different patient populations. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 124–128.
24. Saiag P, Bauhofer A, Bouscarat F, et al. Imiquimod 5% cream for external genital or perianal warts in human immunodeficiency virus-positive patients treated with highly active antiretroviral therapy: an open-label, non-comparative study. *Br J Dermatol* 2009; 161: 904–909.
25. Perry CM and Lamb HM. Topical imiquimod: a review of its use in genital warts. *Drugs* 1999; 58: 375–390.
26. Tawada C, Oshitani Y, Kimura M, et al. Successful treatment of anal and perianal condyloma acuminata with imiquimod. *Acta Derm Venereol* 2014; 94: 118–119.
27. Serra-Guilien C, Nagore E, Hueso L, et al. A randomized comparative study of tolerance and satisfaction in the treatment of actinic keratosis of the face and scalp between 5% imiquimod cream and photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate. *Br J Dermatol* 2011; 164: 429–433.
28. Jay N, Berry JM, Hogeboom CJ, et al. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 919–928.
29. Tong WWY, Shepherd K, Garland S, et al. Human papillomavirus 16-specific T-cell responses and spontaneous regression of anal high-grade squamous intraepithelial lesions. *J Infect Dis* 2015; 211: 405–415.
30. Macaya A, Muñoz-Santos C, Balaguer A, et al. Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD009244.
31. Kumar B and Narang T. Local and systemic adverse effects to topical imiquimod due to systemic immune stimulation. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 432.
32. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J Cancer* 2006; 118: 1481–1495.
33. Wieland U, Hellmich M, Wetendorf J, et al. Smoking and anal high-risk human papillomavirus DNA loads in HIV-positive men who have sex with men. *Int J Med Microbiol* 2015; 305: 689–696.
34. Conley L, Bush T, Darragh TM, et al. Factors associated with prevalent abnormal anal cytology in a large cohort of HIV-infected adults in the United States. *J Infect Dis* 2010; 202: 1567–1576.
35. de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, et al. HAART and progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men and are infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1174–1181.
36. Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med* 2003; 138: 453–459.

## DISCUSIÓN

Todos los estudios incluidos en esta tesis tienen como punto de unión el objetivo de optimizar el manejo de las ITS-AR y sus secuelas en HSH con infección por VIH. Las conclusiones extraídas de los mismos son en su mayoría de carácter práctico.

### PROCTITIS AGUDAS. LINFOGRANULOMA VENÉREO

La incidencia de ITS, se mantiene elevada en el colectivo HSH de nuestro entorno pese a las campañas preventivas,<sup>70,235,236</sup> (trabajos 1 y 2). Además, las tasas de coinfección por VIH en los pacientes de ambos estudios (88% y 96%) son superiores a las observadas en estudios y registros previos de nuestro entorno,<sup>56,89,93,237-239</sup> lo cual podría explicarse por la estrecha relación entre las consultas de ITS y el Hospital de Día del Servicio de Enfermedades Infecciosas donde se controlan los pacientes con infección por VIH de nuestro centro.

Cabe destacar el elevado porcentaje de pacientes con ITS originarios de otros países (49,47% en el estudio 1), muy superior al número de personas extranjeras registrado en el padrón municipal de nuestro distrito  $\approx 18\%$ <sup>240</sup> y también claramente superior a las cifras de pacientes extranjeros infectados por NG, TP, CT y CT-LGV (que varían en un rango del 26% al 33%) según el registro Sistema Integrado de Vigilancia Epidemiológica del SIDA/VIH/ITS de Cataluña<sup>241</sup> correspondiente al momento de la recogida de los datos. Así mismo, destaca la desproporción de casos diagnosticados entre el 1º y el 2º semestre de cada año siendo considerablemente más elevada tras el verano. En este sentido consideramos que la variabilidad estacional en los diagnósticos podría estar relacionada con el aumento de actividades lúdicas y festivas organizadas específicamente para el colectivo de HSH en verano en Barcelona y otras ciudades europeas. Es además llamativa la cifra de pacientes (72,22%) que afirmaron haber tenido relaciones sexuales bajo el efecto de drogas en el último año siendo el alcohol, la cocaína y las drogas de diseño las principales drogas consumidas, dato que también se refleja en otros estudios<sup>33,242,243</sup> Las tasas de consumo de droga en contexto de relaciones sexuales es claramente superior a la reflejada en el

informe de la encuesta EMIS realizada en HSH de toda Europa que documenta cifras de consumo entre 13 y 40%<sup>11</sup> (en España corresponde a un 14,1%)<sup>244</sup> pero se acerca a las documentadas en otras series sobre individuos con mayor riesgo de ITS como son los usuarios de PrEP.<sup>245,246</sup> También es llamativo que más del 55% de los pacientes refirieron haber tenido relaciones con más de 10 parejas y al menos el 47% haber sido diagnosticado de una ITS distinta al VIH en los últimos 12 meses. Esta cifra es también muy superior al 15,2% de HSH con antecedente de una ITS en el último año reflejada en los datos españoles del informe de la encuesta EMIS.<sup>244</sup>

La elevada tasa entre nuestros pacientes de coinfección anorectal (20%), así como el antecedente de ITS previas (mayoritariamente sífilis y NG), ya observada también en estudios recientes,<sup>61</sup> podría explicarse por las conductas sexuales de riesgo reflejadas en las encuestas.

El microorganismo más frecuentemente diagnosticado fue la CT-LGV (estudio 1) seguida de NG. No disponemos de datos previos sobre la distribución de los agentes causales de ITS-AR en nuestro entorno. Un estudio realizado en Australia entre 2003 y 2011 mostró un porcentaje de proctitis causadas por CT-LGV claramente inferior al nuestro (<10%).<sup>62</sup> Sin embargo, el importante porcentaje de proctitis secundarias a CT-LGV observadas en nuestro estudio sí encaja con el incremento de infecciones por CT-LGV ya descrito entre HSH en Barcelona en los años en los que se realizó el estudio.<sup>236,247</sup> También en concordancia con la literatura revisada, los pacientes de nuestra serie con diagnóstico de infección por CT-LGV fueron aquellos con mayor tiempo de evolución clínica previa.<sup>66,69,108</sup>

Las guías europeas actuales (en este momento bajo revisión) recomiendan realizar un tratamiento específico siempre que sea posible en los casos de proctitis.<sup>70</sup> El tratamiento empírico según estas guías pretende cubrir los principales gérmenes causales de proctitis infecciosa pero resulta relativamente complejo y agresivo para los pacientes por lo que es difícil de cumplir en la práctica real. De aquí el interés de disponer de variables clínicas que puedan ayudar a guiar el tratamiento empírico especialmente en los pacientes más sintomáticos. Los resultados más interesantes del trabajo 1 son los que relacionan la

presentación clínica con la etiología de las ITS-AR. De forma llamativa, todos los pacientes que consultaron por clínica de proctitis acompañada de úlcera anal/perianal fueron diagnosticados de infección por CT-LGV mientras que todos los pacientes que consultaron por una úlcera perianal sin proctitis asociada se diagnosticaron de sífilis. No hemos encontrado en la literatura otros trabajos que hayan estudiado la relación entre la clínica y la etiología en las ITS-AR y evidentemente nuestros resultados requieren de ulteriores estudios para ampliar su consistencia.

Para el tratamiento de la proctitis sintomática más frecuente en nuestro entorno, la causada por CT-LGV, se emplea como tratamiento de elección la doxiciclina oral, aunque se ha utilizado también azitromicina oral con buenos resultados.<sup>123,136</sup> No existen trabajos que comparen la eficacia y seguridad de ambos tratamientos para esta proctitis. Por ello se realizó un estudio prospectivo (trabajo 2) en el que se compararon dos estrategias de tratamiento: de azitromicina 1g vía oral, semanal, durante 3 semanas consecutivas y la estándar de doxiciclina 100 mg vía oral, cada 12 horas, durante 21 días. En los tres análisis de eficacia realizados de acuerdo con las diferentes definiciones de curación, observamos una eficacia y seguridad similar entre ambas pautas.

El 100% de la eficacia [definida según curación microbiológica (CM)] en el grupo de doxiciclina en nuestra serie es consistente con lo previamente descrito por Leeyaphan *et al.* en una revisión sistemática y meta-análisis,<sup>103</sup> en la cual la eficacia para esta pauta fue del 98,5% (IC del 95%: 96,3%-100%). Más recientemente, en otro estudio retrospectivo realizado en Melbourne en pacientes con infección por CT-LGV rectal tratados con diferentes estrategias,<sup>248</sup> observaron igualmente CM en el 100% (9/9) individuos tratados con una pauta estándar de doxiciclina.<sup>90,118,132,239</sup>

No disponemos de datos previos para comparar el 97% de la eficacia definida como CM (98% en el análisis por curación clínica) observado en el grupo de azitromicina, ya que hasta la fecha, los únicos datos sobre la eficacia para cualquier pauta de azitromicina en el manejo de proctitis sintomática por CT-LGV provienen de casos<sup>121,248</sup> o series muy pequeñas.<sup>123,136</sup>



En nuestra cohorte, tres individuos fueron tratados con éxito (2MC, 1CC) con una dosis única de 1g de azitromicina. La PCR para CT-LGV permaneció positiva en el 48% (11/23) de los individuos del grupo azitromicina tras la primera dosis. En nuestra opinión, estos resultados no apoyan el uso de una dosis única de azitromicina como tratamiento de la proctitis sintomática del LGV y su uso en la infección por CT- LGV rectal asintomática requeriría un estudio a gran escala para apoyar esta posología. Sin embargo, alargar la pauta de azitromicina puede aumentar aún más su, ya de por sí larga, vida media (68 h) en los tejidos<sup>127,249,250</sup> e incluso su eficacia terapéutica.<sup>251</sup>

Finalmente un dato más que apoya la similitud entre ambas estrategias de tratamiento es que los pacientes de los dos grupos presentaron un tiempo muy parecido de resolución de la sintomatología, 8 días vs 9 días ( $p= 0,3697$ ) en el grupo de doxiciclina y azitromicina respectivamente.

#### **VPH Y CÁNCER DE CANAL ANAL EN HSH CON INFECCIÓN VIH**

A parte de las proctitis bacterianas, los pacientes HSH infectados por el VIH también tienen una alta prevalencia de infección por el VPH<sup>252</sup> y la infección crónica por VPH-AR se asocia a displasia y cáncer en la mucosa anal.<sup>148</sup> En concreto, el cáncer de mucosa anal presenta una incidencia en los HSH con infección por VIH que multiplica por 52 la de la población general.<sup>253</sup> Las HSIL anales son lesiones precursoras de este tipo de neoplasia aunque no todas ellas progresarán a CECA. A día de hoy desconocemos en profundidad la historia natural del cáncer de ano y no disponemos de unas guías internacionales consensuadas sobre el manejo de las lesiones precursoras del mismo. Distintos estudios han observado que las HSIL anales de los HSH con infección por VIH,<sup>184</sup> especialmente si presentan infección crónica por VPH 16<sup>254</sup>, tienen más riesgo de progresión a cáncer y la evidencia actual apunta a que su tratamiento disminuye esta posibilidad.<sup>185,186</sup>

Dada la morbilidad asociada a la exéresis quirúrgica de las lesiones precursoras de cáncer en canal anal<sup>198</sup> se prioriza el uso de tratamientos mínimamente invasivos que presentan un mejor perfil de seguridad pero disponen en general de escasa evidencia.<sup>205,206,255</sup>

Por ello, se realizaron dos estudios sobre la eficacia y la tolerabilidad (trabajos 3 y 4) que aportan datos sobre dos terapias distintas, un tratamiento ablativo y un inmunomodulador tópico, para el manejo de las HSIL anales en pacientes con riesgo elevado para cáncer de canal anal.

Se analizó la eficacia de la EC para el tratamiento de las HSIL anales en un grupo de HSH infectados por VIH (estudio 3). La tasa de respuesta a los 18 meses en nuestra serie fue del 70% por lesión con una tasa de RL del 3%. El número de sesiones de EC requeridas y los antecedentes de patología anal previa por VPH se asociaron a una menor tasa de respuesta a este tratamiento. No se observó ningún EA grave secundario a este tratamiento.

Los resultados en cuanto a eficacia son consistentes con los observados en estudios previos que valoran tratamientos ablativos para HSIL anales en pacientes de alto riesgo<sup>185,201,205,211,256</sup> y que refieren tasas de respuesta con un amplio rango entre 21% y el 73%.<sup>186,201,205,206,211</sup> Sin embargo nuestra tasa de RL (3%) es llamativamente baja comparado con las aportadas por estudios previos.<sup>201,206</sup> Cabe destacar que los criterios que definen las recidivas locales, aunque bien definidos en cada caso, no son los mismos para todos los estudios y en general son menos estrictos que en el trabajo que presentamos (algunos autores han unificado la RL y las LM mientras que otros han registrado la persistencia de lesión junto con la RL), lo que dificulta la comparación de este dato en concreto.

Observamos una respuesta significativamente peor a los 18 meses en las HSIL anales que requirieron más de 1 sesión de EC. La asociación de la necesidad de múltiples sesiones con la mala respuesta al tratamiento ha sido observada en estudios previos<sup>205</sup> lo que parece indicar que la continuación del tratamiento con EC puede no ser una estrategia eficaz para las HSIL anales. Otras estrategias como podría ser un aumento en la frecuencia de las

sesiones de EC o un cambio de opción terapéutica podrían también ser valoradas como alternativas en estos casos.

También observamos que los pacientes con antecedentes de patología relacionada con el VPH anal mostraron una mejor respuesta al tratamiento con EC. Esta asociación no ha sido descrita anteriormente. Podemos presumir que se trata de pacientes con una respuesta inmunológica más intensa a las infecciones por ciertos tipos de VPH que les permitiría controlar mejor la patología anogenital asociada a este virus.

Además, en el análisis inicial encontramos que las HSIL de pacientes con múltiples lesiones presentaban una menor probabilidad de responder al tratamiento con EC, lo cual es consistente con los hallazgos de estudios previos sobre terapias ablativas.<sup>186,202,211,212</sup> Sin embargo esta asociación se volvió insignificante en el análisis ajustado.

Nuestros datos no muestran diferencias significativas en cuanto a la posibilidad de RL o aparición de LM en relación con las características sociodemográficas, el tabaquismo, la patología anal previa por VPH, el resultado de la citología anal previa, el tipo de TARV de gran eficacia u otros datos relacionados con la infección por VIH.

Por último, los diagnósticos de HSIL metacrónicas tendieron a ser más elevados en lesiones de pacientes fumadores. El tabaquismo se ha relacionado sistemáticamente con la prevalencia de la infección por el VPH y la progresión tanto a cáncer anal como a otros cánceres secundarios a este virus en diversos estudios poblacionales.<sup>5,150,257,258</sup> Se ha analizado el impacto del tabaco sobre el tratamiento de las HSIL anales y de hecho, el estudio 4 observa una disminución de la respuesta de estas lesiones al imiquimod en los pacientes fumadores.<sup>205,259</sup> Sin embargo, no se ha descrito una asociación del tabaco con la respuesta al tratamiento con EC de las HSIL anales.<sup>205</sup>

La evidencia científica disponible justifica el uso de métodos ablativos<sup>206,211</sup> como la EC para el manejo de las lesiones precursoras de CECA. Sin embargo, este tipo de tratamientos presentan inconvenientes como la eficacia limitada, las altas tasas de recurrencia y de aparición de lesiones metacrónicas. Por otro lado, los tratamientos

tópicos aplicados por el paciente tienen como principal ventaja la posibilidad de realizar un tratamiento circunferencial de toda la mucosa anal, que es una estrategia interesante para el manejo de una patología multifocal como lo es la displasia anal por VPH. También evaluamos la efectividad y tolerabilidad de los supositorios de imiquimod para el tratamiento de la patología anal relacionada con el VPH en un grupo de pacientes infectados por el VIH (estudio 4). Otros trabajos han evaluado previamente la eficacia del imiquimod en este contexto. Algunos de ellos se han centrado únicamente en el tratamiento de la displasia anal.<sup>178,206,219,224,225,260,261</sup> Sin embargo, en la mayoría de los trabajos, los pacientes con condilomas y con displasia de bajo y alto grado, tanto intraanal como perianal, han sido analizados conjuntamente, lo que dificulta extraer conclusiones sobre la eficacia del fármaco en estas patologías.<sup>178,206,219,224,225,231,261,262</sup>

Las tasas de respuesta de imiquimod para displasia anal descritas anteriormente varían dentro de un amplio rango entre el 35% y 68%.<sup>178,206,219,224,225</sup> Nuestros datos muestran una tasa de RC (3,4% según el análisis ITT) relativamente más baja en comparación con estudios previos lo que puede venir determinado por los criterios de inclusión de nuestro estudio que se limita a valorar la respuesta de lesiones de alto grado. Teniendo en cuenta la elevadas tasas de resolución espontánea observadas en las LSIL anales,<sup>189,194</sup> consideramos que podría haber existido una sobreestimación de la eficacia del imiquimod en estudios anteriores que han incluido lesiones de bajo grado en su valoración. Por otro lado, el hecho de que nuestro estudio incluya sólo pacientes con lesiones extensas también puede haberse reflejado en la disminución de la tasa de RC al tratamiento. En cualquier caso, nuestros resultados globales de eficacia (41,3% según el análisis por intención de tratar) se incluyen en el rango de respuestas descrito en la literatura.

Disponemos de datos limitados sobre la efectividad del imiquimod en el tratamiento de condilomas intraanales. Se han descrito excelentes tasas de respuesta (75-100%) en esta indicación.<sup>208,231,262,263</sup> Es importante destacar que estos estudios valoran la eficacia de imiquimod no como tratamiento único, sino como adyuvante tras un

tratamiento ablativo de los condilomas.<sup>208,231,264</sup> En nuestro estudio, el imiquimod se utilizó en monoterapia. De hecho, aunque nuestra tasa de respuesta para los condilomas fue sustancialmente más alta (hasta 49%) a la de las HSIL anales, las cifras no alcanzan las observadas en los estudios anteriormente citados en los que el imiquimod se utiliza combinado con otras terapias ablativas.

Nuestros datos también mostraron una asociación entre el hábito de fumar y la falta de respuesta a los supositorios de imiquimod. El tabaco se ha asociado previamente con una mayor prevalencia de la infección anal por VPH, así como a la progresión a cáncer relacionado con la infección por VPH en estudios poblacionales.<sup>150,257</sup> En este sentido, un estudio reciente sobre imiquimod para el tratamiento de la displasia intraepitelial vulvar observa igualmente una reducción significativa de la tasa de respuesta al tratamiento en las pacientes fumadoras.<sup>265</sup>

En nuestra serie, los individuos con menor recuento nadir de linfocitos T CD4 presentaron una respuesta significativamente peor al imiquimod. Se ha descrito una relación entre un recuento nadir bajo de linfocitos TCD4 y la prevalencia de displasia anal.<sup>140,146,266</sup> Además, Richel *et al.* encontraron una asociación entre el alto recuento de CD4 y la mejor respuesta de la displasia anal a distintos tratamientos, incluido el imiquimod.<sup>206</sup> Sin embargo, la relación entre el recuento de linfocitos T CD4<sup>178,224</sup> o el recuento nadir de linfocitos T CD4<sup>225</sup> y la respuesta a imiquimod no ha sido confirmada en otros estudios. El modo de acción del imiquimod podría explicar la asociación que observamos en nuestra serie ya que este fármaco requiere de una respuesta inmunitaria antiviral potente por parte de los linfocitos locales.

La tolerabilidad al imiquimod en el tratamiento de HSIL anal y los condilomas ha sido previamente estudiada.<sup>206,208,219,224,225,260-263</sup> La mayoría de estos estudios se han llevado a cabo en cohortes heterogéneas que incluyen pacientes con HSIL y condilomas así como lesiones intraanales y perianales lo que nuevamente hace estos resultados difíciles de interpretar. En conjunto, los datos aportados sugieren que el imiquimod se tolera

mejor en la mucosa anal que en el área perianal<sup>206,261</sup> y que aumentar la dosis del mismo no parece limitante en cuanto a tolerabilidad.<sup>224</sup>

Nuestros resultados, con una tasa global de tolerabilidad buena/aceptable del 89,0%, apoyan la buena tolerabilidad de los supositorios con 12,5mg de imiquimod para el tratamiento de lesiones intraanales.

---

## Aplicabilidad

La situación actual, incluyendo la tormenta de factores que favorecen los comportamientos sexuales de riesgo en HSH (Chemsex, apps, PrEP) y la elevada incidencia de ITS en este grupo poblacional encuentra algunas respuestas entre las conclusiones extraídas en el trabajo 1. Los datos sobre la epidemiología de las ITS-AR en nuestro medio así como el interés de la presentación clínica para el tratamiento empírico de las mismas son aplicables en la práctica clínica en el manejo de estas infecciones caracterizadas por un diagnóstico a menudo retrasado y un tratamiento empírico complejo.

El trabajo 2 supone un paso importante en la valoración de la azitromicina como tratamiento alternativo para la proctitis por CT-LGV, con un mejor perfil de adherencia y menores contraindicaciones que la pauta estándar de tratamiento. Estos resultados tienen una aplicabilidad directa en el tratamiento de estos pacientes. Así mismo, los datos obtenidos en este estudio suman evidencia para la revisión de las recomendaciones terapéuticas en cuanto al manejo de la infección por CT-LGV.

En cuanto a los trabajos 3 y 4, la desproporcionada incidencia del CECA en el subgrupo de población de HSH con infección VIH, unida a una falta de previsión sobre medidas de prevención primaria de la infección por VPH en varones en nuestro medio hace necesario incrementar la evidencia sobre el manejo de las HSIL anales. Ambos trabajos aportan datos sobre la eficacia y seguridad de dos tratamientos para las lesiones precursoras de cáncer anal en pacientes de alto riesgo para esta neoplasia. Esta información tiene una aplicabilidad directa en las decisiones terapéuticas que se toman en los programas de cribado de cáncer anal así como en la creación de posibles guías de manejo específicas para estos pacientes.

---

#### Proyectos Futuro:

.- La Junta Rectora de la fundación SEIMC GESIDA con fecha 25, abril 2019 ha aprobado la financiación de un ensayo aleatorizado, multicéntrico, liderado por el Dr. José Luis Blanco, director de esta tesis, titulado: “Azithromyzzin vs Doxycycline for the lymphogranuloma venereum (LGV)”.

.- El Instituto de Salud Carlos III, en la convocatoria de 2020 de la Acción Estratégica en Salud, ha concedido al Programa de Cribado de Cáncer Anal del Hospital Clínic de Barcelona una subvención para el proyecto:

“Estudio aleatorizado, controlado, abierto, de la terapia de mantenimiento con imiquimod después del tratamiento de lesiones intraepiteliales escamosas intra-anales de alto grado en pacientes con infección por VIH”. EXP: PI20/00932.

IP del proyecto: Irene Fuertes. Co-investigador: Dr. José Luis Blanco.

.- En el programa de cribado de cáncer de canal anal del HCB (sin financiación externa) se está evaluando de forma prospectiva la eficacia y tolerancia del tratamiento con láser CO2 para las lesiones de HSIL anal en pacientes HSH con infección VIH.



## CONCLUSIONES:

- 1.- Las ITS-AR afectan en nuestro entorno de forma muy predominante a HSH, la mayoría de ellos coinfectados por el VIH con un buen control virológico y con múltiples conductas sexuales de riesgo.
- 2.- El retraso diagnóstico es frecuente en las ITS-AR.
- 3.- La infección por CT-LGV es la principal causante de ITS-AR en nuestro medio.
- 4.-La pauta prolongada de azitromicina 1 g vía oral, una vez a la semana durante 3 semanas consecutivas, es un tratamiento efectivo y seguro para la proctitis por CT-LGV.
- 5.- El tratamiento mediante electrocoagulación para las HSIL anales tiene una eficacia aceptable y un buen perfil de seguridad.
- 6.- La persistencia de la HSIL anal después de una sesión de electrocoagulación es un marcador de una respuesta más pobre a la terapia.
- 7.- Tener antecedentes de patología anal relacionada con el VPH es un marcador de mejor respuesta al tratamiento de las HSIL anales con electrocoagulación
- 8.- El imiquimod en supositorios es una opción con una eficacia aceptable y bien tolerado para el tratamiento de lesiones intraanales extensas secundarias a la infección por VPH
- 9.- La eficacia de imiquimod en el tratamiento de los condilomas anales es superior a la del tratamiento de las HSIL anales
- 10.- El hábito de fumar y un menor recuento nadir de linfocitos T CD4 en individuos con infección por VIH se asocian a una peor respuesta a los supositorios de imiquimod en el tratamiento de lesiones intraanales por VPH.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hawkes S. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender populations. Meeting report. Report of a technical consultation. 15–17 September 2008 Geneva, Switzerland. ISBN 978 92.
2. Vittinghoff E, Douglas J, Judson F, McKirnan D, MacQueen K, Buchbinder SP. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *Am J Epidemiol* [Internet] 1999 [cited 2018 Jun 13];150(3):306–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10430236>
3. Boily M-C, Baggaley RF, Wang L, et al. Heterosexual risk of HIV-1 infection per sexual act: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Lancet Infect Dis* [Internet] 2009 [cited 2018 Jun 13];9(2):118–29. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309909700210>
4. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human Papillomaviruses; Epithelial Tropisms, and the Development of Neoplasia. *Viruses* [Internet] 2015 [cited 2018 Jun 14];7(7):3863–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26193301>
5. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG, et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* [Internet] 1987 [cited 2018 Mar 14];317(16):973–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198710153171601>
6. Glick M, Muzyka BC, Salkin LM, Lurie D. Necrotizing Ulcerative Periodontitis: A Marker for Immune Deterioration and a Predictor for the Diagnosis of AIDS. *J Periodontol* 1994;65(5):393–7.
7. Young RM, Meyer IH. The trouble with “MSM” and “WSW”: Erasure of the sexual-minority person in public health discourse. *Am. J. Public Health*. 2005;95(7):1144–9.
8. Prevention. C for DC and. Resurgent bacterial sexually transmitted disease among men who have sex with men—King County, Washington, 1997–1999. *MMWR* 1999;48:773–7 [Internet]. *Indian J. Pharmacol*. 2004;36(4):268–9. Available from: <https://www.cdc.gov/>
9. Johnson WD, Diaz RM, Flanders WD, et al. Behavioral interventions to reduce risk for sexual transmission of HIV among men who have sex with men [Internet]. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2008 [cited 2021 Feb 3];(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18646068/>
10. Hart GJ, Elford J. Sexual risk behaviour of men who have sex with men: Emerging patterns and new challenges [Internet]. *Curr. Opin. Infect. Dis*. 2010 [cited 2021 Feb 3];23(1):39–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19949328/>

11. ECDC European Centre for Disease Prevention and Control. . The EMIS Network. EMIS-2017 – The European Men-Who-Have-Sex-With-Men Internet Survey. Key findings from 50 countries. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2019. [Internet]. 2017; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/European-MSM-internet-survey-2017-findings.pdf>
12. Quan VM, Steketee RW, Valleroy L, Weinstock H, Karon J, Janssen R. HIV incidence in the United States, 1978-1999. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet] 2002 [cited 2021 Feb 3];31(2):188–201. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12394798/>
13. Fenton KA, Lowndes CM. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sex Transm Infect* [Internet] 2004 [cited 2018 Jun 7];80(4):255–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15295121>
14. WHO. Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender populations: report of a technical consultation, 15–17 September 2008, Geneva, Switzerland. 2008;(September):1–5.
15. Bratt, G. A., Edlund, M., Cullberg, M., Hejdeman, B., Blaxhult, A. & Eriksson, L. E. (2009). Sexually transmitted infections (STI) in men who have sex with men (MSM). *Open Infectious Diseases Journal*, 3, pp. 118-127.
16. Dougan S, Evans BG, Elford J. Sexually transmitted infections in Western Europe among HIV-positive men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2007;34(10):783–90.
17. Basten M, den Daas C, Heijne JCM, et al. The Rhythm of Risk: Sexual Behaviour, PrEP Use and HIV Risk Perception Between 1999 and 2018 Among Men Who Have Sex with Men in Amsterdam, The Netherlands. *AIDS Behav* [Internet] 2020 [cited 2021 Mar 1]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33269426/>
18. Katz MH, Schwarcz SK, Kellogg TA, et al. Impact of highly active antiretroviral treatment on HIV seroincidence among men who have sex with men: San Francisco. *Am J Public Health* [Internet] 2002 [cited 2021 Mar 2];92(3):388–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11867317/>
19. Rietmeijer CA, Patnaik JL, Judson FN, Douglas JM. Increases in gonorrhea and sexual risk behaviors among men who have sex with men: A 12-year trend analysis at the Denver Metro Health Clinic. *Sex Transm Dis* [Internet] 2003 [cited 2021 Mar 2];30(7):562–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12838084/>
20. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral Load and Heterosexual Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1. *N Engl J Med* [Internet] 2000 [cited 2021 Mar 2];342(13):921–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10738050/>

21. Castilla J, Del Romero J, Hernando V, Marinovich B, García S, Rodríguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet] 2005 [cited 2021 Mar 2];40(1):96–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16123689/>
22. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet* [Internet] 2010 [cited 2021 Mar 2];375(9731):2092–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20537376/>
23. Rodger AJ, Cambiano V, Phillips AN, et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet* [Internet] 2019 [cited 2021 Mar 1];393(10189):2428–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31056293/>
24. Kalichman SC, Price D, Eaton LA, et al. Diminishing Perceived Threat of AIDS and Increasing Sexual Risks of HIV Among Men Who Have Sex with Men, 1997–2015. *Arch Sex Behav* [Internet] 2017 [cited 2021 Mar 2];46(4):895–902. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28168543/>
25. Folch C, Fernández-Dávila P, Ferrer L, Soriano R, Díez M, Casabona J. Alto consumo de drogas recreativas y conductas sexuales de riesgo en hombres que tienen relaciones sexuales con hombres. *Med Clin (Barc)* [Internet] 2015 [cited 2018 Jun 13];145(3):102–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25256434>
26. Tomkins A, George R, Kliner M. Sexualised drug taking among men who have sex with men: a systematic review. *Perspect Public Health* [Internet] 2018 [cited 2018 Jun 13];175791391877887. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29846139>
27. Power J, Mikołajczak G, Bourne A, et al. Sex, drugs and social connectedness: wellbeing among HIV-positive gay and bisexual men who use party-and-play drugs. *Sex Health* [Internet] 2018 [cited 2018 Mar 21]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29544599>
28. Heinsbroek E, Glass R, Edmundson C, Hope V, Desai M. Patterns of injecting and non-injecting drug use by sexual behaviour in people who inject drugs attending services in England, Wales and Northern Ireland, 2013–2016. *Int J Drug Policy* [Internet] 2018 [cited 2018 Mar 21]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0955395918300562>
29. Schmidt AJ, Bourne A, Weatherburn P, et al. Illicit drug use among gay and bisexual men in 44 cities: Findings from the European MSM Internet Survey (EMIS). *Int J Drug Policy* [Internet] 2016 [cited 2018 Mar 21];38:4–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27788450>

30. Guerras JM, Hoyos Miller J, Agustí C, et al. Association of Sexualized Drug Use Patterns with HIV/STI Transmission Risk in an Internet Sample of Men Who Have Sex with Men from Seven European Countries. *Arch Sex Behav* [Internet] 2020 [cited 2021 Jan 15]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32875382/>
31. Blomquist PB, Mohammed H, Mikhail A, et al. Characteristics and sexual health service use of MSM engaging in chemsex: Results from a large online survey in England. *Sex Transm Infect* [Internet] 2020 [cited 2021 Jan 15];96(8):590–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32139497/>
32. Hegazi A, Lee M, Whittaker W, et al. Chemsex and the city: sexualised substance use in gay bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *Int J STD AIDS* [Internet] 2017 [cited 2018 Jun 13];28(4):362–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27178067>
33. Pakianathan M, Whittaker W, Lee M, et al. Chemsex and new HIV diagnosis in gay, bisexual and other men who have sex with men attending sexual health clinics. *HIV Med* [Internet] 2018 [cited 2019 Jun 5];19(7):485–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29790254>
34. González-Baeza A, Dolengevich-Segal H, Pérez-Valero I, et al. Sexualized Drug Use (Chemsex) Is Associated with High-Risk Sexual Behaviors and Sexually Transmitted Infections in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men: Data from the U-SEX GESIDA 9416 Study. *AIDS Patient Care STDS* 2018;32(3):112–8.
35. Curtis TJ, Rodger AJ, Burns F, Nardone A, Copas A, Wayal S. Patterns of sexualised recreational drug use and its association with risk behaviours and sexual health outcomes in men who have sex with men in London, UK: A comparison of cross-sectional studies conducted in 2013 and 2016. *Sex Transm Infect* [Internet] 2020 [cited 2021 Feb 22];96(3):197–203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31744928/>
36. Holloway IW, Pulsipher CA, Gibbs J, Barman-Adhikari A, Rice E. Network Influences on the Sexual Risk Behaviors of Gay, Bisexual and Other Men Who Have Sex with Men Using Geosocial Networking Applications. *AIDS Behav* [Internet] 2015 [cited 2018 Mar 29];19 Suppl 2(S2):112–22. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10461-014-0989-3>
37. Lewnard JA, Berrang-Ford L. Internet-based partner selection and risk for unprotected anal intercourse in sexual encounters among men who have sex with men: a meta-analysis of observational studies. *Sex Transm Infect* [Internet] 2014 [cited 2018 Mar 29];90(4):290–6. Available from: <http://sti.bmj.com/lookup/doi/10.1136/sextrans-2013-051332>
38. Lehmillier JJ, Ioerger M. Social Networking Smartphone Applications and Sexual Health Outcomes among Men Who Have Sex with Men. *PLoS One* [Internet] 2014 [cited 2018 Jun 13];9(1):e86603. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24466166>

39. Ameri A, Keshvardoost S, Bahaadinbeigy K. Impact of Mobile Phone-Based Interventions on Methamphetamine Use and High-risk Sexual Behaviors in Men Who Have Sex with Men (MSM): A Systematic Review. *Addict Heal* [Internet] 2020 [cited 2021 Jan 21];12(1):58–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32582416>
40. Wang H, Zhang L, Zhou Y, et al. The use of geosocial networking smartphone applications and the risk of sexually transmitted infections among men who have sex with men: A systematic review and meta-analysis *11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. BMC Public Health* [Internet] 2018 [cited 2021 Jan 21];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30326887/>
41. Martinez EZ, Morigi TZ, Galdino G, McFarland W, Zucoloto ML. Sex-seeking mobile application use and risk behavior among men who have sex with men in Brazil. *Int J STD AIDS* [Internet] 2020 [cited 2021 Feb 12];31(12):1161–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32915700/>
42. Blumenthal J, Haubrich RH. Will risk compensation accompany pre-exposure prophylaxis for HIV? *Virtual Mentor* [Internet] 2014 [cited 2021 Jan 29];16(11):909–15. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4308722/>
43. Liu AY, Cohen SE, Vittinghoff E, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection integrated with municipal-and community-based sexual health services. *JAMA Intern Med* [Internet] 2016 [cited 2021 Jan 29];176(1):75–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26571482/>
44. Kojima N, Davey DJ, Klausner JD. Pre-exposure prophylaxis for HIV infection and new sexually transmitted infections among men who have sex with men. *AIDS* [Internet] 2016 [cited 2021 Jan 29];30(14):2251–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27314179/>
45. Nguyen VK, Greenwald ZR, Trottier H, et al. Incidence of sexually transmitted infections before and after preexposure prophylaxis for HIV. *AIDS* [Internet] 2018 [cited 2021 Jan 29];32(4):523–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29239887/>
46. Molina JM, Charreau I, Spire B, et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV* [Internet] 2017 [cited 2021 Feb 1];4(9):e402–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28747274/>
47. Hoornenborg E, Coyer L, Achterbergh RCA, et al. Sexual behaviour and incidence of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men using daily and event-driven pre-exposure prophylaxis in AMPREP: 2 year results from a demonstration study. *Lancet HIV* 2019;6(7):e447–55.
48. Traeger MW, Schroeder SE, Wright EJ, et al. Effects of Pre-exposure Prophylaxis

for the Prevention of Human Immunodeficiency Virus Infection on Sexual Risk Behavior in Men Who Have Sex with Men: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet] 2018 [cited 2021 Jan 29];67(5):676–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29509889/>

49. Bouassa RSM, Bélec L, Gubavu C, et al. High Prevalence of Anal and Oral High-Risk Human Papillomavirus in Human Immunodeficiency Virus-Uninfected French Men Who Have Sex with Men and Use Preexposure Prophylaxis. *Open Forum Infect Dis* [Internet] 2019 [cited 2021 Jan 28];6(9). Available from: [/pmc/articles/PMC6735951/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31211111/)
50. Office EEC for DP and CR. HIV/AIDS surveillance in Europe 2019 – 2018 data. Stockholm: ECDC; 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/hiv-surveillance-report-2019.pdf>.
51. Centre E, Disease Prevention and Control WRO for, Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2020 – 2019 data. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020.
52. ECDC EC for DP and C. ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/syphilis-aer-2018.pdf>.
53. Martínez-Rebollar M, Mallolas J, Pérez I, et al. [Acute outbreak of hepatitis C in human immunodeficiency virus-infected patients]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet] 2015 [cited 2018 Jun 14];33(1):3–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X14002158>
54. van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology* [Internet] 2009 [cited 2018 Jun 14];136(5):1609–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19422083>
55. Fernández-Dávila P, Folch C, Ferrer L, Soriano R, Diez M, Casabona J. Hepatitis C virus infection and its relationship to certain sexual practices in men-who-have-sex-with-men in Spain: Results from the European MSM internet survey (EMIS). *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet] 2015 [cited 2018 Jun 13];33(5):303–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444047>
56. Control EEC for DP and. Annual epidemiological report for Lymphogranuloma venereum 2018. Stockholm: ECDC; 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/lymphogranuloma-venereum-aer-2018.pdf>.
57. de Vrieze NHN, de Vries HJC. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men. An epidemiological and clinical review. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet] 2014 [cited 2018 Jun 13];12(6):697–704. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24655220>

58. Unidad de Vigilancia de VIH I y hepatitis. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2019: Sistema Sobre, de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional 2020, el Sida - D.G. de Salud Pública / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. .
59. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III/Plan Nacional sobre el Sida, Dirección General de Salud Pública C e I 2019. Unidad de vigilancia del VIH y conductas de riesgo. Vigilancia epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual, 2017.
60. (CEEISCAT) Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya 2019. Vigilància epidemiològica de la infecció pel VIH i la SIDA a Catalunya. Informe anual 2019. Badalona: CEEISCAT; 2020. Available at: [https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/\\_A-Z/S/sida/enllasos/anual\\_VIH.pdf](https://canalsalut.gencat.cat/web/.content/_A-Z/S/sida/enllasos/anual_VIH.pdf).
61. Moreno-Ribera N, Fuertes-De Vega I, Blanco-Arévalo JL, et al. Sexually Transmitted Infections: Experience in a Multidisciplinary Clinic in a Tertiary Hospital (2010-2013). *Actas Dermosifiliogr* 2016;107(3).
62. Bissessor M, Fairley C, Fairley PCK, et al. The Etiology of Infectious Proctitis in Men Who Have Sex With Men Differs According to HIV Status. *Sex Transm Dis* [Internet] 2013;40(10):768–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24275725> [http://journals.lww.com/stdjournal/Abstract/2013/10000/The\\_Etiology\\_of\\_Infectious\\_Proctitis\\_in\\_Men\\_Who.2.aspx](http://journals.lww.com/stdjournal/Abstract/2013/10000/The_Etiology_of_Infectious_Proctitis_in_Men_Who.2.aspx)
63. Voltaggio LMD, Montgomery E a MD, Ali MAMD, Singhi ADM DP, Arnold C a MD. Sex, Lies, and Gastrointestinal Tract Biopsies: A Review of Selected Sexually Transmitted Proctocolitides. *Adv Anat Pathol* [Internet] 2014;21(2):83–93. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=ovfto&AN=00125480-201403000-00002> <http://sfx.mmh.org.tw:3410/mmh?sid=OVID:ovftdb&id=pmid:&id=doi:10.1097%2FAP.000000000000014&issn=1072-4109&isbn=&volume=21&issue=2&spage=83&pages=83->
64. Arnold CA, Limketkai BN, Illei PB, Montgomery E, Voltaggio L. Syphilitic and lymphogranuloma venereum (LGV) proctocolitis: clues to a frequently missed diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2013;37(1):38–46.
65. Arnold CA, Roth R, Arsenescu R, et al. Sexually transmitted infectious colitis vs inflammatory bowel disease: Distinguishing features from a case-controlled study. *Am J Clin Pathol* [Internet] 2015 [cited 2021 Jan 27];144(5):771–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26486742/>
66. Martin-Iguacel R, Llibre JM, Nielsen H, et al. Lymphogranuloma venereum proctocolitis: a silent endemic disease in men who have sex with men in industrialised countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet] 2010 [cited 2018



Nov 16];29(8):917–25. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20509036>

67. Gallegos M, Bradly D, Jakate S, Keshavarzian A. Lymphogranuloma venereum proctosigmoiditis is a mimicker of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012;18(25):3317–21.
68. Levy I, Gefen-Halevi S, Nissan I, et al. Delayed diagnosis of colorectal sexually transmitted diseases due to their resemblance to inflammatory bowel diseases. *Int J Infect Dis [Internet]* 2018 [cited 2021 Feb 9];75:34–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30125691/>
69. Bosma JW, van Tienhoven AJ, Thiesbrummel HFJ, de Vries H, Veenstra J. Delayed diagnosis of lymphogranuloma venereum in a hospital setting – a retrospective observational study. *Int J STD AIDS [Internet]* 2021 [cited 2021 Feb 9]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33496203/>
70. de Vries HJ, Zingoni A, White JA, Ross JD, Kreuter A. 2013 European Guideline on the management of proctitis, proctocolitis and enteritis caused by sexually transmissible pathogens. *Int J STD AIDS [Internet]* 2014 [cited 2018 Nov 9];25(7):465–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24352129>
71. Plummer FA, Wainberg MA, Plourde P, et al. Detection of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in genital ulcer exudate of HIV-1-infected men by culture and gene amplification. *J Infect Dis [Internet]* 1990 [cited 2018 Jun 18];161(4):810–1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2319173>
72. Røttingen JA, Cameron DW, Garnett GP. A systematic review of the epidemiologic interactions between classic sexually transmitted diseases and HIV: how much really is known? *Sex Transm Dis [Internet]* 2001 [cited 2018 Jun 18];28(10):579–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11689757>
73. Bernstein KT, Marcus JL, Nieri G, Philip SS, Klausner JD. Rectal gonorrhoea and chlamydia reinfection is associated with increased risk of HIV seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]* 2010 [cited 2018 Jun 18];53(4):537–43. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00126334-201004010-00016>
74. Jin F, Prestage GP, Imrie J, et al. Anal Sexually Transmitted Infections and Risk of HIV Infection in Homosexual Men. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr [Internet]* 2010 [cited 2018 Jun 18];53(1):144–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19734801>
75. Jin F, Prestage GP, Imrie J, et al. Anal sexually transmitted infections and risk of HIV infection in homosexual men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53(1):144–9.
76. Patil RV, Stephenson I, Richards CJ, Griffin Y. Rectal cancer mimic: A rare case of syphilitic proctitis. *BMJ Case Rep [Internet]* 2020 [cited 2021 Feb 2];13(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33370929/>

77. Gubinelli E, Cocuroccia B, Lazzarotto T, Girolomoni G. Nodular perianal herpes simplex with prominent plasma cell infiltration. *Sex Transm Dis* [Internet] 2003 [cited 2021 Feb 3];30(2):157–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12567175/>
78. Grodner C, Henn A, Lelièvre JD, Gallien S. Successful improvement of Buschke-Löwenstein tumour in an HIV-infected patient with antiretroviral therapy alone. *BMJ Case Rep* [Internet] 2016 [cited 2021 Feb 3];2016. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27872135/>
79. Wang C-CJ, Sparano J, Palefsky JM. Human Immunodeficiency Virus/AIDS, Human Papillomavirus, and Anal Cancer. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet] 2017 [cited 2019 Oct 30];26(1):17–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27889034>
80. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* [Internet] 2000 [cited 2019 Oct 30];92(18):1500–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10995805>
81. Control. EC for DP and. European Centre for Disease Prevention and Control. Lymphogranuloma venereum. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
82. Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Götz HM, et al. Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western Europe: an outbreak of *Chlamydia trachomatis* serovar 12 proctitis in The Netherlands among men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2004;39(7):996–1003.
83. Haber R, Maatouk I, De Barbeyrac B, Bagot M, Janier M, Fouéré S. Lymphogranuloma venereum-serovar L2b presenting with painful genital ulceration: An emerging clinical presentation? *Sex Transm Dis* 2017;44(5):310–2.
84. Marcotte T, Lee Y, Pandori M, Jain V, Cohen SE. Lymphogranuloma venereum causing a persistent genital ulcer. *Sex Transm Dis* [Internet] 2014 [cited 2019 Nov 6];41(4):280–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622642>
85. Riera-Monroig J, Fuertes De Vega I. Lymphogranuloma venereum presenting as an ulcer on the tongue. *Sex Transm Infect* 2019;95(3).
86. García-Mayor-Fernández RL, Fernández-González M, Martínez-Almeida-Fernández R. Atypical lymphogranuloma venereum mimicking an anorectal neoplasm. *Rev Esp Enfermedades Dig* [Internet] 2018 [cited 2021 Jan 28];110(10):676–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30168342/>
87. Rob F, Kašpírková J, Jůzlová K, Pešta M, Hercogová J. Lymphogranuloma venereum with only proximal rectal involvement mimicking inflammatory bowel disease: a potential diagnostic pitfall. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]

2017 [cited 2018 Jul 11];31(5):e264–5. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862349>

88. Rönn MM, Ward H. The association between lymphogranuloma venereum and HIV among men who have sex with men: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* [Internet] 2011;11(1):70. Available from:  
<http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/70>
89. ECDC European Centre for Disease Prevention and Control. Gonorrhoea. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
90. De Vries HJC, Zingoni A, Kreuter A, Moi H, White JA. 2013 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatology Venereol* 2015;29(1):1–6.
91. CEEISCAT. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida de Catalunya (CEEISCAT). Vigilància epidemiològica de la infecció pel VIH i la SIDA a Catalunya. Informe anual 2017. Badalona: CEEISCAT; 2018.
92. Vas A, Leighton J, Saxon C, Lebar D, Stott C, Ahmad S et al. Audit of the clinical management of lymphogranuloma venereum in three inner-city genitourinary medicine clinics. *Int J STD AIDS*. 2013;24(Suppl 5):30.
93. Hughes G, Alexander S, Simms I, et al. Lymphogranuloma venereum diagnoses among men who have sex with men in the UK: Interpreting a cross-sectional study using an epidemic phase-specific framework. *Sex Transm Infect* 2013;89(7):542–7.
94. de Vrieze NHN, van Rooijen M, Schim van der Loeff MF, de Vries HJC. Anorectal and inguinal lymphogranuloma venereum among men who have sex with men in Amsterdam, the Netherlands: trends over time, symptomatology and concurrent infections. *Sex Transm Infect* [Internet] 2013 [cited 2018 Jun 14];89(7):548–52. Available from: <http://sti.bmj.com/lookup/doi/10.1136/sextrans-2012-050915>
95. Mohrmann G, Noah C, Sabranski M, Sahly H, Stellbrink H-J. Ongoing epidemic of lymphogranuloma venereum in HIV-positive men who have sex with men: how symptoms should guide treatment. *J Int AIDS Soc* [Internet] 2014 [cited 2018 Apr 18];17(4 Suppl 3):19657. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25394161>
96. Vargas-Leguas H, de Olalla PG, Arando M, et al. Lymphogranuloma venereum: A hidden emerging problem, Barcelona, 2011. *Eurosurveillance* 2012;17(2):1–3.
97. ECDC European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report for 2016 lymphogranuloma venereum. Stockholm, Sweden: European Centre for Disease Prevention and Control; 2018. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016. Available from: <http://ecd>.
98. Totten S, MacLean R, Payne E, Severini A. Chlamydia and lymphogranuloma venereum in Canada: 2003-2012 Summary report. *Canada Commun Dis Rep*

2015;41(2):20–5.

99. de Vries HJC. Lymphogranuloma venereum in the Western world, 15 years after its re-emergence: new perspectives and research priorities. *Curr Opin Infect Dis* [Internet] 2019 [cited 2019 Nov 14];32(1):43–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30507675>
100. Macdonald N, Sullivan a K, French P, et al. Risk factors for rectal lymphogranuloma venereum in gay men: results of a multicentre case-control study in the U.K. *Sex Transm Infect* [Internet] 2014;90(4):262–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4033107&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
101. Koper NE, van der Sande MA, Gotz HM, Koedijk FD. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men in the Netherlands: Regional differences in testing rates lead to underestimation of the incidence, 2006-2012. *Eurosurveillance* 2013;18(34):2006–12.
102. McLean CA, Stoner BP, Workowski KA. Treatment of Lymphogranuloma Venereum. *Clin Infect Dis* [Internet] 2007;44(Supplement 3):S147–52. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/511427>
103. Leeyaphan C, Ong JJ, Chow EPF, et al. Systematic review and meta-analysis of doxycycline efficacy for rectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men. *Emerg Infect Dis* 2016;22(10):1778–84.
104. Oud EV, de Vrieze NHN, de Meij A, de Vries HJC. Pitfalls in the diagnosis and management of inguinal lymphogranuloma venereum: important lessons from a case series. *Sex Transm Infect* [Internet] 2014 [cited 2018 May 30];90(4):279–82. Available from: <http://sti.bmj.com/lookup/doi/10.1136/sextrans-2013-051427>
105. Méchai F, De Barbeyrac B, Aoun O, Mérens A, Imbert P, Rapp C. Doxycycline failure in lymphogranuloma venereum. *Sex Transm Infect* 2010;86(4):278–9.
106. Vall-Mayans M, Isaksson J, Caballero E, Sallés B, Herrmann B. Bubonic lymphogranuloma venereum with multidrug treatment failure. *Int J STD AIDS* [Internet] 2014 [cited 2019 Jun 12];25(4):306–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0956462413501158>
107. Castro R, Baptista T, Vale A, et al. Lymphogranuloma venereum serovar L2b in Portugal. *Int J STD AIDS* [Internet] 2010 [cited 2019 Jun 12];21(4):265–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20378898>
108. Rodríguez-Domínguez M, Puerta T, Menéndez B, et al. Clinical and epidemiological characterization of a lymphogranuloma venereum outbreak in Madrid, Spain: co-circulation of two variants. *Clin Microbiol Infect* [Internet] 2014 [cited 2019 Jun 12];20(3):219–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14608612>

109. Pallawela S, Elgalib A, Almeida M, Annan T, Alexander S, Tong CYW et al. Three weeks of doxycycline is an effective treatment for rectal lymphogranuloma venereum. *HIV Med.* 2010;11(Suppl 1):75–6.
110. M B. Characteristics of Lymphogranuloma Venereum (LGV) infection among homosexual men in Melbourne. *Sexually transmitted infections* 2011;87:A139-A.P1-S2.39.
111. Matičič M, Klavs I, Videčnik Zorman J, Vidmar Vovko D, Kogoj R, Keše D. Confirmed inguinal lymphogranuloma venereum genovar L2c in a man who had sex with men, Slovenia, 2015. *Euro Surveill [Internet]* 2016 [cited 2019 Jun 12];21(5):2–5. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21373>
112. de Vries HJC, Smelov V, Middelburg JG, Pleijster J, Speksnijder AG, Morré S a. Delayed microbial cure of lymphogranuloma venereum proctitis with doxycycline treatment. *Clin Infect Dis [Internet]* 2009;48(5):e53-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19191633>
113. Greaves AB, Hilleman MR, Taggart SR, Bankhead AB, Feld M. Chemotherapy in bubonic lymphogranuloma venereum: a clinical and serological evaluation. *Bull World Health Organ [Internet]* 1957 [cited 2018 Mar 22];16(2):277–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13426759>
114. Wright LT, Whitaker JC, Wilkinson RS, Beinfield MS. The treatment of lymphogranuloma venereum with terramycin; report of twenty successfully treated cases. *Antibiot Chemother (Northfield, Ill) [Internet]* 1951 [cited 2018 Mar 22];1(3):193–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24541113>
115. Wright LT, Sanders M. Aureomycin; a new antibiotic with virucidal properties; a preliminary report on successful treatment in 25 cases of lymphogranuloma venereum. *J Am Med Assoc [Internet]* 1948 [cited 2018 Mar 22];138(6):408–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18883232>
116. Neves J, Colen SE, Loiola JC. [Study on doxycycline in the treatment of acute infections of the respiratory system and lymphogranuloma venereum]. *AMB Rev Assoc Med Bras [Internet]* 1968 [cited 2018 Mar 22];14(4):65–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5304247>
117. Sowmini CN, Gopalan KN, Rao GC. Minocycline in the treatment of lymphogranuloma venereum. *J Am Vener Dis Assoc [Internet]* 1976 [cited 2018 Mar 22];2(4):19–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/956013>
118. de Vries HJC, de Barbeyrac B, de Vrieze NHN, et al. 2019 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]* 2019 [cited 2019 Jul 2]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.15729>
119. Dombrowski JC, Wierzbicki MR, Newman LM, Powell JA, Miller A, Dithmer D,

- Soge OO MK. DoDoxycycline Versus Azithromycin for the Treatment of Rectal Chlamydia in Men who have Sex with Men: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2021 Feb 19;ciab153. doi: 10.1093/cid/ciab153. Epub ahead of print. PMID: 33606009. *Clin Infect Dis* [Internet] 2021 [cited 2021 Feb 24]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33606009/>
120. Parra-Sánchez M, García-Rey S, Pueyo Rodríguez I, Viciano Fernández P, Torres Sánchez MJ, Palomares Foliá JC. Clinical and epidemiological characterisation of lymphogranuloma venereum in southwest Spain, 2013-2015. *Sex Transm Infect* 2016;92(8):629–31.
  121. Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, van der Meijden WI, Neumann HAM. Unusual presentation of early lymphogranuloma venereum in an HIV-1 infected patient: effective treatment with 1 g azithromycin. *Sex Transm Infect* [Internet] 2003 [cited 2018 Mar 14];79(6):453–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14663119>
  122. Kamarashev J, Riess CE, Mosimann J, Läubli S. Lymphogranuloma venereum in Zurich, Switzerland: Chlamydia trachomatis serovar L2 proctitis among men who have sex with men. *Swiss Med Wkly* [Internet] 2010 [cited 2018 Mar 29];140(13–14):209–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20131124>
  123. Leeyaphan C, Ong JJ, Chow EPF, et al. Treatment outcomes for rectal lymphogranuloma venereum in men who have sex with men using doxycycline, azithromycin, or both: A review of clinical cases. *Sex. Transm. Dis.* 2017;44(4):245–8.
  124. Hill SC, Hodson L, Smith A. An audit on the management of lymphogranuloma venereum in a sexual health clinic in London, UK. *Int J STD AIDS* [Internet] 2010 [cited 2018 Mar 29];21(11):772–6. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/ijsa.2010.010329>
  125. Khosropour CM, Dombrowski JC, Barbee LA, Manhart LE, Golden MR. Comparing Azithromycin and Doxycycline for the Treatment of Rectal Chlamydial Infection. *Sex Transm Dis* [Internet] 2014 [cited 2018 Jul 4];41(2):79–85. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00007435-201402000-00001>
  126. Hathorn E, Opie C, Goold P. What is the appropriate treatment for the management of rectal Chlamydia trachomatis in men and women? *Sex Transm Infect* [Internet] 2012 [cited 2018 Jul 4];88(5):352–4. Available from: <http://sti.bmj.com/lookup/doi/10.1136/sextrans-2011-050466>
  127. Kong FYS, Tabrizi SN, Fairley CK, et al. The efficacy of azithromycin and doxycycline for the treatment of rectal chlamydia infection: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* [Internet] 2015;70(5):1290–7. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dku574>

128. Bachmann LH, Stephens J, Richey CM, Hook EW. Measured versus self-reported compliance with doxycycline therapy for chlamydia-associated syndromes: high therapeutic success rates despite poor compliance. *Sex Transm Dis* [Internet] 1999 [cited 2019 Jun 12];26(5):272–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10333280>
129. Khosropour CM, Manhart LE, Colombara D V, et al. Suboptimal adherence to doxycycline and treatment outcomes among men with non-gonococcal urethritis: a prospective cohort study. *Sex Transm Infect* [Internet] 2014 [cited 2018 May 30];90(1):3–7. Available from: <http://sti.bmj.com/lookup/doi/10.1136/sextrans-2013-051174>
130. Baumann L, Cina M, Egli-Gany D, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in different population groups: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2018;94(4):255–62.
131. Read TRH, Fairley CK, Murray GL, et al. Outcomes of resistance-guided sequential treatment of *Mycoplasma genitalium* infections: A prospective evaluation. *Clin Infect Dis* 2019;68(4):554–60.
132. White J, O'Farrell N, Daniels D, British Association for Sexual Health and HIV. 2013 UK National Guideline for the management of lymphogranuloma venereum. *Int J STD AIDS* [Internet] 2013 [cited 2018 Mar 22];24(8):593–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23970591>
133. Workowski KA BS. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 2010;59:1-110.
134. WHO. Guidelines for the Treatment of Chlamydia Trachomatis. 2016. Available at: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/chlamydia-treatment-guidelines/en/>. Accessed February 24, 2021 [Internet]. Available from: <http://www.who.int/topics/management/en/>
135. van Nieuwkoop C, Gooskens J, Smit VTHBM, et al. Lymphogranuloma venereum proctocolitis: mucosal T cell immunity of the rectum associated with chlamydial clearance and clinical recovery. *Gut* [Internet] 2007 [cited 2018 Mar 14];56(10):1476–7. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2007.128264>
136. Hill SC, Hodson L, Smith A. An audit on the management of lymphogranuloma venereum in a sexual health clinic in London, UK. *Int J STD AIDS* [Internet] 2010 [cited 2018 Mar 14];21(11):772–6. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1258/ijsa.2010.010329>
137. Blanco JL, Fuertes I, Bosch J, González-Cordón A, Martínez E, Vergara A, Estrach T, Gatell JM MA. Effective treatment of lymphogranuloma venereum (LGV) with 1 g azithromycin administered weekly for 3 weeks in an HIV-infected population. *Top*

Antiviral Med 2015; 23:384.

138. Salit IE, Tinmouth J, Chong S, et al. Screening for HIV-associated anal cancer: correlation of HPV genotypes, p16, and E6 transcripts with anal pathology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet] 2009 [cited 2014 Oct 8];18(7):1986–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19567510>
139. Brown DR, Schroeder JM, Bryan JT, Stoler MH, Fife KH. Detection of multiple human papillomavirus types in Condylomata acuminata lesions from otherwise healthy and immunosuppressed patients. *J Clin Microbiol* [Internet] 1999 [cited 2018 Jun 20];37(10):3316–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10488198>
140. de Pokomandy A, Rouleau D, Ghattas G, et al. HAART and progression to high-grade anal intraepithelial neoplasia in men who have sex with men and are infected with HIV. *Clin Infect Dis* 2011;52(9):1174–81.
141. Goldstone SE, Enyinna CS, Davis TW. Detection of oncogenic human papillomavirus and other predictors of anal high-grade dysplasia in men who have sex with men with abnormal cytology. *Dis Colon Rectum* [Internet] 2009 [cited 2018 Jun 20];52(1):31–9. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003453-200901000-00006>
142. 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* [Internet] 1998 [cited 2021 Jan 27];177(2):361–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9466522/>
143. Guimarães MDC, Grinsztejn B, Melo VH, et al. Anal HPV prevalence and associated factors among HIV-seropositive men under antiretroviral treatment in Brazil. *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet] 2011 [cited 2018 Jun 20];57 Suppl 3:S217-24. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00126334-201108153-00016>
144. Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet] 2012 [cited 2018 Mar 15];13(5):487–500. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204512700803>
145. Sirera G, Videla S, Piñol M, et al. High prevalence of human papillomavirus infection in the anus, penis and mouth in HIV-positive men. *AIDS* [Internet] 2006 [cited 2018 Jun 20];20(8):1201–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16691074>
146. Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV-infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med* 2003;138(6):453–9.



147. Crum-Cianflone NF, Hullsiek KH, Marconi VC, et al. Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence. *AIDS* [Internet] 2010 [cited 2018 Mar 15];24(4):535–43. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-201002200-00006>
148. 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* [Internet] 2018 [cited 2021 Jan 15];18(2):198–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158102/>
149. Poynten IM, Jin F, Roberts JM, et al. The Natural History of Anal High-grade Squamous Intraepithelial Lesions in Gay and Bisexual Men. *Clin Infect Dis* [Internet] 2020 [cited 2021 Jan 19]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342984/>
150. Wieland U, Hellmich M, Wetendorf J, et al. Smoking and anal high-risk human papillomavirus DNA loads in HIV-positive men who have sex with men. *Int J Med Microbiol* [Internet] 2015 [cited 2018 Apr 1];305(7):689–96. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S143842211500082X>
151. Kreuter A, Potthoff A, Brockmeyer NH, et al. Anal carcinoma in human immunodeficiency virus-positive men: results of a prospective study from Germany. *Br J Dermatol* [Internet] 2010 [cited 2018 Mar 21];162(6):1269–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20184584>
152. Jongen VW, Richel O, Marra E, et al. Anal squamous intraepithelial lesions (SILs) in human immunodeficiency virus-positive men who have sex with men: Incidence and risk factors of SIL and of progression and clearance of low-grade SILs. *J Infect Dis* [Internet] 2020 [cited 2021 Jan 27];222(1):62–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31755920/>
153. Fuchs W, Wieland U, Skaletz-Rorowski A, et al. The male ScreenING Study: prevalence of HPV-related genital and anal lesions in an urban cohort of HIV-positive men in Germany. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet] 2016 [cited 2021 Jan 27];30(6):995–1001. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26833895/>
154. De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J cancer* [Internet] 2009 [cited 2018 Jun 14];124(7):1626–36. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.24116>
155. Gillison ML, Chaturvedi AK, Lowy DR. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of noncervical cancers in both men and women. *Cancer* [Internet] 2008 [cited 2018 Jun 14];113(S10):3036–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18980286>

156. Alemany L, Saunier M, Alvarado-Cabrero I, et al. Human papillomavirus DNA prevalence and type distribution in anal carcinomas worldwide. *Int J Cancer* [Internet] 2014 [cited 2014 Aug 27];1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24817381>
157. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* [Internet] 2007 [cited 2018 Jun 20];370(9590):890–907. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17826171>
158. Watson M, Saraiya M, Ahmed F, et al. Using population-based cancer registry data to assess the burden of human papillomavirus-associated cancers in the United States: Overview of methods. *Cancer* [Internet] 2008 [cited 2018 Jun 20];113(S10):2841–54. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.23758>
159. Jayaprakash V, Reid M, Hatton E, et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: a meta-analysis, 1985-2010. *Oral Oncol* [Internet] 2011 [cited 2018 Jun 20];47(11):1048–54. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1368837511007457>
160. Piketty C, Selinger-Leneman H, Grabar S, et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet] 2008 [cited 2018 Mar 21];22(10):1203–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18525266>
161. Bower M, Powles T, Newsom-Davis T, et al. HIV-associated anal cancer: has highly active antiretroviral therapy reduced the incidence or improved the outcome? *J Acquir Immune Defic Syndr* [Internet] 2004 [cited 2018 Jun 14];37(5):1563–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15577408>
162. Chaturvedi AK, Madeleine MM, Biggar RJ, Engels EA. Risk of human papillomavirus-associated cancers among persons with AIDS. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(16):1120–30.
163. Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al. Risk of Anal Cancer in HIV-Infected and HIV-Uninfected Individuals in North America. *Clin Infect Dis* [Internet] 2012 [cited 2018 Jun 14];54(7):1026–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22291097>
164. Masiá M, Padilla S, Álvarez D, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: Role of antiretroviral therapy. *AIDS* [Internet] 2013 [cited 2021 Feb 12];27(2):181–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23018442/>
165. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association [Internet]. *Rev. Med. Virol.* 2015 [cited 2021 Jan 27];25(S1):2–23. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25752814/>

166. Hoppe-Seyler K, Bossler F, Braun JA, Herrmann AL, Hoppe-Seyler F. The HPV E6/E7 Oncogenes: Key Factors for Viral Carcinogenesis and Therapeutic Targets [Internet]. *Trends Microbiol.* 2018 [cited 2021 Jan 27];26(2):158–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28823569/>
167. Duensing S, Münger K. Mechanisms of genomic instability in human cancer: Insights from studies with human papillomavirus oncoproteins. *Int J Cancer* [Internet] 2004 [cited 2018 Jun 22];109(2):157–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14750163>
168. Ordi J, Garcia S, del Pino M, et al. p16INK4a Immunostaining Identifies Occult CIN Lesions in HPV-positive Women. *Int J Gynecol Pathol* [Internet] 2009 [cited 2018 Jun 22];28(1):90–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047902>
169. Eleutério Jr J, Giraldo PC, Gonçalves AK, et al. Prognostic markers of high-grade squamous intraepithelial lesions: the role of p16<sup>INK4a</sup> and high-risk human papillomavirus. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet] 2007 [cited 2018 Jun 22];86(1):94–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17230296>
170. Albuquerque A, Rios E, Dias CC, Nathan M. p16 immunostaining in histological grading of anal squamous intraepithelial lesions: a systematic review and meta-analysis. *Mod Pathol* [Internet] 2018 [cited 2021 Jan 27];31(7):1026–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29434342/>
171. Albuquerque A, Rios E, Macedo G. The Impact of P16 Immunostaining in Reducing Anal Squamous Intraepithelial Lesions Indication for Treatment [Internet]. *Am. J. Surg. Pathol.* 2017 [cited 2021 Jan 27];41(8):1151–2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28505001/>
172. Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell* [Internet] 1990 [cited 2018 Jun 22];63(6):1129–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2175676>
173. Fenger C, Nielsen VT. INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA IN THE ANAL CANAL: The Appearance and Relation to Genital Neoplasia. *Acta Pathol Microbiol Scand Ser A Pathol* [Internet] 1986 [cited 2021 Jan 26];94 A(1–6):343–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3766143/>
174. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses: developed and approved at the National Cancer Institute workshop in Bethesda, MD, December 12-13, 1988. *Diagn Cytopathol* [Internet] 1989 [cited 2018 Jul 5];5(3):331–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2791840>
175. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions. *J Low Genit*

- Tract Dis [Internet] 2012 [cited 2018 Jul 9];16(3):205–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22820980>
176. Edge SB, Compton CC. The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [Internet]. *Ann. Surg. Oncol.* 2010 [cited 2021 Jan 26];17(6):1471–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20180029/>
  177. Fox PA. Human papillomavirus and anal intraepithelial neoplasia. *Curr Opin Infect Dis* [Internet] 2006 [cited 2018 Mar 22];19(1):62–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16374220>
  178. Fox PA, Nathan M, Francis N, et al. 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* [Internet] 2010 [cited 2018 Mar 7];24(15):2331–5. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00002030-900000000-99410>
  179. Chin-Hong P V, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* [Internet] 2002 [cited 2018 Mar 15];35(9):1127–34. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/344057>
  180. Scholefield JH, Hickson WG, Smith JH, Rogers K, Sharp F. Anal intraepithelial neoplasia: part of a multifocal disease process. *Lancet (London, England)* [Internet] 1992 [cited 2018 Mar 21];340(8830):1271–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1359331>
  181. Mathews WC, Agmas W, Cachay ER, Cosman BC, Jackson C. Natural history of anal dysplasia in an HIV-infected clinical care cohort: Estimates using multi-state Markov modeling. *PLoS One* 2014;9(8).
  182. Arens Y, Gaisa M, Goldstone SE, et al. Risk of Invasive Anal Cancer in HIV-Infected Patients with High-Grade Anal Dysplasia: A Population-Based Cohort Study. *Dis Colon Rectum* [Internet] 2019 [cited 2020 Feb 26];62(8):934–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30888979>
  183. Lee GC, Kunitake H, Milch H, et al. What Is the Risk of Anal Carcinoma in Patients With Anal Intraepithelial Neoplasia III? *Dis Colon Rectum* [Internet] 2018 [cited 2019 Jun 20];61(12):1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30303884>
  184. Poynten IM, Jin F, Roberts JM, et al. The Natural History of Anal High-grade Squamous Intraepithelial Lesions in Gay and Bisexual Men. *Clin Infect Dis* [Internet] 2020 [cited 2021 Jan 27]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32342984/>

185. 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(12):1236–43.
186. 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* [Internet] 2014 [cited 2018 Mar 15];57(3):316–23. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003453-201403000-00006>
187. Goldstone SE, Lensing SY, Stier EA, et al. A randomized clinical trial of infrared coagulation ablation versus active monitoring of intra-anal high-grade dysplasia in HIV-infected adults: An AIDS Malignancy Consortium trial. *Clin Infect Dis* [Internet] 2018 [cited 2018 Sep 20]; Available from: <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciy615/5060387>
188. Devaraj B, Cosman BC. Expectant management of anal squamous dysplasia in patients with HIV. *Dis Colon Rectum* [Internet] 2006 [cited 2018 Mar 21];49(1):36–40. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00003453-200649010-00005>
189. Macaya A, Muñoz-Santos C, Balaguer A, Barberà MJ. Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2012 [cited 2018 Mar 15];12:CD009244. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235673>
190. Weis SE. Current treatment options for management of anal intraepithelial neoplasia. *Onco Targets Ther* [Internet] 2013 [cited 2018 Mar 15];6:651–65. Available from: <http://www.dovepress.com/current-treatment-options-for-management-of-anal-intraepithelial-neopl-peer-reviewed-article-OTT>
191. Cleary RK, Schaldenbrand JD, Fowler JJ, Schuler JM, Lampman RM. Treatment options for perianal Bowen's disease: survey of American Society of Colon and Rectal Surgeons Members. *Am Surg* [Internet] 2000 [cited 2018 Mar 21];66(7):686–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10917483>
192. Goldstone SE, Kawalek AZ, Huyett JW. Infrared Coagulator<sup>TM</sup>: A Useful Tool for Treating Anal Squamous Intraepithelial Lesions. *Dis Colon Rectum* [Internet] 2005 [cited 2018 Mar 21];48(5):1042–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15868241>
193. US Department of Veterans Affairs, Office of Clinical Public Health Programs for the Public Health Strategic Health Care Group. Primary care of veterans with HIV. 1st ed. Department of Veteran Affairs; 2009.
194. Tong WWY, Shepherd K, Garland S, et al. Human Papillomavirus 16-Specific T-Cell Responses and Spontaneous Regression of Anal High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *J Infect Dis* [Internet] 2014 [cited 2014 Oct 8];1–11.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139018>

195. Tong WWY, Jin F, McHugh LC, et al. Progression to and spontaneous regression of high-grade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-infected and uninfected men. *AIDS* [Internet] 2013 [cited 2018 Jun 22];27(14):2233–43. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002030-201309100-00010>
196. Hillman RJ, Cuming T, Darragh T, et al. 2016 IANS International Guidelines for Practice Standards in the Detection of Anal Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 9000;Publish Ah(4):1–9.
197. Park IU, Palefsky JM. Evaluation and management of anal intraepithelial neoplasia in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men [Internet]. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2010 [cited 2021 Feb 23];12(2):126–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20461117/>
198. Scholefield JH, Ogunbiyi OA, Smith JH, Rogers K, Sharp F. Treatment of anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* [Internet] 1994 [cited 2018 Jul 20];81(8):1238–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7953374>
199. Scholefield JH, Castle MT, Watson NFS. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* [Internet] 2005 [cited 2018 Mar 15];92(9):1133–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16044425>
200. Singh JC, Kuohung V, Palefsky JM, et al. 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* [Internet] 2009 [cited 2018 Mar 15];52(4):474–9. Available from: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00126334-201002010-00009>
201. 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* [Internet] 2012;59(3):259–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22134151>
202. 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(10):1284–92.
203. 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* [Internet] 2014 [cited 2020 Oct 30];41(7):420–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24922100/>
204. Goldstone RN, Hasan SR, Drury S, Darragh TM, van Zante A, Goldstone SE. A trial of radiofrequency ablation for anal intraepithelial neoplasia. *Int J Colorectal Dis* [Internet] 2017 [cited 2020 Oct 29];32(3):357–65. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27770248/>

205. Burgos J, Curran A, Landolfi S, et al. The effectiveness of electrocautery ablation for the treatment of high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med* [Internet] 2016 [cited 2018 Mar 15];17(7):524–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26688291>
206. Richel O, de Vries HJC, van Noesel CJM, Dijkgraaf MGW, 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* [Internet] 2013 [cited 2014 Oct 8];14(4):346–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23499546>
207. Megill C, Wilkin T. Topical therapies for the treatment of anal high-grade squamous intraepithelial lesions. *Semin Colon Rectal Surg* [Internet] 2017 [cited 2018 Sep 26];28(2):86–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043148917300167>
208. Kaspari M, Gutzmer R, Kaspari T, Kapp A, Brodersen JP. Application of imiquimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. *Br J Dermatol* [Internet] 2002 [cited 2018 Jul 19];147(4):757–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12366425>
209. Richel O, Wieland U, de Vries HJC, et al. Topical 5-fluorouracil treatment of anal intraepithelial neoplasia in human immunodeficiency virus-positive men. *Br J Dermatol* [Internet] 2010 [cited 2014 Sep 16];163(6):1301–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20716208>
210. Sendagorta E, Bernardino JI, Álvarez-Gallego M, et al. Topical cidofovir to treat high-grade anal intraepithelial neoplasia in HIV-infected patients: A pilot clinical trial. *Aids* [Internet] 2016;30(1):75–82. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L608232909%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1097/QAD.0000000000000886%5Cnhttp://findit.library.jhu.edu/resolve?sid=EMBASE&issn=14735571&id=doi:10.1097%2FQAD.0000000000000886&atitle=Topical+cidofo>
211. Chang G, Berry J, Jay N, Palefsky J, Welton M. Surgical Treatment of High-Grade Anal Squamous Intraepithelial Lesions. *Dis Colon Rectum* 2002;45(4):453–8.
212. 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* [Internet] 2020 [cited 2020 Sep 14];126(7):1470–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31977082/>
213. Burgos J, Martin-Castillo M, Landolfi S, et al. 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(5):612–6.

214. Taheri A, Mansoori P, Sandoval LF, Feldman SR, Pearce D, Williford PM. Electrosurgery. *J Am Acad Dermatol* [Internet] 2014 [cited 2019 Jul 10];70(4):591.e1-591.e14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0190962213010529>
215. Meeuwssen FC, Guédon ACP, Arkenbout EA, van der Elst M, Dankelman J, van den Dobbelsteen JJ. The Art of Electrosurgery: Trainees and Experts. *Surg Innov* [Internet] 2017 [cited 2019 Jul 10];24(4):373–8. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1553350617705207>
216. Swerdlow DB, Salvati EP, Rubin RJ, Labow SB. Electrosurgery: Principles and use. *Dis Colon Rectum* [Internet] [cited 2019 Jul 10];17(4):482–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4851833>
217. Information NC for B. PubChem [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2004-. PubChem Compound Summary for CID 57469, Imiquimod; [cited 2021 Jan. 26]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Imiquimod> [Internet]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/imiquimod>
218. Grimm C, Polterauer S, Natter C, et al. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2012;120(1):152–9.
219. van der Snoek EM, den Hollander JC, van der Ende ME. Imiquimod 5% cream for five consecutive days a week in an HIV-infected observational cohort up to 32 weeks in the treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions: Table 1. *Sex Transm Infect* [Internet] 2015 [cited 2018 Mar 14];91(4):245–7. Available from: <http://sti.bmj.com/lookup/doi/10.1136/sextrans-2014-051810>
220. Terlouw A, Van Seters M, Ewing PC, et al. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: Seven years median follow-up of a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol* [Internet] 2011 [cited 2021 Feb 10];121(1):157–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21239049/>
221. Sasagasako N, Kosaka K, Sagae Y, et al. Recurrent vaginal intraepithelial neoplasia successfully treated with topical imiquimod: A case report. *Mol Clin Oncol* [Internet] 2020 [cited 2021 Feb 10];13(3):1–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32754333/>
222. van Seters M, van Beurden M, ten Kate FJW, et al. Treatment of Vulvar Intraepithelial Neoplasia with Topical Imiquimod. *N Engl J Med* [Internet] 2008 [cited 2021 Feb 10];358(14):1465–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18385498/>
223. Wieland U. Imiquimod Treatment of Anal Intraepithelial Neoplasia in HIV-Positive Men. *Arch Dermatol* [Internet] 2006;142(11):1438. Available from: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.142.11.1438>



224. Salas-Márquez C, Repiso-Jiménez JB, Padilla-España L, et al. Imiquimod anal tampons treatment of anal intraepithelial neoplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet] 2018 [cited 2018 Jul 25];32(8):e334–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jdv.14895>
225. Willems N, Libois A, Nkuize M, Feoli F, Delforge M, DeWit S. Treatment of anal dysplasia in HIV-positive men who have sex with men in a large AIDS reference centre. *Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med* 2017;72(1):29–35.
226. Irisawa R, Tsuboi R, Saito M, Harada K. Treatment of intra-anal warts with imiquimod 5% cream: A single-center prospective open study. *J Dermatol* [Internet] 2021 [cited 2021 Jan 22];1346-8138.15759. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.15759>
227. Sauder DN, Skinner RB, Fox TL, Owens ML. Topical imiquimod 5% cream as an effective treatment for external genital and perianal warts in different patient populations. *Sex Transm Dis* [Internet] 2003 [cited 2018 Jul 20];30(2):124–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12567169>
228. Saiag P, Bauhofer A, Bouscarat F, et al. Imiquimod 5% cream for external genital or perianal warts in human immunodeficiency virus-positive patients treated with highly active antiretroviral therapy: an open-label, noncomparative study. *Br J Dermatol* [Internet] 2009 [cited 2018 Jul 20];161(4):904–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19466962>
229. Sanclemente G, Herrera S, Tying SK, et al. Human papillomavirus (HPV) viral load and HPV type in the clinical outcome of HIV-positive patients treated with imiquimod for anogenital warts and anal intraepithelial neoplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet] 2007 [cited 2018 Jul 20];21(8):1054–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-3083.2007.02169.x>
230. Tawada C, Oshitani Y, Kimura M, Seishima M. Successful treatment of anal and perianal condyloma acuminata with imiquimod. *Acta Derm Venereol* 2014;94(1):118–9.
231. Kreuter A, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, et al. 5% imiquimod suppositories decrease the DNA load of intra-anal HPV types 6 and 11 in HIV-infected men after surgical ablation of condylomata acuminata. *Arch Dermatol* 2006;142(2):243–4.
232. Serra-Guillen C, Nagore E, Hueso L, et al. A randomized comparative study of tolerance and satisfaction in the treatment of actinic keratosis of the face and scalp between 5% imiquimod cream and photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate. *Br J Dermatol* 2011;164(2):429–33.
233. Gkegkes ID, Iavazzo C, Stamatiadis AP. Intra-anal use of imiquimod: what is the clinical evidence? [Internet]. *Int. J. STD AIDS*. 2019 [cited 2021 Jan 22];30(10):1018–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31284838/>
234. Human D of ANI of A and IDNI of HUD of H and. Division of AIDS National

Institute of Allergy and Infectious Diseases National Institutes of Health US  
Department of Health and Human Services . DAIDS AE Grading Table Corrected  
Version 2.1- July 2017.

235. Epidemiol I, Ceeiscat G. Full-Text. Sives Sist Integr Vigil Epidemiol Del Sida/Vih/Its En Cataluña 2015;DOCUMENTO.
236. Martí-Pastor M, García de Olalla P, Barberá M-J, et al. Epidemiology of infections by HIV, Syphilis, Gonorrhoea and Lymphogranuloma Venereum in Barcelona City: a population-based incidence study. BMC Public Health [Internet] 2015 [cited 2018 Nov 9];15(1):1015. Available from: <http://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-015-2344-7>
237. ECDC European Centre for Disease Prevention and Control.. Syphilis. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
238. CEEISCAT. Epidemiological Report. Integrated Surveillance System for STI and HIV in Catalonia. Technical document N.º 22. Generalitat de Catalunya, Agència de Salut Pública de Catalunya; 2015 [consultado 28 Jun 2017]. Disponible en: [www.cceiscat.cat/docume](http://www.cceiscat.cat/docume).
239. ECDC European Centre for Disease Prevention and Control. Lymphogranuloma venereum. Annual Epidemiological Report for 2017. European Centre for Disease Prevention and Control 2019;Surveillance report 28 Mar 2019.
240. Institut d'Estadística de Catalunya. Lecturas del Padrón Municipal de Habitantes a 30 de junio del año 2006 al 2014. Ajuntament de Barcelona. Available at: <https://www.bcn.cat/estadistica/castella/dades/inf/lecpadro/lec14/part1/t42.htm> [Internet]. España. 2013;Available from: [www.idescat.cat](http://www.idescat.cat)
241. De (CEEISCAT) Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les Infeccions de Transmissió Sexual i Sida. SIVES 2015 Integrated Surveillance System for STI and HIV in Catalonia. Technical document Nº22. CEEISCAT epidemiological report; 2015.
242. Coleman CL. Correlates of Condom Use Among Substance Using Older Seropositive MSM: Implications for Mental Health Practice. Issues Ment Health Nurs [Internet] 2016 [cited 2021 Feb 25];37(10):727–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27715353/>
243. Hunter LJ, Dargan PI, Benzie A, White JA, Wood DM. Recreational drug use in men who have sex with men (MSM) attending UK sexual health services is significantly higher than in non-MSM. Postgrad Med J 2014;90(1061):133–8.
244. Ministerio de Sanidad. Encuesta europea on-line para hombres que tienen sexo con hombres (EMIS-2017): resultados en España. Ministerio de Sanidad, 2020. (n.d.).
245. Shuper PA, Joharchi N, Bogoch II, et al. Alcohol consumption, substance use, and depression in relation to HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) nonadherence among

- gay, bisexual, and other men-who-have-sex-with-men. *BMC Public Health* [Internet] 2020 [cited 2021 Feb 25];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33256651/>
246. Ogbuagu O, Marshall BDL, Tiberio P, et al. Prevalence and Correlates of Unhealthy Alcohol and Drug Use Among Men Who Have Sex with Men Prescribed HIV Pre-exposure Prophylaxis in Real-World Clinical Settings. *AIDS Behav* [Internet] 2019 [cited 2021 Feb 25];23(1):190–200. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145707/>
  247. Reyes-Urueña JM, Garcia De Olalla P, Vall-Mayans M, et al. Lymphogranuloma venereum in Barcelona, 2007-2012: the role of seroadaptation in men who have sex with men. *Epidemiol Infect* [Internet] 2015 [cited 2018 Jul 13];143(1):184–8. Available from: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0950268814000545](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0950268814000545)
  248. Stark D, Van Hal S, Hillman R, Harkness J, Marriott D. Lymphogranuloma venereum in Australia: Anorectal Chlamydia trachomatis serovar L2b in men who have sex with men. *J Clin Microbiol* 2007;45(3):1029–31.
  249. Lalak NJ, Morris DL. Azithromycin Clinical Pharmacokinetics. *Clin. Pharmacokinet.* 1993;25(5):370–4.
  250. Kong FS, Rupasinghe TW, Simpson JA, et al. Pharmacokinetics of a single 1g dose of azithromycin in rectal tissue in men. *PLoS One* [Internet] 2017 [cited 2021 Feb 24];12(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28350806/>
  251. Kong FYS, Horner P, Unemo M, Hocking JS. Pharmacokinetic considerations regarding the treatment of bacterial sexually transmitted infections with azithromycin: a review. *J Antimicrob Chemother* [Internet] 2019 [cited 2019 Oct 24];74(5):1157–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30649333>
  252. 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* [Internet] 1998 [cited 2021 Mar 23];177(2):361–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9466522/>
  253. Clifford GM, Georges D, Shiels MS, et al. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: Toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer* [Internet] 2021 [cited 2021 Mar 18];148(1):38–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32621759/>
  254. 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* [Internet] 2018 [cited 2021 Feb 26];18(2):198–206. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29158102/>
  255. 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* [Internet]

2014 [cited 2020 Oct 29];41(7):420–6. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24922100/>

256. de Pokomandy A, Rouleau D, Lalonde R, et al. 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 Med* [Internet] 2018 [cited 2018 Jul 18];19(2):81–9. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/hiv.12544>
257. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, et al. Carcinoma of the cervix and tobacco smoking: collaborative reanalysis of individual data on 13,541 women with carcinoma of the cervix and 23,017 women without carcinoma of the cervix from 23 epidemiological studies. *Int J cancer* [Internet] 2006 [cited 2018 Mar 15];118(6):1481–95. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.21493>
258. Programmers. IWG on evaluation of cervical cancer screening. Screening for squamous cervical cancer: duration of low risk after negative results of cervical cytology and its implication for screening policies. IARC Working Group on evaluation of cervical cancer screening programmes. *Br Med J (Clin Res Ed)* [Internet] 1986 [cited 2018 Mar 15];293(6548):659–64. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3092971>
259. Fuertes I, Bastida C, Lopez-Cabezas C, et al. 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* [Internet] 2019 [cited 2019 Sep 30];095646241986450. Available from:  
<http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0956462419864506>
260. 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* [Internet] 2018 [cited 2018 Oct 30];61(3):298–305. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00003453-900000000-99989>
261. Wieland U, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, et al. Imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Arch Dermatol* 2006;142(11):1438–44.
262. Santorelli C, Leo CA, Baldelli F, Cavazzoni E. Response to imiquimod 5% cream as treatment for condyloma and anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive and HIV-negative patients. *Sex Transm Infect* 2017;93(3):229.
263. Kumar B, Narang T. Local and systemic adverse effects to topical imiquimod due to systemic immune stimulation. *Sex Transm Infect* 2011;87(5):432.
264. Silvera RJ, Smith CK, Swedish KA, Goldstone SE. Anal Condyloma Treatment and Recurrence in HIV-negative Men Who Have Sex With Men. *Dis Colon Rectum*

[Internet] 2014 [cited 2018 Jul 19];57(6):752–61. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24807601>

265. Harvey G, Pontefract D, Hughes BR, Brinkmann D, Christie C. Impact of smoking on imiquimod response in patients with vulval intraepithelial neoplasia. *Clin Exp Dermatol* [Internet] 2019 [cited 2021 Feb 10];44(4):e140–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30628104/>
266. Conley L, Bush T, Darragh TM, et al. Factors associated with prevalent abnormal anal cytology in a large cohort of HIV-infected adults in the United States. *J Infect Dis* 2010;202(10):1567–76.
267. Solomon D, Nayar R. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes*, 2nd edn. New York, Springer, 2004.
268. Jay N, Berry JM, Hogeboom CJ, Holly EA, Darragh TM, Palefsky JM. Colposcopic appearance of anal squamous intraepithelial lesions: relationship to histopathology. *Dis Colon Rectum* [Internet] 1997 [cited 2018 Mar 21];40(8):919–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9269808>

### ANEXO 1: Metodología del cribado de cáncer anal en el Hospital Clínic de Barcelona

El programa de cribado de cáncer anal del Hospital Clínic de Barcelona está compuesto actualmente por dos facultativos del servicio de Enfermedades Infecciosas, José Luis Blanco e Ivan Chivite y una dermatóloga (Irene Fuertes, doctoranda de este proyecto). La enfermera Encarnación Cordón se encarga de realizar las citologías y las encuestas a los pacientes, colabora en las anoscopias y en la gestión de las agendas. Además la administrativa responsable de las agendas del Programa de Salud Sexual del HCB se ocupa también de la programación de pacientes.

En este programa se siguen actualmente (datos extraídos de la base de datos del Hospital Virtual, por Elisa de Lazzari, corresponde a pacientes con exploraciones realizadas en 2019-2020) unos 1.080 individuos. La mayoría de ellos son HSH con infección VIH que han sido remitidos para cribado de cáncer anal desde el Hospital de día de Enfermedades Infecciosas de nuestro centro donde realizan seguimiento de su infección. Además, una minoría corresponde a pacientes en tratamiento con fármacos inmunosupresores y/o con antecedentes patológicos de displasia anogenital secundaria a VPH.

Actualmente, el primer paso del programa de cribado es, para los pacientes de menor riesgo (recuento linfocitos CD4 actual o nadir  $\geq 100$  cels/ $\mu$ l,  $< 40$  años y sin antecedentes de displasia/cáncer secundario a VPH), la realización de una citología de canal anal. La toma de muestra citológica se realiza con un escobillón de Dacron y se conserva en medio líquido (PreservCyt/ThinPrep Pap (Cytoc Iberia SL, Barcelona). Este procedimiento permite tomar muestra tanto para estudio citológico como para estudio de VPH. El estudio de VPH (cobas<sup>®</sup> test HPV, mediante ampliación de ADN diana para la detección de 14 tipos de VPH-AR) se realiza de forma rutinaria a todos los pacientes desde octubre de 2020.

Las citologías son estudiadas en el servicio de Anatomía Patológica del HCB y sus resultados se clasifican según la clasificación de Bethesda.<sup>267</sup> En la misma visita de

enfermería se realiza además de la citología de canal anal una encuesta que incluye preguntas sobre los comportamientos sexuales de los pacientes, su hábito tabáquico, sus antecedentes de patología anal o perianal y así como de infecciones de transmisión sexual.

Todos los pacientes cuya citología anal no es estrictamente normal, así como aquellos pacientes >40 años, con recuento de linfocitos CD4 nadir <100 cels/ $\mu$ l, antecedentes de trasplante de órgano sólido o de displasia o cáncer secundario a VPH en cualquier localización se remiten para valoración mediante anoscopia de alta resolución.

Previo a la realización de la AAR se realiza una exploración minuciosa de la región perianal (incluyendo toma de imágenes) y un tacto rectal. Además todos los pacientes deben firmar un consentimiento informado para cada exploración.

La AAR incluye la observación a través del anoscopio (Olympus Evis Exera II CV-180 anoscope (Olympus, Barcelona, Spain) del canal anal tras impregnación con ácido acético al 5% y lugol al 2% para aumentar la precisión diagnóstica.<sup>196,268</sup>

Durante la exploración se realizan biopsias de las zonas sospechosas de HSIL anales o perianales. En los pacientes con una exploración clínicamente normal se valora la realización de biopsias aleatorias, especialmente si la citología previa observa una alteración de alto grado.

Las biopsias son estudiadas en el servicio de Anatomía Patológica del HCB. En todas las muestras histológicas se realizan las siguientes secciones de los bloques de parafina:

- Una sección para estudio con hematoxilina eosina.
- Una sección para tinción inmunohistoquímica con p16 (anticuerpos anti p16).
- Una sección para tinción inmunohistoquímica con Ki67 (anticuerpos anti Ki67).

Todos resultados de citologías y biopsias asociados al programa se revisan semanalmente. Los pacientes con diagnóstico de HSIL anal se programan para una siguiente AAR con el objetivo de valorar/tratar dichas lesiones en un plazo de 3-6 meses. En los últimos años (desde 2018) hemos incluido en el programa nuevos métodos ablativos de tratamiento como son el ácido tricloroacético al 80% y el láser CO<sub>2</sub> (Gynelase (Intermedic, CE 7916). Sin embargo, durante años (2012-2018) el tratamiento ablativo de las HSIL anales en el programa de cribado de cáncer anal del HCB se realizó mediante electrocoagulación de las lesiones con un bisturí eléctrico (Hyfrecator2000) a 30W tras infiltrar anestesia local (lidocaína 2% il) a través del anoscopio. A aquellos pacientes con HSIL extensas o múltiples en el canal se les ofrece la posibilidad de realizar tratamiento con imiquimod en supositorios que puede posteriormente completarse con una o más sesiones de tratamiento ablativo según la respuesta. Los supositorios se preparan en el Servicio de Farmacia del Hospital Clínic según indicaciones previamente descritas.<sup>208</sup> Contienen 12,5 mg de imiquimod en un excipiente lipofílico. A los pacientes se les indica que se autoapliquen los supositorios durante la noche 3 veces a la semana durante un mínimo de 8 semanas y que se laven el área anal y perianal a la mañana siguiente.

A todos los pacientes tratados se les programa una nueva AAR de seguimiento en un periodo que oscila entre 3-6 meses. Se recogen entonces datos sobre posibles efectos adversos sufridos tras el tratamiento anterior mediante un sencillo interrogatorio oral y esta información se añade en la base de datos del programa. Los pacientes con persistencia clínica de HSIL en la AAR de control continúan en una línea de tratamiento ablativa/tópica o combinada según la decisión del facultativo mientras que aquellos en los que no se observan signos clínicos de HSIL en la localización previamente tratada se realiza una biopsia de la zona para confirmar histológicamente la resolución de la lesión.

Los datos generados en el programa de cribado de cáncer anal se recogen en una base de datos de ENDOBASE que ha sido modificada por los facultativos del programa y con la ayuda del personal de Olympus para adecuar su uso al manejo de estos pacientes. Para cada paciente se recogen datos epidemiológicos básicos, factores de riesgo para CECA y



datos relacionados con la infección VIH (año de diagnóstico, CD4 nadir). Además en cada exploración se recogen datos sobre el tipo de exploración realizado, la tolerancia del paciente a la misma (mediante una escala visual analógica de 0-10), las principales características clínicas de las lesiones biopsiadas (patrones con ácido acético y comportamiento con lugol, tamaño, localización en canal anal). Se recogen además imágenes de cada exploración incluyendo la zona perianal y la mucosa anal con especial interés sobre las posibles lesiones observadas incluido su comportamiento tras la aplicación de ác.acético y lugol.

## Encuesta sobre el tratamiento con supositorios de imiquimod

\*Obligatorio

1. Indique su fecha de nacimiento \*

\_\_\_\_\_  
*Ejemplo: 7 de enero del 2019*

2. ¿Cuántos supositorios se ponía a la semana? \*

*Marca solo un óvalo.*

- 1  
 2  
 3

3. ¿Cuántas semanas duró el tratamiento con supositorios? \*

\_\_\_\_\_

4. ¿Ha notado picor/escorzor/irritación durante el tratamiento con lo supositorios? (Puntúe del 0 al 10 siendo 0 la mínima puntuación y 10 la máxima puntuación) \*

*Marca solo un óvalo.*

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. ¿Ha tenido que suspender el tratamiento con los supositorios debido a las molestias? \*

*Selecciona todos los que correspondan.*

- Sí  
 No

**Agradecemos su colaboración.**

11. Indique su fecha de nacimiento \*

\_\_\_\_\_  
*Ejemplo: 7 de enero del 2019*

12. ¿Cuántos supositorios se ponía a la semana? \*

*Marca solo un óvalo.*

- 1  
 2  
 3

13. ¿Cuántas semanas duró el tratamiento con supositorios? \*

\_\_\_\_\_

14. ¿Ha notado picor/escorzor/irritación durante el tratamiento con lo supositorios? (Puntúe del 0 al 10 siendo 0 la mínima puntuación y 10 la máxima puntuación) \*

*Marca solo un óvalo.*

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

15. ¿Ha tenido dolor durante el tratamiento con los supositorios? (Puntúe del 0 al 10 siendo 0 la mínima puntuación y 10 la máxima puntuación) \*

Marca solo un óvalo.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

16. ¿Ha tenido notado sensación de malestar durante el tratamiento con los supositorios? (cansancio, dolor de cabeza, etc.) (Puntúe del 0 al 10 siendo 0 la mínima puntuación y 10 la máxima puntuación) \*

Marca solo un óvalo.

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

17. ¿Ha tomado algún medicamento para tratar los efectos secundarios? \*

Selecciona todos los que correspondan.

- Sí  
 No

18. En caso afirmativo, recuerda el nombre del medicamento?

\_\_\_\_\_

19. ¿Ha tenido que reducir el número de supositorios por semana debido a las molestias? \*

Selecciona todos los que correspondan.

- Sí  
 No

20. ¿Ha tenido que suspender el tratamiento con los supositorios debido a las molestias? \*

*Selecciona todos los que correspondan.*

- Sí
- No

**Agradecemos su colaboración.**

---



**Epidemiologia i conducta**

29. Orientació sexual:  Heterosexual  Homosexual  Bisexual  Transsexual
30. Pràctiques sexuals probables per a l'adquisició d'ITS  Relació vaginal  Oral  Contacte Oro-anal  Anal
31. Nombre de parelles sexuals diferents en els darrers 12 mesos   Simultànies  Uniques  Desconegut/no contesta
32. Ha tingut una nova parella sexual en els darrers 3 mesos?  Sí  No  Desconegut/no contesta
33. Ha utilitzat el preservatiu a la darrera relació sexual?  Sí  No  Desconegut/no contesta
- 33.1. Especifiqueu el tipus de parella de la darrera relació sexual:  Estable  Esporàdica  Desconegut/NC

**Informació als darrers 12 mesos:**

34. Ha tingut contactes sexuals a l'estranger en els darrers 12 mesos? 34.1. Especifiqueu el país   Sí  No  Desc
35. Ha tingut contactes sexuals després del consum de cannabis, alcohol (4+ copes en una ocasió) o altres drogues (injectables o no) en els darrers 12 mesos? 35.1. Especifiqueu quin/a/es   Sí  No  Desc
36. Ha tingut contactes sexuals en llocs o xarxes de trobades sexuals en els darrers 12 mesos?  Sí  No  Desc
- 36.1. Especifiqueu quin lloc/s  (saunes, discoteques/bars/pubs, via xats Internet, club liberal, swinger, etc.)
37. Ha tingut contactes sexuals amb persones que exerceixen la prostitució en els darrers 12 mesos (client TSC)?  Sí  No  Desc
38. Ha exercit o exerceix la prostitució o heu mantingut relacions sexuals amb la finalitat d'obtenir diners o drogues? (SI) 38.1. Número de clients en la darrera setmana:   Sí  No  Desconegut/no contesta
- 38.2. Ha utilitzat el preservatiu amb tots dels clients a la darrera setmana?  Sí  No  Desconegut/no contesta

**(Dades que cal emplenar per la MDI: sífilis infecciosa, gonocòccia i LGV o mostres 'in situ')**

39. Microorganisme	40. Tipus de mostra	41. Tècnica analítica	42. Resultat	43. Tipatges
	Oris Prostata vaginal Cervix Uterí Anorectals Elsans Oral/lingua Sang Desconegut Altres	Barran/Neis Tècnica Cultiu PCR Camp pekat Hibridació de DNA Detecció d'antigen Altres Ser anti: "Reaglinker" Ser anti: "Reponlinker"	Positiu Negatiu No li consta	L2 <input type="checkbox"/> L3 <input type="checkbox"/> L1-3 <input type="checkbox"/>
<b>MDI</b>				
<input type="checkbox"/> Chlamydia trachomatis				
<input type="checkbox"/> Neisseria gonorrhoeae				
<input type="checkbox"/> Treponema pallidum				
<b>mostra 'in situ'</b>		valor: VDRL <input type="checkbox"/> RPR <input type="checkbox"/> TA <input type="checkbox"/> MHA-TP <input type="checkbox"/>		

**Específic per a Neisseria gonorrhoeae** S'ha realitzat antibiograma?  Sí  No  Desconegut/no contesta

44. Tècnica	45. Antibiótic	46. Sensibilitat:	Resistent	Intermèdia	Sensible	No li consta	47. β-lactamasa
<input type="checkbox"/> Difusió	Ceftriaxona		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Positiva
<input type="checkbox"/> Diluïció	Espectinomicina		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Negativa
	Ciprofloxacina		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	Altres combinacions: <input type="text"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

**Dades de la persona notificant**

48. Nom i cognoms:  49. Unitat:  PASSIR  UITS  EAP  UMIT  Dermatologia  Ginecologia  Altres:  (especificar)
50. Centre sanitari:  50.1 Codí de centre:

51. Data de la visita inicial:  52. Data de notificació:
53. Motiu de la visita inicial:
- |                                                   |                                                    |                                             |                                                                          |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Atenció mèdica           | <input type="checkbox"/> Control TSC (prostitució) | <input type="checkbox"/> Embaràs            | <input type="checkbox"/> Estudi de contactes                             |
| <input type="checkbox"/> Seguiment clínic ITS/VIH | <input type="checkbox"/> Cribatge ITS/VIH          | <input type="checkbox"/> Informació general | <input type="checkbox"/> Altres (especifiqueu-los): <input type="text"/> |

**Preguntes addicionals, només pels participants de l'estudi de tendències dels condilomes:**

54. Ha tingut mai algun episodi previ de berugues genitals?  Sí  No  Desconegut/NC 55. Data l'últim episodi:
56. Immunodepressió  Sí  No  Desconegut/no contesta

**Comentaris:**

**Síndromes:**

- 1.cervicitis 2.epididimitis 3.mielitis inflamatòria pelvica (MIP) 4.proctitis 5.prostatitis 6.ulcera genital/anal 7.flux uretral (uretritis) 8.flux vaginal (vaginitis/vaginosi) 9.Altre
- Altres ITS:<sup>2</sup>
- 1.candídiis 2.esclerosi 3.granuloma inguinal/donovanosi 4.mol·lus contagiosus 5.ortucitis/epididimitis 6.papu·losi bowenoides 7.pediculosis pública 8.VIH 9. altre

Imprimir

