

Alternative Anwendung von Imiquimod 5 % Creme in der Behandlung von Aktinischen Keratosen

Alternative Application Procedure with Imiquimod 5 % Cream in Actinic Keratosis

Autoren

F. F. Gellrich¹, P. Heronimus², K. C. Heronimus³, J. Albinus⁴, S. Gellrich⁵

Institute

- 1 Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Technische Universität Dresden
- 2 Heinrich-Braun-Klinikum, Zwickau
- 3 Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau
- 4 Technische Universität Dresden
- 5 Dermatologische Praxis, Berlin

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-120114>

Akt Dermatol 2017; 43: 31–36

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Frank Friedrich Gellrich, Krenkelstr. 14, 01309 Dresden
ffgellrich@gmail.com

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Im ambulanten Bereich beobachten wir eine niedrige Compliance in der Anwendung von Imiquimod 5 % Creme zur Behandlung von Aktinischen Keratosen. Verschiedene Schwierigkeiten im Umgang mit dem Medikament führen zu einer kürzeren Behandlungsdauer oder einem vorzeitigen Therapieabbruch. Daher wurde eine modifizierte Anwendung von Imiquimod 5 % Creme durchgeführt und retrospektiv analysiert.

Methoden: Imiquimod 5 % Creme wurde von Praxispersonal auf die Läsionen aufgetragen und anschließend mit einer Plastikfolie abgeklebt. Die Behandlung wurde einmal wöchentlich für 5 Wochen durchgeführt. Anschließend wurde über die Durchführung eines weiteren Therapiezyklus entschieden. Vier, acht und zwölf Wochen

nach Therapieende sowie an einem festen Datum (Anfang 2013; Follow-up) wurden die behandelten Läsionen beurteilt.

Ergebnisse: Eine komplette Remission wurde in 63 % der Fälle, eine partielle Remission (≥ 75 % Reduktion der Anzahl der Läsionen) in 68 % der Fälle beobachtet. Die Therapiedauer betrug im Mittel 5,8 Wochen. In 77,5 % der Fälle dauerte die Behandlung 5 Wochen oder weniger.

Zusammenfassung: Die gezeigte modifizierte Anwendung von Imiquimod 5 % Creme führte zu einer deutlich kürzeren Therapiedauer, weniger Anwendungen pro Woche, besserer Compliance seitens der Patienten und weniger Therapieabbrüchen bei ähnlichen Therapieerfolgen, verglichen mit der herkömmlichen Anwendung von Imiquimod 5 % Creme.

ABSTRACT

Background: Empirically it is known from our work in resident medical office that the compliance for using Imiquimod 5 % cream in actinic keratosis is low. Several difficulties are leading to shorter utilization or break up of therapy. Therefore a modified therapy with Imiquimod 5 % cream had been performed and analysed retrospectively.

Methods: The ointment was applied on the lesions and occluded by a plastic film for 14 hours. This was repeated once a week for five times a cycle. After five sessions there was a new decision on treatment whether to proceed for five more sessions. 4, 8 and 12 weeks after the end of therapy as well as at a fixed date (beginning of year 2013; follow-up) the lesions were re-evaluated.

Results: The complete clearance rate was 63 % and the partial clearance rate (≥ 75 % reduction in the number of baseline lesions) was 68 %. The mean duration of treatment was 5.8 weeks. In 77.5 % of all cases the ointment had been applied less or equal than 5 times. On average the ointment had been applied 5.53 times per patient.

Conclusion: The presented modified therapy led to clearly shorter treatment durations and rarer applications per week with similar good healing rates compared with high quality RCT studies.

Hintergrund

Die Aktinische Keratose ist ein In-situ-Plattenepithelkarzinom [1]. Sie ist eine Erkrankung des höheren Alters und wird durch die kumulative Dosis ultravioletter Strahlung im Laufe des Lebens verursacht [2, 3]. Es besteht das Risiko der Konversion in ein Plattenepithelkarzinom. Daher besteht die Indikation zur Behandlung [4, 5]. Therapeutisch stehen verschiedene Ansätze zur Verfügung: ablativ Verfahren, Exzision, Kürettage, Kryotherapie, topische Behandlungen wie 5-Fluoruracil, Diclofenac

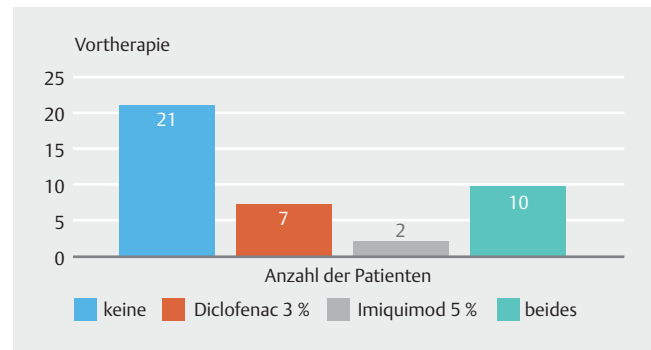
in Hyaluronsäure, Ingenolmebutat [6], Imiquimod 5 % Creme, die Fotodynamische Therapie sowie die Lasertherapie, Dermabrasio oder chemisches Peeling. Imiquimod 5 % Creme, in Deutschland zugelassen unter dem Namen Aldara®, zählt zu den am häufigsten genutzten topischen Medikamenten. Die Therapie mit Imiquimod 5 % Creme erfordert das mehrmalige, wöchentliche Auftragen der Creme über einen längeren Zeitraum. Für den Erfolg der Therapie ist eine gute Compliance des Patienten notwendig.

Gerade ältere Patienten haben große Probleme, die Hautläsionen zu finden und korrekt zu behandeln. Eingeschränkte Sehkraft und manuelle Fertigkeiten verstärken die Schwierigkeiten, das Medikament auf die betroffenen Stellen aufzutragen. Zusätzlich führen eine lange Therapiedauer und unangenehme Hautirritationen zu vorzeitigen Therapieabbrüchen.

Um die Verantwortung des Patienten und den Einfluss der Compliance zu minimieren, wurde ein modifiziertes Therapie-schemata mit selteneren Anwendungen und einer kürzeren Therapiedauer entwickelt. In einer Berliner dermatologischen Praxis wurde Imiquimod 5% Creme durch instruiertes Praxispersonal aufgetragen und anschließend für 14 Stunden mit einer Plastikfolie abgeklebt, um das versehentliche Entfernen des Medikaments durch Kleidung oder Waschen zu verhindern. Anschließend wurde der Heilungsverlauf der Aktinischen Keratosen retrospektiv analysiert und ausgewertet.

Methoden

Nach klinischer Diagnose einer Aktinischen Keratose wurde in der ambulanten Versorgung eine Anamnese erhoben, Zahl und Fläche der Hautläsionen gemessen und Vorerkrankungen schriftlich und fotografisch dokumentiert. Vor Beginn der Therapie erfolgte eine Aufklärung über die modifizierte, okklusive Anwendung von Imiquimod 5% Creme. Die Aufklärung wurde durch eine Notiz in der Patientenakte dokumentiert. 40 Patienten wurden im Rahmen dieser retrospektiven Analyse mit Imiquimod 5% Creme behandelt. Niemand brach die Therapie vorzeitig ab. Das Medikament wurde auf die betroffenen Hautläsionen aufgetragen und anschließend für 14h mit einer Plastikfolie abgeklebt. Dieses Procedere wurde einmal wöchentlich für fünf Wochen durchgeführt. Ziel der Behandlung war es, eine starke Entzündungsreaktion zu provozieren. Bei Auftreten einer Entzündung nach 5 Wochen wurde die Behandlung beendet. Ansonsten wurde ein weiterer Zyklus durchgeführt. Insgesamt wurden nicht mehr als vier Zyklen durchgeführt. Vier, acht und zwölf Wochen nach Ende der Therapie sowie an einem festen Datum (Follow-up) wurden die Patienten in die Praxis einbestellt, um Anzahl und Fläche der Läsionen und die Schwere der Hautreaktion zu beurteilen. Dazu wurden die Merkmale Erythem, Schuppen, Krusten, Ödem, Bläschen und Erosionen mit null bis vier Punkten bewertet und zum ‚lokal-skin-response-Score‘ (LSR-Score) addiert (0 bis 24 Punkte). Die Ergebnisse wurden mit den Werten vor Beginn der Therapie verglichen. Die Untersuchung zum Follow-up wurde Anfang 2013 durchgeführt. Abhängig vom Start der Therapie fand das Follow-up zwischen sechs und neun Monaten nach Beginn der Therapie statt. Die Patienten wurden gebeten, sich bei Auftreten eines Rezidives erneut in der Praxis vorzustellen. Die Abheilung der Läsionen wurde in die Kategorien ‚complete remission‘ (Abheilung aller Aktinischen Keratosen), ‚partial remission‘ (Reduktion der Anzahl der Läsionen um mehr als 75%) und ‚stable disease‘ (Reduktion der Anzahl der Läsionen um weniger als 75%) eingeteilt. In Anlehnung an andere Studien über Aktinische Keratosen [10,12,13] werden die kompletten Remissionen auch in der Gruppe der partiellen Remissionen gezählt.



► **Abb. 1** Dieses Diagramm zeigt die durchgeführten Vorthherapien. 17 der 40 Patienten erhielten eine Vorthherapie, davon 9 mit 3% Diclofenac in 2,5% Hyaluronsäure-Gel und 12 mit Imiquimod 5% Creme.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 40 Patienten mit Imiquimod 5% Creme behandelt, 26 männlich, 14 weiblich. Das Durchschnittsalter betrug 76 Jahre (Standardabweichung SD: 8,8 Jahre). Die weiblichen Patienten waren mit durchschnittlich 77 Jahren ein Jahr älter als die männlichen Patienten.

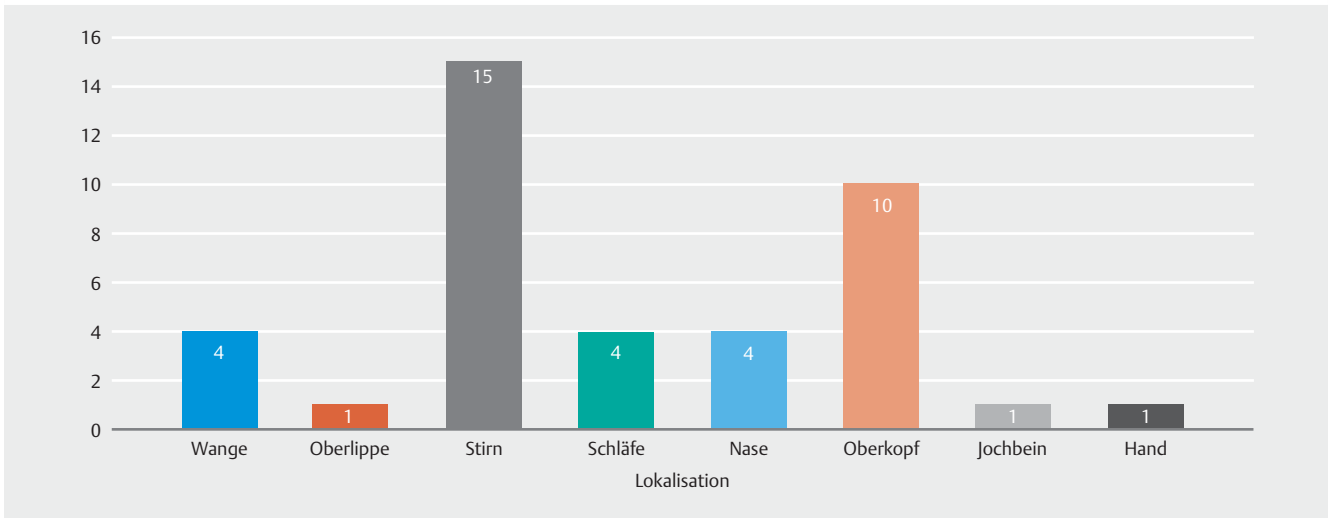
17 der 40 Patienten erhielten bereits eine Vorbehandlung, die mehr als drei Monate vor Beginn der Therapie beendet wurde. Davon wurden 9 Patienten bereits mit 3% Diclophenac in 2,5% Hyaluronsäure-Gel und 12 Patienten mit Imiquimod 5% Creme behandelt. Das Medikament wurde jeweils vom Patienten selbst aufgetragen (► **Abb. 1**).

Die Aktinischen Keratosen waren am häufigsten auf der Stirn (n = 15) lokalisiert, des Weiteren auf dem Oberkopf (n = 10), der Wange (n = 4), der Schläfe (n = 4), der Nase (n = 4), der Oberlippe (n = 1), dem Jochbein (n = 1) und der Hand (n = 1) (► **Abb. 2**).

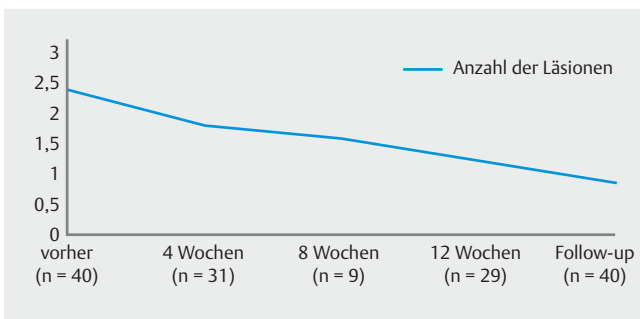
Im Mittel wurden 2,4 Läsionen pro Patient behandelt. Im Verlauf der Behandlung nahm die Anzahl der Läsionen kontinuierlich ab. Vier Wochen nach Ende der Therapie wurden im Mittel 1,8 Läsionen, acht Wochen nach Therapieende 1,6 Läsionen und 12 Wochen nach Therapieende 1,2 Läsionen pro Patient gezählt. Zum Zeitpunkt des Follow-up ließen sich durchschnittlich 0,8 Läsionen erheben (► **Abb. 3**).

Die Fläche der betroffenen Läsionen vergrößerte sich nach der ersten Behandlung. Vier Wochen nach Beendigung der Therapie betrug sie 164% der Ausgangsfläche. Acht und zwölf Wochen nach Beendigung der Therapie war die gemessene Fläche mit 49% und 47% der Ausgangsfläche erheblich kleiner. Zum Zeitpunkt des Follow-up wurden 65% der Ursprungsfläche ermittelt (► **Abb. 4**).

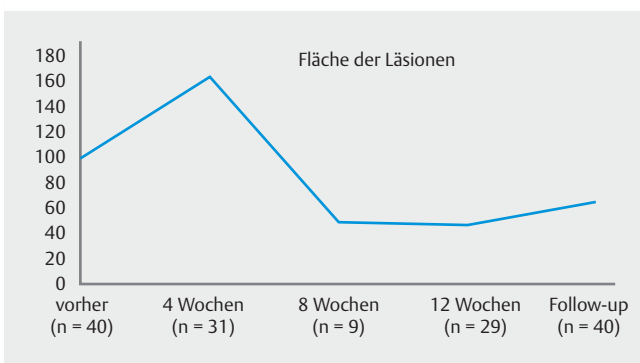
Vor Beginn der Therapie konnte ein LSR-Score von 4,4 (von 24 Punkten) gemessen werden. Vier Wochen nach Therapieende wurde mit 7,9 die größte Punktzahl im Verlauf errechnet. Acht Wochen nach Therapie erreichte der LSR-Score 2,3 Punkte und 2,5 Punkte nach 12 Wochen. Zum Zeitpunkt des Follow-up war der LSR-Score mit 1,25 Punkten am niedrigsten. Bei einzelner Betrachtung der sechs zugrunde liegenden Hauteffloreszenzen zeigte sich, dass sie alle nach der ersten Ablesung am stärksten ausgeprägt waren. In absteigender Reihenfolge er-



► **Abb. 2** In diesem Diagramm sind die Lokalisationen der behandelten Aktinischen Keratosen abgebildet. Die Aktinischen Keratosen waren am häufigsten auf der Stirn (n = 15) lokalisiert, des Weiteren auf dem Oberkopf (n = 10), der Wange (n = 4), der Schläfe (n = 4), der Nase (n = 4), der Oberlippe (n = 1), dem Jochbein (n = 1) und der Hand (n = 1).



► **Abb. 3** Dieses Diagramm bildet die durchschnittliche Anzahl der Läsionen im Verlauf der Therapie ab. Während der Therapie nahm die Anzahl der Läsionen kontinuierlich ab. Vier Wochen nach Therapieende konnten 1,8 Läsionen gezählt werden, acht Wochen nach Therapieende durchschnittlich 1,6 Läsionen und zwölf Wochen nach Therapieende durchschnittlich 0,8 Läsionen pro Patient.



► **Abb. 4** Gezeigt wird die betroffene Fläche im Verlauf der Therapie. Zur ersten Messung, vier Wochen nach Therapieende, zeigte sich eine Vergrößerung der Fläche um 64 %. Acht und zwölf Wochen nach Therapieende verkleinerte sich die Fläche auf 49 % und 47 % der Ausgangsfläche. Zum Zeitpunkt des Follow-up fand sich eine Reduktion auf 65 % der ursprünglich betroffenen Fläche.

reichten Erythem-, Schuppen- und Krustenbildung die höchsten Punktzahlen. Verglichen mit dem Beginn der Therapie zeigte sich die Ausprägung aller Hauteffloreszenzen zum Follow-up gebessert (► **Abb. 5**).

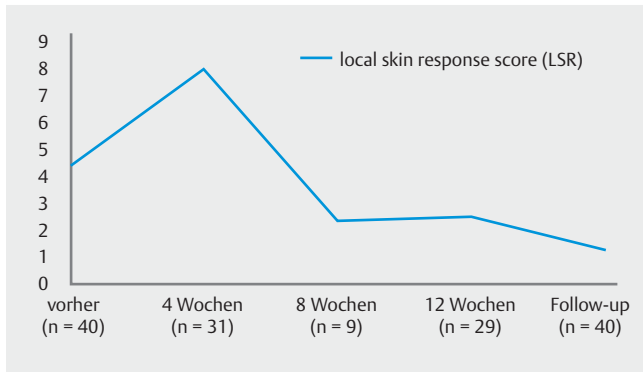
Die mittlere Therapiedauer betrug 5,8 Wochen (SD: 3,73 Wochen). Im Mittel wurden pro Patient 5,53 (SD: 3,51) Anwendungen mit dem Medikament durchgeführt. In 77,5% aller Fälle wurde das Medikament fünfmal oder seltener aufgetragen.

Zwölf Wochen nach Therapieende waren mit einem Anteil von 40% erstmalig komplette Remissionen zu beobachten. Zum Zeitpunkt des Follow-up zeigten sich komplette Remissionen in 63% der Fälle (CR), partielle Remissionen in 68% der Fälle (PR) und stabile Krankheitsverläufe in 32% der Fälle (SD) (► **Abb. 6**). Ein Patient entwickelte zu diesem Zeitpunkt ein Rezidiv.

Diskussion

Die Anwendung von Imiquimod 5% Creme durch den Patienten in der ambulanten Routine unterscheidet sich von der beschriebenen Anwendung der Zulassungsstudien. Aus Erfahrung wissen wir, dass die Compliance im ambulanten Bereich oft gering ist. Die Aktinische Keratose ist eine Erkrankung des höheren Alters. Oft erschweren Seheinschränkungen, Polyneuropathie, kognitive Einschränkungen, mangelnde Anleitung oder Verständnis des Patienten und andere Probleme die korrekte Durchführung der Therapie. Zusätzlich ist die Immunantwort aus Sicht des Patienten häufig nicht nachvollziehbar. Die genannten Probleme führen in der ambulanten Versorgung zu einer verkürzten Anwendung und frühzeitigem Therapieabbruch.

Diese Probleme wurden 2012 von einer Expertentagung in London bestätigt [7]. Acht internationale Experten diskutierten über die topische Therapie der Aktinischen Keratose. Es wurden mehrere Empfehlungen ausgesprochen, um die Compliance



► **Abb. 5** Dieses Diagramm zeigt den LSR-Score im Verlauf der Therapie. 4,4 von 24 Punkten wurden vor Beginn der Therapie gemessen. Vier Wochen nach Therapieende wurde mit 7,9 Punkten die größte Reaktion gemessen. Zu späteren Zeitpunkten fand sich ein niedriger LSR-Score, verglichen mit den Werten vor Beginn der Therapie.

der Patienten zu erhöhen: Eine kürzere Behandlungsdauer mit gleichem klinischen Effekt sollte entwickelt werden. Die Anwendung selbst sollte für den Patienten einfach sein. Erwartungen und Therapieverlauf sollten klar kommuniziert und anhand einer Fotodokumentation erklärt werden. [7]

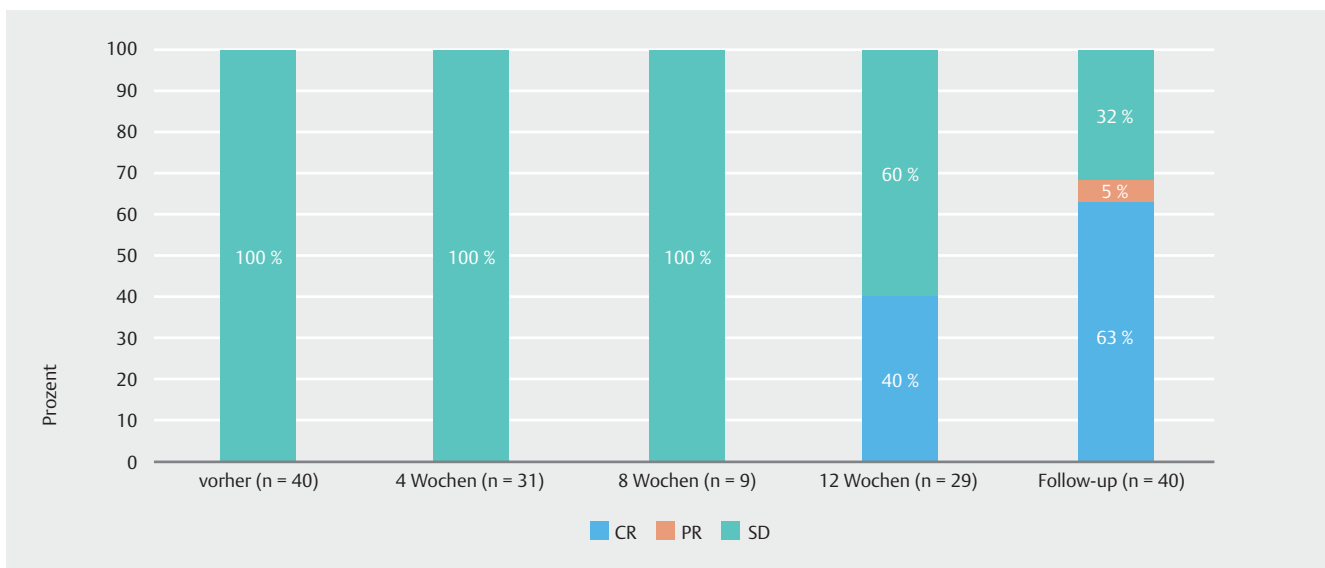
Um diese Punkte umzusetzen, wurde die topische Therapie mit Imiquimod 5% Creme wie folgt modifiziert: Die Läsionen wurden fotodokumentiert und der Patient genau über den Verlauf der Behandlung aufgeklärt. Um einheitliche und optimale Therapieergebnisse zu erhalten, wurde das Medikament durch geschultes Personal aufgetragen. Um ein versehentliches Wegwischen der Creme zu verhindern, wurden die Läsionen an-

schließend mit einer Plastikfolie abgeklebt. Ein dadurch entstehender Okklusionseffekt könnte die Wirkung des Medikaments zusätzlich verstärkt haben. Im Gegensatz zu den üblichen acht Stunden [8] wurden die Patienten gebeten, die Folie erst nach 14 Stunden am darauffolgenden Tag zu entfernen. Aufgrund dieser zeitintensiven Behandlung und der verlängerten Einwirkungszeit wurde die Therapie nur einmal wöchentlich für fünf Wochen wiederholt. Bei Bedarf wurde dieser Zyklus bis zu viermal wiederholt.

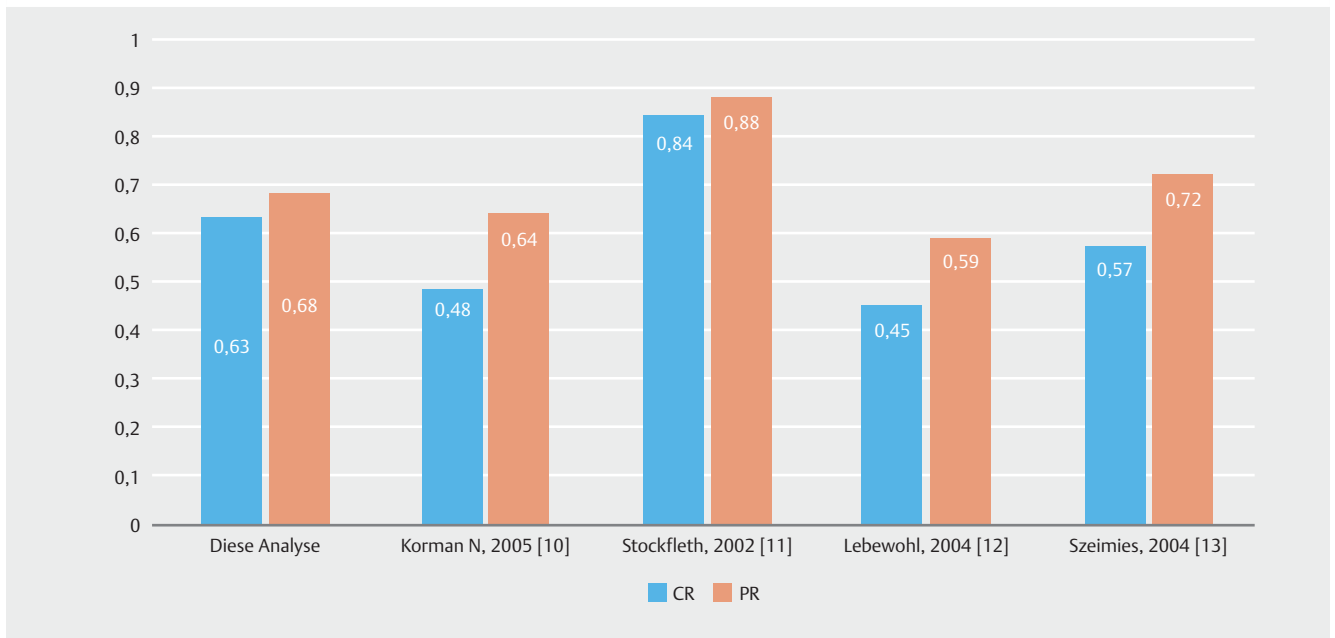
Aufgrund der großen Unterschiede im Studiendesign zwischen den randomisiert-kontrollierten Zulassungsstudien und dieser retrospektiven Analyse ist ein direkter statistischer Vergleich der Ergebnisse nicht sinnvoll. Beim Vergleich der Abheilungsraten fällt jedoch auf, dass mit der modifizierten Anwendung von Imiquimod 5% Creme ähnlich gute Ergebnisse erzielt werden können, wie in den genannten Studien beschrieben (► **Abb. 7**). Auch der Verlauf und die Intensität der Hautreaktionen ähneln den Ergebnissen dieser Studien.

Die mittlere Behandlungszeit unserer modifizierten Therapie betrug 5,8 Wochen. Diese ist deutlich kürzer, verglichen mit den 12 bzw. 16 Wochen der angesprochenen Studien (► **Tab. 1**). Des Weiteren wurde das Medikament weniger oft aufgetragen (► **Tab. 1**).

Die Compliance in der topischen Therapie der Aktinischen Keratose wurde im Jahr 2013 untersucht. 88% der Patienten, welche das topische Medikament zur Therapie der Aktinischen Keratose selbstständig auftrugen, führten die Anwendung entweder falsch durch, brachen die Therapie vorzeitig ab oder beides [14]. Mangelnde Compliance kann dagegen durch den hier gezeigten Ansatz minimiert werden, da der Patient deutlich weniger Einfluss auf die Therapie hat. Keiner der hier behandelten Patienten brach die Therapie vorzeitig ab.



► **Abb. 6** Das Outcome der Therapie wurde in den Kategorien ‚complete remission‘ (CR: Läsionen komplett abgeheilt), ‚partial remission‘ (PR: $\geq 75\%$ Reduktion der Anzahl der Läsionen) und ‚stable disease‘ (SD: Reduktion der Anzahl der Läsionen um weniger als 75%) eingeteilt. In Anlehnung an weitere Studien bezüglich der Aktinischen Keratose [10, 12, 13] enthält die Gruppe der partiellen Remissionen auch die Patienten mit kompletten Remissionen. Zwölf Wochen nach Therapieende wurden in 40% der Fälle komplette Remissionen dokumentiert. Zum Zeitpunkt des Follow-up zeigten sich 63% komplette Remissionen (CR), 68% partielle Remissionen (PR) und 32% stabile Krankheitsverläufe (SD).



► **Abb. 7** Dieses Diagramm vergleicht die Abheilungsraten von vier randomisiert-kontrollierten Studien mit dieser retrospektiven Analyse. Mit Hilfe des gezeigten modifizierten Anwendungs Verfahrens von Imiquimod 5% sind ähnliche Ergebnisse in der Behandlung der Aktinischen Keratose zu erwarten.

► **Tabelle 1** Dargestellt sind die Abheilungsraten, die Anzahl der Anwendungen pro Woche und die Therapiedauer der randomisiert-kontrollierten Studien über Aktinische Keratosen verglichen mit dieser retrospektiven Analyse. Die Therapiedauer dieser modifizierten Anwendung war deutlich kürzer und das Medikament wurde weniger häufig aufgetragen, verglichen mit den genannten Studien.

Studie	Standort	Outcome in Prozent	Frequenz der Anwendung	Therapiedauer in Wochen
Diese Analyse	Germany, Berlin	CR: 63 PR: 68	1 tgl. × 1/Wo	5,8 (mean)
Korman et al., 2005 [10]	United States	CR: 48 PR: 64	1 tgl. × 3/Wo	16
Stockfleth et al., 2002 [11]	Germany	CR: 84 PR: 88	1 tgl. × 3/Wo	12
Lebewohl et al., 2004 [12]	United States and Canada	CR: 45 PR: 59	1 tgl. × 2/Wo	16
Szeimies et al., 2004 [13]	6 European countries	CR: 57 PR: 72	1 tgl. × 3/Wo	16

Fazit

Die gezeigte modifizierte Anwendung von Imiquimod 5% Creme führte zu einer deutlich kürzeren Therapiedauer, weniger Anwendungen pro Woche, besserer Compliance seitens der Patienten und weniger Therapieabbrüchen bei ähnlichen Therapieerfolgen, verglichen mit der herkömmlichen Anwendung von Imiquimod 5% Creme.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *British Journal of Dermatology* 2006; 155: 9–22
- [2] Flohil SC, van der Leest RJT, Dowlatshahi EA et al. Prevalence of actinic keratosis and its risk factors in the general population: the Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013; 133: 1971–1978
- [3] Gellrich F, Klein N, Albinus J et al. Retrospektive Analyse der individuellen Sonnenschutzberatung bei Patienten mit Aktinischen Keratosen. *Akt Dermatol* 2016; 42: 125–130
- [4] Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 23–24
- [5] Feldman SR, Fleischer AB. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma revisited: clinical and treatment implications. *Cutis* 2011; 87: 201–207

- [6] Gellrich F, Gellrich S. Ingenolmebutat zur Behandlung der Aktinischen Keratose in der ambulanten Routineversorgung. *Akt Dermatol* 2014; 40: 340–346
- [7] Stockfleth E, Peris K, Guillen C et al. A consensus approach to improving patient adherence and persistence with topical treatment for actinic keratosis. *Int J Dermatol* 2015; 54: 509–515
- [8] Leitlinie zur Behandlung der aktinischen Keratosen C44.X. 2011; AWMF-Register Nr. 013/041 Klasse: S1
- [9] Falagas ME, Angelousi AG, Peppas G. Imiquimod for the treatment of actinic keratosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006; 55: 537–538
- [10] Korman N, Moy R, Ling M et al. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: Results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol* 2005; 141: 467–473
- [11] Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1498–1502
- [12] Lebowitz M, Dinehart S, Whiting D et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 50: 714–721
- [13] Szeimies R-M, Gerritsen M-JP, Gupta G et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: Results from a phase III, randomized, double-blind, vehicle-controlled, clinical trial with histology. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2004; 51: 547–555
- [14] Carr A, Shergill B, Zokaie S. Non-adherence to topical treatments for actinic keratosis. *Patient Prefer Adherence* 2013; 8: 35–41