

Thieme

Case Report

13/2015



Imiquimod 3,75% als Flächentherapie von aktinischen Keratosen

- ▶ Topische Behandlung des gesamten Gesichts oder der unbehaarten Kopfhaut

MEDA



Thieme

Thieme Case Report

Heft 13, 7. Jahrgang, September 2015
ISSN 1611-7875

Dieser Case Report ist der Zeitschrift
Aktuelle Dermatologie beigelegt.

Diese Ausgabe des Thieme Case Report wurde
von der Firma Meda Pharma GmbH & Co. KG,
Bad Homburg, unterstützt.

Herausgeber

Dr. Rainer Sempell
Feldschmiede 38
25524 Itzehoe
E-Mail: info@dr-sempell.de

Für den Verlag

Joachim Ortleb
Dr. Yuri Sankawa, Stuttgart
Dr. Isabelle Berndt
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

Vertrieb

Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Layout

Werner Schulz
E-Mail: Werner.Schulz@thieme.de

Satz

Ziegler + Müller, text form files, Kirchentellinsfurt

Titelbild

© Thieme Verlagsgruppe

Verlag

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel. 07 11/89 31-0, Fax 07 11/89 31-2 98
Internet-Adresse: <http://www.thieme.de>

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Befugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright

Der Report und alle in ihm enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme des Reports in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem *Wissensstand bei Fertigstellung* des Reports entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. *Jeder Benutzer ist angehalten*, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Report abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in diesem Report berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Printed in Belgium

Kliemo Printing AG, Hütte 53, 4700 Eupen

© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York 2015

Thieme

Case Report

Editorial

Inhalt

13/2015

Imiquimod 3,75% als Flächentherapie von aktinischen Keratosen

Aktinische Keratosen gelten als In-situ-Karzinome bzw. frühe In-situ-Plattenepithelkarzinome mit fließendem Übergang zum invasiven Plattenepithelkarzinom [1]: Bei Patienten mit multiplen aktinischen Keratosen weist das betroffene Hautareal oftmals nicht nur klinisch sichtbare Läsionen, sondern auch subklinische bzw. makroskopisch noch unsichtbare Läsionen und Vorstufen auf, die im weiteren Verlauf ebenfalls klinisch imponieren. Nicht selten sind dabei größere, chronisch lichtexponierte Hautareale wie die unbehaarte Kopfhaut, das Gesicht – vorzugsweise „Sonnenterrassen“ wie Stirn, Nase und Ohrmuscheln oder auch Handrücken – betroffen.

Pathophysiologisch hängt der tendenzielle Flächencharakter der aktinischen Keratosen im Sinne der „Feldkanzerisierung“ mit UV-Licht-induzierten zellbiologischen und molekularen Veränderungen zusammen, die sich im Laufe der Jahre im Epithel entwickeln können [1,2]. Überdies wird die Langzeiteinwirkung von UV-Licht nicht nur mit der Auslösung UV-spezifischer Mutationen assoziiert, sondern auch mit einer immunsuppressiven Wirkung auf die Haut [3,4].

Vor diesem Hintergrund sollten Betroffene von einer Therapieoption profitieren, die ihnen die großflächige sowie einfache Anwendung im Alltag und gleichzeitig auch ein exzellentes kosmetisches Resultat im Gesicht- und Kopfhautbereich ermöglicht. Die folgenden Kasuistiken verdeutlichen beispielhaft, dass die Kombination eines bewährten immunmodulierenden Wirkstoffs mit einer geeigneten Formulierung sowohl die praktischen Voraussetzungen der Flächentherapie erfüllt, als auch im Idealfall die zelluläre Immunität erhöht und zur Demaskierung sowie Behandlung auch subklinischer Läsionen führt.



Dr. med. Rainer Sempell,
Itzehoe

- 2 Impressum
- 3 Editorial
- 4 Fall 1: Hohe Demaskierungsrate und vollständige Abheilung bei 71-jähriger Patientin (Hauttyp I) mit aktinischen Keratosen im Gesichtsbereich
- 6 Fall 2: Effiziente Flächentherapie bei 69-jährigem Patienten (Hauttyp II) mit multiplen aktinischen Keratosen im Stirnbereich
- 8 Fall 3: 79-jähriger Patient (Hauttyp III) mit multiplen aktinischen Keratosen im Gesichtsbereich
- 10 Imiquimod 3,75% bei aktinischer Keratose – 5 Tipps für das Patientengespräch

Fall 1

Hohe Demaskierungsrate und vollständige Abheilung bei 71-jähriger Patientin (Hauttyp I) mit aktinischen Keratosen im Gesichtsbereich

Dr. med. Rainer Sempell

ltzehoe

Wie der folgende Fallbericht zeigt, können durch die Flächentherapie mit Imiquimod als 3,75%ige Creme nicht nur singuläre bzw. sichtbare aktinische Keratosen, sondern auch die noch subklinischen Läsionen vorzeitig aufgedeckt und behandelt werden. Eine verbesserte Einschätzung der subklinischen Therapieeffekte ermöglicht das Konzept des „Lmax“-Wertes, das die maximale Anzahl der Läsionen im Therapieverlauf berücksichtigt.

Aktinische Keratosen entstehen überwiegend durch die kumulative Exposition gegenüber UV-Licht. Insbesondere die UVB-Strahlung steht mit direkten DNS-Schäden sowie der indirekten Entwicklung von Mutationen im Zusammenhang, die z.B. im Tumorsuppressorgen p53 auftreten können. Transformierte Keratinozyten können einen Selektionsvorteil erlangen und sich zu aktinischen Keratosen entwickeln [1]. Da eine Voraussage, welche der manifesten Läsionen sich zu einem invasiven Karzinom entwickeln wird, nicht möglich ist, ist die Behandlung aller aktinischen Keratosen mittels Flächentherapie indiziert.

Eine realistischere Einschätzung des Therapieerfolgs bietet dabei die Beschreibung der maximalen Anzahl der Läsionen (Lmax-Konzept). Hierbei werden nicht nur die klinisch sichtbaren Ausgangsläsionen zu Therapiebeginn gezählt, sondern auch die subklinischen Läsionen, die im Verlauf der Flächentherapie demaskiert werden.

Falldarstellung

Eine 71-jährige Patientin vom Fitzpatrick-Hauttyp I wies aktinische Keratosen im Gesichtsbereich auf (Stirn, Nasenrücken und angrenzende Wangenbereiche), die histologisch bestätigt wurden (klinischer Grad I nach Olsen, Abb. 1 a).

Wie aus der Vorgeschichte bekannt, hatte die Patientin erstmals im Mai 2011 eine aktinische Keratose entwickelt, die damals mittels Kryotherapie zerstört wurde.

Für die Behandlung der multiplen Läsionen kam die flächige Anwendung von Imiquimod 3,75% Creme (Zyclara® Creme) infrage: In dieser Konzentration ist Imiquimod zur topischen Therapie klinisch typischer, nicht hyperkeratotischer und nicht hypertropher, sichtbarer oder tastbarer aktinischer Keratosen im gesamten Gesicht oder auf der gesamten unbehaarten Kopfhaut beim immunkompetenten Erwachsenen zugelassen [5].

Therapieverlauf unter Imiquimod 3,75% Creme

Im Vorfeld der Behandlung wurde die Patientin über die Therapiebesonderheiten mit Imiquimod sowie das Thema Sonnenschutz aufgeklärt. Daraufhin wurde die Behandlung mit Imiquimod 3,75% nach dem Therapieschema „2on-2off-2on“ (2 Wochen Therapie, 2 Wochen behandlungsfreie Zeit, 2 Wochen Therapie) eingeleitet. Die Creme wurde 1-mal täglich abends vor dem Schlafengehen auf Stirn-, Nasenrücken- und angrenzenden Wangenbereichen dünn aufgetragen.

Bei Behandlungsbeginn lag die Anzahl der sichtbaren Läsionen bei $n=4$ (Abb. 1 a). Mit der Demaskierung der subklinischen Läsionen war sie am Ende des 1. Behandlungszyklus auf mehr als 30 Läsionen angestiegen (Lmax). Als lokale Hautreaktionen (local skin reactions, LSR) wies die Patientin ein Erythem (mäßig) sowie eine geringe Schuppung und Erosion der Läsionen



Abb. 1 Fotodokumentation unter 2 Zyklen mit Imiquimod 3,75% Creme bei: **a** Therapiestart, Baseline (Woche 0), **b** Ende des 1. Zyklus (Woche 2), **c** Beginn des 2. Zyklus (Woche 4), **d** Ende des 2. Zyklus (Woche 6), **e** Abschlussuntersuchung (Woche 14).

auf (Abb. 1b). Als potenzielle systemische Nebenwirkung berichtete die Patientin einen leichten Schüttelfrost in den ersten 2 Wochen. Nach der behandlungsfreien Zeit wurde der 2. Zyklus begonnen. Wiederum wurde die Anzahl der klinisch sichtbaren Läsionen erfasst: Die Anzahl der Läsionen war in Woche 4 auf $n = 15$ zurückgegangen (Abb. 1c). LSR wie Schwellung, Erythem, Schuppung/Krustenbildung sowie Erosion/Ulzeration traten auch im 2. Zyklus im Zusammenhang mit der Aufdeckung zuvor subklinischer Läsionen auf und sprachen für die immunvermittelte Wirkweise von Imiquimod (Abb. 1d). Nach Abschluss des 2. Zyklus wies die Patientin wieder mehr als 20 Läsionen auf (Woche 6). Als mögliche systemische Nebenwirkung berichtete die Patientin initial aufgetretene Gliederschmerzen. Auch diesmal bestand für die Patientin jedoch kein Anlass, die Therapie vorzeitig abzubrechen. Bei der Abschlussuntersuchung 8 Wochen nach Therapieende waren sämtliche Läsionen vollständig und narbenfrei abgeheilt (Abb. 1e).

Fazit für die Praxis

Imiquimod ist ein Toll-like-Rezeptor-7-Agonist, der die lokale Immunantwort in der Haut stimuliert und darüber sowohl die Detektion der subklinischen Vorstufen als auch die Ausheilung der klinischen aktinischen Keratosen induziert [6, 7]. Das Verhältnis von L_{max} zur finalen Läsionslast zeigt die therapeutische Effektivität einer Flächentherapie an [8]. In diesem Fallbeispiel profitierte die Patientin über die Erfassung der initial sichtbaren Läsionen hinaus von der Aufdeckung weiterer Läsionen ($n > 30$). Die Patientin konnte bei guter Compliance und Therapiezufriedenheit eine Abheilungsrate von 100% erreichen ($n = 0$; Abb. 2).

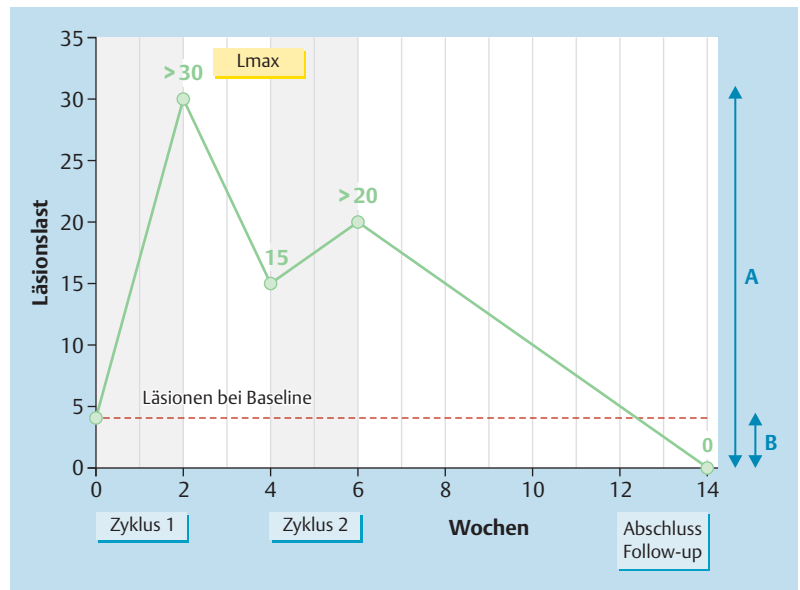


Abb. 2 Maximale Läsionslast im Therapieverlauf (L_{max}) unter Imiquimod 3,75% Creme bei der 71-jährigen Patientin: A = Reduktion der maximalen Gesamtläsionslast: L_{max} minus finale Läsionslast, B = Reduktion der Baseline-Läsionslast: Baseline-Last minus finale Läsionslast (konventioneller Parameter). Durch das L_{max} -Konzept (A) wird der Therapieerfolg mit Imiquimod 3,75% Creme deutlich. Der konventionelle Parameter erfasst die erfolgreiche Behandlung subklinischer Läsionen nicht (B).

Fall 2

Effiziente Flächentherapie bei 69-jährigem Patienten (Hauttyp II) mit multiplen aktinischen Keratosen im Stirnbereich

Dr. med. Rainer Sempell

Itzehoe

Aktinische Keratosen treten mit einer höheren Prävalenz bei Männern als bei Frauen auf, wahrscheinlich auch durch geschlechterbedingte Unterschiede bei der berufs- und freizeitbedingten UV-Lichtexposition sowie der Kopfbehandlung [1]. Im folgenden Fall hat die jahrelange Tätigkeit als Maurer zu einer erhöhten Sonnenlichtexposition geführt. Bei dem 69-jährigen Patienten war ein flächig applizierbares Therapieverfahren indiziert, um im chronisch lichtgeschädigten Gesichtsareal sowohl die klinisch sichtbaren als auch subklinischen Läsionen zu erfassen.

Die topische Therapie mit Imiquimod 3,75% Creme (Zyclara® Creme) bietet den Vorteil einer einfachen Anwendbarkeit (1-mal täglich dünn auftragen) und kann ohne Einschränkungen der Applikationsfläche großflächig im ganzen Gesicht oder auf der unbehaarten Kopfhaut eingesetzt werden. Überdies hat sich Imiquimod als erster Vertreter aus der Klasse der Immune Response Modifier (IRM) bewährt und ermöglicht die Demaskierung sowie Behandlung auch subklinischer Läsionen im gesamten lichtgeschädigten Hautareal [1].

Dagegen haben konventionelle, physikalisch destruirende Therapieverfahren wie z.B. die Kryotherapie insbesondere bei multiplen aktinischen Keratosen oftmals den Nachteil, dass sie der Feldkanzerisierung nicht gerecht werden und zudem auch gesunde, normale epitheliale Zellen zerstören [1]. Daneben können während und auch nach der Therapie Schmerzen, Erytheme, Ödeme und Blasen auftreten sowie Hypo-/Hyperpigmentierungen und in seltenen Fällen auch Narben entstehen [1].

Falldarstellung

Der 69-jährige Patient kam zur Behandlung von multiplen aktinischen Keratosen im Stirnhaut-

bereich (13 Baseline-Läsionen, klinischer Grad I nach Olsen) (Abb. 3 a). Die Diagnose wurde histologisch bestätigt. Der Patient wies einen Fitzpatrick-Hauttyp II sowie anamnestisch keine berufsbedingt erhöhte Sonnenlichtexposition, relevante Vorerkrankungen oder immunsuppressive Therapien auf, die das Risiko für aktinische Keratosen weiter erhöht hätten. Nach entsprechender Aufklärung zur Therapie und zum Behandlungsschema „2on-2off-2on“ (2 Wochen Therapie, 2 Wochen behandlungsfreie Zeit, 2 Wochen Therapie) wurde die Flächentherapie mit Imiquimod 3,75% Creme eingeleitet. Der Patient hatte sich in der Vorgeschichte bereits einer Kryotherapie von einzelnen aktinischen Keratosen unterzogen. Darunter waren die Einzelläsionen gut abgeheilt.

Therapieverlauf unter Imiquimod 3,75% Creme

Unter der Anwendung der Imiquimod 3,75% Creme 1-mal täglich im Stirnhautbereich nahm die Anzahl der sichtbaren Läsionen bereits zum Ende des ersten 2-wöchigen Zyklus ab und lag bei $n = 10$. Dabei zeigten sich nur wenige, gering bis mäßig ausgeprägte lokale Hautreaktionen (Erythem, Schuppung/Krusten). Systemische Nebenwirkungen wurden während des 1. Therapiezyklus nicht berichtet. Zu Beginn des 2. Therapiezyklus berichtete der Patient über leichte Kopfschmerzen. Zudem nahm die klinisch sichtbare Läsionslast unter der Therapie deutlich zu und lag am Ende der 2-wöchigen Anwendung im Rahmen des 2. Behandlungszyklus bei mehr als 25 Läsionen. Damit führte die Behandlung mit Imiquimod zu einer Demaskierung der subklinischen Läsionen und einer mehr als 2-mal so hohen Läsionslast, wie zu



Abb. 3 Fotodokumentation unter 2 Zyklen mit Imiquimod 3,75% Creme bei: **a** Therapiestart, Baseline (Woche 0), **b** Ende des 1. Zyklus (Woche 2), **c** Beginn des 2. Zyklus (Woche 4), **d** und **e** Ende des 2. Zyklus (Woche 6), **f** Abschlussuntersuchung (Woche 14).

Therapiebeginn sichtbar. Dazu passte auch die Zunahme der lokalen Entzündungsreaktion (Erythem, Schuppung/Krusten, Erosion/Ulzeration), wie die Fotodokumentation verdeutlicht (Abb. 3b bis e). Eine Unterbrechung der Therapie wurde vom Patienten zu keinem Zeitpunkt beansprucht. Bei der Abschlussuntersuchung äußerte sich der Patient sehr zufrieden über das Abheilungsergebnis: 8 Wochen nach Therapieende waren die Läsionen nahezu vollständig und narbenfrei abgeheilt (Abb. 3f). Die Anzahl der sichtbaren Läsionen lag bei 4 bei einer betroffenen Gesamtfläche von nur noch 1 cm².

Fazit für die Praxis

Beim hier vorgestellten Patienten erhöhte sich die maximale Läsionszahl auf > 25 mit einer Abheilung auf nur noch 4 Läsionen im behandelten Areal. Damit hat der Patient unter der Flächentherapie mit Imiquimod 3,75% eine Reduktion der maximalen Läsionslast um mindestens 84% erreicht. Bei diesem Patienten fand die Demaskierung der subklinischen Läsionen schwerpunktmäßig während des 2. Therapiezyklus über ein Therapieareal von > 25 cm² statt. Damit wird deutlich, dass es für die Nachhaltigkeit der Flächentherapie mit Imiquimod 3,75% auch auf die Einhaltung des über 2 Zyklen empfohlenen Therapieschemas ankommt. Lokal entzündliche Hautreaktionen weisen auf die lokale Immunstimulation und damit das Therapieansprechen hin [9]. Die Behandlung erwies sich als insgesamt gut verträglich: Die lokale Entzündungsreaktion vom Patienten wurde toleriert und führte zu einer narbenfreien Abheilung mit ausgezeichnetem kosmetischem Resultat. Die Patienten sollten daher schon vorher über die zu erwartenden lokalen Immunreaktionen aufgeklärt werden (vgl. Praxistipps).

Fall 3

79-jähriger Patient (Hauttyp III) mit multiplen aktinischen Keratosen im Gesichtsbereich

Dr. med. Rainer Sempell

ltzehoe

Patienten mit multiplen, sichtbaren aktinischen Keratosen wie auch subklinischen Läsionen sind auf eine Therapieoption angewiesen, mit der sich das gesamte potenziell lichtgeschädigte Areal erfassen lässt, die aber möglichst nicht zulasten der gesunden, normalen Epithelzellen geht. Imiquimod 3,75% ist die bislang einzige verfügbare topische Flächentherapie, die eine Demaskierung der subklinischen Läsionen ermöglicht und eine gleichzeitige Behandlung der klinischen sowie subklinischen Läsionen auf der gesamten unbehaarten Kopfhaut oder auf dem gesamten Gesicht zulässt. Im folgenden Fallbericht erstreckten sich die aufgedeckten, zuvor subklinischen bzw. erfolgreich behandelten Läsionen über eine Fläche von > 25 cm².

Eine Therapie, die ein möglichst lang anhaltendes, rezidivfreies Ansprechen der aktinischen Keratose ermöglicht, setzt voraus, dass sie nicht nur die klinisch sichtbaren, sondern auch subklinischen Läsionen detektieren und therapieren kann, die im Sinn der Feldkanzerisierung über das gesamte sonnenlichtexponierte Hautareal auftreten können [2, 10]. Imiquimod 3,75% Creme (Zyclara® Creme) ist ein Immune Response Modifier (IRM), der zum großflächigen Einsatz im gesamten Gesichts- oder unbehaarten Kopfhautbereich entwickelt wurde [6–8]. Die Flächentherapie ist die bislang einzige topische Therapieoption für aktinische Keratosen, die neben der Behandlung klinisch sichtbarer Läsionen auch die Demaskierung von subklinischen Läsionen im behandelten Hautareal ermöglicht [1]. Da ein IRM endogene, lokale Immunabwehrmechanismen stimulieren kann, können zuvor noch subklinische Läsionen im Sinne eines „Flare-up“ klinisch sichtbar werden – von den Patienten bei unzureichender Aufklärung auch häufig als unerwünschte Nebenwirkung der Therapie gewertet [2].

Wie die Langzeitauswertung von 2 doppelblinden, vehikelkontrollierten Phase-III-Studien mit Imiquimod 3,75% bei Patienten mit multiplen

aktinischen Keratosen (n=5–20) über ein Hautareal von > 25 cm² zeigte, war die Wirksamkeit der Flächentherapie auch langfristig anhaltend: Bezogen auf die maximale Läsionszahl im Therapieverlauf (L_{max}) reduzierten sich sämtliche Läsionen nach einem Follow-up von 6 Monaten um 100% bzw. nach einem Follow-up von 12 Monaten um 97,2% [10].

Falldarstellung

Der 79-jährige Patient (Fitzpatrick-Hauttyp III) stellte sich mit multiplen aktinischen Keratosen im Gesichtsbereich zur Therapieeinleitung mit Imiquimod 3,75% Creme vor (Abb. 4a). Zuvor war der Patient bereits wegen einzelner aktinischer Keratosen kryotherapeutisch behandelt worden. Die aktinischen Keratosen (klinischer Grad I nach Olsen) waren über beide Wangen sowie linksseitig lateral im Schläfenbereich verteilt (Baseline-Läsionen n=4). Die Anamnese für eine erhöhte berufliche oder freizeitbedingte UV-Lichtexposition, schwere Sonnenbrände in der Kindheit, hereditäre DNS-Reparatur-Defekte oder eine immunsuppressive Therapie war negativ.

Therapieverlauf unter Imiquimod 3,75% Creme

Der Patient wurde über das Therapieschema „2on-2off-2on“ (2 Wochen Therapie, 2 Wochen behandlungsfreie Zeit, 2 Wochen Therapie), die Besonderheiten der Therapie mit Imiquimod sowie die Bedeutung von Sonnenschutz aufgeklärt, bevor die Therapieeinleitung erfolgte. Der Patient trug 1-mal täglich vor dem Zubettgehen Imiquimod 3,75% auf die vorgesehenen



Abb. 4 Fotodokumentation unter 2 Zyklen mit Imiquimod 3,75% Creme bei: **a** Therapiestart, Baseline (Woche 0), **b** Ende des 1. Zyklus (Woche 2), **c** Beginn des 2. Zyklus (Woche 4), **d** Ende des 2. Zyklus (Woche 6), **e** Abschlussuntersuchung (Woche 14).

Behandlungsflächen (beide Wangen, Schläfe links) auf. Darunter war bereits nach dem ersten 2-wöchigen Therapiezyklus eine Zunahme auf > 30 sichtbare Läsionen, die stark konfluieren, zu beobachten (Abb. 4b). Lokale Hautreaktionen (LSR) zeigten sich gering bis mäßig ausgeprägt (Schwellung, Erythem, Schuppung und Erosion). Am Ende der behandlungsfreien Zeit (Woche 4) war die Anzahl der Läsionen auf unter 20 gesunken. Die LSR zeigten sich rückläufig, der Patient wies zu Woche 4 nur noch ein gering ausgeprägtes Erythem auf (Abb. 4c). Die Anzahl der Läsionen lag am Ende des 2., regulär durchgeführten Therapiezyklus bei > 20. Der Patient wies nur noch geringfügige LSR (Erythem, Schuppung, Erosion) auf (Abb. 4d). Nachgefragt nach möglichen systemischen Nebenwirkungen hatte der Patient im Therapieverlauf lediglich angegeben, sich „leicht antriebsarm“ zu fühlen.

Bei der Abschlussuntersuchung 8 Wochen später waren sämtliche Läsionen vollständig remittiert (100%) und wiesen im Zuge ihrer Abheilung weder Narben noch eine Depigmentierung auf (Abb. 4e).

Fazit für die Praxis

Die weitläufige Ausbreitung der demaskierten subklinischen Läsionen untermauert den Flächencharakter der aktinischen Keratosen und spricht für die Notwendigkeit, aktinische Keratosen nicht nur punktuell, sondern flächig in Bezug auf das gesamte, chronisch lichtexponierte Hautareal zu behandeln. Der vorgestellte Patient erhielt erstmals eine Flächentherapie mit Imiquimod 3,75%. Im Therapieverlauf nahm die Anzahl der sichtbaren Läsionen von $n = 4$ auf > 30 zu, wobei die Läsionen gesamtflächig im Gesicht auftraten. Dabei ermöglichte die immunvermittelte Wirkweise eine schonende, klinisch vollständig narbenfrei abheilende Behandlung aller subklinischen und klinischen Läsionen, ohne gesundes Gewebe zu beeinträchtigen. Die Imiquimod-Creme ermöglicht zudem eine bequeme und einfache Handhabung der Therapie, wofür auch die sehr gute Compliance des Patienten spricht.

Imiquimod 3,75% bei aktinischer Keratose – 5 Tipps für das Patientengespräch

Dr. med. Rainer Sempell

Itzehoe

Eine gute Aufklärung im Vorfeld der Therapie trägt dazu bei, die Compliance des Patienten sowie die Aussicht auf einen nachhaltigen Therapieerfolg zu erhöhen. Werden Patienten im Vorfeld der Behandlung über die Besonderheiten einer immunmodulierenden Therapie mit Imiquimod 3,75% aufgeklärt, können sie sich besser auf potenzielle Therapieeffekte einstellen und angemessen reagieren.

1. Aufklärung über das Krankheitsbild

Es ist wichtig, dem Patienten zu vermitteln, dass es sich bei aktinischen Keratosen keineswegs um eine Bagatellhauterkrankung handelt, sondern um maligne Läsionen, die sich unbehandelt zu einem invasiven Tumor entwickeln können, der metastasieren kann.

2. Vorteile bei der Anwendung von Imiquimod 3,75% Creme

Die niedrigdosierte Formulierung von Imiquimod 3,75% als Creme ermöglicht eine Flächentherapie der aktinischen Keratose. Damit können nicht nur sichtbare, sondern auch subklinische Läsionen erfasst werden. Dabei kann man sich auch das vereinfachte Therapieschema für die tägliche Anwendung leicht merken (2 Wochen Therapie, 2 Wochen behandlungsfreie Zeit, 2 Wochen Therapie: „2on-2off-2on“).

3. Lokale Hautreaktionen sind medizinisch erwünscht

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient das Therapieregime wie empfohlen einhält, steigt erfahrungsgemäß an, wenn er im Gespräch mit dem Arzt bereits über mögliche, zu erwartende Hautreaktionen aufgeklärt wird. Dabei sollte er

darauf hingewiesen werden, dass Imiquimod ein Immunmodulator ist, der die lokale Immunreaktion in der Haut aktiviert, sodass erkrankte Zellen gezielt angegriffen und, wenn nötig, auch zerstört werden.

Unter der Therapie verändert sich häufig das betroffene Hautareal, sichtbare Läsionen können vorübergehend zunehmen. Aktinische Keratosen, die vorher noch nicht sichtbar oder fühlbar waren, werden therapiert und dabei sichtbar. Rötungen und Krustenbildungen sollten als Teil eines medizinisch erwünschten Entzündungsprozesses erklärt werden, der die Wirkung der Therapie anzeigen kann. Der Patient kann darauf hingewiesen werden, dass es zwischen der vollständigen Abheilungsrate der Läsionen und der Intensität der lokalen Hautreaktionen einen Zusammenhang gibt [5]. Lokale Hautreaktionen gehen im Laufe der Therapie oder nach dem Absetzen der Therapie zurück und heilen im Regelfall folgenlos ab. Unter der Therapie wird zudem gesunde Haut geschont und nicht geschädigt.

Es hat sich bewährt, dem Patienten auch schriftliches Aufklärungsmaterial mitzugeben. Ebenfalls ist es sinnvoll, gemeinsam mit dem Patienten abzusprechen, dass er sich bei Bedenken und Unsicherheiten jederzeit in der Praxis melden kann.

4. Therapiepausen sind möglich!

Fallen die lokalen Hautreaktionen stärker als erwartet, kann die Behandlung mit Imiquimod 3,75% auch für einige Tage pausiert werden. Die Therapie verliert dadurch nicht an Effektivität. Die Behandlung kann wieder auf-

genommen werden, sobald die Hautreaktionen zurückgegangen sind. Häufig fallen die Hautreaktionen während des 2. Therapiezyklus geringer aus als während des 1. Therapiezyklus [5].

5. Aufklärung über Sonnenschutzmaßnahmen

Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, während der Dauer der Behandlung einen konsequenten Sonnenschutz zu betreiben, da die behandelte und sich anschließend regenerierende Haut sehr empfindlich auf Sonnenbestrahlung reagiert. Dabei sollte über Schutzmaßnahmen informiert werden, die der Patient selbst treffen kann, wie z.B. Vermeidung von Sonnenstrahlung, Tragen schützender Kleidung und Nutzung des richtigen Sonnenschutzmittels. Auch sollte sich der Patient darüber im Klaren sein, dass die Entwicklung der aktinischen Keratosen durch chronische Sonnenlichtexposition gefördert wird und Lichtschutzmaßnahmen in Freizeit und Beruf das künftige Rezidivrisiko absenken können.

Literatur

- 1 Deutsche Dermatologische Gesellschaft. S1-Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen C44.X. AWMF online; Stand: 06.12.2011
- 2 Stockfleth E et al. Actinic keratosis and field cancerization. *Eur J Dermatol* 2011; 21 (Suppl. 1): 3–12
- 3 Kraemer KH. Sunlight and skin cancer: another link revealed. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11–14
- 4 Sarasin A. The molecular pathways of ultraviolet-induced carcinogenesis. *Mutat Res* 1999; 428: 5–10
- 5 Fachinformation Zyclara® 3, 75% Creme, Stand: Dezember 2014
- 6 Gupta AK et al. Zyclara (imiquimod) cream, 3.75%. *Skinmed* 2010; 8: 227–229
- 7 Swanson N et al. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol* 2010; 62: 582–590
- 8 Stockfleth E et al. Reduction in lesions from Lmax: a new concept for assessing efficacy of field-directed therapy for actinic keratosis. Results with imiquimod 3.75%. *Eur J Dermatol* 2014; 24: 23–27
- 9 Gupta G, Gupta G. Effective clearance of actinic keratosis with imiquimod 3.75%: Case study confirming the need for repeat immune stimulation with two treatment cycles. 8th EADO congress, Barcelona, November 2012
- 10 Gupta G et al. Long-term sustained lesion clearance from Lmax with imiquimod 3.75%, a new field-directed treatment for actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; DOI: 10.1111/jdv.12697

Zyclara 3,75% Creme. Wirkstoff: Imiquimod. **Zusammensetzung:** Jeder Beutel enthält 9,375 mg Imiquimod in 250 mg Creme (3,75%). **Sonst. Bestandt.:** Isostearinsäure, Benzylalkohol, Cetylalkohol (Ph. Eur.), Stearylalkohol (Ph. Eur.), weißes Vaseline, Polysorbat 60, Sorbitanstearat, Glycerol, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E 216), Xanthan-Gummi, gereinigtes Wasser. **Anwendungsgebiete:** Topische Behandlung von klinisch typischer, nicht hyperkeratotischer, nicht hypertropher, sichtbarer oder tastbarer aktinischer Keratose (AK) im Gesicht oder auf der unbehaarten Kopfhaut bei immunkompetenten Erwachsenen, wenn andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Herpes simplex, Pusteln, Hautinfektion; Lymphadenopathie, Hämoglobin erniedrigt, Leukozytenzahl erniedrigt, Neutrophilenzahl erniedrigt, Thrombozytenzahl vermindert; Verschlimmerung von Autoimmunerkrankungen; Anorexie, Glukose im Blut erhöht; Schlaflosigkeit, Depression, Reizbarkeit; Kopfschmerz, Schwindelgefühl; Bindehautreizung, Augenlidödem; verstopfte Nase, Halsschmerzen; Leberenzym erhöht; Übelkeit, Durchfall, Erbrechen, Mundtrockenheit; Erythem, Hautschorf, Hautabschuppung, Hautödem, Hautulkus, Hauthyperpigmentierung, Dermatitis, Gesichtsoedem, Hautreaktionen außerhalb vom Behandlungsbereich, Alopezie, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, kutaner Lupus erythematodes, Hauthyperpigmentierung; Myalgie, Arthralgie, Rückenschmerzen, Gliederschmerzen; an der Applikationsstelle: Erythem, Schorf, Exfoliation, Trockenheit, Ödem, Ulkus, Absonderung, Pruritus, Schmerzen, Schwellung, Brennen, Irritation, Ausschlag, Dermatitis, Blutung, Papeln, Paraesthesie, Überempfindlichkeit, Entzündung, Narbenbildung, Hautzerstörung, Bläschen, Wärme; Müdigkeit, Fieber, Grippeähnliche Erkrankung, Schmerz, Brustkorbschmerzen, Asthenie, Schüttelfrost, Lethargie, Unbehagen, Entzündung. Weitere Informationen: siehe Gebrauchs- und Fachinformation. **Verschreibungspflichtig.** MEDA Pharma GmbH & Co. KG, 61352 Bad Homburg. **Stand:** Dezember 2014

