

# Toll-like-Rezeptor-7-Agonist Imiquimod (Aldara™): ein topischer Immunmodulator

## L'imiquimod (Aldara™), agoniste du récepteur toll-like: un immunomodulateur topique

Reinhard Dummer, Paul E. Scheidegger

### Quintessenz

● Imiquimod ist ein Imidazoquinolin zur lokalen Anwendung, das über die Stimulierung von Toll-like-Rezeptor 7/8 vor allem auf plasmazytoiden dendritischen Zellen zur lokalen Freisetzung von Interferonen führt. Imiquimod ist wirksam für die Behandlung von Genitalwarzen (*Condylomata accuminata*) und anderen viral induzierten Acanthopapillomen der Haut, wie z.B. *Mollusca contagiosa* oder plane Warzen.

● Imiquimod ist wirksam bei der Behandlung von oberflächlichen Basaliomen und aktinischen Keratosen. Zahlreiche Fallberichte deuten auf eine Wirksamkeit auch bei anderen Erkrankungen, wie z.B. Lentigo-maligna-Melanom oder kutanen T-Zell-Lymphomen, hin. Für diese beiden Indikationen ist die Datenlage jedoch nicht ausreichend, um einen Einsatz in der Praxis zu rechtfertigen.

● Die Wertigkeit von Imiquimod in der Behandlung epithelialer Hautmalignome, im Vergleich zu Konkurrenzverfahren, muss im Rahmen von grossen Multicenter-Studien geprüft werden.

### Quintessence

● *L'imiquimod est une imidazoquinoline à usage topique, provoquant une libération locale d'interférons par stimulation du récepteur toll-like 7/8 surtout au niveau des cellules dendritiques plasmocytoides. L'imiquimod est efficace dans le traitement des verrues génitales (condylomes acuminés) et d'autres acanthopapillomes cutanés dus à des virus, tels que molluscum contagiosum et condylomes plans.*

● *L'imiquimod est efficace dans le traitement des basaliomes superficiels et kératoses actiniques. De nombreux rapports témoignent de son efficacité dans d'autres pathologies également, comme le lentigo malin ou les lymphomes cutanés à cellules T. Mais les données dans ces indications ne sont pas suffisantes pour justifier son emploi en pratique courante.*

● *L'intérêt de l'imiquimod dans le traitement des malignomes cutanés épithéliaux doit être examiné dans de grandes études multicentriques comparatives aux méthodes concurrentes.*

Traduction Dr G.-A. Berger



CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 122 oder im Internet unter [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 123 ou sur internet sous [www.smf-cme.ch](http://www.smf-cme.ch)

## Einführung/Hintergrund

Imiquimod ist ein Imidazoquinolin-Derivat, das *in vitro* und in Tiermodellen antivirale Aktivität gezeigt hat. Zahlreiche *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen konnten nachweisen, dass dies über eine lokale Induktion von Interferon- $\alpha$  geschieht [1]. Diese Interferon-induzierende Wirkung verhinderte auch die Entwicklung einer systemischen Anwendung von Imiquimod, da die systemische Gabe sehr starke, grippeähnliche Symptome ähnlich wie Fieber und Myalgien beinhaltete. Seit kurzem wissen wir, dass Imiquimod an den Toll-like-Rezeptor 7 und wahrscheinlich auch an den Toll-like-Rezeptor 8 bindet und über diese Rezeptoren zu einer lokalen Freisetzung von  $\alpha$ -Interferonen führt, die letztendlich für die antiviralen, aber auch antitumoralen Wirkungen verantwortlich sind. Neben indirekten, Interferon-vermittelten Effekten auf epitheliale Tumorzellen kann Imiquimod auch direkt Apoptose bei epithelialen Tumor-Zelllinien induzieren [2]. Eigene Untersuchungen wiesen darauf hin, dass dies möglicherweise mit einer verminderten Expression von anti-apoptischen Molekülen wie BCL-2 verbunden ist [3]. Die Beteiligung von Toll-like-Rezeptoren in der sogenannten «innate immunity», der eher unspezifischen primären Immunantwort, war zunächst in der Fruchtfliege *Drosophila* beschrieben worden. Toll-like-Rezeptoren sind für die primäre Immunantwort gegen Viren, Bakterien und Pilze verantwortlich. Sie erkennen sich wiederholende Strukturen von mikrobiellen Komponenten, die dann als fremd erkannt werden. In niedrigeren, mehrzelligen Organismen ist dieses phylogenetisch konservierte Rezeptor-System bereits vorhanden. Erst in Vertebraten ist die spezifische Erkennung von Krankheitserregern über die sogenannte «adaptive immunity» mittels T-Zell-Rezeptoren oder Antikörpern entwickelt [4].

Ein gutes Beispiel für die Bedeutung von Toll-like-Rezeptoren ist die Auslösung des septischen Schockes durch Membran-Bestandteile (Lipopolysaccharide) von gramnegativen Bakterien. Toll-like-Rezeptoren werden in der Regel auf Immunzellen exprimiert [4]. Je nach Rezeptor finden sich Toll-like-Rezeptoren jedoch auch auf Epithelien, wie z.B. der Toll-like-Rezeptor 11 auf dem Urothel.

## Hauptteil

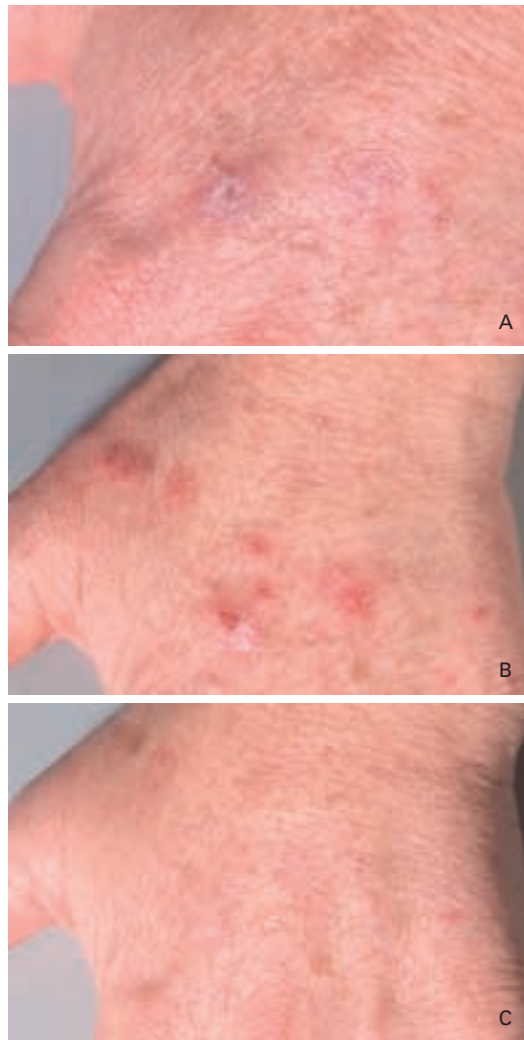
Toll-like-Rezeptor 7, der Ligand für Imiquimod, wird vor allem auf Monozyten und dendritischen Zellen exprimiert, hierbei insbesondere auf den sogenannten plasmazytoiden, dendritischen Zellen, die vor allem für die Produktion von Typ-I-Interferonen ( $\alpha$ -Interferon und  $\beta$ -Interferon) verantwortlich sind. Dieser immunstimulierende

Effekt kann z.B. zur Behandlung von HPV-(humanes Papilloma-Virus-)induzierten Warzen, wie den *Condylomata accuminata*, eingesetzt werden. Die *Condylomata accuminata* gehören zu den häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen. Die HPV-Infektion spielt sich dabei in den Keratinozyten ab, wobei die Genitalschleimhaut und die Übergangsepithelien besonders betroffen sind. Imiquimod wird zur Behandlung der Genitalwarzen 3mal pro Woche auf die erkrankten Areale aufgetragen. Nach einer 6- bis 8wöchigen Therapie ist mit einer Abheilungsrate von mehr als 70% zu rechnen, wobei die Rezidivraten aufgrund der vorliegenden Literatur eher geringer ausfallen als nach destruktivem Therapieverfahren, wie z.B. Kryotherapie oder CO<sub>2</sub>-Laser-Abtragung [5]. Inzwischen gibt es eine ganze Reihe von weiteren Untersuchungen zum erfolgreichen Einsatz von Imiquimod bei anderen viralen Erkrankungen, z.B. bei *Mollusca contagiosa*. Aufgrund der ausgeprägten Hyperkeratose eignen sich gewöhnliche Palmoplantarwarzen eher nicht für eine solche immunmodulatorische Therapie, da die Penetration des Imiquimods in die Dermis möglicherweise nicht ausreicht [1].

Zahlreiche klinische Studien haben in den letzten Jahren gezeigt, dass Imiquimod nicht nur bei HPV-induzierten epithelialen Proliferationen, sondern auch bei malignen Hauterkrankungen wirksam ist [1, 6, 7]. Epitheliale Neoplasien sind die häufigsten Krebserkrankungen weltweit. So schätzen wir heute, dass das Risiko bei im Jahre 2000 Geborenen, im Laufe des Lebens ein Basaliom zu entwickeln, in der Schweiz etwa bei 1:5 bis 1:7 liegt, was etwa 10mal so hoch ist wie das Risiko, im Laufe des Lebens ein Melanom zu entwickeln. UV-Licht spielt wahrscheinlich die wichtigste Rolle bei der Induktion dieser Neoplasien neben dem genetisch determinierten Hauttyp. Zahlreiche Beobachtungen weisen darauf hin, dass die Immunantwort in Epithelien, wie bei melanozytären Neoplasien, durch verschiedene Faktoren behindert wird [8]. Immunstimulierende Faktoren wie Interferon- $\alpha$  oder Interleukin-2 können nach wiederholter Injektion zur Regression epithelialer Hauttumoren führen. So erstaunt es nicht, dass auch Interferon-Induktoren wie Imiquimod in der Lage sind, sowohl aktinische Keratosen als auch oberflächliche Basaliome zur Abheilung zu bringen. Aufgrund der Häufigkeit dieser Erkrankungen ist Imiquimod hier ein sehr interessantes Molekül, da es durch den Patienten selbständig aufgetragen werden kann, im Gegensatz zu den sonst üblichen operativen Eingriffen oder physikalischen Therapiemassnahmen wie photodynamischer Therapie, Kryo- oder Röntgentherapie [2]. Damit ist es mit dem lokal applizierten 5-Fluorouracil vergleichbar.

## Ausschau/Zukunft

Zahlreiche, zum Teil oben diskutierte Studien, konnten also klar aufzeigen, dass mit Imiquimod eine neue immunstimulierende Substanz zur Verfügung steht, die sich für die lokale Anwendung hervorragend eignet und so in der Dermatologie, aber auch im Bereich der Gynäkologie, der Urologie und evtl. auch der ORL eine grosse Rolle spielen kann. Bei den Condylomata acuminata hat sich die Substanz in Placebo-kontrollierten Studien als wirksames Monotherapeutikum erwiesen. Jedoch wird in der Praxis Imiquimod meist kombiniert mit destruktiven Therapieverfahren, wie z.B. Elektrokauter, CO<sub>2</sub>-Laser



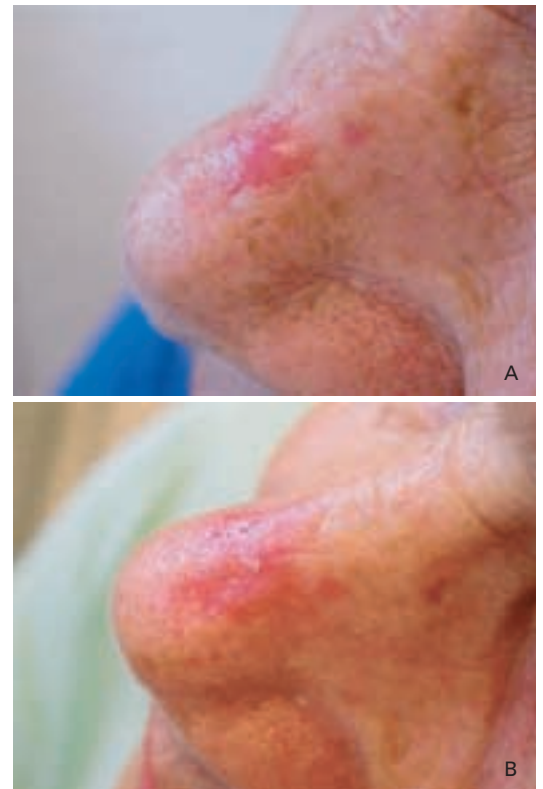
### Abbildungen 1A-C.

A) Grosse aktinische Keratose am Handrücken links. Weitere aktinische Keratosen sind klinisch nicht eindeutig festzustellen.  
 B) Unter Behandlung von Imiquimod (nach 8 Anwendungen) intensiv entzündliche Reaktionen im Bereich der vorher identifizierten aktinischen Keratose sowie bei weiteren Läsionen. Imiquimod trägt dazu bei, subklinische Läsionen sicher zu identifizieren.  
 C) Befund 4 Wochen nach Imiquimod-Therapie. Die entzündliche Reaktion ist vollständig abgeklungen und die Läsion verschwunden.

oder Kryotherapie, angewendet. Hier müssen weitere Studien klären, in welcher Frequenz (1mal pro Woche, 3mal pro Woche, täglich) die Substanz angewendet werden soll und wie lange, damit möglichst anhaltende Erfolge erzielt werden können.

Aufgrund der vorliegenden Studien bei aktinischen Keratosen und oberflächlichen Basaliomen wurde eine Zulassung für Imiquimod in diesen Indikationen beantragt. Mit einer Zulassung auch in der Schweiz ist in absehbarer Zeit zu rechnen. Es stellt sich jedoch die Frage, ob das in der Zulassung vorgesehene Anwendungsschema von 3mal pro Woche die effizienteste und kostengünstigste Anwendungsform darstellt. Eigene Erfahrungen weisen darauf hin, dass tägliche Anwendungen bereits nach 10-15 Tagen zur Abheilung von aktinischen Keratosen, aber auch von oberflächlichen Basaliomen führen können. Eindrucksvolle Beispiele sind in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

Für epitheliale Hauttumoren steht neben den üblichen operativen Massnahmen eine ganze Reihe von weiteren Behandlungsoptionen zur Verfügung wie die Radiotherapie [9], die photodynamische Therapie und die Anwendung von 5-Fluorouracil lokal und Diclofenac lokal. Gerade für die neueren Therapieverfahren wie photo-



### Abbildungen 2A-B.

A) 65jährige Patientin mit nodulärem Basaliom der Nasenspitze vor Aldara<sup>TM</sup>-Therapie (topisch, offen 3mal wöchentlich für 4 Wochen).  
 B) Nasenspitze 2 Wochen nach 4wöchiger Aldara<sup>TM</sup>-Therapie; klinisch und histologisch (nicht abgebildet) komplette Abheilung.

dynamische Therapie, Diclofenac und Imiquimod fehlen Langzeitbeobachtungen. Vergleichende Untersuchungen fehlen. Im Rahmen dieser Untersuchungen muss auch geklärt werden, wie häufig Rezidive auftreten und in welchem Zeitrahmen nach erfolgreicher Behandlung. Aufgrund der immunologischen Effekte von Imiquimod bietet sich der Einsatz dieser Substanz auch für andere Erkrankungen in der Dermatologie an. Sinnvoll erscheint der Einsatz z.B. bei kutanen T-Zell-Lymphomen [10], aber auch bei

Melanomen (Lentigo maligna oder epidermotropen Melanometastasen) oder möglicherweise auch bei Keloiden. Wir möchten allerdings dringend davon abraten, Imiquimod bei kritischen Situationen wie z.B. der Lentigo maligna oder bei szirrhösen Basaliomen einzusetzen, da durch solche Interventionen die adäquate Therapie beträchtlich verzögert werden könnte. Die Wertigkeit von Imiquimod für diese Erkrankungen kann nur im Rahmen von kontrollierten klinischen Studien untersucht werden.

#### Literatur

- 1 Chosidow O, Dummer R. Imiquimod: mode of action and therapeutic potential. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2003;83 (Suppl 214):8–11.
- 2 Schon M, Bong AB, Drewniok C, Herz J, Geilen CC, et al. Tumor-selective induction of apoptosis and the small-molecule immune response modifier imiquimod. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1138–49.
- 3 Urošević M, Maier T, Benninghoff B, Slade H, Burg G, Dummer R. Mechanisms underlying imiquimod-induced regression of basal cell carcinoma in vivo. *Arch Dermatol* 2003;139:1325–32.
- 4 Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 2003;21:335–76.
- 5 Gollnick H, Barasso R, Jappe U, Ward K, Eul A, et al. Safety and efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of penile genital warts in uncircumcised men when applied three times weekly or once per day. *Int J STD AIDS* 2001;12:22–8.
- 6 Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Christophers E. Successful treatment of actinic keratosis with imiquimod cream 5%: a report of six cases. *Br J Dermatol* 2001;144:1050–3.
- 7 Sterry W, Ruzicka T, Herrera E, Takwale A, Bichel J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion. *Br J Dermatol* 2002;147:1227–36.
- 8 Urošević M, Dummer R. Immunotherapy for nonmelanoma skin cancer: does it have a future? *Cancer* 2002;94:477–85.
- 9 Zagrodnik B, Kempf W, Seifert B, Müller B, Burg G, et al. Superficial radiotherapy for patients with basal cell carcinoma: recurrence rates, histologic subtypes, and expression of p53 and Bcl-2. *Cancer* 2003;98:2708–14.
- 10 Dummer R, Urošević M, Kempf W, Kazakov D, Burg G. Imiquimod induces complete clearance of a PUVA-resistant plaque in mycosis fungoides. *Dermatology* 2003;207:116–8.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. Reinhard Dummer  
Dermatologische Klinik  
UniversitätsSpital  
Gloriastrasse 31  
CH-8091 Zürich  
[reinhard.dummer@usz.ch](mailto:reinhard.dummer@usz.ch)