

Jahrgang 26

Nummer 3/2004

**Imiquimod** (E. Gysling) ..... 9

Imiquimod ist ein lokal anwendbarer Immunmodulator, der bisher zur Behandlung von Warzen im anogenitalen Bereich zugelassen ist. Die Substanz besitzt zudem ein therapeutisches Potential bei Basaliomen und aktinischen Hautschäden sowie möglicherweise bei anderen Hautkrankheiten.

**Überlebenskurven** (E. Gysling) ..... 11

So genannte Überlebenskurven spielen in klinischen Studien eine grosse Rolle. Sie erlauben es, die Wahrscheinlichkeit genauer zu bestimmen, dass eine Versuchsperson einen bestimmten einmaligen Endpunkt nicht erlebt.

## Synopsis

### Imiquimod

E. Gysling

Imiquimod (Aldara®) ist ein lokal wirksamer Immunmodulator, der bei verschiedenen Hautkrankheiten eingesetzt werden kann.

#### Chemie/Pharmakologie

Imiquimod, ein heterozyklisches Amin, stimuliert die Produktion von Zytokinen durch Makrophagen und andere immunkompetente Zellen. Dabei wird in erster Linie die Bildung von *Interferon  $\alpha$* , aber auch von Tumor-Nekrosefaktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und von Interleukin-12 (IL-12) angeregt. Ausserdem fördert Imiquimod die Umwandlung von naiven T-Helferzellen in Th1-Effektorzellen. Letztere produzieren Interferon  $\gamma$ . Aus diesen verschiedenen Effekten ergibt sich eine (im Tierversuch nachgewiesene) *antivirale und Antitumor-Aktivität*.<sup>1</sup> Eine direkte antivirale Wirkung hat Imiquimod nicht. Beim Menschen wurde das antivirale Potential zuerst gegen die Warzen im Genital- und Perianalbereich geprüft.

#### Pharmakokinetik

Bei der Applikation auf der Haut erzeugt Imiquimod keine mit den aktuell verfügbaren Methoden messbaren Wirkstoffkonzentrationen im Blut. Auch bei wiederholter Anwendung konnten weniger als 0,9% der applizierten Imiquimod-Dosis im Urin nachgewiesen werden.

Nach oraler oder subkutaner Gabe wird das Medikament rasch resorbiert, erreicht nach 2-3 Stunden maximale Plasmaspiegel und wird mit einer Halbwertszeit von knapp 3 Stunden ausgeschieden. Mindestens zwei Metaboliten werden gebildet; über die Aktivität dieser Metaboliten ist nichts bekannt.<sup>2</sup>

#### Klinische Studien

Offiziell zugelassen ist Imiquimod bisher nur zur lokalen Behandlung von Warzen im *genitalen und perianalen Bereich* (spitze Kondylome, Condylomata acuminata, Feigwarzen). Die für diese Warzen verantwortlichen Viren gehören in der Regel zum Genotyp 6 oder 11 des humanen Papillomavirus (HPV).<sup>3</sup> Diese beiden Genotypen besitzen nur eine geringe onkogene Potenz. Die Indikation «spitze Kondylome» wurde in mehreren Doppelblindstudien untersucht.

Die grösste dieser Studien, die dem *Vergleich einer 5%igen und einer 1%igen Imiquimod-Crème mit der Crèmegrundlage* diente, umfasste 311 Erwachsene mit mindestens zwei anogenitalen Warzen. Die Crèmes wurden dreimal wöchentlich über Nacht aufgetragen; die Behandlung wurde bis zur vollständigen Besserung oder längstens während 16 Wochen durchgeführt. Die 5%ige Crème war signifikant wirksamer als das Placebo (d.h. die Crèmegrundlage): Unter der aktiven Therapie wurde bei 83 von 109 Personen (76%) eine Verkleinerung der Warzenfläche um mindestens 50% erreicht, unter Placebo nur bei 28 von 100 Personen. Die 1%ige Crème war nur wenig wirksamer als das Placebo.<sup>4</sup>

Gemäss einer systematischen Übersicht lässt sich mit einer 8 bis 16 Wochen dauernden Therapie mit der 5%igen Imiquimod-Crème bei 37% der Behandelten ein *vollständiges Verschwinden der Warzen* ohne Rückfall (während einer Beobachtungszeit von 10 bis 12 Wochen) erreichen. Die entsprechende «Number Needed to Treat» beträgt 3. Frauen sprechen viel besser auf die Behandlung an als Männer: ein vollständiges Verschwinden der Warzen ist bei etwa 70% der Frauen, aber nur bei etwa halb so vielen Männern zu beobachten.<sup>5</sup> In mehreren Studien ergab sich, dass die tägliche Imiquimod-Applikation die Warzen nicht besser beeinflusst als eine dreimal-wöchentliche Anwendung.

Grundsätzlich ist damit zu rechnen, dass die virale Infektion trotz erfolgreicher Behandlung latent bestehen bleibt, Rückfälle also möglich sind.

Feigwarzen bei HIV-Infizierten lassen sich mit Imiquimod weniger gut als bei immunkompetenten Personen zum Verschwinden bringen.<sup>6</sup>