

Aus der Hautklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Eine Frage der Galenik? Neue Formulierung von Imiquimod in der Therapie
aktinischer Keratosen.

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Isabella Sophia Hölzle
aus Villingen-Schwenningen

Mainz, 2025

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp Drees
1. Gutachter: XXX
2. Gutachter: XXX
Tag der Promotion: 20.10.2025
Nachnutzungslizenz: CC-BY-ND-4.0

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1 Einleitung / Ziel der Dissertation	1
2 Literaturdiskussion	2
2.1 Pathogenese	2
2.2 Epidemiologie und Risikofaktoren	3
2.3 Klinisches Erscheinungsbild	4
2.4 Histologisches Erscheinungsbild	5
2.5 Therapie	6
2.5.1 Allgemein	6
2.5.2 Topisch-medikamentöse Verfahren	6
2.5.3 Physikalische Verfahren	9
2.5.4 Chirurgisch-ablative Verfahren	10
3 Material und Methoden	11
3.1 Testpersonen	11
3.1.1 Einschlusskriterien	11
3.1.2 Ausschlusskriterien	11
3.1.3 Rekrutierung	12
3.1.4 Randomisierung	12
3.2 Studienmedikation	13
3.2.1 IMI-Gel	13
3.2.2 Aldara®	13
3.2.3 Aufbewahrung	14
3.2.4 Anwendung	14
3.3 Untersuchungsablauf	14
3.4 Fragebögen	15
3.4.1 Hauttyp nach Fitzpatrick	15
3.4.2 Skin quality assessment	15
3.4.3 Kosmetisches Ergebnis	15
3.4.4 Dermatologischer Lebensqualitäts-Index	16
3.4.5 Lokale Hautreaktionen	16
4 Ergebnisse	16
4.1 Protokollentwicklung	16
4.2 Soziodemographische Daten	17

4.2.1	Vergleich der Geschlechterverteilung	20
4.2.2	Vergleich der Altersverteilung	21
4.2.3	Vergleich des Hauttyps	24
4.2.4	Vergleich der Behandlungslokalisation	24
4.2.5	Vorerkrankungen	27
4.2.6	Begleitmedikation vor Studienbeginn	30
4.2.7	Begleitmedikation nach Studienbeginn	30
4.3	Durchgeführte Behandlungszyklen	31
4.4	Primärer Endpunkt Verträglichkeit.....	33
4.5	Abheilungsrate nach Behandlungsende.....	36
4.6	Reduktion der AK-Läsionen nach Behandlungsende.....	38
4.7	Endpunkt „kosmetisches Ergebnis“	38
5	Diskussion.....	40
5.1	Soziodemografische Daten	41
5.1.1	Geschlechts- und Altersverteilung	41
5.1.2	Hauttyp	42
5.1.3	Behandlungslokalisation	42
5.1.4	Vorerkrankung und Vormedikation.....	42
5.2	Durchgeführte Behandlungszyklen	43
5.3	Primäres Studienziel Verträglichkeit.....	44
5.4	Abheilungsrate nach Behandlungsende.....	44
5.5	Reduktion der AK Läsionen nach Behandlungsende	45
5.6	Endpunkt „kosmetisches Ergebnis“	47
5.7	Limitationen der Arbeit	47
5.8	Ausblick.....	49
5.9	Zusammenfassung.....	49
6	Literaturverzeichnis	51
7	Anhang	55
7.1	Studienplan	55
7.2	Skin quality assessment.....	57
7.3	Cosmetic outcome Arzt	58
7.4	Cosmetic outcome Patient	59
7.5	Dermatologischer Lebensqualitäts-Index	60

7.6	Local skin reaction.....	61
7.7	Fachinformation Aldara	62
8	Danksagung.....	69
9	Tabellarischer Lebenslauf	70

Abkürzungsverzeichnis

5-ALA	5-Aminolävulinsäure
5-FU	5-Fluoruracil
AK	Aktinische Keratose
AZA	Azathioprin
BCC	Basalzellkarzinom
CCL2	CC-Chemokinligand 2
CO ₂	Kohlendioxid
CsA	Cyclosporin-A
DLQI	Dermatologischer Lebensqualitäts-Index
ECOG	Eastern Co-operative Onkologie Gruppe
ERK	Extrazellulär-Signal regulierte Kinase
Er:YAG	Erbium:Yttrium-Aluminium-Granat
FU	Follow up
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
INF	Interferon
IL	Interleukin
IRM	Immune Response Modifier
KC	Keratinocyte Cancer
KH	Krankheit
KIN	Kutane intraepitheliale Neoplasie
MAL	Methylaminolävulinat
NF-kB	Nuklearer Faktor Kappa-B

NMSC	Non-Melanoma Skin Cancer
pDC	Plasmazytoide dendritische Zellen
PDT	Photodynamische Therapie
PEK	Plattenepithelkarzinom
SAE	Serious Adverse Event
SCC	Spinozelluläres Karzinom
TNF	Tumornekrosefaktor
TLR 7	Toll-like-Rezeptor 7
TP	Tumorsuppressor Protein
UV	Ultraviolett

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm von Testpersonen, die die Studie vorzeitig beendet haben; TP = Testperson	19
Abbildung 2: Geschlechterverteilung der Testpersonen (n=41, Männer n=31, Frauen n=10)20	
Abbildung 3: Geschlechterverteilung nach Behandlungsgruppe (n=41, Aldara® n=20, IMI-Gel n=21).....	21
Abbildung 4: Altersverteilung der Testpersonen (n=41)	21
Abbildung 5: Altersverteilung nach Geschlecht (n=41, Männer n=31, Frauen n=10).....	22
Abbildung 6: Altersverteilung nach Behandlungsgruppe (n=41, Aldara® n=20, IMI-Gel n=21)	22
Abbildung 7: Altersverteilung nach Gruppen und Geschlecht (n=41, Männer n=31, Frauen n=10).....	23
Abbildung 8: Hauttyp nach Behandlungsgruppe (n=40, Aldara® n=19, IMI-Gel n=21).....	24
Abbildung 9: Verteilung der Behandlungslokalisationen des Gesamtkollektivs (n=82).....	25
Abbildung 10: Verteilung der Behandlungslokalisationen des Gesamtkollektivs (n=82)	26
Abbildung 11: Verteilung der Behandlungslokalisationen nach Behandlungsgruppe (n=82 Aldara® n=40, IMI-Gel n=42).....	27
Abbildung 12: Vorerkrankung nach Behandlungsgruppe (n=40, Aldara® n=19, IMI-Gel n=21), KH=Krankheit.....	28
Abbildung 13: Relevante Vorerkrankungen der Haut im Gesamtkollektiv (n=41); NMSC ohne AK	28
Abbildung 14: Relevante Vorerkrankungen der Haut nach Behandlungsgruppe (n=41, Aldara® n=20, IMI-Gel n=21), NMSC ohne AK	29
Abbildung 15: Begleitmedikation vor Studienbeginn nach Behandlungsgruppe (n=34, Aldara® n=16, IMI-Gel n=18)	30
Abbildung 16: Begleitmedikation nach Studienbeginn nach Behandlungsgruppe (n=16, Aldara® n=6, IMI-Gel n=10)	31
Abbildung 17: Anzahl der vollständig durchgeführten Behandlungszyklen im Gesamtkollektiv (n=41).....	32
Abbildung 18: Anzahl der vollständig durchgeführten Behandlungszyklen nach Behandlungsgruppe (n=41, Aldara® n=20, IMI-Gel n=21).....	33
Abbildung 19: Erythemrate vier Wochen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation (n=76).....	34
Abbildung 20: Erythemrate vier Wochen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation nach Behandlungsgruppe (n=76, Aldara® n=36, IMI-Gel n=40)	34
Abbildung 21: Klinische Abheilungsrate der beobachteten AK-Läsionen vier Wochen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation (n=76).....	37
Abbildung 22: Klinische Abheilungsrate der beobachteten AK-Läsionen vier Wochen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation nach Behandlungsgruppe (n=76)	37
Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf der Anzahl von AK-Läsionen nach Behandlungsgruppe. Baseline, vor der Behandlung; Visite 5, vier Wochen nach Behandlungsende nach einem Behandlungszyklus; Visite 8, vier Wochen nach Behandlungsende nach zwei Behandlungszyklen.	38
Abbildung 24: Kosmetisches Ergebnis zum Zeitpunkt FU 1 in Woche 20 nach der Bewertung durch den Prüfarzt (Aldara® n=14, IMI-Gel n=19)	39
Abbildung 25: Kosmetisches Ergebnis zum Zeitpunkt FU 1 in Woche 20 nach der Bewertung durch die Testperson (Aldara® n=14, IMI-Gel n=19)	40

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation nach Olsen	4
Tabelle 2: Inhaltsstoffe IMI-Gel.....	13
Tabelle 3: Inhaltsstoffe Aldara	13
Tabelle 4: Testpersonen, die die Studie vorzeitig beendet haben.....	18
Tabelle 5: Verteilung der Behandlungslokalisationen des Gesamtkollektivs (n=82).....	25
Tabelle 6: Verteilung der Behandlungslokalisationen des Gesamtkollektivs (n=82).....	26
Tabelle 7: Verteilung der Behandlungslokalisationen nach Behandlungsgruppe (n=82 Aldara® n=40, IMI-Gel n=42)	27
Tabelle 8: Verträglichkeitsanalyse vier Wochen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation nach Behandlungsgruppe (n=76, Aldara® n=36, IMI-Gel n=40)	36

1 Einleitung / Ziel der Dissertation

Die Bezeichnung „Aktinische Keratose“ (AK) stammt aus den griechischen Wörtern ἀκτίς „aktis“ Strahl und κέρας „keras“ Horn und steht für eine, durch chronische Exposition gegenüber ultravioletter (UV) Strahlung hervorgerufene, intraepitheliale Proliferation von atypischen Keratinozyten (1). Diese beschränkt sich zunächst auf die Epidermis, ohne die Basalmembran zu durchdringen, weshalb AK als Carzinomata in situ für Plattenepithelkarzinome (PEK) bezeichnet werden (2). Die AK zählt zusammen mit dem PEK, auch spinözelluläres Karzinom (SCC) genannt, und dem Basalzellkarzinom (BCC) zur Gruppe der Keratinocyte cancer (KC) (3).

AK gehören weltweit zu den Dermatosen mit der höchsten Prävalenz. Insbesondere bei Personen mit hellem Hauttyp zählen sie zu den am häufigsten auftretenden Hautveränderungen auf chronisch sonnengeschädigter Haut (1). Allein in Deutschland werden mindestens 1,7 Mio. Personen mit AK ärztlich behandelt (4). Seit dem 1. Januar 2015 existiert in Deutschland zudem bei bestimmten Berufsgruppen die Anerkennung von multiplen AK als Berufskrankheit (5). Neben der hohen Prävalenz der Erkrankung, unterstreicht auch die Anerkennung als Berufserkrankung, die Bedeutung der AK als großes Gesundheitsproblem in der Allgemeinbevölkerung. Zusammenfassend ergibt sich zudem, mit dem vorhandenen Risiko einer Progression in ein kutanes PEK und damit einhergehend der Gefahr einer Metastasierung, die Notwendigkeit einer frühen, sicheren und wirkungsvollen Behandlungsmöglichkeit (6). Es existieren verschiedene Therapieverfahren zur Behandlung von AK, die sich grob in feldgerichtete und läsionsgerichtete Verfahren einteilen lassen. Bei der Wahl des passenden Therapieverfahrens sind neben patienten- und läsionsbezogenen Faktoren auch therapiebezogenen Faktoren zu berücksichtigen (7).

Eine der Therapieoptionen ist die topische Behandlung mit Imiquimod 5%. Typischerweise verursacht Imiquimod eine dosisabhängige, lokale Entzündungsreaktion, die zur Rötung mit Juckreiz, Brennen oder auch Schmerzen führen kann. Dies kann sich nachteilig auf die Compliance der anwendenden Person und somit auch auf die Wirksamkeit und den Therapieerfolg insgesamt auswirken (8).

In der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine Zwischenauswertung einer monozentrischen, randomisierten, zweiarmigen, offenen klinischen Prüfung der Phase I, die zum Vergleich einer neuen Formulierung des Wirkstoffs Imiquimod 5% (IMI-Gel), mit dem bereits auf dem Markt zugelassenen Produkt Aldara®, welches ebenfalls Imiquimod 5% enthält, durchgeführt wurde.

Teil dieser Arbeit waren die Protokollentwicklung und das Erarbeiten eines Studiendesigns für diese Untersuchung. Hierbei orientierten wir uns an bereits vorhandenen Zulassungsstudien und deren Endpunkten von Medikamenten zur Behandlung von AK.

In die Untersuchung wurden Testpersonen mit klinisch diagnostizierten AK eingeschlossen. Die durch Randomisierung zugeordnete Studienmedikation wurde dreimal pro Woche für vier Wochen auf die ausgewählten Läsionen appliziert. Der Behandlungserfolg wurde im Rahmen von Studien-Visiten überprüft und dokumentiert.

Die Daten von 41 Testpersonen, die an der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz rekrutiert wurden, konnten in die vorliegende Untersuchung aufgenommen werden. Hierbei wurde untersucht, ob die neue Formulierung des Wirkstoffes Imiquimod 5%, IMI-Gel, im Vergleich zum bereits zugelassenen Produkt Aldara®, eine vergleichbare Sicherheit und Wirksamkeit, mit einer besseren Verträglichkeit bei der Behandlung von AK aufwies.

Das primäre Studienziel war die Beurteilung der Verträglichkeit des neuen Präparates IMI-Gel. Als Hauptkriterium diente die Erythemrate der behandelten Läsion vier Wochen nach der letzten Behandlung. Als sekundäres Studienziel wurde unter anderem die Evaluation der Sicherheit, der Wirksamkeit und der kosmetischen Ergebnisse im Beobachtungsareal festgelegt.

Zur Evaluation des primären Studienziels wurden in der vorliegenden Arbeit zwei Hypothesen untersucht:

- 1) Die Erythemrate bei der Behandlung mit Aldara® und IMI-Gel ist gleich.
- 2) Die Behandlung mit IMI-Gel führt zu einer geringeren Erythemrate als die Behandlung mit Aldara®.

2 Literaturdiskussion

2.1 Pathogenese

Die Exposition gegenüber UV-Strahlung gehört zu den wichtigsten Faktoren bei der Entstehung von PEK und seinen Vorstufen, den AK. Vor allem die chronische Exposition gegenüber UVB-Strahlen mit einer Wellenlänge von 290-320nm spielt eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von verschiedenen genetischen Veränderungen, die mit der Entwicklung von AK assoziiert sind (9, 10). Eine dieser genetischen Veränderungen sind Mutationen im Tumorsuppressorgen TP53, welches für das Protein p53 kodiert. Typischerweise ist als Folge der chronischen UV-Exposition im Tumorsuppressorgen TP53 eine Transition des Nukleosids Cytidin zu Thymidin zu beobachten, welche zu einem Funktionsausfall des Proteins p53 führt. Da p53 maßgeblich an der Regulation des Zellzyklus

und der Apoptose von entarteten Zellen beteiligt ist, kann ein Funktionsausfall von p53 eine ungehemmte Proliferation dieser entarteten Zellen, z.B. der atypischen Keratinozyten, bewirken (11).

Eine weitere Mutation, die in AK nachgewiesen werden konnte, befindet sich im Ras-Onkogen H-Ras, welches für ein Ras-Protein kodiert. Dieses Ras-Protein spielt eine maßgebliche Rolle im ERK1/ERK2-Signalweg. Eine aktivierende Mutation führt über eine kontinuierliche Aktivierung dieses Signalwegs ebenfalls zu einer gesteigerten und ungehemmten Zellproliferation (3).

Eine mögliche Assoziation von AK und Infektionen mit humanen Papillomaviren (HPV) wird immer wieder diskutiert und ist bisher nicht vollständig geklärt. HPV-DNA konnte in Studien sowohl in AK als auch in gesunder Haut nachgewiesen werden. Ein eindeutiger kausaler Zusammenhang lässt sich daraus bisher nicht ableiten (12).

2.2 Epidemiologie und Risikofaktoren

Der World Cancer Research Fund ermittelte für das Jahr 2020, dass die Gruppe der KC mit mehr als 1 Millionen diagnostizierter Fälle und einer hohen Zahl nicht gemeldeter Fälle auf Platz fünf der häufigsten Krebsarten liegt. Diese Zahlen beinhalten nicht die Diagnose der AK, deren Inzidenz vermutlich um den Faktor zehn höher liegt (13). Da die Diagnose der AK bisher nicht systematisch in Registern dokumentiert ist, ist es nicht möglich genaue Daten zur Prävalenz der Erkrankung in Deutschland zu erheben. Hierbei wird davon ausgegangen, dass pro Jahr ca. 1,7 Millionen Menschen in Deutschland aufgrund von AK in ärztlicher Behandlung sind (4). Angesichts einer unbekanntenen Anzahl an unbehandelten Fällen und einer fehlenden systematischen Erhebung, ist auch hier von einer hohen Dunkelziffer auszugehen.

Eine Schätzung aus dem Jahr 2014 gibt eine Prävalenz der AK von 2,7% in allen Altersgruppen an. Die Prävalenz ist jedoch nicht in allen Altersgruppen gleich. Mit zunehmendem Lebensalter ist ein deutlicher Anstieg der Prävalenz zu sehen. Daten variieren hierbei von 11,5% in der Gruppe der 60-70-Jährigen bis zu 52% in der Gruppe der über 70-Jährigen (4, 14). Aufgrund des demographischen Wandels und einem damit einhergehenden höheren Anteil der älteren Bevölkerung, ist zukünftig mit einem weiteren Anstieg der Prävalenz zu rechnen (15).

Betrachtet man den Unterschied zwischen den Geschlechtern zeigt sich, dass Männer mit einer Prävalenz von 3,9% mindestens doppelt so häufig von der Erkrankung betroffen waren als Frauen mit 1,5% (16, 17).

Neben dem Geschlecht und der im Alter zunehmenden kumulativen UV-Dosis, scheint auch der Hauttyp ein Risikofaktor für die Entstehung von AK zu sein. Insbesondere Menschen mit

hellem Hauttyp (Hauttyp I und II nach Fitzpatrick) haben im Laufe ihres Lebens das höchste Risiko für die Ausbildung von AK (18).

Ein weiterer Risikofaktor, der mit der Entstehung von AK assoziiert ist, ist die chronische Immunsuppression z.B. nach Organtransplantation. Da die Reduktion der Immunantwort die Tumorentstehung begünstigt, ist es nicht verwunderlich, dass mit zunehmender Dauer und Intensität der Immunsuppression ein Anstieg der Inzidenz von malignen Hauterkrankungen zu sehen ist (19). Unter den Organtransplantierten sind Herztransplantierte vor Nieren- und Lebertransplantierten am häufigsten betroffen (20, 21).

Am 01.01.2015 erfolgte die Anerkennung der AK als Berufserkrankung (BK 5103, § 9 Abschnitt 1, 7. Buch des Sozialgesetzbuch) bei bestimmten Berufsgruppen, die der natürlichen UV-Strahlung ausgesetzt sind. Zu den anerkannten Berufen zählen z.B. Bauarbeiter, Dachdecker sowie Beschäftigte im Gartenbau oder der Landwirtschaft (22). Bei diesen sogenannten Außenberufen („outdoor worker“) zeigte sich eine signifikant höhere Prävalenz von AK als bei solchen, die überwiegend in Innenräumen wie z.B. Büros beschäftigt sind (10).

2.3 Klinisches Erscheinungsbild

AK präsentieren sich mit einem vielgestaltigen klinischen Erscheinungsbild. Sie manifestieren sich häufig als 0,3 - 1cm durchmessende, erythematöse Makulae oder Plaque mit schuppiger, rauer Oberfläche. Der Grad der Keratose ist dabei variabel (23). Entsprechend der Klassifikation nach Olsen wird die AK anhand von klinisch-morphologischen Kriterien in Grad I-III eingeteilt (3, 24).

Tabelle 1: Klassifikation nach Olsen

Grad I	Leichte AK, besser tastbar als sichtbar. Kaum erhaben, flache, rosafarbene Makulae ohne Anzeichen von Erythem und Hyperkeratosen, jedoch leicht tastbar.
Grad II	Mittelschwere, fortgeschrittene AK, leicht tastbar und sichtbar. Moderate AK, erythematöse Makulae und rosa bis rötliche Papeln mit hyperkeratotischer Oberfläche.
Grad III	Schwere AK, sehr auffällig und dick, können unterschiedlich gefärbt sein.

Je nach klinischer Ausprägung lassen sich AK weiteren Subtypen zuordnen, deren Begriffe zum Teil auch in der histologischen Einteilung wiederzufinden sind. Hierzu zählt die Einteilung in atrophe, hypertrophe, pigmentierte und lichenoide AK sowie Cornu cutaneum-artige AK (3). Eine Sonderform der AK der Lippe wird aktinische Cheilitis genannt und betrifft meist die Unterlippe. Im Vergleich zur restlichen freien Haut ist hier die Gefahr einer malignen Entartung

deutlich höher (24). Im Allgemeinen gelten AK als symptomarm. Zu den berichteten Symptomen gehören Pruritus, Dysästhesien oder leichte Entzündungszeichen im Bereich der AK (1).

AK sind primär an den sonnenexponierten Hautarealen wie dem Gesicht, Kapillitium, Dekolleté sowie den Unterarmen und Händen zu finden (1). Eine therapierelevante Unterscheidung ist das Auftreten von solitären Läsionen oder einer sogenannten Feldkanzerisierung. Problematisch ist jedoch, dass bisher keine allgemein anerkannte Definition des Begriffs Feldkanzerisierung existiert. Nach aktueller S3 Leitlinie umfasst die Feldkanzerisierung einen Hautbezirk mit multiplen AK, die von sichtbaren UV-bedingten Hautschäden begleitet sind (16). Hinweisend auf eine lichtinduzierte Feldkanzerisierung ist das Vorhandensein von Faltenbildung, atropher Haut und einer unregelmäßigen Pigmentierung der Haut (3). Im Rahmen der Anerkennung von AK als Berufskrankheit wird die Feldkanzerisierung nach § 9 Abs. 2 SGB VII Nr.5103 als eine konfluierende Fläche von mehr als 4cm² definiert (22).

2.4 Histologisches Erscheinungsbild

Im histopathologischen Untersuchungsbefund zeigt sich eine intraepidermale Neoplasie mit dysplastischen Keratinozyten. In der Epidermis findet man typischerweise eine Akanthose sowie eine hyperpara- und orthohyperkeratotische Verhornung im Wechsel (25). Im basalen Anteil der Epidermis zeigt sich eine Schichtungsstörung mit Auflösung des normalen honigwabenartigen Musters. Auffallend sind ein erhöhter Mitoseindex und Kernpleomorphismen in Form einer verschobenen Kern/Plasma-Relation der atypischen Keratinozyten (26). Als Zeichen einer aktinischen Schädigung können eine epidermale Atrophie sowie verdickte Kollagenbündel, die einer aktinischen Elastose entsprechen, gefunden werden. Zudem kann ein lichenoides oder perivaskuläres Entzündungsinfiltrat aus Plasmazellen und Lymphozyten vorliegen (25, 26).

AK werden auch als Carcinomata in situ bezeichnet und gelten aufgrund ihres potenziell invasiven Wachstums als PEK-Vorstufen. Kriterien für den Übergang in ein invasives PEK sind ein Durchbruch der dysplastischen Keratinozyten durch die Basalmembran mit Infiltration der Dermis (3).

Es gibt verschiedene histologische Klassifikationssysteme, die versuchen den Progress der AK in ein invasives PEK zu beschreiben. Hierzu zählen die histologische Klassifikation von AK nach Röwert-Huber und der sogenannte PRO-Score. Die Klassifikation nach Röwert-Huber beschreibt den Dysplasiegrad der AK anhand der Stadien der keratinozytären intraepidermalen Neoplasie (27). Von AK I wird gesprochen, wenn atypische Keratinozyten nur im basalen Drittel der Epidermis auftreten. Erstrecken sich die Atypien auf die unteren zwei Dritteln handelt es sich um AK II und bei einer Durchsetzung der gesamten Epidermis um AK

III (27). Es ist jedoch nicht möglich, anhand dieser Klassifikation, eine Vorhersage in Hinblick auf eine mögliche Progression der AK in ein PEK zu treffen. Die Annahme, dass eine stufenweise Progression erfolgen muss und eine Durchsetzung der gesamten Epidermis mit dem höchsten Risiko einer malignen Entartung korreliert, konnte unter anderem in einer Studie von Fernández-Figueras und Kollegen widerlegt werden. Ganz im Gegenteil stellte sich sogar heraus, dass die maligne Entartung einer AK in ein PEK am häufigsten vom Grad AK I ausgehen (28).

Ein weiteres Klassifikationssystem ist der PRO-Score, der das Wachstumsverhalten der basalen Keratinozyten in drei Grade einteilt. PRO I beschreibt das Vorhandensein von atypischen Keratinozyten, die sich im Stratum basale verdichten. Bei PRO II kommt es zu einer Formation von kleinen Ausknospungen, die die obere Schicht der papillären Dermis erreichen oder, PRO III entsprechend, in das Stratum papillare hineinragen (29). Es konnte gezeigt werden, dass AK der Kategorie PRO II und PRO III eine erhöhte Progressionswahrscheinlichkeit aufweisen (1, 30).

Aufgrund der insgesamt unzureichenden Datenlage für prognostische Faktoren, die eine maligne Entartung der AK in ein PEK determinieren, lassen sich derzeit keine verlässlichen Angaben über die Häufigkeit eines solchen Progress treffen (16).

2.5 Therapie

2.5.1 Allgemein

Zur Behandlung der AK stehen verschiedene Therapieverfahren zur Verfügung. Diese umfassen zum einen topisch-medikamentöse, physikalische und auch chirurgisch-ablative Verfahren, die sowohl läsions- als auch feldgerichtet sein können. Bei der Therapieentscheidung sind individuelle Faktoren zu berücksichtigen. Hierzu zählen patientenbezogene Faktoren wie Alter, Komorbiditäten und Compliance, läsionsbezogene Faktoren wie Anzahl, Größe und Lokalisation der Läsionen und schließlich therapiebezogene Faktoren wie Dauer, Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapie (16).

2.5.2 Topisch-medikamentöse Verfahren

2.5.2.1 Imiquimod

Imiquimod gehört zur Klasse der Immune Response Modifier (IRM) und induziert über die Bindung an den Toll-like-Rezeptor 7 (TLR7) und 8 (TLR8) und den nuklearen Faktor Kappa-B (NF- κ B) die Expression von pro-inflammatorischen Zytokinen und Chemokinen wie Interleukin (IL) -1, IL-6, IL-8, Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha, Interferon (IFN)-alpha und INF-gamma (31). Diese bewirken eine Hochregulation des angeborenen Immunsystems durch eine überwiegend Th1-Zellen vermittelte Wirkung (32). Über eine Hemmung der Adenylatzyklase

Aktivität kommt es zudem zu einer verstärkten proinflammatorischen Wirkung. Des Weiteren sind plasmazytoide dendritische Zellen (pDC) bei höheren Dosierungen in der Lage über zytolytische Moleküle eine Apoptose in den Tumorzellen auszulösen (33, 34). Somit besitzt Imiquimod neben antiviralen auch antitumorale Eigenschaften.

Der Wirkstoff Imiquimod wird zur topischen Behandlung von AK, oberflächlichen BCCs und anogenitalen Condylomata acuminata verwendet. Imiquimod ist als 3,75%ige Creme (Zyclara®) und als 5%ige Creme (Aldara®) auf dem Markt erhältlich. Für die 5%ige Creme besteht seit 2006 eine Zulassung zur Behandlung von klinisch typischen, nicht hypertrophen oder hyperkeratotischen AK der Kopfhaut oder dem Gesicht, bei immunkompetenten Erwachsenen. Hierbei darf ein Behandlungsareal von 25cm² nicht überschritten werden. Während eines vierwöchigen Behandlungsintervalls wird die Creme dreimal pro Woche auf die betroffenen Läsionen appliziert und für ungefähr acht Stunden auf der Haut belassen. Das Therapieansprechen sollte nach einem vierwöchigen behandlungsfreien Intervall beurteilt werden. Bei ungenügendem Ansprechen kann ein weiteres Behandlungsintervall angeschlossen werden (16, 35). Seit 2012 besteht zudem die Zulassung für Imiquimod 3,75% (Zyclara®). Im Gegensatz zur 5%igen Creme kann dies für Behandlungsareale bis zu einer Fläche von 200 cm² angewandt werden. Die Applikation erfolgt einmal täglich über einen Zeitraum von zweimal zwei Wochen, mit einer zweiwöchigen Behandlungspause(16, 35).

Bei der Behandlung mit topischem Imiquimod sind sowohl lokale als auch systemische Nebenwirkungen bekannt. Lokalisiert kann es zur Ausbildung eines Erythems, Schuppen und Bläschen, begleitet von Juckreiz, Brennen oder Schmerzen kommen. Zudem wurde von Kopfschmerzen und gelegentlich Fieber und grippeähnlichen Symptomen berichtet (36).

2.5.2.2 Diclofenac in Hyaluronsäure

Diclofenac ist ein Wirkstoff aus der Klasse der nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), der über eine unspezifische Hemmung der Cyclooxygenase 1 und 2 (COX-1, COX-2) zu einer Hemmung der Prostaglandinsynthese führt (37). Die COX-1 ist wesentlich in allen Körperzellen exprimiert. Die COX-2 hingegen wird unter anderem durch Wachstumsfaktoren, bestimmte entzündliche Zytokine und in der Haut durch den Einfluss von UV-Strahlen induziert (38). Die Hauptfunktionen von COX-2 sind die Begünstigung der Zellproliferation, Neoangiogenese und die Hemmung der Apoptose. Auf diese Weise kommt es zu einer Förderung des Zellwachstums und der Karzinogenese (39). In epithelialen Hauttumoren, wie den AK, BCC und SCC konnte eine signifikante Expression der COX-2 nachgewiesen werden. Es wird davon ausgegangen, dass die Wirkweise von Diclofenac auf einer Induktion der Apoptose und Hemmung der Angiogenese beruht (40).

Seit 2011 ist Diclofenac als dreiprozentiges Gel in Hyaluronsäure 2,5% zur Behandlung von AK zugelassen. Dieses wird zweimal täglich für maximal 90 Tage auf die betroffenen Hautstellen aufgetragen. Das Nebenwirkungsspektrum umfasst Erythem, Juckreiz, Schmerzen, Blasenbildung sowie Kontaktdermatitis (16, 39).

2.5.2.3 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil (5-FU) ist ein Pyrimidinanalogon aus der Gruppe der Antimetabolite. Aufgrund seiner Strukturähnlichkeit mit den Pyrimidinbasen Cytosin, Thymin und Uracil wird es als falscher Baustein in die DNS integriert und hemmt so die Zellteilung (3, 41). Zudem führt es über eine Inhibition der Thymidylat-Synthase, einem Enzym der DNS-Biosynthese, zu einer Störung der Methylierung von Desoxyuridinmonophosphat zu Desoxythymidinmonophosphat. Dies hat sowohl eine Beeinträchtigung der DNS-Synthese als auch der RNA Transkription und somit des Zellwachstums zur Folge (16, 42)

Zur topischen Therapie der AK ist 5-FU in verschiedenen Konzentrationen zugelassen. In Deutschland sind 0,5% 5-FU in Kombination mit 10% Salicylsäure und 5%-FU zugelassen. Die Behandlung der betroffenen Hautareale mit 5%-5-FU erfolgt zweimal täglich für zwei bis vier Wochen. Maximal darf dabei eine Flächengröße von 500cm² behandelt werden. Das Auftreten von lokalen Hautreaktionen wie Trockenheit, Entzündung, Erosion, Ödem, Juckreiz und Schmerz sind bei der Behandlung möglich. Diese sind bei rechtzeitigem Pausieren der Therapie reversibel (16, 43).

2.5.2.4 Tirbanibulin

Bei dem Wirkstoff Tirbanibulin handelt es sich um einen dualen Small-Molecule Inhibitor, der die Tubulin-Polymerisation hemmt und damit eine Unterbrechung des Zellzyklus sowie die Apoptose in proliferierenden Zellen bewirkt. Zudem hemmt es den Signalweg der Tyrosinkinase Src, die als Onkogen gilt und in AK und invasiven SCC vermehrt exprimiert ist (44, 45). Im Gegensatz zu bisherigen Kinaseinhibitoren erfolgt die Wirkung nicht über eine Blockierung der ATP- sondern der Substrat-Bindungsstelle. Dies führt bereits bei geringeren Konzentrationen zu einer spezifischeren Hemmung im Vergleich zu Multikinaseinhibitoren. Hieraus resultieren ein günstigeres Nebenwirkungsprofil sowie weniger Off-target-Effekte (16, 46).

Im Juli 2021 erfolgte die Zulassung von Tirbanibulin 1% Salbe zur topischen Behandlung von nicht-hypertrophen, nicht-hyperkeratotischen AK auf der Kopfhaut oder im Gesicht bei Erwachsenen. Die Behandlung der betroffenen Hautareale erfolgt einmal täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen und darf eine Gesamtfläche von 25cm² nicht überschreiten(16, 44). Zu den häufigsten lokalen Hautreaktionen zählen Erytheme (91%) und Abschuppen der Haut (82%), die sich im Rahmen der Zulassungsstudie rasch spontan zurückbildeten (47) .

2.5.2.5 Ingenolmebutat

Der Wirkstoff Ingenolmebutat stammt aus dem Saft der Garten-Wolfsmilch und gehört zur Gruppe der Diterpene. Vermutet wird eine duale Wirkweise, bei der zum einen der Zelltod direkt induziert wird und es zum anderen zu einer Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und damit einhergehend zu einer massiven Entzündungsreaktion kommt (48, 49). Die Anwendung erfolgt lokalisationsabhängig. Für die Therapie des Kapillitiums und des Gesichts wird Ingenolmebutat (Picato®) 150µg einmal täglich an drei aufeinanderfolgenden Tagen angewandt. Für die Therapie der Extremitäten und des Körperstamms wird Ingenolmebutat (Picato®) 500µg einmal täglich an zwei aufeinanderfolgenden Tagen angewandt (48).

Im Februar 2020 wurde die europäische Marktzulassung des Präparats Picato® für AK zurückgezogen. Grund für diese Entscheidung waren die Ergebnisse einer 3-Jahressicherheitsanalyse, die Hinweise für eine erhöhte Inzidenz von Hauttumoren im Behandlungsareal zeigte. Somit stellt Picato® auf dem europäischen Markt keine Therapieoption für AK mehr dar (16, 50).

2.5.3 Physikalische Verfahren

2.5.3.1 Photodynamische Therapie

Bei der photodynamischen Therapie (PDT) handelt es sich um ein minimalinvasives Verfahren, dessen Wirkung auf einem selektiven zytotoxischen Effekt gegenüber bösartig transformierten Zellen beruht. Zunächst erfolgt die topische Applikation einer photosensibilisierenden Substanz auf das zu behandelnde Hautareal, die sich gezielt in atypischen epidermalen Keratinozyten anreichert (39). Anschließend führt eine geeignete Lichtexposition zur Entstehung von reaktiven Sauerstoffspezies. Diese können einen direkten Zellschaden, Apoptose oder auch eine Nekrose der präkanzerösen Zellen bewirken (51). Als Photosensibilisatoren werden die Porphyrinderivate 5-Aminolävulinsäure (5-ALA) und Methylaminolävulinat (MAL) eingesetzt. Bei der konventionellen photodynamischen Therapie erfolgt nach Vorbereitung des zu behandelnden Hautareals die topische Applikation einer ALA- oder MAL-Formulierung. Die Bestrahlung mit Rotlicht erfolgt nach einer entsprechenden Inkubationszeit unter Okklusion mit einem für Licht undurchlässigen Verband (16). Eine Alternative zur konventionellen photodynamischen Therapie stellt die sogenannte Tageslicht-PDT dar. Nach Applikation eines UV-Schutzes und des Photosensibilisators sollte man sich für 90-120min dem natürlichen Tageslicht aussetzen (52).

2.5.4 Chirurgisch-ablative Verfahren

2.5.4.1 Chirurgische Verfahren

Es stehen verschiedene mechanisch operative Therapieverfahren zur Verfügung, die vor allem zur Behandlung von solitären Läsionen angewandt werden. Neben der klassischen Exzision gibt es die Möglichkeit der Shavebiopsie oder Kürettage. Die Therapieverfahren gelten hierbei als gleichwertig und die Auswahl des geeigneten Therapieverfahrens erfolgt je nach klinischem Bild (16). Empfohlen wird eine chirurgische Entfernung vor allem bei klinisch suspekten Läsionen, um das Vorhandensein eines invasiven PEK auszuschließen (53). Vorteile dieser Methode liegen neben der Möglichkeit der histologischen Beurteilung und Diagnosesicherung in der einfachen und kostengünstigen Durchführung (54). Als nachteilig sind die Notwendigkeit einer lokalen Betäubung und das erhöhte Risiko für Wundinfektionen und Narbenbildung zu nennen (53).

2.5.4.2 Kryotherapie

Bei der Kryotherapie handelt es sich um eine gezielte Kälteanwendung, die zu einer lokalen Gewebedestruktion führt. Sie kann zur läsionsgerichteten Therapie für einzelne oder multiple AK angewandt werden. Hierbei werden zwei Behandlungsformen unterschieden. Das Kontaktverfahren erfolgt mittels einer speziellen Kryosonde oder einem Kryostempel, die direkt auf die Haut gesetzt werden. Beim offenen Sprayverfahren wird die zu behandelnde Läsion aus etwa 1cm Abstand mit dem Kühlmittel besprüht. Als Gefriermittel wird in der Regel flüssiger Stickstoff mit einer Temperatur von -196°C verwendet (55). Die Kälteexposition der zu behandelnden Läsion erfolgt in ein bis zwei Gefrier-Tau-Zyklen für jeweils 15-60 Sekunden. Vorteile der Kryotherapie sind unter anderem die schnelle Durchführung ohne Notwendigkeit einer lokalen Betäubung und die geringen Kosten. Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen umfassen Schmerzen sowie Pigmentstörungen im Sinne einer Hypo- oder Hyperpigmentierung (56).

2.5.4.3 Laserablation

Die Laserablation ist eine weitere Therapieoption zu den konventionellen chirurgischen Verfahren sowie zur Kryotherapie, bei der Behandlung von einzelnen oder multiplen AK. Zudem ist leitliniengerecht auch ein Einsatz bei Feldkanzerisierung in immunkompetenten Patienten möglich (16). Zum Einsatz kommen Hochenergielaser, um eine selektive Destruktion der AK zu erreichen. Dabei werden Kohlendioxid (CO_2) und Erbium:Yttrium-Aluminium-Granat (Er:YAG)-Laser zur Therapie der AK verwendet (37). Vorteilhaft für die Laserablation ist, dass die Abtragung der AK mit geringem Zeitaufwand und geringer Belastung für den Patienten erfolgen kann. Bei entsprechender Compliance ist zudem mit einem guten kosmetischen Resultat zu rechnen. Limitiert wird diese Therapieoption durch die

hohen Kosten und den möglichen unerwünschten Nebenwirkungen wie Entzündungsreaktionen, Schmerzen, Wundheilungsstörung oder Pigmentstörungen. Ein weiterer Nachteil ist die fehlende Möglichkeit einer histologischen Diagnosesicherung (36, 39).

3 Material und Methoden

3.1 Testpersonen

In die Untersuchung eingeschlossen wurden Frauen und Männer mit der klinischen Diagnose einer AK und mindestens zwei Läsionen mit einem Durchmesser von > 5 mm. Die Auswahl der Testpersonen erfolgte zudem nach weiteren Ein- und Ausschlusskriterien.

3.1.1 Einschlusskriterien

- Klinische Diagnose einer AK, die
 - nicht am Augenlid, Lippenrot, äußerer Gehörgang oder Nasenloch und
 - nicht hyperkeratotisch ist
- Mindestens zwei Läsionen
- Alter \geq 18 Jahre
- ECOG-Status 0-1
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen beim Screening einen negativen Serumschwangerschaftstest vorweisen und eine hocheffektive Kontrazeptionsmethode anwenden
- Wille und Fähigkeit die Einwilligungserklärung zu unterschreiben

3.1.2 Ausschlusskriterien

- In der zu behandelnden Region:
 - Innerhalb der letzten acht Wochen: Topische Therapie mit Imiquimod, Diclofenac, Ingenolmebutat, 5-FU, Salizyl Vaseline, Steroide, Retinoide, Photodynamische Therapie, UVA/UVB/PUVA Therapie, Laser- oder Dermabrasion, Chemisches Peeling
 - Vom Zeitpunkt des Screenings und für die gesamte Behandlungsdauer: Feuchtigkeitscremes
 - Operationen
 - Therapierefraktäre AK
 - Innerhalb der letzten zwei Jahre: SCC, BCC, Morbus Bowen
- Innerhalb der letzten vier Wochen: keine systemischen Steroide (inhalativ und nasal erlaubt bis 1200 μ g/d Beclomethason) oder andere immunsuppressive Medikamente (Steroide, Interferon, AZA, CsA), Retinoide
- Innerhalb der letzten 12 Wochen: Studienmedikamente

- Bekannte Hypersensitivität gegenüber Imiquimod oder anderen Additive in IMI-Gel oder Aldara®
- ECOG >1
- HIV, HBV, HCV-Infektion
- Maligne Tumore (außer den oben genannten)
- Organtransplantierte
- Schwere Autoimmunerkrankungen
- Geplante starke UV-Exposition in der Behandlungsphase
- Schwere geistige oder neurologische Erkrankungen, die die Einwilligungsfähigkeit beeinträchtigen
- Schwangere oder stillende Testpersonen

3.1.3 Rekrutierung

Die Rekrutierung der Testpersonen erfolgte über die Sprechstunden der Hautklinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz und über telefonischen Kontakt mit bekannten AK Patient:innen oder Patient:innen die AK als Nebendiagnose hatten. Zudem wurden Aushänge in der Universitätsmedizin und in Apotheken in der Region gemacht, sowie Anzeigen in der lokalen Presse veröffentlicht, um auf die Studie aufmerksam zu machen.

3.1.4 Randomisierung

Jede Testperson, für die eine Einverständniserklärung vorlag, erhielt eine Nummer in chronologischer Reihenfolge der Einwilligung. Diese Nummer wurde dokumentiert und diente der Identifikation der Testperson, bis diese entweder in die Studie eingeschlossen werden konnte oder sich als nicht geeignet herausstellte. War die Testperson für die Studie geeignet, erhielt diese eine Randomisierungsnummer, die ebenfalls in chronologischer Reihenfolge vergeben und dokumentiert wurde. Ein Randomisierungsplan wurde vom Institut für Pharmazie und Biochemie der Universität Mainz mit Hilfe eines validierten und automatisierten Programms erstellt. Dieses Programm teilte jeder Randomisierungsnummer zufällig entweder das Prüf- oder Vergleichspräparat zu. Das Randomisierungsverhältnis zwischen Aldara® und IMI-Gel betrug 1:1. Das Prüfpräparat IMI-Gel wurde ebenfalls mit der Randomisierungsnummer der zugehörigen Testperson beschriftet. Jeder Testperson durfte nur das Prüfpräparat, das mit der zu ihm gehörenden Randomisierungsnummer beschriftet war, ausgehändigt werden. Das Vergleichspräparat Aldara® wurde der Testperson verordnet.

3.2 Studienmedikation

3.2.1 IMI-Gel

Bei dem Prüfpräparat IMI-Gel handelt sich um ein Mikrosuspensions-Hydrogel, das 5% Imiquimod enthält. Hergestellt wurde es im Institut für Pharmazie und Biochemie der Universität Mainz. Bei der Rezeptur, Herstellung und Lagerung von dem IMI-Gel wurde nach pharmazeutischen Standardverfahren vorgegangen.

Tabelle 2: Inhaltsstoffe IMI-Gel

Inhaltsstoffe	Funktion
Imiquimod	Immunmodulator
Jojobaöl	Gelbildner
Polyacrylsäure	Gelbildner
Polysorbat 80	Tensid
Methylparaben	Konservierungsmittel
Propylparaben	Konservierungsmittel
destilliertes Wasser	Lösungsmittel

3.2.2 Aldara®

Das Vergleichspräparat ist die bereits auf dem Markt erhältliche lipophile Creme vom W/O-Typ Aldara® vom Hersteller Meda. Aldara® enthält ebenfalls 5% Imiquimod.

Tabelle 3: Inhaltsstoffe Aldara

Inhaltsstoffe	Funktion
Imiquimod	Immunmodulator
Isostearinsäure	Emulgator
Benzylalkohol	Konservierungsmittel
Cetylalkohol	Emulgator
Stearylalkohol	Emulgator
weißes Vaseline	Salbengrundlage
Polysorbat 60	Emulgator
Sorbitanstearat	Emulgator
Glycerol	Lösungsmittel
Methylparaben	Konservierungsmittel
Propylparaben	Konservierungsmittel
Xanthan-Gummi	Emulgator

Gereinigtes Wasser	Lösungsmittel
--------------------	---------------

3.2.3 Aufbewahrung

Die Prüfpräparate wurden bei Raumtemperatur an einem sicheren und temperaturkontrollierten Ort aufbewahrt, der für unautorisierte Personen unzugänglich war. Die verwendeten Prüfpräparate wurden zu Dokumentationszwecken aufbewahrt und bei Lieferung einer neuen Charge vom Hersteller zur Vernichtung an diesen zurückgegeben.

3.2.4 Anwendung

IMI-Gel oder Aldara® wurden anhand des Studienverlaufsplans auf die ausgewählten Läsionen appliziert. Mögliche Regionen waren hierbei die Kopfhaut, das Gesicht und die Stirn sowie der Hals, der Stamm und die Extremitäten. Von der Behandlung ausgenommen waren die Augenlider, die Innenseite der Nase und Ohren und das Lippenrot. Bei der Behandlung sollte die komplette Läsion mit dem entsprechenden Präparat bedeckt sein. Die maximale Behandlungsfläche betrug hierbei 25cm². Die verwendete Menge konnte bis zu 250mg betragen und war abhängig von der Anzahl und Größe der Läsionen. Das Medikament wurde dreimal pro Woche für insgesamt vier Wochen von den Testpersonen zuhause eigenständig nach Anleitung angewendet. Die Applikation erfolgte abends, vor dem Zubettgehen, mit einer Einwirkzeit von 10 Minuten auf die entsprechenden Läsionen. Am nächsten Morgen wurden Überreste mit Wasser oder milder Seife entfernt. Sowohl die Applikation als auch die Entfernung des Medikaments wurde vom Patienten mit Datum und Uhrzeit in einem Tagebuch dokumentiert.

3.3 Untersuchungsablauf

Der Ablauf der Studie erfolgte anhand eines festgelegten Studienverlaufsplans (Anhang 1), welcher aus Voruntersuchung, Behandlungsphase und Nachbeobachtungsphase bestand und die zu erhebenden Parameter vorgab. Im Rahmen der Voruntersuchung wurde die Eignung der Testpersonen zur Teilnahme an der Studie geprüft. Hierfür wurden das Vorhandensein von zwei geeigneten AK Läsionen sowie die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Bei entsprechender Eignung und Einwilligung durch die Testperson erfolgte die randomisierte Zuteilung der Studienmedikation. Die Behandlungsphase beinhaltete für alle Testpersonen zunächst eine vierwöchige Behandlung mit der zugeteilten Studienmedikation und eine darauffolgende vierwöchige Beobachtungszeit. Innerhalb dieser acht Wochen wurden in festgelegten Abständen Parameter zur Evaluation der Verträglichkeit und Wirksamkeit, entsprechend dem Studienverlaufsplan, welcher die zu erhebende Parameter vorgab, erhoben. Dies geschah sowohl durch Termine im Studienzentrum als auch telefonisch. Am Ende der ersten Behandlungsphase wurde das Ansprechen der Testpersonen auf die

Studienmedikation evaluiert. Bei fehlendem oder unvollständigem Ansprechen erfolgte eine weitere achtwöchige Behandlungsphase, nach dem gleichen Schema. Anschließend folgte die Nachbeobachtungsphase, die aus drei Terminen im Studienzentrum bestand. Testpersonen mit vollständigem Ansprechen gingen bereits nach der ersten achtwöchigen Behandlungsphase in die Nachbeobachtungsphase über.

3.4 Fragebögen

3.4.1 Hauttyp nach Fitzpatrick

Die Bestimmung des Hauttyps der Testpersonen erfolgte anhand der Klassifikation der Hauttypen nach Fitzpatrick. Hierbei wurden die Hauttypen von sehr hell (Typ I) bis sehr dunkel (Typ VI) eingeteilt.

3.4.2 Skin quality assessment

Beim Skin quality assessment (Anhang 2) wurde die Hautbeschaffenheit der Testpersonen im jeweiligen Behandlungsgebiet durch Begutachtung des Studienpersonals nach fest definierten Charakteristika beurteilt. Die Beurteilung erfolgte anhand des Ausmaßes der jeweiligen Charakteristika auf einer Skala von 0 bis 3. Hierbei bezeichnete 0 das Nichtvorhandensein von bestimmten Eigenschaften und 3 eine starke Ausprägung. Es handelte sich um folgende Charakteristika:

- Hautoberfläche
- Hyperpigmentierung
- Hypopigmentierung
- Unregelmäßige Pigmentierung
- Hautatrophie

3.4.3 Kosmetisches Ergebnis

Die Bewertung des kosmetischen Ergebnisses erfolgte sowohl durch das Studienpersonal (Anhang 3) als auch durch die Testperson (Anhang 4) selbst. Die Beurteilung erfolgte anhand einer Skala von 0 bis 4:

0 = Sehr gut

1 = Gut

2 = Zufriedenstellend

3 = Nicht zufriedenstellend

4 = Verschlechtert

3.4.4 Dermatologischer Lebensqualitäts-Index

Der dermatologische Lebensqualitäts-Index (DLQI) (Anhang 5) ist ein Fragebogen, bestehend aus zehn Fragen, der den Einfluss einer Hauterkrankung auf die Lebensqualität abbildet. Die Fragen umfassen die Bereiche Symptome, Sozialverhalten, Beruf und Beziehung und beziehen sich auf die letzten sieben Tage. Bei jeder Frage sind bis zu drei Punkte zu erreichen. Die maximal zu erreichende Punktzahl beträgt insgesamt 30 und entspricht einem hohen Verlust an Lebensqualität. Der Fragebogen wurde von den Testpersonen eigenständig ausgefüllt.

3.4.5 Lokale Hautreaktionen

Bei jedem Besuch der Testpersonen wurde die lokale Hautreaktion (Anhang 6) im Behandlungsgebiet nach festgelegten Charakteristika auf einer Skala von 0 bis 3 beurteilt. Hierbei bezeichnet 0 das Nichtvorhandensein bestimmter Charakteristika und 3 eine starke Hautreaktion. Es handelte sich um folgende Charakteristika:

- Erythem
- Ödem
- Induration
- Bläschen
- Erosion
- Ulzeration
- Schuppung
- Krustenbildung
- Exsudat

4 Ergebnisse

4.1 Protokollentwicklung

Hintergrund dieser Studie war die Erprobung eines neuen, an der Universitätsmedizin Mainz entwickelten Trägerstoffs zur transkutanen Immunisierung beim Menschen. Hierbei handelt es sich um eine Nanoemulsion Gelrezeptur, die 5% Imiquimod enthält. Bisherige Studien zeigen Hinweise, dass es durch die lokale Aktivierung von dendritischen Zellen in der Haut zur Produktion von inflammatorischen Zytokinen und vermehrter Antigenpräsentation von viralen und malignen Antigenen kommt, die eine heilende Immunantwort induzieren (57, 58). Um die Verträglichkeit, Wirksamkeit und Sicherheit dieses neuen Trägerstoffs nachzuweisen, wurde zunächst eine passende Indexerkrankung gesucht. Der enthaltene Wirkstoff Imiquimod ist ein Immunmodulator, der zur Behandlung von anogenitalen Warzen, oberflächlichen BCC und AK zugelassen ist. Anogenitale Warzen eignen sich nicht als Indexerkrankung, da sie häufig von

selbst abheilen können und dies die Beurteilung der Wirksamkeit hätte beeinträchtigen können. Des Weiteren stellt das Schamgefühl der Betroffenen ein mögliches Hindernis für die Rekrutierung von Testpersonen dar. AK hingegen eignen sich sehr gut als Indexerkrankung, da sie eine Erkrankung mit hoher Prävalenz sind, die im Rahmen einer Studie gut beobachtet werden können. Da Imiquimod zur Behandlung von AK bereits in Form von Aldara® auf dem Markt zugelassen ist, wurde dieses als Vergleichspräparat gewählt. Der nächste Schritt war die Entwicklung eines Studienprotokolls. Hierbei haben wir uns am Studiendesign von bereits vorhandenen Zulassungsstudien von Medikamenten zur Behandlung von AK, insbesondere dem Wirkstoff Imiquimod (59, 60, 61) und deren Endpunkten, orientiert. Als primäres Studienziel dient die Überprüfung der Verträglichkeit des Prüfpräparates anhand eines Scores zur Beurteilung der lokalen Hautreaktion. Hierbei wurde die Erythemrate vier Wochen nach der letzten Behandlung als Hauptkriterium gewählt. Die Beurteilung der lokalen Hautreaktion eignet sich zur Überprüfung der Verträglichkeit des Prüfpräparates, da es sich um Nebenwirkungen handelt, die häufig im Behandlungsgebiet auftreten. Sie wurden unabhängig von anderen Nebenwirkungen bei jeder Studienvisite dokumentiert. Da dieser Score zur Beurteilung der lokalen Hautreaktion auch in anderen Zulassungsstudien angewendet wurde, konnten somit vergleichbare Ergebnisse geschaffen werden. Sekundäre Studienziele waren die Überprüfung der Sicherheit und Wirksamkeit.

Die statistische Versuchsplanung der Gesamtstudie erfolgte über das Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz. Auf der Grundlage der Publikation von Gebauer et al. (8) lag die erwartete lokale Erythemrate in der Aldara®-Gruppe bei 35%. Die lokale Erythemrate in der IMI-Gel-Gruppe wurde auf 10% festgelegt. Bei einem Signifikanzniveau von 0,05 ergaben sich n=41 Testpersonen pro Behandlungsarm (berechnet mit SAS 9.4 PROC POWER) und ein Gesamtkollektiv von n=82 Testpersonen.

4.2 Soziodemographische Daten

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine Zwischenauswertung der IMI-Gel Studie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz. Die Auswahl der Testpersonen erfolgte zwischen Februar 2019 und März 2021. Von 42 gescreenten Testpersonen erfüllten 41 alle Einschluss- und keines der Ausschlusskriterien und konnten somit in die Studie aufgenommen werden. Bei einer Testperson kam es zu einer Protokollverletzung. Sie konnte daher nicht in die Studie aufgenommen werden und erhielt keine Therapie. Diese Testperson wurde bei der Auswertung nicht mitberücksichtigt. 41 Testpersonen wurden als „Intent to treat“ ausgewertet. Davon waren 21 in der IMI-Gel-Gruppe und 20 in der Aldara®-Gruppe. Während der Studie widerriefen fünf Testpersonen ihre Einwilligung und zwei Testpersonen wurden durch Investigator Entscheidung von der weiteren

Teilnahme ausgeschlossen. Bei einer Testperson kam es zu einem Serious Adverse Event (SAE), welches zum Tod der Testperson führte. Dieses SAE stand in keinem Zusammenhang mit der durchgeführten Studie. All diese Testpersonen sind mindestens einmal mit einer der beiden Studienmedikationen behandelt worden. Insgesamt erreichten 38 der 41 Testpersonen den primären Endpunkt und es gingen die Daten von 76 AK-Läsionen in die Auswertung des primären Endpunktes ein. Von den 38 Testpersonen waren 20 in der IMI-Gel- und 18 in der Aldara®-Gruppe.

Tabelle 4: Testpersonen, die die Studie vorzeitig beendet haben.

Rando.-Nr.	Behandlungsgruppe	Ausschlusskriterium	Begründung	Letzte Visite
101	IMI-Gel	Rücknahme Einwilligung durch Patient	Keine	SCR/BL
119	Aldara	Rücknahme Einwilligung durch Patient	Zeitaufwand bei Schichtarbeit	V3
124	Aldara	Investigator Entscheidung	Zu beschwerlich bei Notwendigkeit Sauerstoffgerät	FU1
125	Aldara	Rücknahme Einwilligung durch Patient	Zu großer persönlicher Aufwand	SCR/BL
126	IMI-Gel	Investigator Entscheidung	Patient in compliant, mit Studienprocedere überfordert	V5
129	IMI-Gel	Rücknahme Einwilligung durch Patient	Keine	FU2
130	Aldara	Rücknahme Einwilligung durch Patient	Sorge bezüglich Corona	V5
139	Aldara	Serious Adverse Event	Patient verstorben	V5

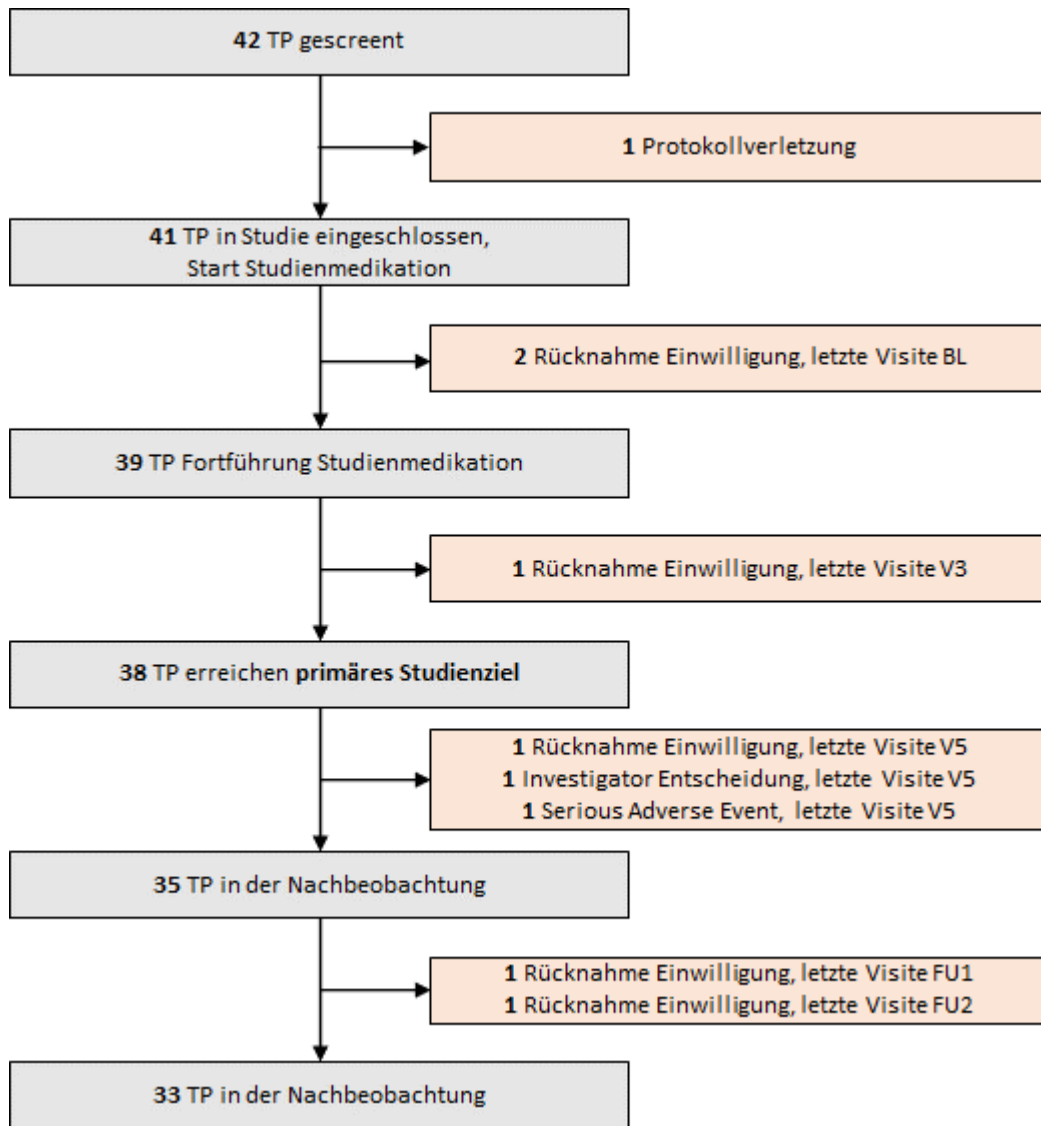


Abbildung 1: Flussdiagramm von Testpersonen, die die Studie vorzeitig beendet haben; TP = Testperson

4.2.1 Vergleich der Geschlechterverteilung

Bei der Datenerhebung der 41 Testpersonen überwogen die männlichen Testpersonen mit 31 Männern (75,61%) gegenüber den weiblichen Testpersonen mit zehn Frauen (24,39%).

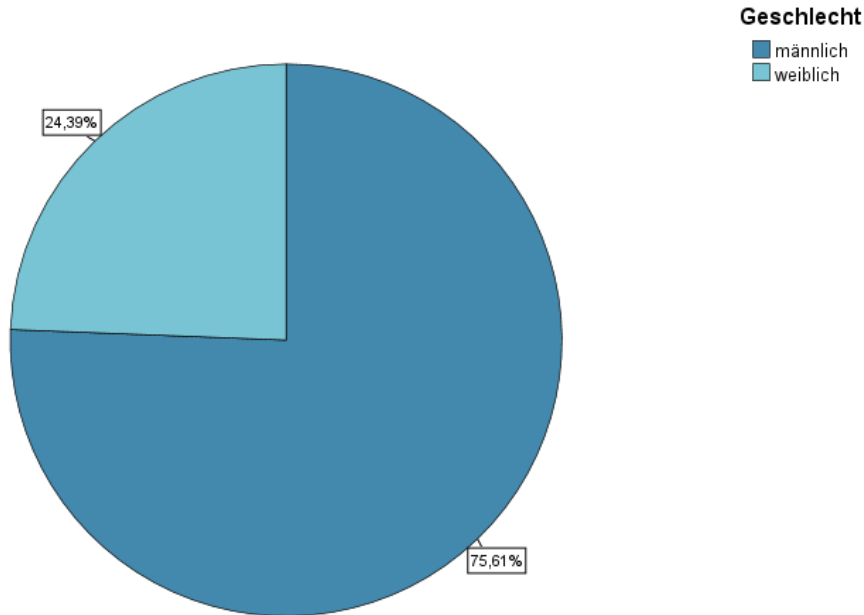


Abbildung 2: Geschlechterverteilung der Testpersonen (n=41, Männer n=31, Frauen n=10)

In den beiden Behandlungsgruppen waren die männlichen Testpersonen, vor allem in der Aldara-Gruppe, ebenfalls überrepräsentiert. Während in der Aldara®-Gruppe 18 (90%) männliche und zwei (10%) weibliche Testpersonen waren, lag die Verteilung in der IMI-Gel-Gruppe bei 13 (61,9%) männlichen und acht (38,1%) weiblichen Testpersonen.

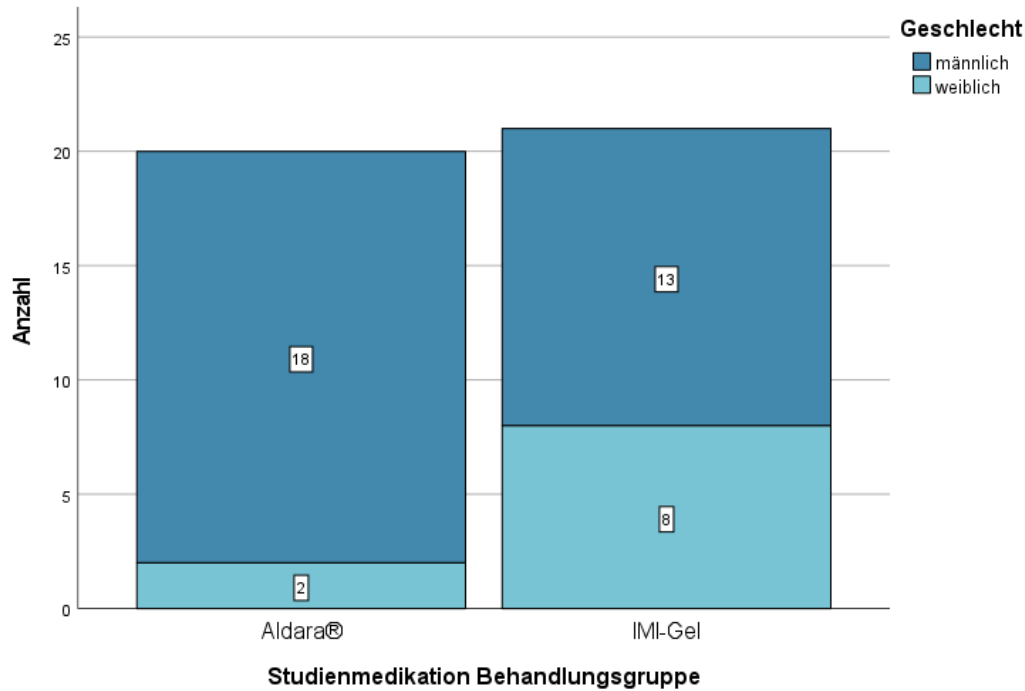


Abbildung 3: Geschlechterverteilung nach Behandlungsgruppe (n=41, Aldara® n=20, IMI-Gel n=21)

4.2.2 Vergleich der Altersverteilung

Die Altersverteilung im gesamten Kollektiv lag zwischen 43 und 87 Jahren. Das mediane Alter betrug hierbei 76 Jahre. Bei den männlichen Testpersonen lag das mediane Alter bei 76 Jahren (56-87 Jahre), das der weiblichen Testpersonen bei 67 Jahren (43-78 Jahre).

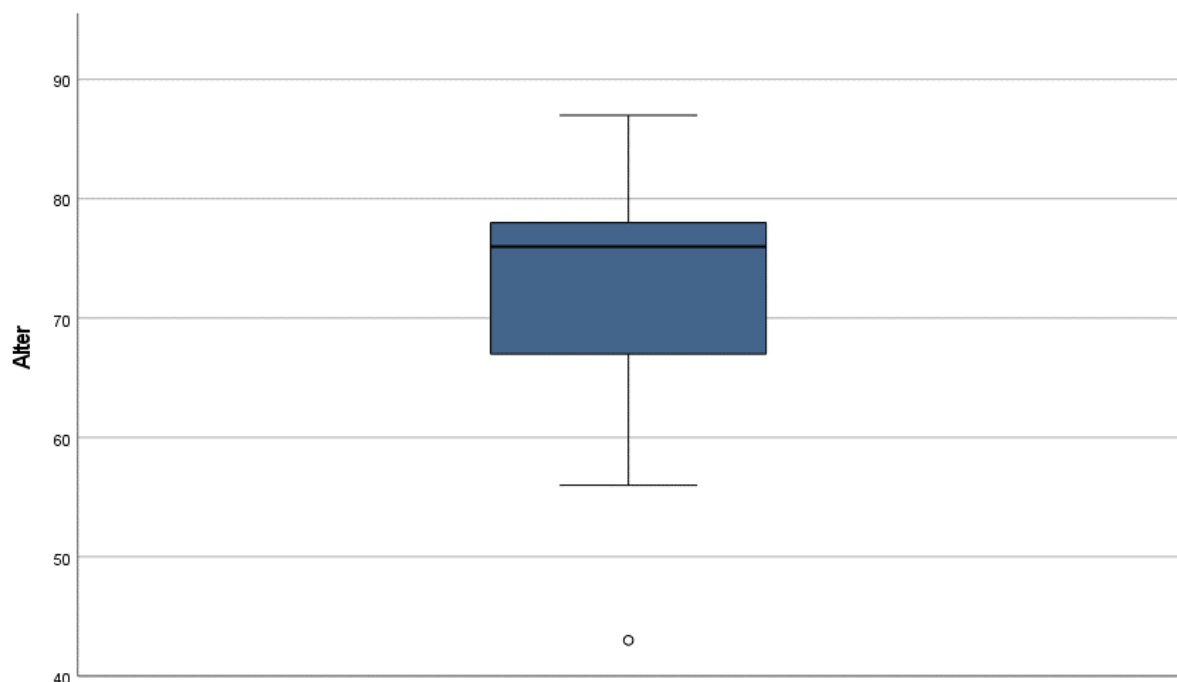


Abbildung 4: Altersverteilung der Testpersonen (n=41)

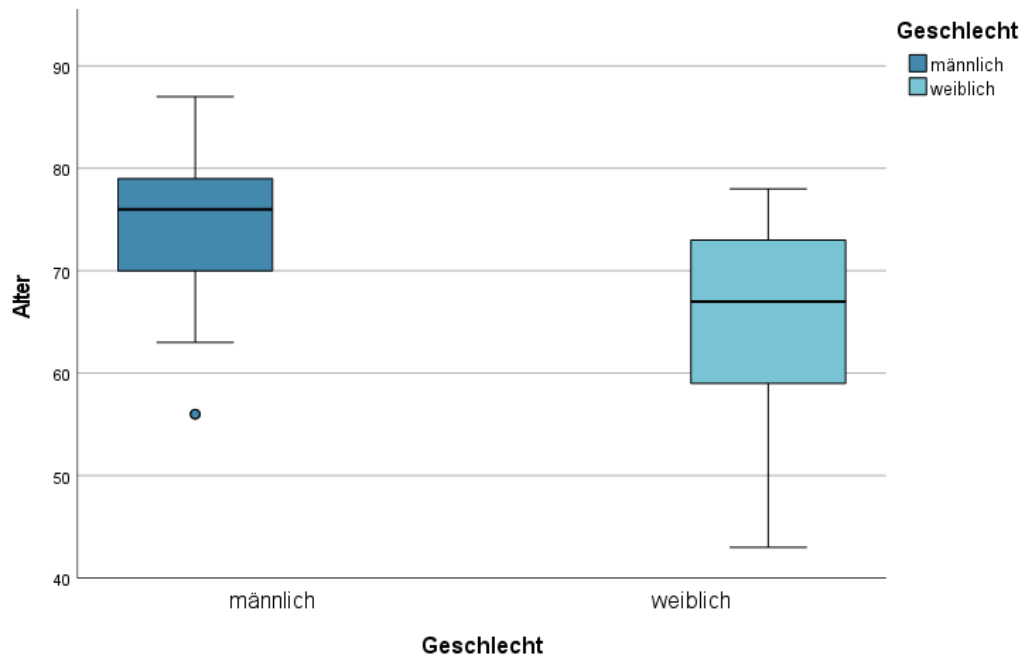


Abbildung 5: Altersverteilung nach Geschlecht (n=41, Männer n=31, Frauen n=10)

In der Aldara®-Gruppe waren die Testpersonen im Median 76 Jahre (56-87 Jahre), in der IMI-Gel-Gruppe 75 Jahre (43-83 Jahre) alt. Mit 22 (53,7%) Testpersonen war die Gruppe der Testpersonen im Alter von 70-79 Jahren die häufigste Altersgruppe. Diese Verteilung zeigte sich auch innerhalb der beiden Behandlungsgruppen. Sowohl in der Aldara®-Gruppe mit neun (45%) Testpersonen, als auch in der IMI-Gel-Gruppe mit 13 (61,9%) Testpersonen, war die Gruppe der Testpersonen im Alter von 70-79 Jahren die häufigste Altersgruppe.

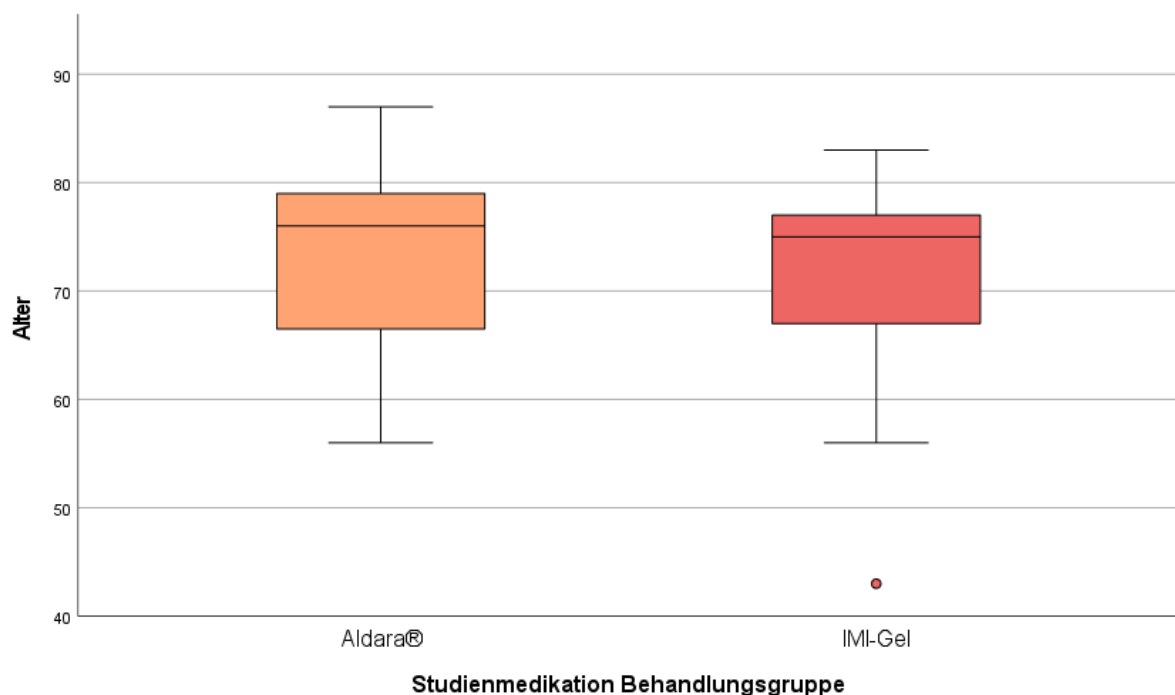


Abbildung 6: Altersverteilung nach Behandlungsgruppe (n=41, Aldara® n=20, IMI-Gel n=21)

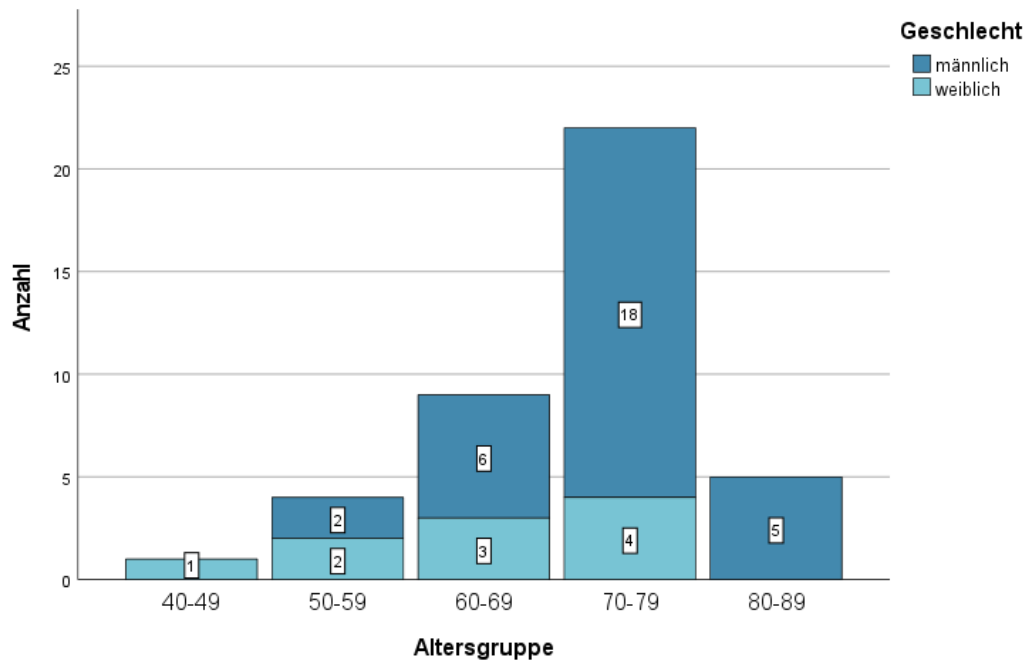


Abbildung 7: Altersverteilung nach Gruppen und Geschlecht (n=41, Männer n=31, Frauen n=10)

4.2.3 Vergleich des Hauttyps

Die Beurteilung des Hauttyps erfolgte anhand der Einteilung nach Fitzpatrick. In beiden Behandlungsgruppen waren die Testpersonen mit Hauttyp II am häufigsten vertreten. Hierbei hatten 16 (84,2%) Testpersonen in der Aldara®-Gruppe und 17 (81%) Testpersonen in der IMI-Gel-Gruppe Hauttyp II. Der Hauttyp I war in der Aldara®-Gruppe mit drei (15,8%) und in der IMI-Gel-Gruppe ebenfalls mit drei (14,3%) Testpersonen am zweithäufigsten vertreten. Einen lediglich geringen Anteil stellte der Hauttyp III in der IMI-Gel-Gruppe mit einer (4,8%) Testperson dar. Der Hauttyp III war in der Aldara®-Gruppe nicht vorhanden. Im Gesamtkollektiv kamen keine weiteren Hauttypen vor.

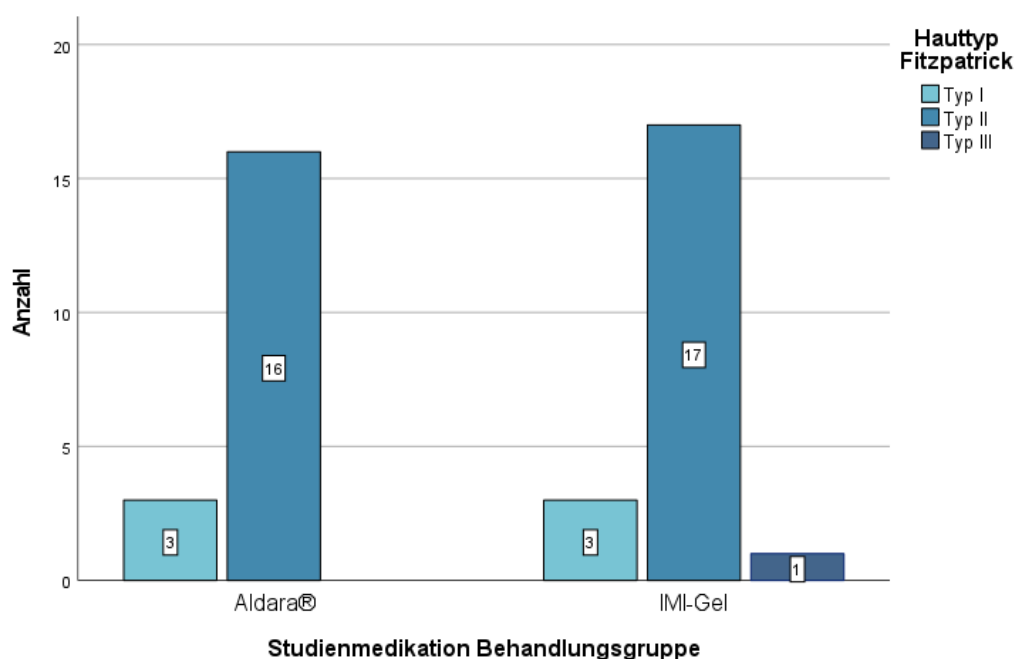


Abbildung 8: Hauttyp nach Behandlungsgruppe (n=40, Aldara® n=19, IMI-Gel n=21)

4.2.4 Vergleich der Behandlungslokalisation

Bei jeder der 41 Testpersonen wurden zwei geeignete Lokalisationen zur Behandlung der AK ausgewählt. Dies ergab im Gesamtkollektiv insgesamt 82 zu behandelnde und zu bewertende Hautläsionen. Mit 29% befanden sich diese Hautläsionen am häufigsten im Bereich der Stirn. Ebenfalls häufig behandelt wurden Läsionen im Bereich der Schläfe (16%), der Kopfhaut (15%) und des Handrückens (12%). Weniger häufig waren die Läsionen im Bereich des Hinterkopfes (9%), des Ohrs (6%), der Wange (5%) und des Unterschenkels (4%) zu finden. Zusammengefasst befanden sich die meisten zu behandelnden Läsionen im Kopf-Halsbereich (80,5%), gefolgt von den Extremitäten (17,1%) und dem Rumpf (2,4%). Diese Verteilung spiegelte sich in den beiden Behandlungsgruppen wider. Auch hier war der Kopf-Halsbereich in beiden Gruppen die am häufigsten zu behandelnde Lokalisation (42,7% Aldara®-Gruppe, 37,8% IMI-Gel-Gruppe) gefolgt von den Extremitäten (6,1% Aldara®-

Gruppe, 11% IMI-Gel-Gruppe). In der IMI-Gel-Gruppe erfolgte zudem eine Behandlung von einzelnen Läsionen im Bereich des Rumpfes (2,4%). Dies war in der Aldara®-Gruppe nicht gegeben.

Tabelle 5: Verteilung der Behandlungslokalisationen des Gesamtkollektivs (n=82)

Lokalisation	Läsion 1	Läsion 2	Gesamt	Prozent
Augenbraue	1	0	1	1%
Schläfe	8	5	13	16%
Wange	3	1	4	5%
Ohr	2	3	5	6%
Stirn	10	14	24	29%
Kopfhaut	5	7	12	15%
Hinterkopf	4	3	7	9%
Brust	1	0	1	1%
Schulter	0	1	1	1%
Unterarm	0	1	1	1%
Handrücken	6	4	10	12%
Unterschenkel	1	2	3	4%
Gesamt	41	41	82	100%

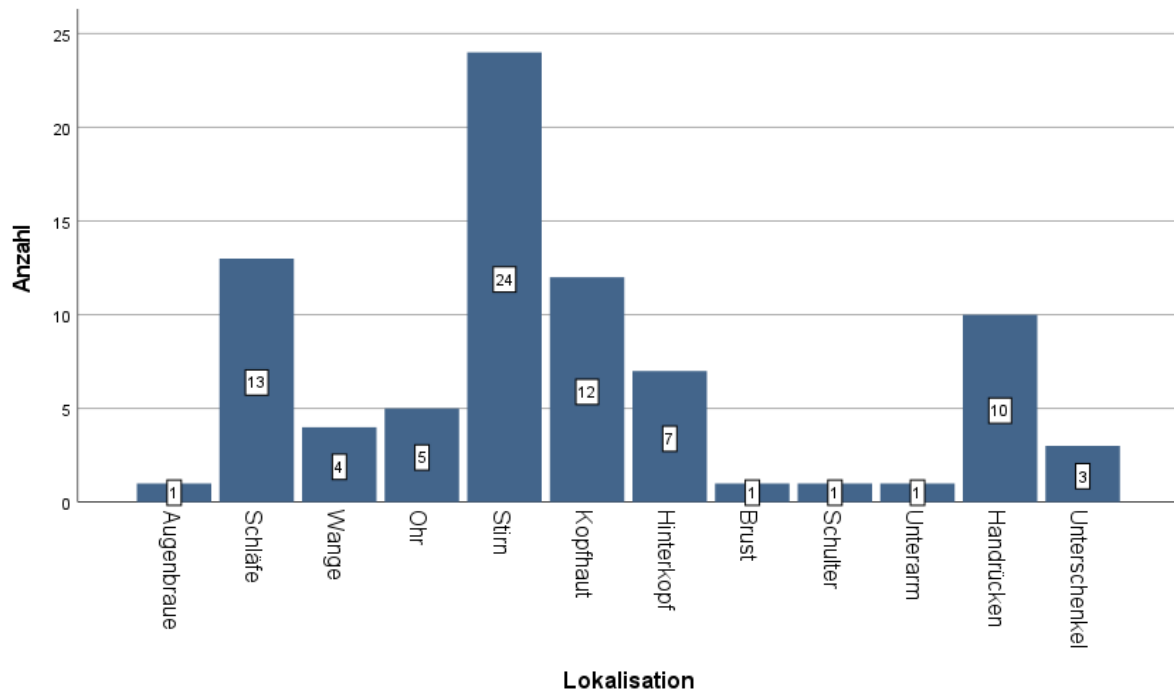


Abbildung 9: Verteilung der Behandlungslokalisationen des Gesamtkollektivs (n=82)

Tabelle 6: Verteilung der Behandlungslokalisationen des Gesamtkollektivs (n=82)

Lokalisation	Läsionen	Prozent
Kopf/Hals	66	80,5%
Rumpf	2	2,4%
Extremitäten	14	17,1%
Gesamt	82	100%

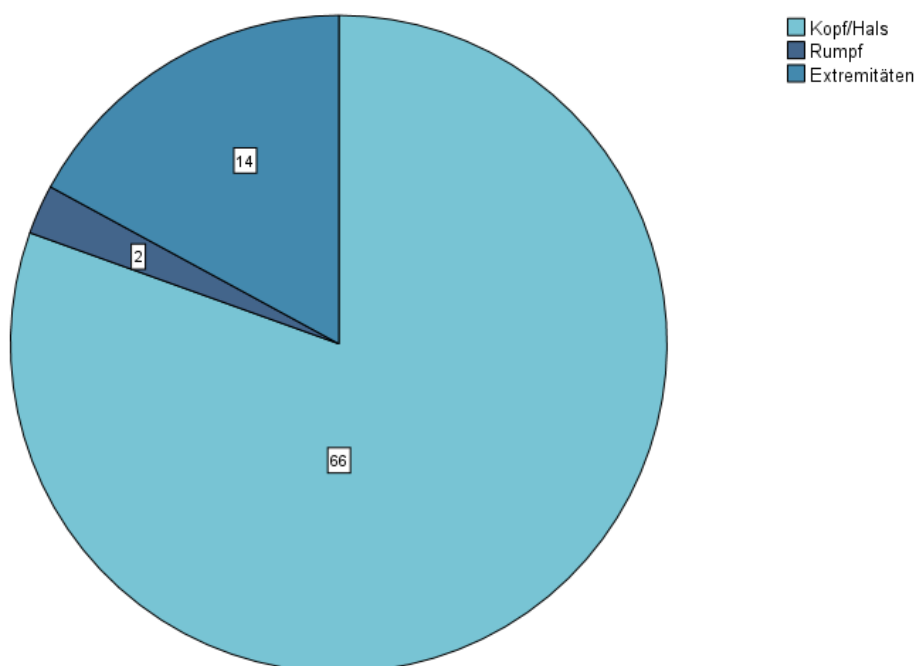


Abbildung 10: Verteilung der Behandlungslokalisationen des Gesamtkollektivs (n=82)

Tabelle 7: Verteilung der Behandlungslokalisationen nach Behandlungsgruppe (n=82 Aldara® n=40, IMI-Gel n=42)

Lokalisation	Aldara®	Prozent	IMI-Gel	Prozent
Kopf/Hals	35	42,7%	31	37,8%
Rumpf	0	0%	2	2,4%
Extremitäten	5	6,1%	9	11,0%
Gesamt	40	48,8%	42	51,2%

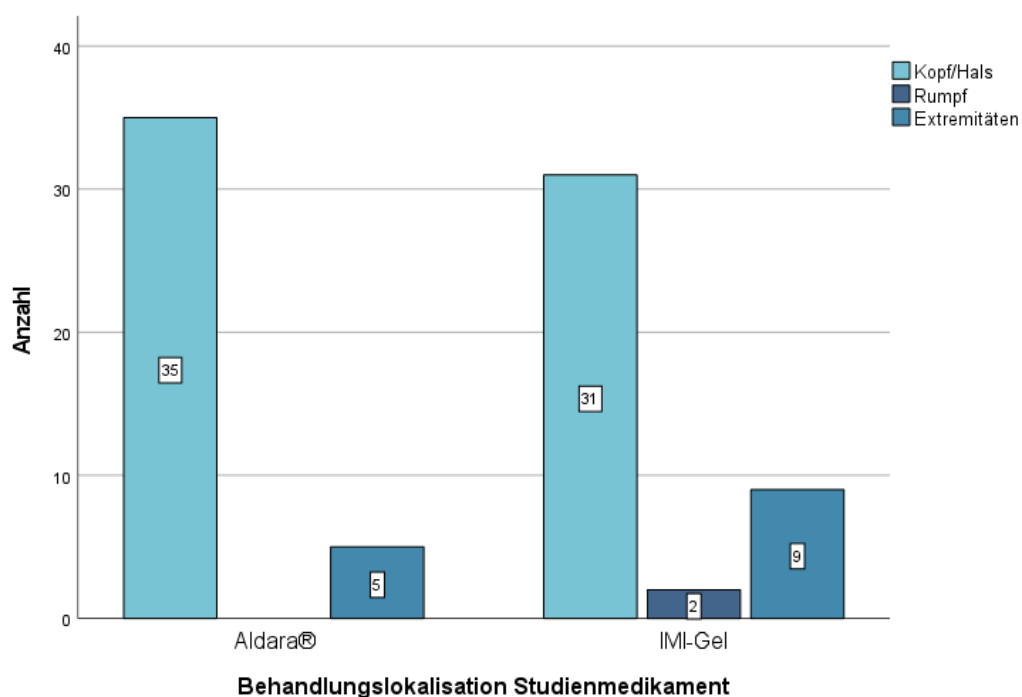


Abbildung 11: Verteilung der Behandlungslokalisationen nach Behandlungsgruppe (n=82 Aldara® n=40, IMI-Gel n=42)

4.2.5 Vorerkrankungen

Im Gesamtkollektiv gaben 40 der 41 Testpersonen (96%) mindestens eine Vorerkrankung an. Die meisten Vorerkrankungen kamen mit 65 % aus der Gruppe der Krankheiten des Kreislaufsystems. Ebenfalls häufig waren Neubildungen (47,5%), Krankheiten der Haut und der Unterhaut (42,5%), sowie Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (27,5%). In Bezug auf relevante Vorerkrankungen gaben 13 Testpersonen (31,7%) an, in der Vergangenheit einen nicht-melanozytärer Hautkrebs gehabt zu haben. Bei 12 Testpersonen (29,3%) fanden sich bereits AK in der Vorgeschichte. Zwei Testpersonen (4,9%) hatten in der Vergangenheit ein Melanom.

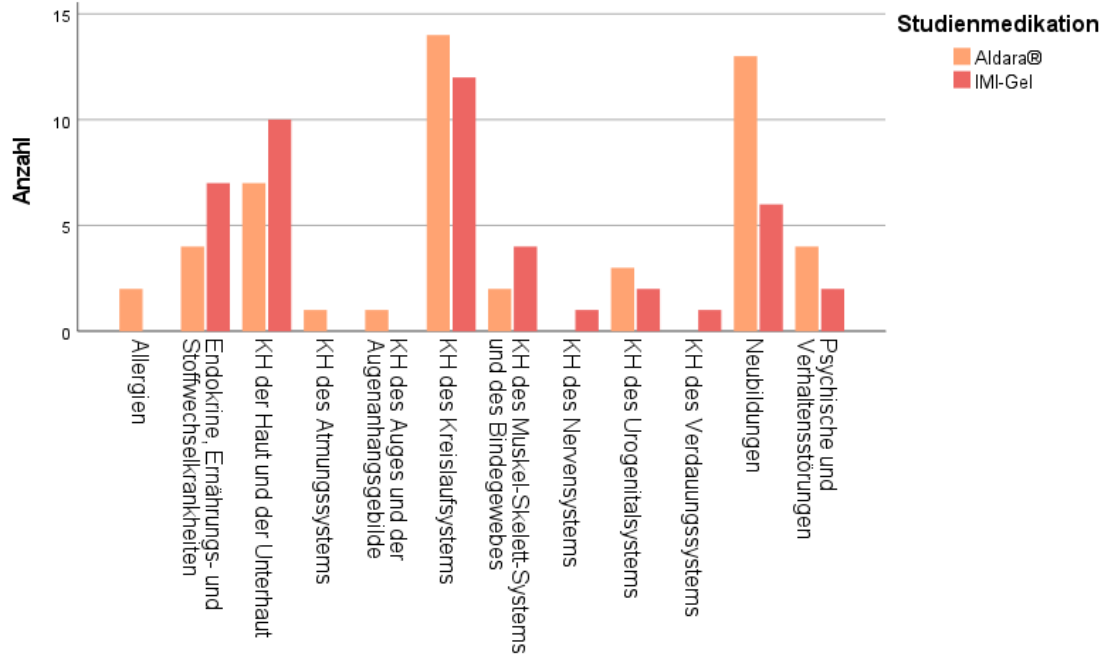


Abbildung 12: Vorerkrankung nach Behandlungsgruppe (n=40, Aldara® n=19, IMI-Gel n=21), KH=Krankheit

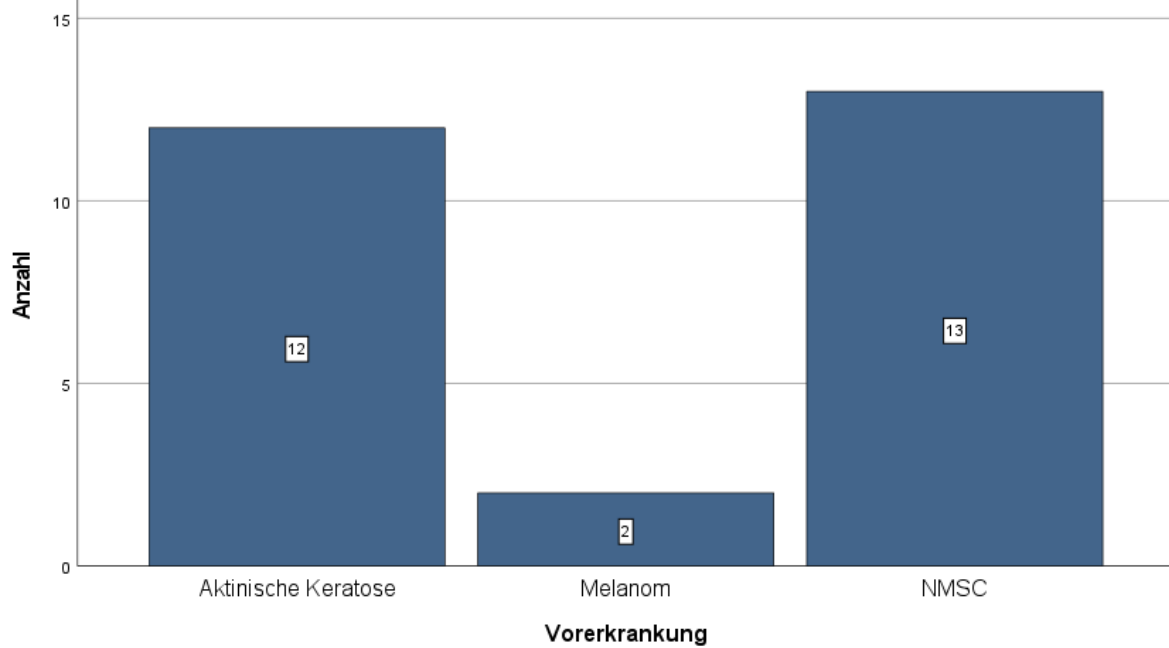


Abbildung 13: Relevante Vorerkrankungen der Haut im Gesamtkollektiv (n=41); NMSC ohne AK

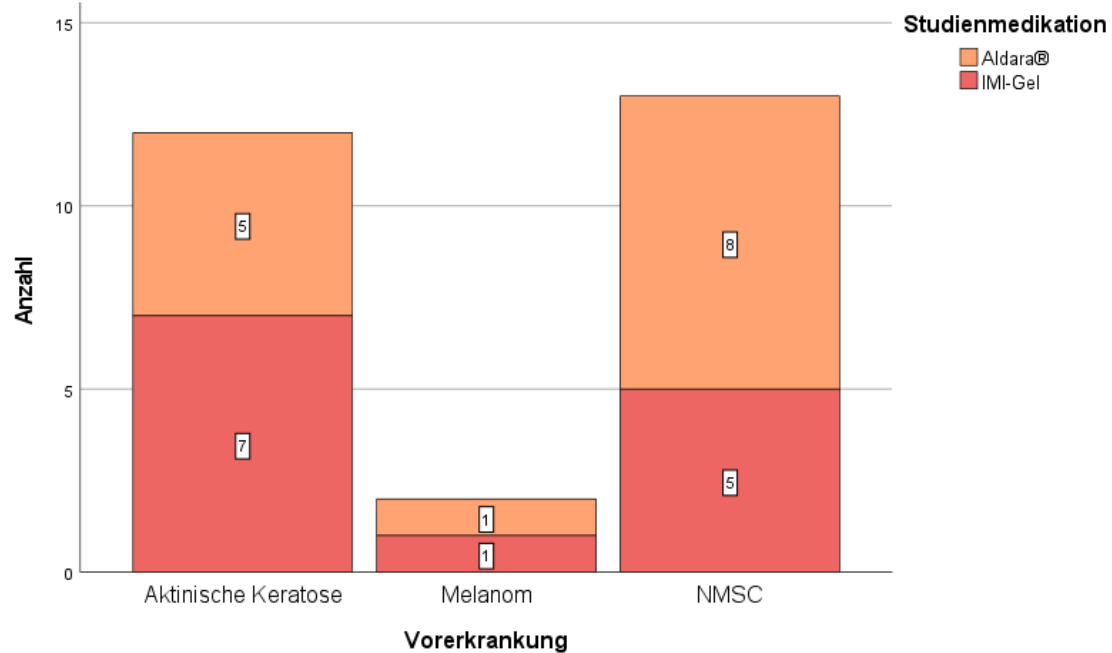


Abbildung 14: Relevante Vorerkrankungen der Haut nach Behandlungsgruppe (n=41, Aldara® n=20, IMI-Gel n=21), NMSC ohne AK

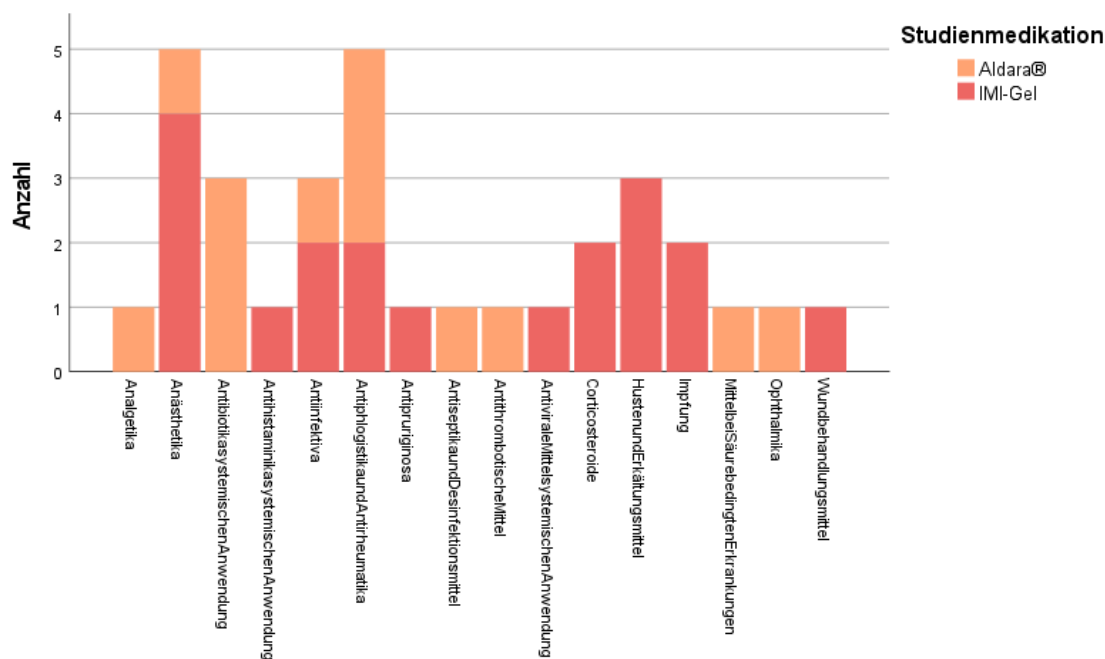


Abbildung 16: Begleitmedikation nach Studienbeginn nach Behandlungsgruppe (n=16, Aldara® n=6, IMI-Gel n=10)

4.3 Durchgeführte Behandlungszyklen

Der erste Behandlungszyklus beschreibt den Zeitraum vom Screening der Testperson bis zur Visite 5 in Woche 8 und umfasst eine vierwöchige Behandlung mit dem Prüfpräparat, sowie eine vierwöchige Behandlungspause. Zeigte sich nach diesem ersten Behandlungszyklus eine vollständige Abheilung der behandelten AK-Läsionen, erfolgte kein weiterer Behandlungszyklus und die Testperson ging in den Nachbeobachtungszeitraum über. War kein oder nur ein unvollständiges Ansprechen nach dem ersten Behandlungszyklus zu sehen, erfolgte ein zweiter Behandlungszyklus von Visite 5 in Woche 8 bis Visite 8 in Woche 16, der erneut eine vierwöchige Behandlungsphase, gefolgt von einer vierwöchigen Behandlungspause, umfasste. Im Anschluss an diesen zweiten Behandlungszyklus wurde ebenfalls der Behandlungserfolg der beobachteten AK-Läsionen evaluiert. Bei der Betrachtung der Anzahl der vollständig durchgeführten Behandlungszyklen im Gesamtkollektiv zeigte sich, dass von 41 in die Studie eingeschlossenen Testpersonen drei Testpersonen (7,3%) keinen Behandlungszyklus, 12 Testpersonen (29,3%) einen Behandlungszyklus und 26 Testpersonen (63,4%) zwei Behandlungszyklen vollständig abgeschlossen haben. Bei den drei Testpersonen, die keinen Behandlungszyklus vollständig abgeschlossen haben, kam es kurz nach Studieneinschluss zu einer Rücknahme der Einwilligung durch die Testperson. Als Gründe hierfür wurden ein zu großer persönlicher Aufwand und ein zu großer Zeitaufwand aufgrund von Schichtarbeit genannt. Von den 12 Testpersonen, die einen Behandlungszyklus vollständig abgeschlossen haben, konnte bei

zehn Testpersonen eine vollständige Abheilung erreicht werden, sodass kein zweiter Behandlungszyklus notwendig war. Bei zwei Testpersonen zeigte sich ein teilweises Ansprechen, jedoch wurde die Studienteilnahme vorzeitig beendet. Gründe hierfür waren einmal die Rücknahme der Einwilligung durch die Testperson aufgrund von Bedenken in Zusammenhang mit der aufkommenden Corona Pandemie. Eine weitere Testperson wurde wegen Incompliance und Überforderung mit dem Studienprocedere von der weiteren Studienteilnahme ausgeschlossen (siehe Tabelle 4).

Bei der Analyse nach Behandlungsgruppen zeigte sich, dass in der Aldara®-Gruppe zwei Testpersonen (10%) keinen Behandlungszyklus, acht Testpersonen (40%) einen Behandlungszyklus und zehn Testpersonen (50%) zwei Behandlungszyklen vollständig abgeschlossen haben. In der IMI-Gel-Gruppe hatte eine Testperson (4,8%) keinen, vier Testpersonen (19%) einen Behandlungszyklus und 16 Testpersonen (76,2%) zwei Behandlungszyklen vollständig abgeschlossen.

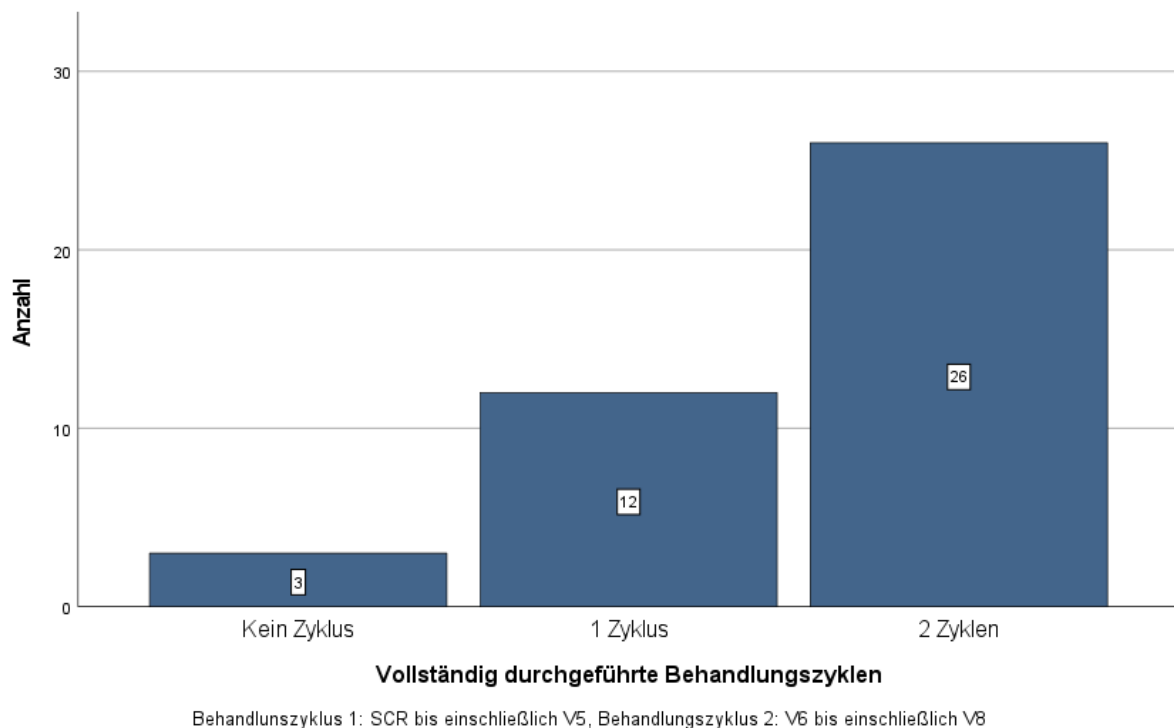


Abbildung 17: Anzahl der vollständig durchgeführten Behandlungszyklen im Gesamtkollektiv (n=41)

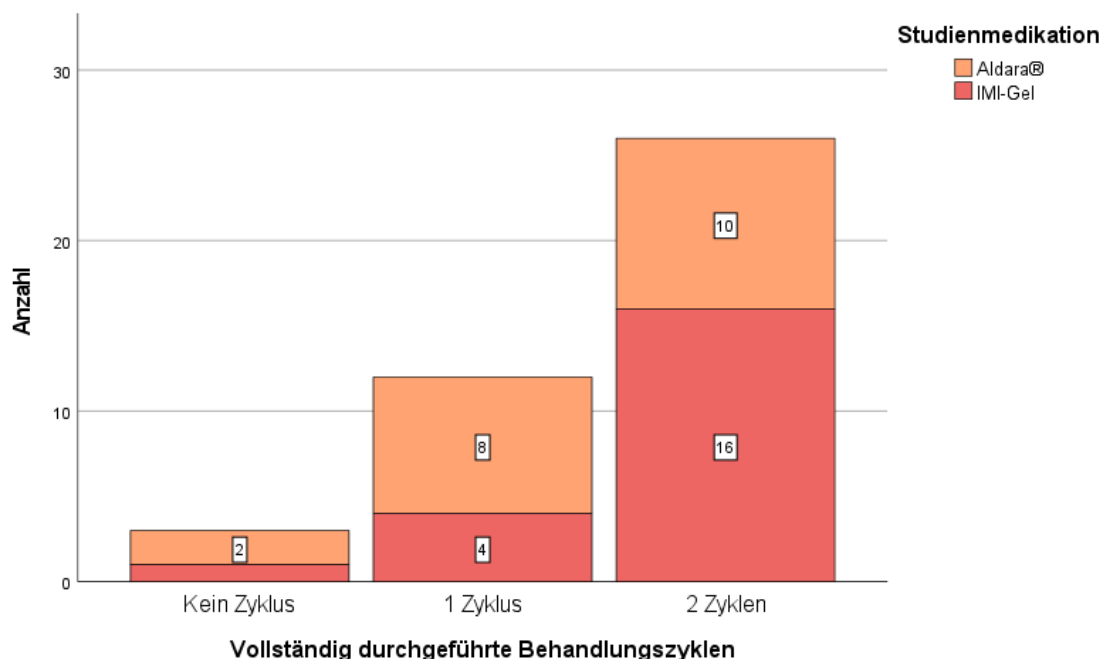


Abbildung 18: Anzahl der vollständig durchgeführten Behandlungszyklen nach Behandlungsgruppe (n=41, Aldara® n=20, IMI-Gel n=21)

4.4 Primärer Endpunkt Verträglichkeit

Die statistischen Berechnungen der nachfolgenden Ergebnisse schlossen alle Testpersonen ein, die den primären Endpunkt zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung in dieser Studie erreicht haben. Dieser ist definiert als lokale Erythemrate vier Wochen nach Behandlungsende mit Aldara® oder IMI-Gel. Hierbei beruhten die Analysen für den Zeitpunkt, vier Wochen nach der letzten Behandlung, auf einer Studienpopulation von 38 Testpersonen. Davon waren 18 Testpersonen (47%) in der Aldara®-Gruppe und 20 Testpersonen (53%) in der IMI-Gel-Gruppe. Bei jeder dieser Testpersonen wurden zwei AK behandelt und beurteilt. Insgesamt wurden die Daten von 76 AK-Läsionen ausgewertet. Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurde die Erythemrate der behandelten AK-Läsionen vier Wochen nach Behandlungsende mit der entsprechenden Studienmedikation erfasst. Bei 62% (47 von 76 AK-Läsionen) der behandelten AK-Läsionen war zum Beobachtungszeitpunkt kein Erythem vorhanden. Ein leichtes Erythem war bei 32% (24 von 76 AK-Läsionen) zu sehen und bei 6% (5 von 76 AK-Läsionen) zeigte sich ein moderates Erythem. Eine Analyse nach Behandlungsgruppen zeigte in der Aldara®-Gruppe bei 64% (23 von 36 AK-Läsionen) der behandelten AK-Läsionen kein Erythem, 33% (12 von 36 AK-Läsionen) hatten ein leichtes und 3% (1 von 36 AK-Läsionen) ein moderates Erythem. In der IMI-Gel-Gruppe waren 60% (24 von 40 AK-Läsionen) ohne Erythem. Bei 30% (12 von 40 AK-Läsionen) zeigte sich ein leichtes und bei 10% (4 von 40 AK-Läsionen) ein moderates Erythem. Somit ergab sich insgesamt eine lokale Erythemrate von

36% (33% leichtes und 3% moderates Erythem) in der Aldara®-Gruppe und 40% (30% leichtes und 10% moderates Erythem) in der IMI-Gel-Gruppe.

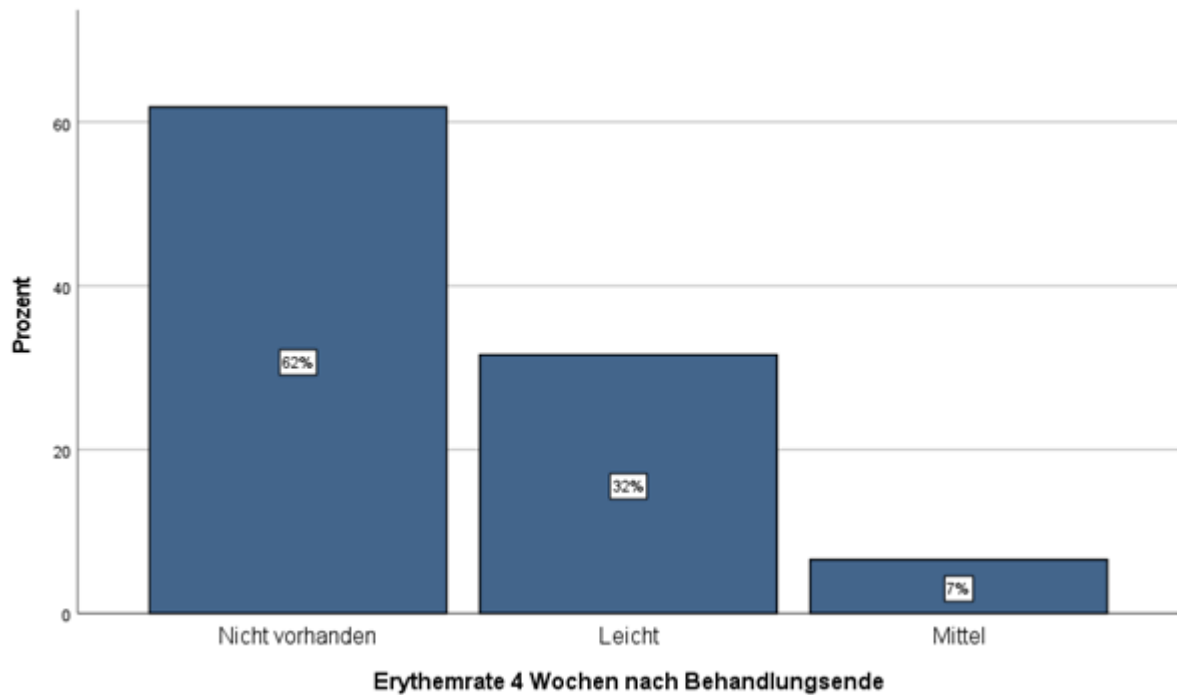


Abbildung 19: Erythemrate vier Wochen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation (n=76)

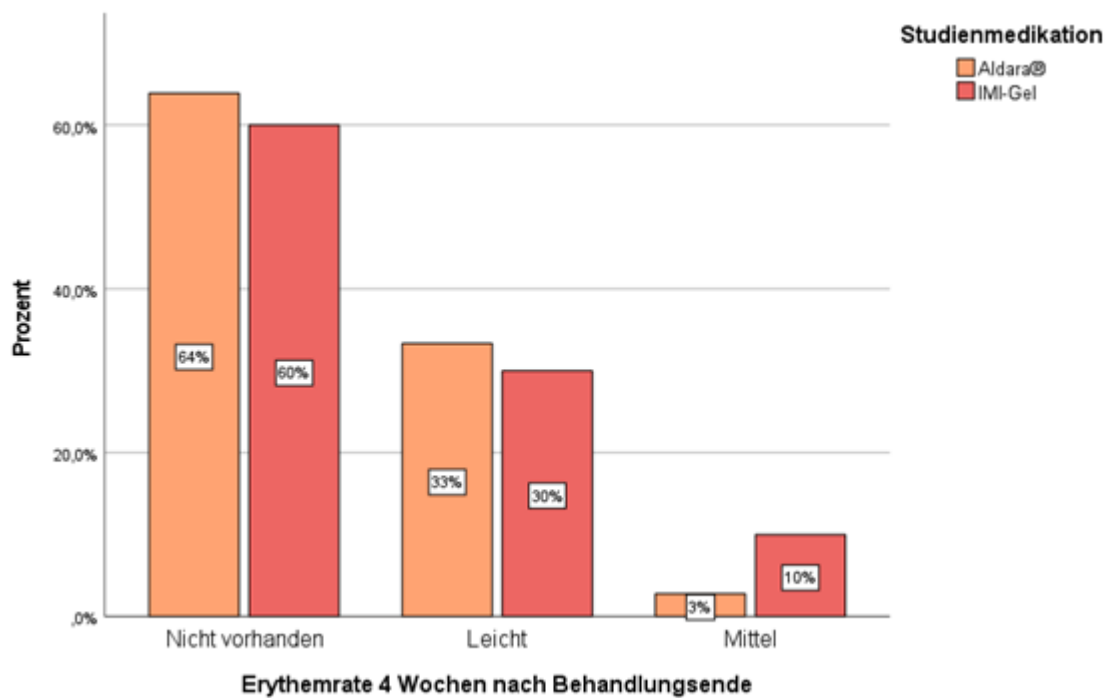


Abbildung 20: Erythemrate vier Wochen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation nach Behandlungsgruppe (n=76, Aldara® n=36, IMI-Gel n=40)

Bei der Beurteilung zusätzlicher Kriterien der primären Verträglichkeitsanalyse zeigte sich vier Wochen nach Behandlungsende mit der Studienmedikation in der Aldara®-Gruppe zu jeweils 8,3% (3/36 AK-Läsionen) eine leichte und eine moderate Schuppung der behandelten AK-Läsionen. In der IMI-Gel-Gruppe wiesen 22,5% (9/40 AK-Läsionen) eine leichte und 2,5% (1/40 AK-Läsionen) eine moderate Schuppung auf. Krusten wurden in der Aldara®-Gruppe bei 8,3% (3/36 AK-Läsionen) als leicht und bei 5,6% (2/3 AK-Läsionen) als moderat beschrieben. In der IMI-Gel-Gruppe lag der Anteil an leichten Krusten bei 17,5% (7/40 AK-Läsionen) und moderarte Krusten waren bei 2,5% (1/40 AK-Läsionen) zu finden. Jeweils 2,8% (1/36 AK-Läsionen) der behandelten Läsionen in der Aldara®-Gruppe waren leicht bis moderat erosiv. Die behandelten Läsionen der IMI-Gel-Gruppe wiesen zu 10% (4/40 AK-Läsionen) eine leichte Erosion auf. Ein Ödem oder eine Ulzeration trat zu jeweils 2,8% (1/36 AK-Läsionen) in der Aldara®-Gruppe in Erscheinung. In keiner der beiden Behandlungsgruppen kam es vier Wochen nach Behandlungsende zum Auftreten von Exsudaten oder Vesikeln.

Tabelle 8: Verträglichkeitsanalyse vier Wochen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation nach Behandlungsgruppe (n=76, Aldara® n=36, IMI-Gel n=40)

		Studienmedikation			
		Aldara®		IMI-Gel	
		Anzahl	Prozent	Anzahl	Prozent
Erythem	Nicht vorhanden	23	63,9%	24	60,0%
	Leicht	12	33,3%	12	30,0%
	Moderat	1	2,8%	4	10,0%
	Schwer	0	0,0%	0	0,0%
Ödem	Nicht vorhanden	35	97,2%	40	100,0%
	Leicht	1	2,8%	0	0,0%
	Moderat	0	0,0%	0	0,0%
	Schwer	0	0,0%	0	0,0%
Exsudat	Nicht vorhanden	36	100,0%	40	100,0%
	Leicht	0	0,0%	0	0,0%
	Moderat	0	0,0%	0	0,0%
	Schwer	0	0,0%	0	0,0%
Vesikel	Nicht vorhanden	36	100,0%	40	100,0%
	Leicht	0	0,0%	0	0,0%
	Moderat	0	0,0%	0	0,0%
	Schwer	0	0,0%	0	0,0%
Erosion	Nicht vorhanden	34	94,4%	36	90,0%
	Leicht	1	2,8%	4	10,0%
	Moderat	1	2,8%	0	0,0%
	Schwer	0	0,0%	0	0,0%
Ulzeration	Nicht vorhanden	35	97,2%	40	100,0%
	Leicht	1	2,8%	0	0,0%
	Moderat	0	0,0%	0	0,0%
	Schwer	0	0,0%	0	0,0%
Krusten	Nicht vorhanden	31	86,1%	32	80,0%
	Leicht	3	8,3%	7	17,5%
	Moderat	2	5,6%	1	2,5%
	Schwer	0	0,0%	0	0,0%
Schuppung	Nicht vorhanden	30	83,3%	29	72,5%
	Leicht	3	8,3%	9	22,5%
	Moderat	3	8,3%	1	2,5%
	Schwer	0	0,0%	1	2,5%

4.5 Abheilungsrate nach Behandlungsende

Vier Wochen nach dem Behandlungsende konnte eine vollständige klinische Abheilung der beobachteten Läsionen bei insgesamt 49% (37 AK-Läsionen) verzeichnet werden. Bei 46% (35 AK-Läsionen) zeigte sich ein teilweises Ansprechen und bei 5% (4 AK-Läsionen) zeigte sich kein Ansprechen auf die Studienmedikation. In der Aldara®-Gruppe wiesen 58% (21 AK-Läsionen) eine komplette Erscheinungsfreiheit und 36% (13 AK-Läsionen) ein teilweises Ansprechen auf. In der IMI-Gel-Gruppe lag die vollständige Abheilungsrate bei 40% (16 AK-

Läsionen) und es wurde ein teilweises Ansprechen von 55% (22 AK-Läsionen) erzielt. Der Anteil derer, die kein Ansprechen auf die Studienmedikation zeigten, lag in der Aldara®-Gruppe bei 6% (2 AK-Läsionen) und in der IMI-Gel-Gruppe bei 5 % (2 AK-Läsionen).

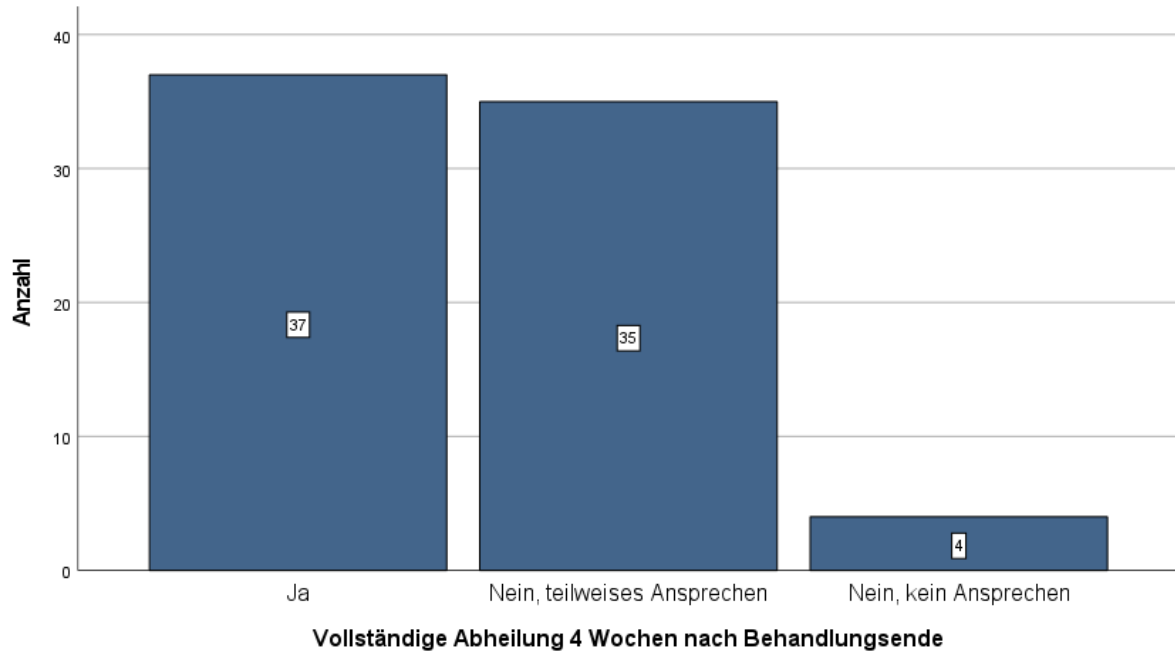


Abbildung 21: Klinische Abheilungsrate der beobachteten AK-Läsionen vier Wochen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation (n=76)

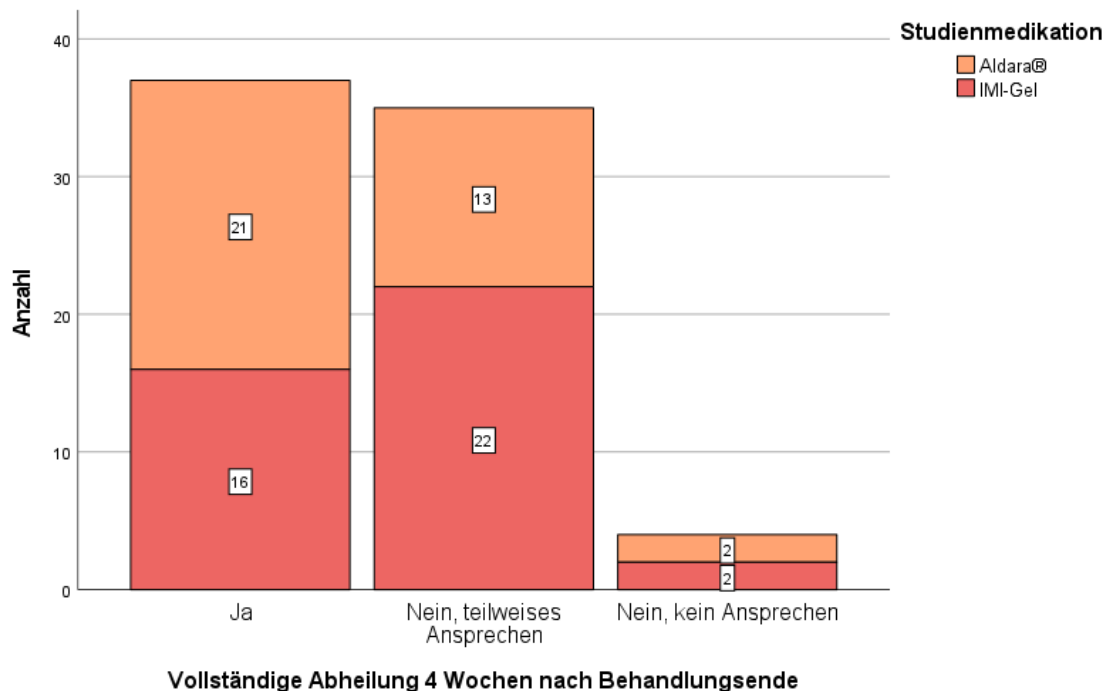


Abbildung 22: Klinische Abheilungsrate der beobachteten AK-Läsionen vier Wochen nach der letzten Behandlung mit der Studienmedikation nach Behandlungsgruppe (n=76)

4.6 Reduktion der AK-Läsionen nach Behandlungsende

Die Anzahl der AK-Läsionen nahm im Beobachtungszeitraum (Baseline bis vier Wochen nach Behandlungsende) um 58% (von 36 auf 15 AK-Läsionen) in der Aldara®-Gruppe und um 40% (von 40 auf 24 AK-Läsionen) in der IMI-Gel-Gruppe ab. In der Aldara®-Gruppe konnte, im Vergleich zum Ausgangswert, nach dem ersten Behandlungszyklus eine Abnahme von 47% (von 36 auf 19 AK-Läsionen) und nach dem zweiten Behandlungszyklus eine weitere Abnahme von 11% (von 36 auf 15 AK-Läsionen) erzielt werden. In der IMI-Gel-Gruppe betrug die Abnahme 18% (von 40 auf 33 AK-Läsionen) nach einem und 22% (von 40 auf 24 Läsionen) nach zwei Behandlungszyklen.

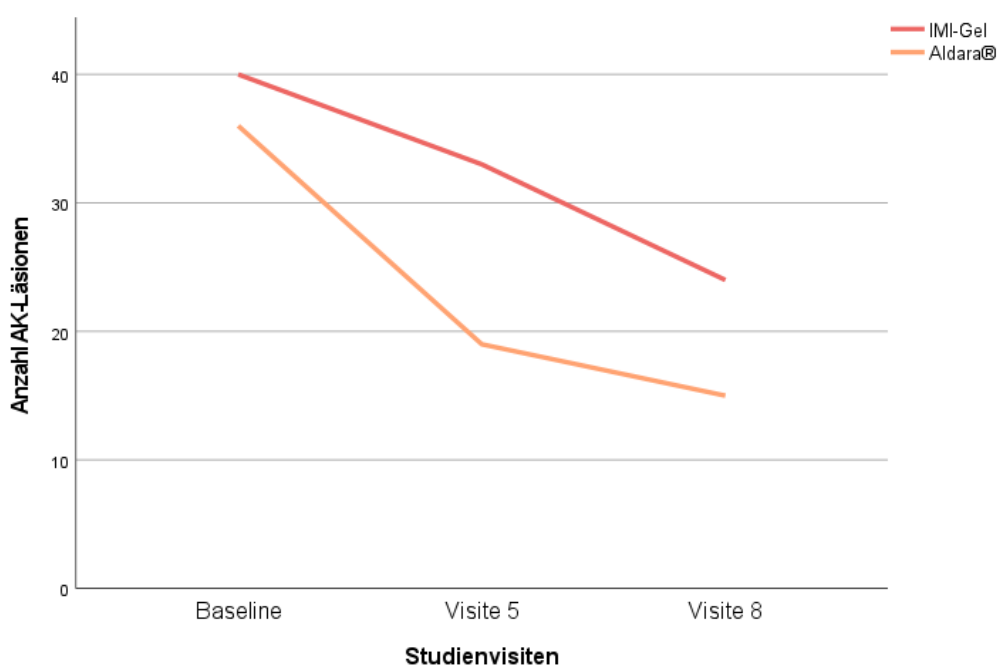


Abbildung 23: Zeitlicher Verlauf der Anzahl von AK-Läsionen nach Behandlungsgruppe. Baseline, vor der Behandlung; Visite 5, vier Wochen nach Behandlungsende nach einem Behandlungszyklus; Visite 8, vier Wochen nach Behandlungsende nach zwei Behandlungszyklen.

4.7 Endpunkt „kosmetisches Ergebnis“

Die Auswertung des kosmetischen Ergebnisses erfolgte zum Zeitpunkt des Follow Up (FU) 1 in Woche 20. Zur Auswertung lagen die Daten von 14 Testpersonen aus der Aldara®-Gruppe und 19 Testpersonen der IMI-Gel-Gruppe vor. Nach der Beurteilung durch den Prüfarzt erlangten 50% (7/14) der Aldara®-Gruppe und 32% (6/19) der IMI-Gel-Gruppe zum Beobachtungszeitpunkt ein sehr gutes kosmetisches Ergebnis im Behandlungsareal. Ein gutes oder zufriedenstellendes Ergebnis zeigte sich bei 28% (4/14) der Aldara®-Gruppe und bei 58% (11/19) der IMI-Gel-Gruppe. Bei 21% (3/14) der Aldara®-Gruppe und 11% der IMI-

Gel-Gruppe konnte kein zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis erlangt werden. Bei der Evaluation durch die Testpersonen erzielten 21% (3/14) der Aldara®-Gruppe ein sehr gutes kosmetisches Ergebnis. Ein gutes oder zufriedenstellendes Ergebnis konnte bei 71% (10/14) der Aldara®-Gruppe und 84% (16/19) der IMI-Gel-Gruppe verzeichnet werden. Nicht zufriedenstellend mit dem kosmetischen Ergebnis im Behandlungsareal waren 7% (1/14) der Aldara®-Gruppe und 16% (3/19) der IMI-Gel-Gruppe.

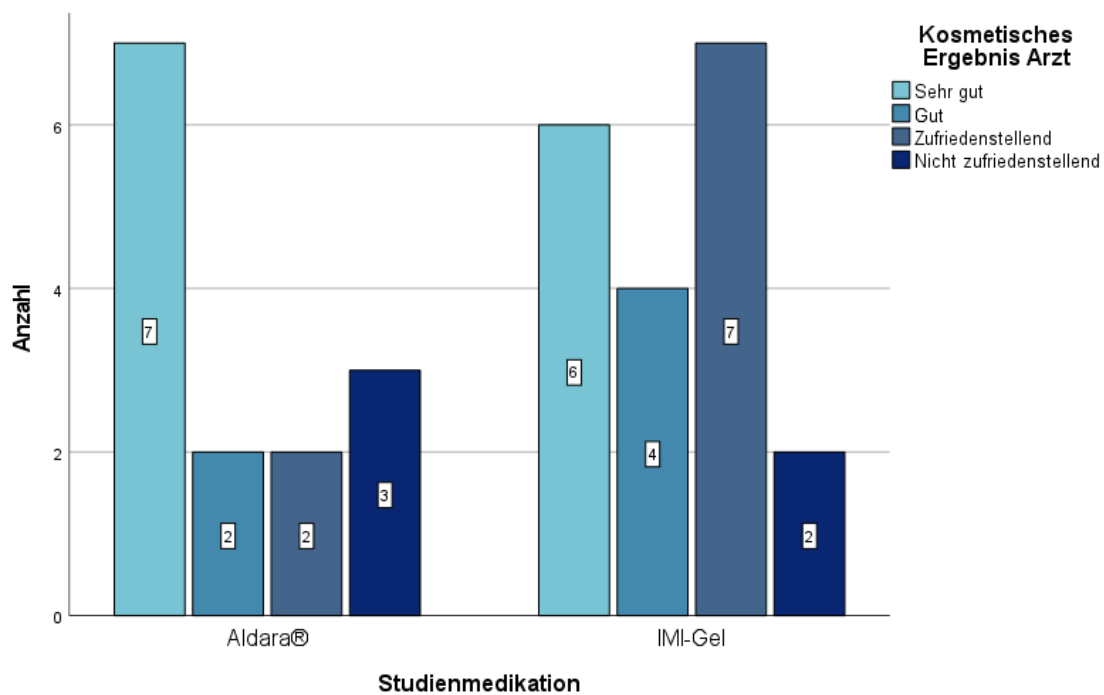


Abbildung 24: Kosmetisches Ergebnis zum Zeitpunkt FU 1 in Woche 20 nach der Bewertung durch den Prüfarzt (Aldara® n=14, IMI-Gel n=19)

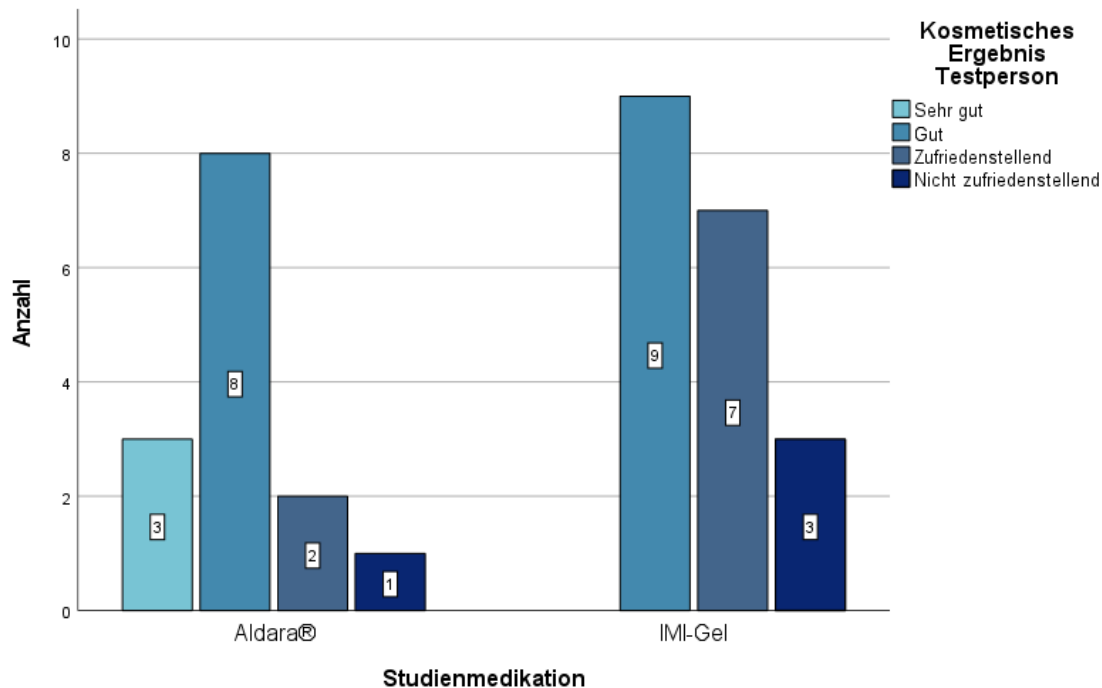


Abbildung 25: Kosmetisches Ergebnis zum Zeitpunkt FU 1 in Woche 20 nach der Bewertung durch die Testperson (Aldara® n=14, IMI-Gel n=19)

5 Diskussion

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war eine Zwischenauswertung der IMI-Gel Studie der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, zur Überprüfung der Verträglichkeit und Sicherheit einer neuartigen Imiquimod Formulierung bei der Behandlung von AK. In die Untersuchung eingeschlossen wurden Testpersonen mit mindestens zwei Läsionen einer klinisch diagnostizierten AK. Als Prüfpräparate wurden Aldara® und IMI-Gel verwendet, die beide den Wirkstoff Imiquimod 5% enthielten. Als primäres Studienziel wurde die Beurteilung der Verträglichkeit der Prüfpräparate anhand lokaler Hautreaktionen definiert. Der herangezogene Parameter des primären Endpunktes war die lokale Erythemrate vier Wochen nach Behandlungsende mit dem Prüfpräparat. Sekundäre Studienziele waren u.a. Sicherheit, Wirksamkeit und das kosmetische Ergebnis.

Im Rahmen der Studie wurde jeder Testperson das durch Randomisierung zugeordnete Prüfpräparat dreimal pro Woche für vier Wochen auf vordefinierte AK-Läsionen appliziert. Der Behandlungserfolg wurde bei allen Studienvisiten überprüft und dokumentiert.

5.1 Soziodemografische Daten

5.1.1 Geschlechts- und Altersverteilung

Insgesamt wurden 41 Testpersonen bis zum Zeitpunkt der Zwischenauswertung in die klinische Studie eingeschlossen. Von diesen 41 Testpersonen waren 31 (75,61%) männlichen und 10 (24,39%) weiblichen Geschlechts. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich dreimal so viel männliche wie weibliche Testpersonen in der Studie. Das männliche Geschlecht war somit deutlich überrepräsentiert. Dieses Missverhältnis übertrug sich ebenfalls auf die einzelnen Therapiegruppen. Vor allem in der Aldara®-Gruppe zeigte sich ein deutlicher Unterschied mit 18 (90%) männlichen und zwei (10%) weiblichen Testpersonen, während die Verteilung in der IMI-Gel-Gruppe bei 13 (61,9%) männlichen und acht (38,1%) weiblichen Testpersonen lag und somit deutlich ausgeglichener war. Wie bereits in der Literaturrecherche beschrieben, zeigten Daten der GKV von 2014 ebenfalls einen Unterschied der Prävalenz der Erkrankung zwischen den Geschlechtern von 3,9% beim männlichen und 1,5% beim weiblichen Geschlecht (17). Hiernach scheint das Auftreten von AK etwa doppelt so häufig beim männlichen Geschlecht vorzukommen. Jedoch übersteigt das Geschlechterverhältnis in dieser Zwischenauswertung deutlich das in der Literatur beschriebene.

Das mediane Alter des Studienkollektivs betrug 76 Jahre. Die jüngste Testperson war 43 Jahre, die älteste Testperson 87 Jahre alt. Das mediane Alter der weiblichen Testpersonen lag bei 67 Jahren (43-78 Jahre), das der männlichen Testpersonen bei 76 Jahren (56-87 Jahre), womit das geschlechterspezifische Alter der männlichen Testpersonen trotz deutlicher Überrepräsentation im Bereich des medianen Alters des Gesamtkollektivs lag. Das geschlechterspezifische Alter der weiblichen Testpersonen befand sich unterhalb des medianen Alters des Gesamtkollektivs. Die häufigste Altersgruppe war mit 22 (53,7%) Testpersonen die Gruppe der Menschen im Alter von 70-79 Jahren. Dies galt ebenfalls für die Verteilung innerhalb der beiden Behandlungsgruppen. Dort zeigte sich sowohl in der Aldara®-Gruppe mit neun (45%) Testpersonen, als auch in der IMI-Gel-Gruppe mit 13 (61,9%) Testpersonen, die Gruppe der Menschen im Alter von 70-79 Jahren als häufigste Altersgruppe. Auch das mediane Alter lag in beiden Behandlungsgruppen im Bereich des medianen Alters des Studienkollektivs. Hier befand sich das mediane Alter der Testpersonen in der Aldara®-Gruppe bei 76 Jahren (56-87 Jahre) und in der IMI-Gel-Gruppe bei 75 Jahren (43-83 Jahre). Betrachtet man die in der Literatur beschriebene steigende Prävalenz der AK mit dem zunehmendem Lebensalter auf bis zu 52% bei über 70-jährigen (14), so korreliert das Alter unserer Testpersonen in beiden Behandlungsgruppen mit den aus der Literatur bekannten Daten (15, 62).

5.1.2 Hauttyp

Bei der Entstehung von AK stellt die Exposition gegenüber UV-Strahlen einen der Hauptrisikofaktoren da. Vor allem die chronische Exposition im Laufe des Lebens spielt hierbei eine entscheidende Rolle. In diesem Zusammenhang gelten Menschen mit dem Hauttyp I und II nach Fitzpatrick als besonders gefährdet AK zu entwickeln, da ihre Haut als sehr UV-empfindlich gilt (18). In der vorliegenden Untersuchung waren in beiden Behandlungsgruppen der Hauttyp II nach Fitzpatrick mit über 80% am häufigsten vertreten. Am zweithäufigsten war der Hauttyp I in der Aldara®-Gruppe mit drei (15,8%) Testpersonen und in der IMI-Gel-Gruppe mit drei (14,3%) Testpersonen zu finden. Nur eine Testperson hatte Hauttyp III und die Hauttypen IV-VI waren nicht vertreten. Vor dem Hintergrund des bereits erläuterten erhöhten Risikos des Auftretens von AK bei Hauttyp I und II ist es nicht verwunderlich, dass fast das gesamte Studienkollektiv, mit der Ausnahme von einer Testperson, einer der beiden Hauttypen zuzuordnen war (63).

5.1.3 Behandlungslokalisation

In zahlreichen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass präferentielle Lokalisationen von AK im Bereich von stark sonnenexponierten Hautarealen zu finden sind. Hierzu zählen das Gesicht, Kapillitium, Dekolleté sowie die Unterarme und Hände (1, 64). In unserer Studie war die am häufigsten behandelte Lokalisation der Kopf- Halsbereich (80,5%), gefolgt von den Extremitäten (17,1%) und dem Rumpf (2,4%). Vom Studienprotokoll ausgeschlossene Lokalisationen waren das Augenlid, Lippenrot, der äußere Gehörgang und das Nasenloch. Die Verteilung innerhalb des Studienkollektivs deckte sich mit den Ergebnissen aus vorangegangenen Untersuchungen. Dies ist wenig überraschend, da die präferentiellen Lokalisationen einer besonders hohen UV-Exposition ausgesetzt sind und somit ein sehr hohes Risiko für die Entstehung von AK haben. Hierbei spielt nicht nur das Freizeitverhalten eine wichtige Rolle. Besonders bei Berufsgruppen, die im Rahmen Ihrer beruflichen Tätigkeit, als sogenannte „outdoor worker“, einer wesentlich höhere UV-Exposition ausgesetzt sind, traten signifikant häufiger AK auf als bei Menschen, die in Innenräumen beschäftigt sind (65, 66). Im Rahmen unserer Studie erfolgte keine Datenerhebung bezüglich der beruflichen Tätigkeit oder des Freizeitverhaltens. Eine solche Erhebung, im Sinne einer Risikoexposition, wäre zur weiteren Analyse sicher interessant gewesen.

5.1.4 Vorerkrankung und Vormedikation

Im untersuchten Patientenkollektiv litten 96% der Testpersonen an mindestens einer Vorerkrankung. Mit 65% wurden Erkrankungen aus der Gruppe des Kreislaufsystems angegeben, gefolgt von Neubildungen, Krankheiten der Haut und Unterhaut sowie Endokrinen, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten. Zudem gaben 85% der Testpersonen an mindestens ein Medikament in Zusammenhang mit den angegebenen Vorerkrankungen

einzunehmen. Hinsichtlich des medianen Alters des Studienkollektivs, das bei 76 Jahren lag, korrelieren die Daten des Studienkollektivs mit dem epidemiologischen Wissensstand. Herz-Kreislaufkrankungen zählen noch immer zu den häufigsten Ursachen für eine stationäre Aufnahme und den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Vor allem das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung steigt ab dem Alter von 75 Jahren auf 16% bei Frauen und 24% bei Männern an. Zudem leidet etwa jede 5. Person ab einem Alter von 65 Jahren an einem Diabetes mellitus (67, 68).

5.2 Durchgeführte Behandlungszyklen

Insgesamt zeigten die Studienergebnisse einen deutlichen Unterschied der Anzahl der durchgeführten Behandlungszyklen in den beiden Behandlungsgruppen. Zunächst ist auffallend, dass zwei Drittel der behandelten Testpersonen (26 von 38 Testpersonen) zwei Behandlungszyklen zur Therapie der AK-Läsionen benötigten. Betrachtet man die Aufteilung der Behandlungsgruppen innerhalb der Behandlungszyklen fällt auf, dass zwei Drittel der Testpersonen (8 von 12 Testpersonen), die nur einen Behandlungszyklus durchliefen, zur Aldara®-Gruppe gehörten. Bei der direkten Gegenüberstellung der beiden Behandlungsgruppen durchliefen jedoch in der Aldara®-Gruppe etwa gleich viele Testpersonen einen (8 von 18 Testpersonen) oder zwei (10 von 18 Testpersonen) Behandlungszyklen. Ein deutlicher Unterschied dahingegen zeigte sich in der IMI-Gel-Gruppe. Hier benötigten insgesamt 80% der Testpersonen (16 von 20 Testpersonen) zwei Behandlungszyklen und nur 20% durchliefen lediglich einen Behandlungszyklus (4 von 20 Testpersonen).

Anhand der vorliegenden Daten lässt sich spekulieren, dass zur ausreichenden Behandlung von AK mit dem Wirkstoff Imiquimod in der Mehrheit der Fälle ein Behandlungszyklus nicht ausreichend ist. In den bisher veröffentlichten Studien zur Therapie mit dem Wirkstoff Imiquimod wurde der Behandlungserfolg entweder nach einem 16-wöchigen Behandlungsintervall (60) sowie nach einem oder zwei vierwöchigen Behandlungsintervallen beurteilt. Ein zweites vierwöchiges Behandlungsintervall erfolgte, wenn nach einem Behandlungsintervall noch AK-Läsionen vorhanden waren (69). Eine in 2007 veröffentlichte Studie zeigte, dass bei der Behandlung mit Imiquimod 5%, 26% der Testpersonen einen Behandlungszyklus erhielten und 74% der Testpersonen einen zweiten Behandlungszyklus durchliefen (69). In der vorliegenden Untersuchung scheint die Aldara®-Gruppe in Bezug auf die Anzahl der durchgeführten Behandlungszyklen gegenüber der IMI-Gel-Gruppe überlegen zu sein. Jedoch befindet sich die IMI-Gel-Gruppe im Vergleich mit der Aldara®-Gruppe prozentual gesehen im Rahmen der in der Literatur beschriebenen Werte (60, 69).

5.3 Primäres Studienziel Verträglichkeit

Zur Beurteilung des primären Studienziels Verträglichkeit diente die Erythemrate der behandelten AK-Läsionen vier Wochen nach der letzten Behandlung. Hierfür wurden in der vorliegenden Arbeit zwei Hypothesen untersucht.

Die erste Hypothese, die Erythemrate bei der Behandlung von AK mit Aldara® und IMI-Gel ist gleich, konnte bestätigt werden. Die lokale Erythemrate in der IMI-Gel-Gruppe betrug 40% und die lokale Erythemrate in der Aldara®-Gruppe lag bei 36%. Die hier beobachteten Ergebnisse zeigen keinen wesentlichen Unterschied in den beiden Behandlungsgruppen. Somit ist in Bezug auf die Erythemrate von einer gleichwertigen Verträglichkeit des neuen Präparates IMI-Gel im Vergleich zum bereits zugelassenen Präparat Aldara® auszugehen.

Die zweite Hypothese, die Behandlung von AK mit IMI-Gel führt zu einer geringeren Erythemrate als die Behandlung mit Aldara®, konnte nicht gezeigt werden. In der vorliegenden Untersuchung ging man von einer lokale Erythemrate in der Aldara®-Gruppe von 35% aus. Dieser Wert wurde mit einer beobachteten lokalen Erythemrate von 36% in der Aldara®-Gruppe nahezu erfüllt. Die in der IMI-Gel-Gruppe erwartete Erythemrate von <10% konnte mit einer lokalen Erythemrate von 40% in der vorliegenden Studie nicht erreicht werden und lag sogar etwas über der lokalen Erythemrate in der Aldara®-Gruppe. In der vorliegenden Zwischenauswertung konnte zum jetzigen Zeitpunkt, bezüglich des primären Studienziels lokale Erythemrate, keine Überlegenheit bei der Verwendung von IMI-Gel im Vergleich mit Aldara® festgestellt werden. Es lassen sich aus den vorliegenden Ergebnissen keine offensichtlichen Ursachen für diese Diskrepanz ableiten. Möglicherweise könnten die Abweichungen auf Unterschiede in der Handhabung der Prüfpräparate oder der Evaluation der Hautbefunde beruhen. Zudem ist festzuhalten, dass bei dieser Zwischenauswertung die Daten von 38 Testpersonen zur Berechnung verwendet wurden. Für die Endauswertung der Gesamtstudie wurde eine Stichprobengröße von 41 Testpersonen pro Behandlungsgruppe festgelegt. Somit ergibt sich eine eingeschränkte Aussagekraft der vorliegenden Studienergebnisse durch die geringe Fallgröße.

5.4 Abheilungsrate nach Behandlungsende

Vier Wochen nach dem Behandlungsende konnte in der vorliegenden Arbeit eine vollständige Abheilung der beobachteten AK-Läsionen in der Aldara®-Gruppe von 58% (21/36) und in der IMI-Gel Gruppe von 40% (16/40) erzielt werden (Abb. 18). Eine partielle Abheilung wurde in der Aldara®-Gruppe zu 36% (13/36) und in der IMI-Gel-Gruppe zu 55% (22/40) erreicht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Therapie von AK mit Imiquimod 5% konnte bereits in zahlreichen placebo-kontrollierten Studien gezeigt werden. Alomar et al. berichteten zum

Zeitpunkt vier Wochen nach einem oder zwei vierwöchigen Behandlungszyklen mit Imiquimod 5% von einer kompletten Abheilung der AK von 55% (70). Aus einer Studie von Jorizzo et al., die den Behandlungserfolg ebenfalls vier Wochen nach einem oder zwei vierwöchigen Behandlungszyklen beurteilte, ging eine Abheilungsrate von 57,7% hervor (69). In drei weiteren Untersuchungen erfolgte die Evaluation des Behandlungserfolges zum Zeitpunkt acht Wochen nach dem Behandlungsende. Die Behandlung erfolgte einmal täglich, dreimal pro Woche, für 16 Wochen. Hierbei zeigten Lebwohl et al. und Korman et al. vergleichbare Ergebnisse der kompletten Abheilungsrate von 45,1% und 48,3% (60, 71). Bei Szeimies et al. konnte sogar eine Abheilung von 57,1% beobachtet werden (61). In den oben genannten Untersuchungen stellte sich der Behandlungserfolg mit geringem Unterschied dar. Die berichteten Abheilungsraten reichten von 45,1% bis 57,7%. Bei dem Vergleich, der aus der Literatur bekannten Abheilungsraten, mit den Daten der vorliegenden Arbeit, ist zunächst auf Unterschiede im Studiendesign hinzuweisen. In den drei zuletzt genannten Studien erfolgte die Behandlung für insgesamt 16 Wochen und die Evaluation des Behandlungserfolgs wurde acht Wochen nach dem Behandlungsende durchgeführt. In zwei dieser drei Studien zeigte sich tendenziell eine etwas geringere Abheilungsrate als in den beiden erstgenannten Studien. Das Studiendesign von Alomar et al. und Jorizzo et al. entsprach dem unserer Untersuchung. Die Evaluation der Abheilungsrate erfolgte vier Wochen nach einem oder zwei vierwöchigen Behandlungszyklen, woraus sich eine maximale Behandlungsdauer von acht Wochen ergab. Dieses Behandlungsschema wurde für die vorliegende Untersuchung gewählt, da es der aktuellen Zulassung und Therapieempfehlung von Imiquimod 5% entspricht (35). Die aus der vorliegenden Untersuchung hervorgehende Abheilungsrate der Aldara®-Gruppe von 58% liegt knapp oberhalb der hier aufgeführten Studien. Die Abheilungsrate der IMI-Gel-Gruppe befindet sich mit 40% zwar etwas unterhalb der in der Literatur befindlichen Werte, lässt jedoch ebenfalls auf eine entsprechende Wirksamkeit schließen. Betrachtet man sowohl das vollständige als auch das partielle Ansprechen zusammen, fällt auf, dass sowohl in der Aldara®-Gruppe mit 94% als auch in der IMI-Gel-Gruppe mit 95% ein zumindest teilweises Ansprechen auf die Behandlung mit den Prüfpräparaten zu sehen war. Ein Nicht-Ansprechen war somit bei 6% in der Aldara®-Gruppe und bei 5% in der IMI-Gel-Gruppe zu finden. Dies legt im Rahmen der bisher vorhandenen Daten nahe, dass die neue Formulierung IMI-Gel ein vergleichbares Gesamtansprechen im Vergleich zu Aldara® aufweist. Letzteres scheint jedoch in Bezug auf eine vollständige Abheilung überlegen zu sein.

5.5 Reduktion der AK Läsionen nach Behandlungsende

Im Beobachtungszeitraum konnte eine Reduktion der Anzahl der AK in der Aldara®-Gruppe von 58% (von 36 zu 15 AK-Läsionen) und in der IMI-Gel-Gruppe von 40% (von 40 zu 24 AK-Läsionen) verzeichnet werden. Auffallend ist hierbei, dass 47% der behandelten Läsionen in

der Aldara®-Gruppe bereits nach einem Zyklus abgeheilt waren. Bei den nicht vollständig abgeheilten Läsionen, die mit einem zweiten Zyklus behandelt wurden, konnte eine weitere Reduktion von 11% erreicht werden. In der IMI-Gel-Gruppe zeigte sich eine Reduktion von über der Hälfte der behandelten AK-Läsionen erst nach zwei Behandlungszyklen. Es wurde in dieser Behandlungsgruppe eine Abnahmerate von 22% nach zwei Behandlungszyklen im Vergleich zu 18% nach einem Behandlungszyklus erreicht. Die vorliegenden Daten zeigen eine Reduktion der Anzahl der AK in beiden Behandlungsgruppen. Zum jetzigen Zeitpunkt scheint es auf eine Überlegenheit, in Hinblick auf die Anzahl der vollständig abgeheilten AK-Läsionen, bei der Behandlung mit Aldara® im Vergleich zu IMI-Gel hinzudeuten. Aufgrund der erhöhten Abnahmerate nach dem zweiten Behandlungszyklus in der IMI-Gel-Gruppe, könnte man spekulieren, dass die volle Wirksamkeit erst nach zwei Behandlungszyklen eintritt. Dies könnte womöglich auf einen langsameren Wirkeintritt hindeuten. Bei Aldara® hingegen scheint ein zweiter Behandlungszyklus einen geringeren Anteil am Gesamtbehandlungserfolg zu haben. In einer placebo-kontrollierten Studie von Alomar et al. mit 259 Testpersonen, von denen 129 mit Imiquimod 5% behandelt wurden, konnte eine Abnahmerate von 61,1% verzeichnet werden (70). Eine Untersuchung von Jorizzo et al., bei der 123 von 246 Testpersonen mit Imiquimod 5% behandelt wurden, zeigte eine Reduktion der AK von 56,3% nach einem vierwöchigen Behandlungszyklus und eine Gesamtabnahmerate von 74,4% nach zwei vierwöchigen Behandlungszyklen (69). Die von den angegebenen Autoren berichteten Abnahmeraten lagen höher als die in der vorgelegten Untersuchung. Bei der Beurteilung der AK-Läsionen von Alomar et al. und Jorizzo et al. wurden alle AK im ausgewählten Behandlungsgebiet gezählt und bei der Auswertung berücksichtigt (69, 70). In unserer Untersuchung wurden gezielt zwei AK-Läsionen aus zwei verschiedenen Behandlungsgebieten behandelt und beurteilt. Weitere AK-Läsionen konnten mitbehandelt werden, gingen jedoch nicht in die Auswertung mit ein. Somit ergibt sich eine geringere auszuwertende Datenmenge. Ein weiterer Unterschied liegt bei Jorizzo et al. im Zeitpunkt der Auswertung der Gesamtabnahmerate. Hierbei wurden Läsionen, die vier Wochen nach Abschluss des zweiten Behandlungszyklus sichtbar waren, noch einmal nach weiteren vier Wochen beurteilt. Somit fand die endgültige Beurteilung der Abnahmerate zum Teil acht Wochen nach Behandlungsende statt. Dies könnte ein Grund für die deutlich höhere Gesamtabnahmerate von 74,4% sein (69). Die Beurteilung der Abnahmerate erfolgte im Rahmen dieser Zwischenauswertung vier Wochen nach dem Behandlungsende von einem oder zwei Behandlungszyklen. Anhand dieser Daten wäre es interessant zu sehen, ob es im Rahmen des Nachbeobachtungszeitraums zu einer weiteren Reduktion der Anzahl der AK kommt.

5.6 Endpunkt „kosmetisches Ergebnis“

Bei der Bewertung des kosmetischen Ergebnisses sind in der vorgelegten Studie deutliche Unterschiede in der Bewertung durch den Prüfarzt verglichen mit der Bewertung durch die Testperson zu sehen. Nach der Beurteilung des Prüfarztes erlangten 50% in der Aldara®-Gruppe und 32% in der IMI-Gel-Gruppe ein sehr gutes kosmetisches Ergebnis im Untersuchungsgebiet. Nach dem Bemessen der Testpersonen gaben nur 21% der Testpersonen in der Aldara®-Gruppe ein sehr gutes kosmetisches Ergebnis an. In der IMI-Gel-Gruppe wurde dieser Wert von keiner Testperson erreicht. Die überwiegende Mehrheit der Testpersonen gab in beiden Behandlungsgruppen ein gutes oder zufriedenstellendes kosmetisches Ergebnis an. Insgesamt lag diese Bewertung über der Bewertung durch den Prüfarzt. In Bezug auf ein nicht zufriedenstellendes Ergebnis lag in der Aldara®-Gruppe die Beurteilung durch den Prüfarzt mit 21% deutlich über der Bewertung durch die Testperson mit 7%. Auffallend ist somit in der Aldara®-Gruppe, dass bei der Bewertung durch den Prüfarzt einerseits doppelt so viele Testpersonen ein sehr gutes Behandlungsergebnis aufwiesen und andererseits, im Vergleich zur Selbsteinschätzung durch die Testperson, bei dreimal so vielen Testpersonen ein nicht zufriedenstellendes Ergebnis festgestellt wurde. Ein ähnliches Resultat war in der IMI-Gel-Gruppe zu finden. Mit dem Unterschied, dass dort der Anteil an Testpersonen, die ein nicht zufriedenstellendes Ergebnis angaben, über dem des Prüfarztes lag. In einer Studie von Krawtchenko et al., die den Vergleich der Behandlungseffektivität von Imiquimod, Kryotherapie und 5-FU untersuchte, wurde das kosmetische Ergebnis, 8 Wochen nach der letzten Applikation von Imiquimod, sowohl vom Prüfarzt als auch von den Testpersonen zu 20% mit exzellent bewertet. Ein gutes Ergebnis konnte laut Prüfarzt von etwa 60% und laut Testpersonen von 80% erzielt werden. Als angemessen wurde das kosmetische Ergebnis bei 20% der Testpersonen durch den Prüfarzt bewertet. Auch hier zeigt sich eine Abweichung der Bewertung durch den Prüfarzt und die Testpersonen (72). Dabei ist zu berücksichtigen, dass es sich bei der Studie ebenfalls um ein unverblindetes Studiendesign handelt. Mögliche Einflussfaktoren bei der Bewertung des kosmetischen Ergebnisses könnten somit zum einen das unverblindete Studiendesign sein, durch welches persönliche Erfahrungen oder Erwartungen an die Prüfpräparate in die Beurteilung mit eingegangen sein könnten. Zudem unterliegt die Beurteilung des untersuchten Parameters einer starken Subjektivität.

5.7 Limitationen der Arbeit

Als Limitation der Arbeit ist zunächst auf die Rekrutierung der Testpersonen einzugehen. Die Rekrutierung erfolgte aus der Universitäts-Hautklinik in Mainz. Hier war eine Selektion an Patienten aus einem vorwiegend schwerer betroffenen Kollektiv zu finden. Ein möglicher

Grund hierfür könnte sein, dass leichtere Fälle oftmals erfolgreich im niedergelassenen Bereich behandelt werden.

Aufgrund des überwiegend hohen Lebensalters und den damit einhergehenden Vor- und Begleiterkrankungen sowie Begleitmedikationen, kamen einige Personen nicht für eine Studienteilnahme in Frage. Zudem war die Bereitschaft zur Studienteilnahme aufgrund des Zeitaufwandes eine Hürde. Ältere Menschen waren häufig nicht mehr eigenständig mobil und auf öffentliche Verkehrsmittel oder ihre Angehörigen angewiesen, um ihre Termine im Studienzentrum wahrzunehmen. Bei den noch Berufstätigen war die Vereinbarkeit mit den Arbeitszeiten ein oft genanntes Problem. Als Nachteil war zu bewerten, dass bereits eine Vielzahl zugelassener Therapieoptionen zur Behandlung der AK verfügbar sind und somit der Bedarf an neu zu Verfügung stehenden Medikamenten entsprechend nicht so hoch ist. Eine weitere Limitation ist die oft fehlende Krankheitslast bei Patienten mit AK. Die Personen hatten oftmals keine Beschwerden und somit war die Bereitschaft zur Therapie, vor allem im Rahmen einer klinischen Studie, trotz umfassender Aufklärung, insgesamt gering. Der Einfluss der beginnenden Covid-Pandemie hatte zur Folge, dass sich die Rekrutierung aufgrund der wachsenden Unsicherheit in der Bevölkerung und den allgemeinen Beschränkungen verlangsamte.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist die subjektive Bewertung der AK-Läsionen durch das Studienpersonal. Aus organisatorischen Gründen wie Urlaub, Dienstfrei oder Krankheit war es nicht immer möglich, die Beurteilung der AK-Läsionen einer Testperson durch den gleichen Beurteilenden durchzuführen. Weiterhin wurde die Studie über einen längeren Zeitraum als geplant nicht zuletzt aufgrund der COVID19 Pandemie rekrutiert, der mit einem Personalwechsel einherging.

Als Limitation in Hinblick auf das Studiendesign ist die unverblindete Durchführung zu nennen. Dieser Aspekt könnte zu einer Beeinflussung der Testpersonen und auch des Studienpersonals geführt haben. Da sich die beiden Präparate in ihrer Galenik unterscheiden, wäre ein doppelblindes Design nur unter erheblichem Mehraufwand und unter Mehrkosten möglich gewesen. Zudem wäre so mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Gegenüberstellung mit Aldara® als Vergleichspräparat nicht möglich gewesen. Durch das unverblindete Studiendesign konnte somit eine Placebo-Phase vermieden werden. Da IMI-Gel im Rahmen dieser klinischen Prüfung zum ersten mal am Menschen getestet wurde, beruhte die Festlegung der zu erwartenden lokalen Erythemrate von IMI-Gel auf 10% nur auf Erwartungen und nicht auf Wissen. Somit ist es nicht verwunderlich, dass die Zielsetzung niedriger als die in dieser Zwischenauswertung erreichten lokalen Erythemrate lag. Jedoch war der primäre Fokus dieser Arbeit auf der Verträglichkeit und nicht auf der Wirksamkeit von IMI-Gel ausgerichtet.

5.8 Ausblick

Da es sich bei dieser Arbeit um eine Zwischenauswertung der Gesamtstudie handelt, sind die hier präsentierten Ergebnisse als vorläufig anzusehen. Endgültige Aussagen über die Sicherheit und Verträglichkeit können somit erst im Rahmen der Endauswertung getroffen werden. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Beurteilung der Verträglichkeit anhand der lokalen Erythemrate. Um weitere Aussagen in Hinblick auf die Wirksamkeit und Sicherheit von IMI-Gel bei der Behandlung von AK treffen zu können, sind weitere Untersuchungen notwendig. Die Hinzunahme von weiteren Zentren könnte die Rekrutierung erleichtern und zu einem heterogenen Gesamtkollektiv führen. Zudem lässt sich so schneller eine höhere Anzahl an Testpersonen erreichen. Des Weiteren ist zu überlegen, ob bei zukünftigen Studien eine verblindete Beurteilung des Behandlungserfolgs ergänzt wird, um mögliche Beeinflussungen zu verhindern.

5.9 Zusammenfassung

Als AK bezeichnet man eine, durch chronische UV-Exposition hervorgerufene, intraepitheliale Proliferation von atypischen Keratinozyten, die eine Frühform des invasiven PEK darstellt. Es handelt sich überwiegend um eine Erkrankung des fortgeschrittenen Alters. Aufgrund des demographischen Wandels und des damit einhergehenden größeren Anteiles von älteren Menschen an der Gesamtbevölkerung, ist in den nächsten Jahren mit einer stetigen Zunahme der Prävalenz der Erkrankung zu rechnen. Es besteht weiterhin Bedarf an neuen Therapieoptionen mit guter Verträglichkeit und Wirksamkeit, die einfach selbst angewendet werden können, um eine hohe Compliance zu erreichen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Zwischenauswertung einer monozentrischen, randomisierten, zweiarmigen, offenen klinischen Prüfung der Phase I, zum Vergleich einer neuen Formulierung des Wirkstoffs Imiquimod 5% (IMI-Gel), mit dem bereits auf dem Markt zugelassenen Produkt Aldara®, zur Behandlung von AK.

Hierbei wurde die Beurteilung der Verträglichkeit als primäres Studienziel festgelegt. Diese wurde anhand der lokalen Erythemrate vier Wochen nach Behandlungsende evaluiert. Sekundäre Studienziele waren die Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit sowie das kosmetische Ergebnis. Hierfür wurden 41 Testpersonen in die Studie aufgenommen und die durch Randomisierung zugeordnete Studienmedikation wurde dreimal pro Woche für vier Wochen auf ausgewählte AK appliziert. 38 der 41 Testpersonen erreichten den primären Endpunkt.

Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein medianes Alter von 76 Jahren. 31 Testpersonen waren männlichen, zehn Testpersonen weiblichen Geschlechts. Die häufigste Behandlungslokalisation war der Kopf- Halsbereich.

Hinsichtlich der Beurteilung des primären Studienziels Verträglichkeit wurden zwei Hypothesen untersucht. In beiden Behandlungsgruppen konnte kein wesentlicher Unterschied bei der Beurteilung der lokalen Erythemrate festgestellt werden. Somit wurde die erste Hypothese, die Erythemrate bei der Behandlung von AK mit Aldara® und IMI-Gel ist gleich, bestätigt und es ist von einer gleichwertigen Verträglichkeit auszugehen. Die zweite Hypothese, die Behandlung von AK mit IMI-Gel führt zu einer geringeren Erythemrate als die Behandlung mit Aldara®, wurde jedoch nicht bestätigt. Auch die erwartete Erythemrate von <10% in der IMI-Gel-Gruppe wurde nicht erreicht und lag mit 40% knapp oberhalb der beobachteten lokalen Erythemrate von 36% in der Aldara®-Gruppe.

Anhand der vorliegenden Zwischenauswertung ist somit von einer gleichwertigen Verträglichkeit des neuen Präparates IMI-Gel im Vergleich zum bereits zugelassenen Präparat Aldara® auszugehen. Aufgrund der geringen Fallzahl sind die Bewertungen der Ergebnisse dieser Untersuchung nur eingeschränkt verwendbar. Eine abschließende Bewertung im Rahmen der Endauswertung dieser Phase I Studie sind noch ausstehend. Zudem Bedarf es weiterer Untersuchungen zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von IMI-Gel.

6 Literaturverzeichnis

1. Borik-Heil L, Geusau A. Aktinische Keratosen. *hautnah*. 2021;20(1):45-55.
2. Strunk T, Szeimies RM. [Actinic keratoses. Pathogenesis, clinical aspect and modern therapeutic options]. *Hautarzt*. 2014;65(3):241-52; quiz 53-4.
3. Prof. Dr. Nashan D. Non-Melanoma Skin Cancer - Diagnostik und Therapie von hellem Hautkrebs. 1st ed. Dortmund: UNI-MED Science; 2016. 112 p.
4. Schaefer I, Augustin M, Spehr C, Reusch M, Kornek T. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany--analysis of multisource data. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):309-13.
5. Berger D. Berufskrankheit BK 5103. *Im Fokus Onkologie*. 2020;23(5):76-.
6. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2007;33(9):1099-101.
7. Hept MV, Leiter U, Steeb T, Amaral T, Bauer A, Becker JC, et al. S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ - Kurzfassung, Teil 1: Diagnostik, Interventionen bei aktinischen Keratosen, Versorgungsstrukturen und Qualitätsindikatoren. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(3):275-94.
8. Gebauer K, Shumack S, Cowen P. Effect of dosing frequency on the safety and efficacy of imiquimod 5% cream for treatment of actinic keratosis on the forearms and hands: a phase II, randomized placebo-controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2009;161(4):897-903.
9. Nomura T, Nakajima H, Hongyo T, Taniguchi E, Fukuda K, Li LY, et al. Induction of cancer, actinic keratosis, and specific p53 mutations by UVB light in human skin maintained in severe combined immunodeficient mice. *Cancer Res*. 1997;57(11):2081-4.
10. Schmitt J, Seidler A, Diepgen TL, Bauer A. Occupational ultraviolet light exposure increases the risk for the development of cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2011;164(2):291-307.
11. Tomas D. [Apoptosis, UV-radiation, precancerosis and skin tumors]. *Acta Med Croatica*. 2009;63 Suppl 2:53-8.
12. Neagu N, Dianzani C, Venuti A, Bonin S, Voidazan S, Zalaudek I, et al. The role of HPV in keratinocyte skin cancer development: A systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023;37(1):40-6.
13. Wittlich M, Westerhausen S, Strehl B, Versteeg H, Stoppelmann W. The GENESIS-UV study on ultraviolet radiation exposure levels in 250 occupations to foster epidemiological and legislative efforts to combat nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2023;188(3):350-60.
14. Hommel T, Szeimies RM. Aktinische Keratosen. *Der Hautarzt*. 2016;67(11):867-75.
15. Memon AA, Tomenson JA, Bothwell J, Friedmann PS. Prevalence of solar damage and actinic keratosis in a Merseyside population. *Br J Dermatol*. 2000;142(6):1154-9.
16. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Langversion 2.0, 2022, AWMF-Registernummer: 032/022OL <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/aktinische-keratosen-und-plattenepithelkarzinom-der-haut/>; Zugriff zuletzt am [08.03.2025]
17. Schäfer I, Reusch M, Siebert J, Spehr C, Augustin M. Health care characteristics of basal cell carcinoma in Germany: the role of insurance status and socio-demographic factors. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2014;12(9):803-11.
18. Traianou A, Ulrich M, Apalla Z, De Vries E, Bakirtzi K, Kalabalikis D, et al. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study. *British Journal of Dermatology*. 2012;167(s2):36-42.
19. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1681-91.
20. Fortina AB, Caforio AL, Piaserico S, Alaibac M, Tona F, Feltrin G, et al. Skin cancer in heart transplant recipients: frequency and risk factor analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19(3):249-55.
21. Iannacone MR, Sinnya S, Pandeya N, Isbel N, Campbell S, Fawcett J, et al. Prevalence of Skin Cancer and Related Skin Tumors in High-Risk Kidney and Liver Transplant Recipients in Queensland, Australia. *J Invest Dermatol*. 2016;136(7):1382-6.

22. Diepgen TL, Drexler H, Elsner P, Schmitt J. UV-Licht-induzierter Hautkrebs als neue Berufskrankheit. *Der Hautarzt*. 2015;66(3):154-9.
23. Heppt MV, Steeb T, Szeimies RM, Berking C. [Actinic keratosis]. *Hautarzt*. 2020;71(8):588-96.
24. Sterry W SE. *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Reference Medizin 2018.
25. Werner Kempf MH, Heinz Kutzner, Walter Burgdorf. *Dermatopathologie*. 4 ed 20 February 2020. 978-3-662-59239-7 p.
26. Lorenzo Cerroni CG, Dieter Metzke, Heinz Kutzner, Helmut Kerl. *Histopathologie der Haut*. 2 ed: Springer Berlin, Heidelberg; 08 January 2016. XIII, 975 p.
27. Röwert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *British Journal of Dermatology*. 2007;156(s3):8-12.
28. Fernández-Figueras MT, Carrato C, Sáenz X, Puig L, Musulen E, Ferrándiz C, et al. Actinic keratosis with atypical basal cells (AK I) is the most common lesion associated with invasive squamous cell carcinoma of the skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(5):991-7.
29. Schmitz L, Gambichler T, Gupta G, Stücker M, Stockfleth E, Szeimies RM, et al. Actinic keratoses show variable histological basal growth patterns - a proposed classification adjustment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(5):745-51.
30. Schmitz L, Gambichler T, Kost C, Gupta G, Stücker M, Stockfleth E, et al. Cutaneous squamous cell carcinomas are associated with basal proliferating actinic keratoses. *Br J Dermatol*. 2019;180(4):916-21.
31. Weber A, Zimmermann C, Mausberg AK, Kieseier BC, Hartung HP, Hofstetter HH. Induction of pro-inflammatory cytokine production in thymocytes by the immune response modifiers Imiquimod and Gardiquimod™. *International Immunopharmacology*. 2013;17(2):427-31.
32. Schön MP, Schön M. Imiquimod: mode of action. *British Journal of Dermatology*. 2007;157(s2):8-13.
33. Drobits B, Holcman M, Amberg N, Swiecki M, Grundtner R, Hammer M, et al. Imiquimod clears tumors in mice independent of adaptive immunity by converting pDCs into tumor-killing effector cells. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(2):575-85.
34. Obeid J, Shaito A, El Hajj H, Deleuze-masquefa C, Bonnet P-A, El-Sabban M, et al. Biological applications of imiquimod analogues: An update (Review). *World Acad Sci J*. 2023;5(3):20.
35. Gebrauchsinformation "Aldara® 5% Creme", MEDA Pharma GmbH & Co. KG, Stand 04/2022 [Internet].
36. Nashan D, Hüning S, Heppt MV, Brehmer A, Berking C. Aktinische Keratosen. *Der Hautarzt*. 2020;71(6):463-75.
37. Szeimies RM, Stege H. Therapie aktinischer Keratosen beim älteren Menschen. *Die Dermatologie*. 2023;74(9):663-9.
38. Thomas GJ, Herranz P, Cruz SB, Parodi A. Treatment of actinic keratosis through inhibition of cyclooxygenase-2: Potential mechanism of action of diclofenac sodium 3% in hyaluronic acid 2.5%. *Dermatologic Therapy*. 2019;32(3):e12800.
39. Del Regno L, Catapano S, Di Stefani A, Cappilli S, Peris K. A Review of Existing Therapies for Actinic Keratosis: Current Status and Future Directions. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(3):339-52.
40. Fecker LF, Stockfleth E, Nindl I, Ulrich C, Forschner T, Eberle J. The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *British Journal of Dermatology*. 2007;156(s3):25-33.
41. Desai T, Chen CL, Desai A, Kirby W. Basic Pharmacology of Topical Imiquimod, 5-Fluorouracil, and Diclofenac for the Dermatologic Surgeon. *Dermatologic Surgery*. 2012;38(1):97-103.

42. Micali G, Lacarrubba F, Nasca MR, Schwartz RA. Topical pharmacotherapy for skin cancer: Part I. Pharmacology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(6):965.e1-.e12.
43. Smith SR, Morhenn VB, Piacquadio DJ. Bilateral comparison of the efficacy and tolerability of 3% diclofenac sodium gel and 5% 5-fluorouracil cream in the treatment of actinic keratoses of the face and scalp. *J Drugs Dermatol*. 2006;5(2):156-9.
44. Dlott AH, Di Pasqua AJ, Spencer SA. Tirbanibulin: Topical Treatment for Actinic Keratosis. *Clinical Drug Investigation*. 2021;41(9):751-5.
45. Schlesinger T, Stockfleth E, Grada A, Berman B. Tirbanibulin for Actinic Keratosis: Insights into the Mechanism of Action. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:2495-506.
46. Smolinski MP, Bu Y, Clements J, Gelman IH, Hegab T, Cutler DL, et al. Discovery of Novel Dual Mechanism of Action Src Signaling and Tubulin Polymerization Inhibitors (KX2-391 and KX2-361). *J Med Chem*. 2018;61(11):4704-19.
47. Blauvelt A, Kempers S, Lain E, Schlesinger T, Tyring S, Forman S, et al. Phase 3 Trials of Tirbanibulin Ointment for Actinic Keratosis. *N Engl J Med*. 2021;384(6):512-20.
48. Keating GM. Ingenol Mebutate Gel 0.015% and 0.05%. *Drugs*. 2012;72(18):2397-405.
49. Rosen RH, Gupta AK, Tyring SK. Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):486-93.
50. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Picato® (Ingenolmebutat): Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Die Risiken von Picato® zur Behandlung der aktinischen Keratose überwiegen den Nutzen [Webseite]. Internetauftritt des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte; 05.05.2020 [zitiert am 17.11.2024]. Verfügbar über: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/m-r/picato.html
51. Pihl C, Lerche CM, Andersen F, Bjerring P, Haedersdal M. Improving the efficacy of photodynamic therapy for actinic keratosis: A comprehensive review of pharmacological pretreatment strategies. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2023;43:103703.
52. Wiegell SR, Haedersdal M, Philipsen PA, Eriksen P, Enk CD, Wulf HC. Continuous activation of PpIX by daylight is as effective as and less painful than conventional photodynamic therapy for actinic keratoses; a randomized, controlled, single-blinded study. *Br J Dermatol*. 2008;158(4):740-6.
53. Dianzani C, Conforti C, Giuffrida R, Corneli P, di Meo N, Farinazzo E, et al. Current therapies for actinic keratosis. *International Journal of Dermatology*. 2020;59(6):677-84.
54. WARINO L, TUSA M, CAMACHO F, TEUSCHLER H, FLEISCHER ABJ, FELDMAN SR. Frequency and Cost of Actinic Keratosis Treatment. *Dermatologic Surgery*. 2006;32(8):1045-9.
55. Fromme J, Mauch C. Diagnostik und Therapie aktinischer Keratosen*. In *Ho Hämatologie + Onkologie*. 2021;24(4):41-51.
56. Arisi M, Guasco Pisani E, Calzavara-Pinton P, Zane C. Cryotherapy for Actinic Keratosis: Basic Principles and Literature Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;15:357-65.
57. Rechtsteiner G, Warger T, Osterloh P, Schild H, Radsak MP. Cutting edge: priming of CTL by transcutaneous peptide immunization with imiquimod. *J Immunol*. 2005;174(5):2476-80.
58. Vasilakos JP, Tomai MA. The use of Toll-like receptor 7/8 agonists as vaccine adjuvants. *Expert Rev Vaccines*. 2013;12(7):809-19.
59. Harrison LI, Skinner SL, Marbury TC, Owens ML, Kurup S, McKane S, et al. Pharmacokinetics and safety of imiquimod 5% cream in the treatment of actinic keratoses of the face, scalp, or hands and arms. *Arch Dermatol Res*. 2004;296(1):6-11.
60. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, et al. Imiquimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50(5):714-21.

61. Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G, Ortonne JP, Serresi S, Bichel J, 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. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(4):547-55.
62. Green AC. Epidemiology of actinic keratoses. *Curr Probl Dermatol*. 2015;46:1-7.
63. Thamm JR, Welzel J, Schuh S. Diagnosis and therapy of actinic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2024;22(5):675-90.
64. Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol*. 1994;131(4):455-64.
65. Oldenburg M, Kuechmeister B, Ohnemus U, Baur X, Moll I. Actinic keratosis among seafarers. *Arch Dermatol Res*. 2013;305(9):787-96.
66. Miligi L, Benvenuti A, Legittimo P, Badiali AM, Cacciarini V, Chiarugi A, et al. [Solar ultraviolet radiation risk in outdoor workers: a specific project of Tuscany Region (Italy)]. *Epidemiol Prev*. 2013;37(1):51-9.
67. Heidemann C, Scheidt-Nave C, Beyer A-K, Baumert J, Thamm R, Maier B, et al. Health situation of adults in Germany—Results for selected indicators from GEDA 2019/2020-EHIS. *Journal of Health Monitoring*. 2021;6(3):3.
68. Busch MA, Kuhnert R. 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2017.
69. Jorizzo J, Dinehart S, Matheson R, Moore JK, Ling M, Fox TL, et al. Vehicle-controlled, double-blind, randomized study of imiquimod 5% cream applied 3 days per week in one or two courses of treatment for actinic keratoses on the head. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;57(2):265-8.
70. Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):133-41.
71. Korman N, Moy R, Ling M, Matheson R, Smith S, McKane S, 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(4):467-73.
72. Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *British Journal of Dermatology*. 2007;157(s2):34-40.

7 Anhang

7.1 Studienplan

Version number 2.3
Study code IMI.Gel001

2018

Table 1: Study schedule

Assessment or activity	All patients (4 weeks on imiquimod,4 weeks off treatment)					Partial or non-responders (4 weeks on imiquimod,4 weeks off treatment)					All patients		
	Screening	Base-line											
Visit number	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Phone call 1	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Phone call 2	Visit 8	FU1	FU2	FU3
Week	-2 to -1	0	2	4	6	8	10	12	14	16		35-37	51-53
Day	-14 to -1	1	15	29	33 to 37	54 to 58	68 to 72	82 to 86	96 to 100	110 to 114	152 to 170	243 to 261	357-368
Clinical visit	X	X	X	X		X	X ^f	X ^f		X ^f	X	X	X
Informed Consent	X												
Assign patient number	X												
Demographics	X												
Skin type assessment ^a	X												
Skin cancer family history	X												
Medical history, incl. NMSC history, BCC history, AK history status	X												
Relevant medical and drug history	X												
Inclusion / exclusion criteria	X	X											
Assign randomization number		X											
AK baseline classification		X											
Assessment of target lesion incl. fotodocumentation		X	X	X		X ^f	X ^f	X ^f	X ^f	X ^f	X	X	X
Biopsy of target lesion	X			X ^f						X ^f			

EudraCT number 2015-002203-28

Page 13 of 70

Version number 2.3
Study code IMI.Gel001

November 19th, 2018

(continued)	All patients (4 weeks on imiquimod,4 weeks off treatment)					Partial or non-responders (4 weeks on imiquimod,4 weeks off treatment)					All patients		
	Screening												
Visit number	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Phone call 1	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Phone call 2	Visit 8	FU1	FU2	FU3
Week	-2 to -1	0	2	4	6	8	10	12	14	16	20	35-37	51-53
Day	-14 to -1	1	15	29	33 to 37	54 to 58	68 to 72	82 to 86	96 to 100	110 to 114	152 to 170	243 to 261	357-368
Skin quality assessment		X				X					X	X	X
Dispensation of IMP		X				X ^f							
Collection of unused study medication				X				X ^f					
Assessment of patient's satisfaction			X		X	X	X ^f		X ^f	X ^f	X	X	X
Patient questionnaire (DQLI)		X				X				X ^f			X
Physical examination	X	X				X ^g	X ^f			X ^f			
Vital signs (HR, BP)	X	X	X	X		X	X ^f	X ^f		X ^f			
Urine pregnancy test		X	X			X	X ^f						
Concomittant medications/ treatments		X	X	X	X ^b	X	X ^f	X ^f	X ^{df}	X ^f	X ^c	X ^c	X ^c
Complete patient's status CRF						X				X ^f			
AEs and local skin reactions	X	X	X	X	X ^b	X	X ^f	X ^f	X ^{df}	X ^f	X		

EudraCT number 2015-002203-28

Page 14 of 70

Version number 2.3
Study code IMI.Gel001

November 19th, 2018

(continued)	All patients (4 weeks on imiquimod, 4 weeks off treatment)						Partial or non-responders (4 weeks on imiquimod, 4 weeks off treatment)				All patients		
	Screening												
Assessment or activity	Visit 1	Visit 2	Visit 3	Visit 4	Phone call 1	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Phone call 2	Visit 8	FU1	FU2	FU3
Week	-2 to -1	0	2	4	6	8	10	12	14	16	20	35-37	51-53
Day	-14 to -1	1	15	29	33 to 37	54 to 58	68 to 72	82 to 86	96 to 100	110 to 114	152 to 170	243 to 261	357-368
Local skin reactions; AK recurrence; SARs ^h											X ^d	X ^d	X ^d
Treat recurrent lesions and non-responding lesions with conventional therapy										X ⁱ	X	X	X

AE: adverse event; AK: Actinic keratosis; BP: blood pressure; CRF: case report form; FU: follow-up; HR: heart rate; NMSC: non-melanoma skin cancer; SAR: serious adverse reaction; WHO: World Health Organization
a: Skin type will be assessed according to the Fitzpatrick rating criteria (see Appendix A) (4)
b: AEs and concomitant medications will be assessed via phone call.
c: Topical treatments within the target areas.
d: Local skin reactions in the target areas.
e: Histopathological assessment to be performed according to WHO criteria (5) in a central pathological laboratory.
f: Only for partial or non-responders.
g: Only for complete responders.
h: Only SARs should be reported from FU1 up to FU3.
i: A biopsy should be taken of partial or non-responding lesions at the last regular visit (Visit 8).

7.2 Skin quality assessment

ID _____ Pat.-Nr. _____

Visite: _____ Datum: _____

Skin quality assessment in treatment area

Lokalisation:

1 Skin surface (roughness, dryness, scaliness)

- 0 = none
- 1 = mild
- 2 = moderate
- 3 = severe

2 Hyperpigmentation

- 0 = none
- 1 = mild
- 2 = moderate
- 3 = severe

3 Hypopigmentation

- 0 = none
- 1 = mild
- 2 = moderate
- 3 = severe

4 Mottled or irregular pigmentation

- 0 = none
- 1 = mild
- 2 = moderate
- 3 = severe

5 Degree of scarring

- 0 = none
- 1 = mild
- 2 = moderate
- 3 = severe

6 Atrophy

- 0 = none
- 1 = mild
- 2 = moderate
- 3 = severe

7.3 Cosmetic outcome Arzt

ID _____ Pat.-Nr: _____

Visite: _____ Datum: _____

Cosmetic outcome - Arzt

- 0 Sehr gut
- 1 Gut
- 2 Zufriedenstellend
- 3 Nicht zufriedenstellen
- 4 Verschlechtert

7.4 Cosmetic outcome Patient

ID _____ Pat.-Nr. _____

Visite: _____ Datum: _____

Cosmetic outcome - Patient

- 0 Sehr gut
- 1 Gut
- 2 Zufriedenstellend
- 3 Nicht zufriedenstellen
- 4 Verschlechtert

7.5 Dermatologischer Lebensqualitäts-Index

DERMATOLOGISCHER LEBENSQUALITÄTS FRAGEBOGEN

Ziel dieses Fragebogens ist es, herauszufinden, wie sehr Ihre Hauterkrankung Ihr Leben IN DEN VERGANGENEN 7 TAGEN beeinflusst hat. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage ein Kästchen an.

- | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 1. Wie sehr hat Ihre Haut in den vergangenen 7 Tagen gejuckt , war wund , hat geschmerzt oder gebrannt ? | sehr
ziemlich
ein bißchen
überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 2. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen verlegen oder befangen gemacht? | sehr
ziemlich
ein bißchen
überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | |
| 3. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung Sie in den vergangenen 7 Tagen bei Einkäufen oder bei Haus- oder Gartenarbeit behindert? | sehr
ziemlich
ein bißchen
überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Frage
betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 4. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung die Wahl der Kleidung beeinflusst, die Sie in den vergangenen 7 Tagen getragen haben? | sehr
ziemlich
ein bißchen
überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Frage
betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 5. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihre Aktivitäten mit anderen Menschen oder Ihre Freizeitgestaltung beeinflusst? | sehr
ziemlich
ein bißchen
überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Frage
betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 6. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung es Ihnen in den vergangenen 7 Tagen erschwert, sportlich aktiv zu sein? | sehr
ziemlich
ein bißchen
überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Frage
betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 7. Hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen dazu geführt, daß Sie Ihrer beruflichen Tätigkeit nicht nachgehen oder nicht studieren konnten?

Falls "nein", wie sehr ist Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen ein Problem bei Ihrer beruflichen Tätigkeit bzw. Ihrem Studium gewesen? | ja
nein

ziemlich
ein bißchen
überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Frage
betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 8. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Probleme im Umgang mit Ihrem Partner , Freunden oder Verwandten verursacht? | sehr
ziemlich
ein bißchen
überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Frage
betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 9. Wie sehr hat Ihre Hauterkrankung in den vergangenen 7 Tagen Ihr Liebesleben beeinträchtigt? | sehr
ziemlich
ein bißchen
überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Frage
betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |
| 10. Inwieweit war die Behandlung Ihrer Haut in den vergangenen 7 Tagen für Sie mit Problemen verbunden (z. B. weil die Behandlung Zeit in Anspruch nahm oder dadurch Ihr Haushalt unsauber wurde)? | sehr
ziemlich
ein bißchen
überhaupt nicht | <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> | Frage
betrifft mich nicht <input type="checkbox"/> |

Bitte prüfen Sie, ob Sie wirklich ALLE Fragen beantwortet haben. Vielen Dank!

© A.Y. Finlay, G.K. Khan, April 1992. Vervielfältigung ohne Genehmigung der Autoren untersagt.

* Finlay A.Y., Khan G.K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) - A simple practical measure for routine clinical use. Clinical and Experimental Derm 1994; 19:210-16.

7.6 Local skin reaction

IMIGel-Studie

Patient-Nr.: _____

Datum: _____

Visite: _____

LSR (Local skin reaction)

Lokalisation:

Erythem Nicht vorhanden Leicht Mittel Schwer

Ödem Nicht vorhanden Leicht Mittel Schwer

Exsudat Nicht vorhanden Leicht Mittel Schwer

Vesikel Nicht vorhanden Leicht Mittel Schwer

Erosionen Nicht vorhanden Leicht Mittel Schwer

Ulzeration Nicht vorhanden Leicht Mittel Schwer

Krusten Nicht vorhanden Leicht Mittel Schwer

Schuppung Nicht vorhanden Leicht Mittel Schwer

7.7 Fachinformation Aldara

FACHINFORMATION



Aldara® 5% Creme

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aldara 5% Creme

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 12,5 mg Imiquimod in 250 mg Creme (5%).
100 mg Creme enthalten 5 mg Imiquimod.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E218) 2,0 mg/g Creme

Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E216) 0,2 mg/g Creme

Cetylalkohol (Ph. Eur.) 22,0 mg/g Creme

Stearylalkohol (Ph. Eur.) 31,0 mg/g Creme

Benzylalkohol 20,0 mg/g Creme

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Creme

Weiße bis leicht gelbliche Creme.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Imiquimod-Creme ist bestimmt für die topische Behandlung von:

- Äußerlichen Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich (*Condylomata acuminata*) bei Erwachsenen
- Kleinen superfiziellen Basalzellkarzinomen (sBCC) bei Erwachsenen
- Klinisch typischen, nicht hyperkeratotischen, nicht hypertrophen aktinischen Keratosen (AKs) im Gesicht oder auf der Kopfhaut bei immunkompetenten Erwachsenen, wenn die Größe oder die Anzahl der Läsionen die Wirksamkeit und/oder die Akzeptanz einer Kryotherapie begrenzen und andere topische Behandlungsmöglichkeiten kontraindiziert oder weniger geeignet sind.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die Anwendungshäufigkeit und die Dauer der Behandlung mit Imiquimod sind bei den jeweiligen Anwendungsgebieten unterschiedlich.

Äußerliche Feigwarzen bei Erwachsenen:

Imiquimod-Creme ist dreimal wöchentlich (Beispiel: Montag, Mittwoch und Freitag oder Dienstag, Donnerstag und Samstag) vor dem Zubettgehen aufzutragen und 6 bis 10 Stunden lang auf der Haut zu belassen. Die Behandlung mit Imiquimod-Creme ist so lange fortzusetzen, bis alle sichtbaren Feigwarzen im Genital- oder Perianalbereich verschwunden sind, oder bis zu maximal 16 Wochen pro Behandlungszeitraum. Bzgl. der applizierten Menge siehe Abschnitt 4.2 Art der Anwendung

Superfizielles Basalzellkarzinom bei Erwachsenen:

Imiquimod ist 6 Wochen lang fünfmal wöchentlich (z.B. montags bis freitags) vor dem Zubettgehen aufzutragen und ca. 8 Stunden lang auf der Haut zu belassen.

Bzgl. der applizierten Menge siehe Abschnitt 4.2 Art der Anwendung

Aktinische Keratose bei Erwachsenen:

Die Behandlung sollte von einem Arzt begonnen und begleitet werden. Imiquimod-Creme soll 4 Wochen lang jeweils dreimal wöchentlich (Beispiel: Montag, Mittwoch und Freitag) vor dem Zubettgehen aufgetragen und ca. 8 Stunden lang auf der Haut belassen werden. Es soll ausreichend Creme aufgetragen werden, um den Behandlungsbereich ganz zu bedecken. Nach einem vierwöchigen behandlungsfreien Zeitraum soll dann die Abheilung der AKs beurteilt werden. Wenn noch Läsionen vorhanden sind, soll die Behandlung weitere 4 Wochen fortgesetzt werden.

Die empfohlene Maximaldosis ist der Inhalt eines Beutels.

Eine Unterbrechung im oben beschriebenen Behandlungsablauf sollte erwogen werden, wenn intensive lokale Entzündungsreaktionen auftreten (siehe Abschnitt 4.4) oder wenn im Behandlungsbereich eine Infektion beobachtet wird. Im Fall einer Infektion im Behandlungsbereich sollten geeignete weitere Maßnahmen ergriffen werden.

Kein Behandlungszeitraum sollte aufgrund solcher Behandlungspausen oder wegen vergessener Cremeanwendungen über 4 Wochen hinaus ausgedehnt werden.

Wenn im Behandlungsbereich keine vollständige Abheilung aller Läsionen bei der Kontroll-Untersuchung rund 8 Wochen nach dem letzten 4-wöchigen Behandlungszeitraum festgestellt wird, kann eine weitere 4-wöchige Behandlung mit Aldara Creme in Erwägung gezogen werden.

Eine andere Behandlung wird empfohlen, wenn die behandelte(n) Läsion(en) unzureichendes Ansprechen auf Aldara zeigt bzw. zeigen.

Aktinische Keratose Läsionen, welche nach einem oder zwei 4-wöchigen Behandlungszeiträumen abgeheilt waren, später aber wieder auftreten, können erneut, nach einer mindestens 12-wöchigen Behandlungspause, mit einem oder zwei weiteren 4-wöchigen Behandlungszeiträumen von Aldara Creme behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Für alle Anwendungsbereiche geltende Informationen:

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient die Creme auftragen, sobald er/sie dies bemerkt und dann mit dem üblichen Therapieplan fortfahren. Allerdings soll die Creme nicht mehr als einmal pro Tag aufgetragen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen. Es liegen keine Daten vor zur Anwendung von Imiquimod bei Kindern und Jugendlichen in den zugelassenen Indikationen.

Bei Kindern mit Mollusum Contagiosum soll Aldara nicht angewendet werden wegen mangelnder Wirksamkeit in dieser Indikation (siehe Abschnitt 5.1).

Art der AnwendungÄußerliche Feigwarzen:

Imiquimod-Creme ist in einer dünnen Schicht aufzutragen und in den gereinigten, mit Feigwarzen infizierten Hautbereich einzureiben, bis die Creme vollständig eingezogen ist. Nur auf die befallenen Bereiche auftragen und das Auftragen auf Innenflächen vermeiden. Imiquimod-Creme wird vor dem Zubettgehen aufgetragen. Während der 6- bis 10-stündigen Einwirkzeit soll auf Duschen oder Baden verzichtet werden. Nach der Einwirkzeit muss die Imiquimod-Creme unbedingt mit einer milden Seife und Wasser abgewaschen werden. Das Auftragen einer zu großen Menge an Creme auf die Haut oder eine zu lange Verweildauer auf der Haut kann zu schweren Reaktionen an der Anwendungsstelle führen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 4.9). Ein Beutel zum Einmalgebrauch reicht aus, um einen mit Feigwarzen infizierten Bereich von 20 cm² zu behandeln. Einmal geöffnete Beutel sollten nicht wieder verwendet werden. Vor und nach dem Auftragen der Creme sind die Hände gründlich zu waschen. Unbeschnittene Männer, die Feigwarzen unter der Vorhaut behandeln, sollen die Vorhaut zurückziehen und den mit Feigwarzen infizierten Bereich täglich waschen (siehe Abschnitt 4.4).

Superfizielles Basalzellkarzinom:

Vor dem Auftragen der Imiquimod-Creme den Behandlungsbereich mit milder Seife und Wasser waschen und sorgfältig abtrocknen. Ausreichend Creme auftragen, um den Behandlungsbereich einschließlich eines Zentimeters Haut um den Tumor herum zu bedecken. Die Creme in den Behandlungsbereich einreiben, bis sie eingezogen ist. Die Creme vor dem Zubettgehen auftragen und etwa 8 Stunden auf der Haut belassen. Während dieser Einwirkzeit soll auf Duschen und Baden verzichtet werden. Nach der Einwirkzeit muss die Imiquimod-Creme unbedingt mit einer milden Seife und Wasser abgewaschen werden. Einmal geöffnete Beutel sollten nicht wieder verwendet werden. Vor und nach dem Auftragen der Creme sind die Hände gründlich zu waschen.

Das Therapieergebnis des mit Imiquimod-Creme behandelten Tumors sollte 12 Wochen nach Ende der Behandlung beurteilt werden. Ist der behandelte Tumor nicht vollständig abgeheilt, sollte eine andere Therapie angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn die lokalen Hautreaktionen bei der Behandlung mit Imiquimod-Creme dem Patienten großes Unbehagen verursachen oder wenn Anzeichen für eine Infektion an der Behandlungsstelle beobachtet werden, kann die Behandlung für einige Tage ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4). Lokale Infektionen sollten mit anderen geeigneten Maßnahmen behandelt werden.

Aktinische Keratose:

Vor dem Auftragen von Imiquimod-Creme soll der Patient den Behandlungsbereich mit milder Seife und Wasser waschen und sorgfältig abtrocknen. Es soll ausreichend Creme aufgetragen werden, um den Behandlungsbereich ganz zu bedecken. Die

Aldara® 5% Creme



Creme soll in den Behandlungsbereich eingegeben werden, bis sie eingezogen ist. Die Creme soll vor dem Zubettgehen aufgetragen werden und etwa 8 Stunden auf der Haut verbleiben. Während dieser Einwirkzeit soll auf Duschen und Baden verzichtet werden. Nach der Einwirkzeit soll die Imiquimod-Creme mit milder Seife und Wasser abgewaschen werden. Einmal geöffnete Beutel sollten nicht nochmals verwendet werden. Vor und nach dem Auftragen der Creme sind die Hände gründlich zu waschen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Außere Feigwarzen, superfizielles Basalzellkarzinom und aktinische Keratose:

Kontakt mit Augen, Lippen und Nasenschleimhaut vermeiden.

Unter der Behandlung mit Imiquimod-Creme kann es zu einer Verschlechterung entzündlicher Hauterscheinungen kommen.

Imiquimod-Creme sollte bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen (siehe Abschnitt 4.5) mit Vorsicht angewendet werden. Es sollte bei diesen Patienten eine Abwägung erfolgen zwischen dem Nutzen einer Behandlung mit Imiquimod und dem mit einer möglichen Verschlimmerung ihrer Autoimmunerkrankung verbundenen Risiko.

Bei organtransplantierten Patienten (siehe Abschnitt 4.5) sollte Imiquimod-Creme mit Vorsicht angewendet werden. Es sollte bei diesen Patienten eine Abwägung erfolgen zwischen dem Nutzen einer Behandlung mit Imiquimod und dem mit einer möglichen Organabstoßung oder Graft-versus-host-Reaktion verbundenen Risiko.

Imiquimod-Creme sollte nach vorheriger medikamentöser oder chirurgischer Behandlung erst dann eingesetzt werden, wenn die Haut abgeheilt ist. Die Anwendung auf geschädigter Haut kann eine erhöhte systemische Absorption von Imiquimod zur Folge haben, die zu einem erhöhten Risiko von unerwünschten Wirkungen führen kann (vgl. Abschnitte 4.8 und 4.9).

Das Anlegen eines Okklusivverbandes während der Behandlung mit Imiquimod-Creme wird nicht empfohlen.

Die sonstigen Bestandteile Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E218), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E216), können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen. Cetylalkohol (Ph. Eur.) und Stearylalkohol (Ph. Eur.) können örtlich begrenzt Hautreizungen (z. B. Kontaktdermatitis) hervorrufen. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen und leichte lokale Hautreizungen hervorrufen.

In seltenen Fällen kann nach nur wenigen Anwendungen von Imiquimod-Creme eine heftige nässende oder erosive lokale Entzündungsreaktion der Haut auftreten.

Diese lokalen Entzündungsreaktionen können begleitet oder auch eingeleitet werden

durch grippeähnliche Symptome einschließlich Unwohlsein, Fieber, Übelkeit, Muskelschmerzen und Schüttelfrost. Eine Unterbrechung der Therapie sollte erwogen werden.

Bei Patienten mit reduzierter hämatologischer Reserve (siehe Abschnitt 4.8 d) sollte Imiquimod mit Vorsicht angewendet werden.

Außerliche Feigwarzen:

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Imiquimod-Creme bei der Behandlung von Feigwarzen im Bereich der Vorhaut bei Männern vor. Die Sicherheitsdaten für unbeschnittene Männer bei dreimal wöchentlicher Behandlung mit Imiquimod-Creme und täglicher Vorhauthygiene umfassen weniger als 100 Patienten. In anderen Studien, in denen keine tägliche Vorhauthygiene durchgeführt wurde, wurden zwei Fälle von schwerer Phimose und ein Fall mit einer zur Beschneidung führenden Strikture beobachtet. Die Behandlung dieser Patientengruppe wird nur empfohlen, wenn eine tägliche Vorhauthygiene durchgeführt wird. Frühzeichen für eine Strikture sind lokale Hautreaktionen (z. B. Erosion, Ulzeration, Ödem, Verhärtung) oder zunehmende Schwierigkeiten beim Zurückziehen der Vorhaut. Wenn diese Symptome auftreten, soll die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand ist die Behandlung urethraler, intravaginaler, zervikaler, rektaler oder intraanaler Warzen nicht empfehlenswert. Bei offenen Geschwüren oder Wunden darf die Behandlung mit Imiquimod-Creme erst eingeleitet werden, nachdem diese vollkommen abgeheilt sind.

Lokale Hautreizungen, wie z. B. Erythem, Erosion, Exkoriation/Schuppenbildung und Ödem treten häufig auf. Andere lokale Reaktionen, wie z. B. Induration, Ulzeration, Verschorfung und Bläschenbildung, wurden ebenfalls mitgeteilt. Sollte sich eine nicht tolerierbare Hautreaktion einstellen, ist die Creme durch Waschen des behandelten Bereichs mit Wasser und einer milden Seife zu entfernen. Die Behandlung mit Imiquimod-Creme kann fortgesetzt werden, sobald die Hautreaktion abgeklungen ist.

Bei einer Anwendung von Imiquimod-Creme in höheren als den empfohlenen Dosen besteht ein erhöhtes Risiko für schwere lokale Hautreizungen (siehe Abschnitt 4.2). In seltenen Fällen wurden auch unter sachgemäßer Anwendung schwere lokale Hautreizungen beobachtet, die eine Behandlung erforderlich machten und/oder zu einer vorübergehenden körperlichen Beeinträchtigung geführt haben. In Fällen, wo derartige Reaktionen am Ausgang der Harnröhre auftraten, hatten einige Frauen Schwierigkeiten beim Wasserlassen, die eine Notfalkatheterisierung und eine Behandlung des betroffenen Bereichs erforderlich machten.

Zur Anwendung von Imiquimod-Creme unmittelbar im Anschluss an eine Behandlung mit anderen kutan applizierten Mitteln zur Behandlung äußerlicher Feigwarzen im Genital- und Perianalbereich liegen bisher keine klinischen Erfahrungen vor.

Vor dem Geschlechtsverkehr muss Imiquimod-Creme von der Haut abgewaschen

werden. Die Reißfestigkeit von Kondomen und Scheidenpassaren könnte durch Imiquimod-Creme beeinträchtigt werden. Deshalb wird die gleichzeitige Anwendung von Imiquimod-Creme mit diesen Verhütungsmitteln nicht empfohlen. Es sollten andere Methoden der Empfängnisverhütung erwogen werden.

Bei immunsupprimierten Patienten wird eine wiederholte Behandlung nicht empfohlen.

Begrenzte Daten deuten zwar auf eine erhöhte Rate von Feigwarzenreduktionen bei HIV-positiven Patienten hin, Imiquimod-Creme hat in dieser Patientengruppe in Bezug auf die Beseitigung der Feigwarzen jedoch eine geringere Wirksamkeit gezeigt.

Superfizielles Basalzellkarzinom:

Die Behandlung des Basalzellkarzinoms mit Imiquimod innerhalb von 1 cm um die Augenlider, die Nase, die Lippen oder den Haarsatz wurde nicht untersucht.

Während der Therapie und bis zum Abheilen kann sich das Aussehen der betroffenen Haut merklich von der normalen Haut unterscheiden. Lokale Hautreaktionen sind häufig, aber die Intensität dieser Reaktionen nimmt im Allgemeinen während der Therapie ab oder die Reaktionen bilden sich nach Abschluss der Behandlung mit Imiquimod-Creme zurück. Die Intensität der lokalen Hautreaktionen (z. B. Erythem) steht im Zusammenhang mit der Rate der vollständigen Abheilungen. Diese lokalen Hautreaktionen können auf die Stimulation der lokalen Immunantwort zurückzuführen sein. Wenn es aufgrund der Beschwerden des Patienten oder aufgrund der Schwere der lokalen Hautreaktionen erforderlich ist, kann eine Behandlungspause von mehreren Tagen gemacht werden. Die Behandlung mit Imiquimod-Creme kann wieder aufgenommen werden, wenn die Hautreaktion abgeklungen ist.

Das klinische Ergebnis der Therapie kann nach der Regenerierung der behandelten Haut etwa 12 Wochen nach Ende der Behandlung beurteilt werden.

Über die Verwendung von Imiquimod-Creme bei immunsupprimierten Patienten liegen keine klinischen Erfahrungen vor.

Bei Patienten mit rezidivierenden und vorbehandelten BCCs liegen keine klinischen Erfahrungen vor, daher wird die Anwendung bei bereits vorbehandelten Tumoren nicht empfohlen.

Daten aus einer offenen klinischen Studie weisen darauf hin, dass bei großen Tumoren (> 7,25 cm²) eine geringere Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die Imiquimod-Therapie besteht.

Die behandelte Hautoberfläche sollte vor Sonneneinstrahlung geschützt werden.

Aktinische Keratose

Für AK klinisch atypische oder malignitätsverdächtige Läsionen sollten einer Biopsie unterzogen werden, um die geeignete Behandlung zu bestimmen.

Imiquimod wurde nicht für die Behandlung aktinischer Keratosen auf Augenlidern, im Inneren der Nase oder der Ohren oder auf



dem Lippenbereich innerhalb des Lippenrots untersucht.

Es liegen nur sehr begrenzte Daten über die Anwendung von Imiquimod für die Behandlung aktinischer Keratosen an anatomischen Stellen außerhalb des Gesichts und der Kopfhaut vor. Die verfügbaren Daten über die aktinische Keratose auf den Unterarmen und Händen unterstützen die Wirksamkeit bei diesem Anwendungszweck nicht, daher wird eine derartige Anwendung nicht empfohlen.

Imiquimod wird für die Behandlung von AK-Läsionen mit starker Hyperkeratose oder Hypertrophie, wie bei Hauthörnern nicht empfohlen.

Während der Therapie und bis zum Abheilen kann die betroffene Haut deutlich anders aussehen als die normale Haut. Lokale Hautreaktionen treten häufig auf, aber diese Reaktionen nehmen normalerweise im Laufe der Therapie an Intensität ab oder gehen nach dem Absetzen der Therapie mit Imiquimod-Creme zurück. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der vollständigen Heilungsrate und der Intensität der lokalen Hautreaktionen (z. B. Erythem). Diese lokalen Hautreaktionen können mit der Stimulation der lokalen Immunantwort zusammenhängen. Wenn die lokalen Hautreaktionen dem Patienten großes Unbehagen verursachen oder sehr stark sind, kann die Behandlung für einige Tage ausgesetzt werden. Wenn die Hautreaktionen zurückgegangen sind, kann die Behandlung mit Imiquimod-Creme wieder aufgenommen werden.

Keiner der Behandlungszeiträume sollte aufgrund von ausgelassenen Dosen oder Behandlungspausen über 4 Wochen hinaus ausgedehnt werden.

Das klinische Ergebnis der Therapie kann nach der Regeneration der behandelten Haut ca. 4–8 Wochen nach Ende der Behandlung beurteilt werden.

Über die Verwendung von Imiquimod-Creme bei immunsupprimierten Patienten liegen keine klinischen Erfahrungen vor.

Informationen zur erneuten Behandlung von Aktinischen Keratose Läsionen, die nach einem oder zwei Behandlungszeiträumen abgeheilt waren, später aber wieder auftreten, werden in den Abschnitten 4.2 und 5.1 gegeben.

Aus den Daten einer offenen klinischen Studie geht hervor, dass Patienten mit mehr als 8 AK-Läsionen eine geringere vollständige Heilungsrate aufwiesen als Patienten mit weniger als 8 Läsionen.

Die behandelte Hautoberfläche sollte vor Sonnenstrahlen geschützt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt, auch keine Studien zu Wechselwirkungen mit Immunsuppressiva. Aufgrund der minimalen perkutanen Resorption von Imiquimod-Creme sind Wechselwirkungen mit systemisch applizierten Wirkstoffen nur in geringem Maße zu erwarten.

Aufgrund der immunstimulierenden Eigenschaften sollte Imiquimod-Creme mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die eine immunsuppressive Behandlung erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Imiquimod liegen keine klinischen Daten über die Anwendung bei Schwangeren vor. Aus Tierstudien gehen keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen auf die Schwangerschaft, die embryonale/fötale Entwicklung, die Entbindung oder die postnatale Entwicklung hervor (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Obwohl weder nach einmaliger noch nach mehrmaliger topischer Anwendung quantifizierbare Serumspiegel ($> 5 \text{ ng/ml}$) erreicht wurden, kann keine Empfehlung zur Anwendung während der Stillzeit gegeben werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aldara Creme hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

a) Allgemeine Beschreibung:

Äußerliche Feigwarzen:

Die am häufigsten mitgeteilten und als wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Applikation von Imiquimod-Creme in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen in den Studien mit dreimal wöchentlicher Behandlung waren lokale Reaktionen am Ort der Behandlung der Feigwarzen (33,7 % der mit Imiquimod behandelten Patienten). Über einige systemische Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen (3,7 %) und grippeähnliche Symptome (1,1 %) und Myalgien (1,5 %) wurde ebenfalls berichtet.

Die von 2292 mit Imiquimod behandelten Patienten aus offenen und placebo-kontrollierten klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend dargestellt. Bei diesen Nebenwirkungen besteht zumindest möglicherweise ein ursächlicher Zusammenhang mit Imiquimod.

Superfizielles Basalzellkarzinom:

In Studien mit fünfmal wöchentlicher Behandlung trat bei 58 % der Patienten zumindest eine Nebenwirkung auf. Zu den am häufigsten berichteten und als wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Applikation der Imiquimod-Creme im Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen gehören Beschwerden am Applikationsort mit einer Häufigkeit von 28,1 %. Auch einige systemische Nebenwirkungen wie Rückenschmerzen (1,1 %) und grippeähnliche Symptome (0,5 %) wurden von den Imiquimod-Creme-Patienten berichtet.

Die von 185 mit Imiquimod-Creme behandelten Basaliom-Patienten aus einer placebo-

kontrollierten klinischen Studie der Phase III berichteten Nebenwirkungen sind nachstehend dargestellt. Bei diesen Nebenwirkungen besteht zumindest möglicherweise ein ursächlicher Zusammenhang mit Imiquimod.

Aktinische Keratose

In den Studien mit dreimal wöchentlicher Anwendung mit bis zu 2 Behandlungszeiträumen von jeweils 4 Wochen berichteten 56 % der Imiquimod-Patienten von mindestens einer Nebenwirkung. Die häufigste, als wahrscheinlich oder möglicherweise mit der Applikation der Imiquimod-Creme im Zusammenhang stehende Nebenwirkung waren in diesen Studien eine Reaktion am Applikationsort (22 % der mit Imiquimod behandelten Patienten). Auch einige systemische Nebenwirkungen einschließlich Myalgien (2 %) wurden von den mit Imiquimod behandelten Patienten berichtet.

Die Nebenwirkungen, die von 252 in placebo-kontrollierten klinischen Studien der Phase-III mit Imiquimod-Creme behandelten Patienten mit aktinischer Keratose angegeben wurden, werden nachstehend aufgelistet. Bei diesen Nebenwirkungen besteht zumindest möglicherweise ein ursächlicher Zusammenhang mit Imiquimod.

b) Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen:

Die Häufigkeit wird definiert als Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) oder Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$). Geringere Häufigkeiten in klinischen Studien werden hier nicht wiedergegeben.

Siehe Tabellen auf den Seiten 4 und 5

c) Häufig auftretende Nebenwirkungen:

Äußere Feigwarzen:

Die Prüfarzte der placebo-kontrollierten Studien wurden aufgefordert, wie im Prüfplan vorgesehen die klinischen Anzeichen (Hautreaktionen) zu beurteilen. Diese laut Prüfplan vorgesehene Bewertung der klinischen Anzeichen zeigt, dass es in diesen placebo-kontrollierten klinischen Studien mit dreimal wöchentlicher Behandlung mit Imiquimod-Creme häufig zu lokalen Hautreaktionen einschließlich Erythem (61 %), Erosion (30 %), Exkoriation/Abblättern/Ab-schuppen (23 %) und Ödem (14 %) kam (siehe Abschnitt 4.4). Die lokalen Hautreaktionen wie Erythem sind wahrscheinlich eine Auswirkung der pharmakologischen Wirkungen von Imiquimod-Creme.

In diesen Studien wurde auch über das Auftreten von Hautreaktionen, hauptsächlich Erythemen (44 %), außerhalb des Applikationsorts berichtet. Diese Reaktionen traten in Bereichen ohne Infektion mit Feigwarzen auf, die möglicherweise mit Imiquimod-Creme in Kontakt gelangten. Die meisten Hautreaktionen waren leichten bis mittleren Schweregrades und verschwanden innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen der Behandlung. Allerdings waren diese Reaktionen in manchen Fällen schwerwiegender, so dass eine Behandlung erforderlich war und/oder eine vorübergehende körperliche Beeinträchtigung vorlag. In sehr seltenen Fällen führten stärkere Reaktionen am Ausgang der Harnröhre bei Frauen zu schmerzhafter Blasenentleerung (siehe Abschnitt 4.4).

Aldara® 5 % Creme

**Superfizielles Basalzellkarzinom:**

Die Prüfarzte der placebo-kontrollierten Studien wurden aufgefordert, wie im Prüfplan vorgesehen die klinischen Anzeichen (Hautreaktionen) zu beurteilen. Diese laut Prüfplan vorgesehene Bewertung der klinischen Anzeichen zeigt, dass es in diesen Studien mit fünfmal wöchentlicher Behandlung mit Imiquimod-Creme sehr häufig zu schweren Erythemen (31 %), schweren Erosionen (13 %), und zu schwerer Schorfbildung und Verkrustung (19 %) kam. Die lokalen Hautreaktionen wie Erythem sind wahrscheinlich eine Auswirkung der pharmakologischen Wirkungen von Imiquimod-Creme.

Darüber hinaus wurden Hautinfektionen während der Behandlung mit Imiquimod beobachtet. Zwar traten keine schweren Folgeerscheinungen auf, doch die Möglichkeit einer Infektion in verletzter Haut sollte immer in Betracht gezogen werden.

Aktinische Keratose

In klinischen Studien mit Imiquimod-Creme (3 x wöchentlich, 4 bzw. 8 Wochen) waren die am häufigsten auftretenden lokalen Nebenwirkungen Juckreiz am Applikationsort (14 %) und Brennen am Applikationsort (5 %). Schwere Erytheme (24 %) sowie schwere Schorfbildung und Verkrustung (20 %) waren sehr häufig. Lokale Hautreaktionen wie Erytheme sind wahrscheinlich ein Ausdruck der pharmakologischen Wirkung von Imiquimod-Creme. Siehe unter 4.2 und 4.4 Informationen über Behandlungspausen.

Während der Behandlung mit Imiquimod wurden Infektionen der Haut beobachtet. Zwar traten keine schweren Folgeerscheinungen auf, doch sollte immer die Möglichkeit einer Infektion verletzter Haut in Betracht gezogen werden.

d) Nebenwirkungen bei allen Anwendungsgebieten:

Es gingen Berichte über lokale Hypopigmentierung und Hyperpigmentierung nach Anwendung der Imiquimod-Creme ein. Aus Folgeinformationen geht hervor, dass diese Veränderungen der Hautfarbe bei manchen Patienten bleibend sein können. Bei einer Untersuchung an 162 Patienten fünf Jahre nach der Behandlung eines superfiziellen Basalzellkarzinoms wurde bei 37 % der Patienten eine leichte Hypopigmentierung und bei 6 % der Patienten eine mäßige Hypopigmentierung festgestellt. Bei 56 % der Patienten zeigten sich keine Hypopigmentierungen; Hyperpigmentierungen wurden nicht berichtet.

Bei klinischen Studien zur Untersuchung der Anwendung von Imiquimod für die Behandlung der aktinischen Keratose wurde Alopezie mit einer Häufigkeit von 0,4 % (5/1214) an der Behandlungsstelle oder im umgebenden Bereich festgestellt. Einzelfallmeldungen von Verdacht auf Alopezie während der Behandlung von sBCC und EGW gingen ebenfalls ein.

In klinischen Studien wurden erniedrigte Werte bei Hämoglobin, weißen Blutkörperchen, absoluten Neutrophilen und Thrombozyten beobachtet. Diese verringerten Werte werden bei Patienten mit ansonsten normalen Blutwerten nicht als klinisch

	Äußere Feigwarzen (3 x/Woche, 16 Wochen) N = 2292	Superfizielles Basalzellkarzinom (5 x/Woche, 6 Wochen) N = 185	Aktinische Keratose (3 x/Woche, 4 oder 8 Wochen) N = 252
Infektionen und parasitäre Erkrankungen:			
Infektion	Häufig	Häufig	Gelegentlich
Pusteln		Häufig	Gelegentlich
Herpes simplex	Gelegentlich		
Candidiasis des Genitalbereichs	Gelegentlich		
Vaginitis	Gelegentlich		
Bakterieninfektion	Gelegentlich		
Pilzinfektion	Gelegentlich		
Infektion des oberen Atrungstrakts	Gelegentlich		
Vulvitis	Gelegentlich		
Rhinitis			Gelegentlich
Grippe			Gelegentlich
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems:			
Lymphadenopathie	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:			
Anorexie	Gelegentlich		Häufig
Psychiatrische Erkrankungen:			
Schlaflosigkeit	Gelegentlich		Gelegentlich
Depression	Gelegentlich		
Reizbarkeit		Gelegentlich	
Erkrankungen des Nervensystems:			
Kopfschmerzen	Häufig		Häufig
Parästhesie	Gelegentlich		
Benommenheit	Gelegentlich		
Migräne	Gelegentlich		
Schläfrigkeit	Gelegentlich		
Erkrankungen des Auges:			
Bindehautreizungen			Gelegentlich
Ödem am Augenlid			Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:			
Tinnitus	Gelegentlich		
Gefäßerkrankungen:			
Hautröte	Gelegentlich		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums:			
Pharyngitis	Gelegentlich		
Rhinitis	Gelegentlich		
Verstopfte Nase			Gelegentlich
Pharyngolaryngealschmerzen			Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:			
Brechreiz	Häufig	Gelegentlich	Häufig
Bauchschmerzen	Gelegentlich		
Diarrhöe	Gelegentlich		Gelegentlich
Erbrechen	Gelegentlich		
Rektalbeschwerden	Gelegentlich		
Stuhldrang	Gelegentlich		
Trockener Mund		Gelegentlich	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:			
Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich	
Dermatitis	Gelegentlich		
Folikulitis	Gelegentlich		
Erythematöser Ausschlag	Gelegentlich		
Eczem	Gelegentlich		
Hautausschlag	Gelegentlich		
Verstärkte Schweißbildung	Gelegentlich		
Juckreiz	Gelegentlich		
Aktinische Keratose			Gelegentlich
Erythem			Gelegentlich
Gesichtsödem			Gelegentlich
Hautulkus			Gelegentlich

Fortsetzung auf Seite 5



Fortsetzung Tabelle

	Äußere Feigwarzen (3 x/Woche, 16 Wochen) N = 2292	Superfiziell- Basalzell- karzinom (5 x/Woche, 6 Wochen) N = 185	Aktinische Keratose (3 x/Woche, 4 oder 8 Wochen) N = 252
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:			
Muskelschmerzen	Häufig		Häufig
Arthralgie	Gelegentlich		Häufig
Rückenschmerzen	Gelegentlich	Häufig	
Gliederschmerzen			Gelegentlich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege:			
Dysurie	Gelegentlich		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:			
Schmerzen im Genitalbereich beim Mann	Gelegentlich		
Beschwerden im Penisbereich	Gelegentlich		
Schmerzhafter Geschlechtsverkehr	Gelegentlich		
Erektionsstörungen	Gelegentlich		
Uterovaginaler Prolaps	Gelegentlich		
Vaginalschmerzen	Gelegentlich		
Atrophische Vaginitis	Gelegentlich		
Vulvabeschwerden	Gelegentlich		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:			
Pruritus am Applikationsort	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Schmerzen am Applikationsort	Sehr häufig	Häufig	Häufig
Brennen am Applikationsort	Häufig	Häufig	Häufig
Reizung am Applikationsort	Häufig	Häufig	Häufig
Erythem am Applikationsort		Häufig	Häufig
Reaktion am Applikationsort		Häufig	Häufig
Bluten am Applikationsort		Häufig	Gelegentlich
Papeln am Applikationsort		Häufig	Gelegentlich
Parästhesie am Applikationsort		Häufig	Gelegentlich
Ausschlag am Applikationsort		Häufig	Gelegentlich
Müdigkeit	Häufig		Häufig
Pyrexie	Gelegentlich		Gelegentlich
Grippeähnliche Erkrankung	Gelegentlich	Gelegentlich	
Schmerzen	Gelegentlich		
Asthenie	Gelegentlich		Gelegentlich
Unbehagen	Gelegentlich		
Rigor	Gelegentlich		Gelegentlich
Dermatitis am Applikationsort			Gelegentlich
Exsudat am Applikationsort		Gelegentlich	Gelegentlich
Hyperästhesie am Applikationsort			Gelegentlich
Entzündung am Applikationsort		Gelegentlich	Gelegentlich
Ödem am Applikationsort		Gelegentlich	Gelegentlich
Schorfbildung am Applikationsort		Gelegentlich	Gelegentlich
Narbe am Applikationsort		Gelegentlich	Gelegentlich
Hautzerstörung am Applikationsort		Gelegentlich	Gelegentlich
Schwellung am Applikationsort		Gelegentlich	Gelegentlich
Ulkus am Applikationsort		Gelegentlich	Gelegentlich
Bläschen am Applikationsort		Gelegentlich	Gelegentlich
Wärme am Applikationsort		Gelegentlich	Gelegentlich
Lethargie		Gelegentlich	Gelegentlich
Unbehagen			Gelegentlich
Entzündung			Gelegentlich

signifikant betrachtet. Patienten mit verringerten Blutwerten wurden in den klinischen Studien nicht untersucht. Von erniedrigten Blutwerten, die ein klinisches Eingreifen erforderten, wurde im Rahmen von Einzelfallmeldungen berichtet. Es gab Einzelfallmeldungen von erhöhten Leberenzymwerten.

Es gab vereinzelte Berichte über eine Verschlimmerung von Autoimmunerkrankungen.

In klinischen Studien wurde vereinzelt über dermatologische Wirkungen des Arzneimittels außerhalb vom Behandlungsbereich

berichtet – einschließlich multiformes Erythem. Die Berichte über schwerwiegende Hautreaktionen aus der Zeit seit Markteinführung betreffen multiformes Erythem, Stevens Johnson Syndrom und kutanen Lupus erythematosus.

e) Kinder und Jugendliche:

Imiquimod wurde in kontrollierten klinischen Studien an Kindern untersucht (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1). Es gab keine Hinweise auf systemische Reaktionen. Reaktionen am Applikationsort traten unter Imiquimod-

Creme häufiger auf als unter Placebo-Creme; Häufigkeit und Ausmaß dieser Reaktionen unterschieden sich jedoch nicht von den bei Erwachsenen in den zugelassenen Indikationen beobachteten Reaktionen. Es gab keine Anhaltspunkte dafür, dass Imiquimod schwere Nebenwirkungen bei Kindern hervorruft.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei topischer Applikation ist eine systemische Überdosierung von Imiquimod-Creme aufgrund der minimalen perkutanen Resorption unwahrscheinlich. In Studien an Kaninchen lag die letale dermale Dosis bei über 5 g/kg KG. Eine kontinuierliche dermale Überdosierung mit Imiquimod-Creme könnte zu schweren lokalen Hautreaktionen führen.

Die versehentliche einmalige orale Aufnahme von 200 mg Imiquimod, was dem Inhalt von ungefähr 16 Beuteln entspricht, könnte zu Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Myalgien und Fieber führen. Die klinisch schwerwiegendste Nebenwirkung, die nach mehreren oralen Dosen von ≥ 200 mg auftrat, bestand in Hypotonie, die sich nach oraler oder intravenöser Flüssigkeitsgabe normalisierte.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: topische Chemotherapeutika, antivirale Mittel, ATC-Code: D06BB10

Imiquimod moduliert die Immunantwort. Rezeptorbindungsstudien lassen auf die Existenz eines Membranrezeptors für Imiquimod auf den reagierenden Immunzellen schließen. Imiquimod besitzt keine direkte antivirale Aktivität. Im Tiermodell erweist sich Imiquimod als effektiv gegen Virusinfektionen und entfaltet seine Antitumor-Eigenschaften vor allem durch die Induktion von Interferon-alpha und anderen Zytokinen. Die Induktion von Interferon-alpha und anderen Zytokinen nach Applikation von Imiquimod-Creme auf Genitalgewebe mit Feigwarzen wurde auch in klinischen Studien nachgewiesen.

In einer pharmakokinetischen Untersuchung wurden nach der topischen Anwendung von Imiquimod zunehmende systemische Konzentrationen des Alphainterferons und anderer Zytokine nachgewiesen.

Aldara® 5 % Creme



Äußerliche Feigwarzen:

Klinische Wirksamkeit:

In 3 zulassungsrelevanten Phase III Wirksamkeitsstudien konnte gezeigt werden, dass die Wirksamkeit in Bezug auf eine vollständige Ausheilung der Feigwarzen bei einer Imiquimod-Behandlung über 16 Wochen einer Placebo-Behandlung deutlich überlegen ist.

Bei 60 % der insgesamt 119 mit Imiquimod therapierten Patientinnen heilten die Feigwarzen vollständig ab; dieses war bei 20 % der 105 mit Placebo therapierten Patientinnen der Fall (95 % CI: 20 % bis 61 %, $p < 0.001$). Bei den Patientinnen, bei denen die Feigwarzen vollständig abheilten, war die mediane Dauer bis zur Heilung 8 Wochen.

Eine vollständige Abheilung konnte bei 23 % von 157 mit Imiquimod behandelten männlichen Patienten erreicht werden, gegenüber 5 % von 161 mit Placebo behandelten männlichen Patienten (95 % CI: 3 % bis 36 %, $p < 0.001$). Bei den Patienten, bei denen die Feigwarzen vollständig abheilten, war die mediane Dauer bis zur Heilung 12 Wochen.

Superfizielles Basalzellkarzinom:

Klinische Wirksamkeit:

Die Wirksamkeit von Imiquimod bei fünfmaliger Anwendung pro Woche über 6 Wochen wurde in zwei doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Zieltumore waren histologisch bestätigte einzelne primäre superfizielle Basalzellkarzinome mit einer Mindestgröße von 0,5 cm² und einem maximalen Durchmesser von 2 cm. Tumore, die sich innerhalb einer Entfernung von 1 cm von den Augen, der Nase, dem Mund, den Ohren oder dem Haaransatz befanden, wurden ausgeschlossen.

In einer gepoolten Analyse dieser beiden Studien wurde die histologische Heilung bei 82 % (152/185) der Patienten festgestellt. Bei zusätzlicher klinischer Beurteilung, betrug die entsprechende Heilungsrate 75 % (139/185). Diese Ergebnisse waren statistisch signifikant ($p < 0.001$) im Vergleich zur Placebo-Gruppe, 3 % (6/179) bzw. 2 % (3/179). Es gab einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Intensität der lokalen Hautreaktionen (z. B. Erythem) während des Behandlungszeitraums und der vollständigen Heilung des Basalzellkarzinoms.

Die aus einer offenen, unkontrollierten Langzeitstudie nach fünf Jahren vorliegenden Daten zeigen, dass etwa 77,9 % [95 % CI (71,9 %, 83,8 %)] aller behandelten Patienten klinisch ausgeheilt waren und dies auch 60 Monate lang blieben.

Aktinische Keratose:

Klinische Wirksamkeit:

Die Wirksamkeit von Imiquimod bei dreimal wöchentlicher Anwendung in einem oder zwei Behandlungszeiträumen von 4 Wochen, unterbrochen durch einen vierwöchigen, behandlungsfreien Zeitraum, wurde in zwei doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Patienten hatten klinisch typische, sichtbare, diskrete, nicht hyperkeratotische, nicht hypertrophe AK-Läsionen innerhalb eines zusammenhängenden 25 cm² großen Behandlungsareals auf der unbehaarten Kopfhaut oder im Gesicht. Vier bis acht AK-Läsionen wur-

den behandelt. Die Rate vollständiger Abheilung (Imiquimod minus Placebo) für beide Studien zusammen betrug 46,1 % (CI 39,0 %, 53,1 %).

Die Einjahresdaten aus zwei kombinierten Beobachtungsstudien zeigen für Patienten mit klinischer Abheilung nach einem oder zwei Behandlungszeiträumen eine Rezidivrate von 27 % (35/128 Patienten). Die Rezidivrate bezogen auf die Einzelläsionen betrug 5,6 % (41/737). Die entsprechenden Rezidivraten nach Placebobehandlung lagen bei 47 % (8/17 Patienten) und 7,5 % (6/80 Läsionen).

Zwei offene, randomisierte, kontrollierte klinische Studien verglichen die Langzeitwirkungen von Imiquimod mit denen von topischem Diclofenac bei Patienten mit Aktinischer Keratose in Bezug auf das Risiko der Progression zu *in situ* oder invasivem Plattenepithelkarzinom (squamous cell carcinoma, SCC). Die Behandlungen erfolgten wie offiziell empfohlen. Wenn im Behandlungsbereich keine vollständige Abheilung aller Läsionen festgestellt wurde, konnten weitere Behandlungszyklen begonnen werden. Alle Patienten wurden bis zum Abbruch oder bis zu 3 Jahre nach der Randomisierung nachverfolgt. Die folgenden Ergebnisse stammen aus einer Meta-Analyse der beiden Studien.

Insgesamt wurden 482 Patienten eingeschlossen, 481 Patienten erhielten Studienbehandlung, von diesen wurden 243 Patienten mit Imiquimod und 238 mit topischem Diclofenac behandelt. Das behandelte AK-Feld lag auf der kahl werdenden Kopfhaut oder im Gesicht, hatte in beiden Gruppen eine zusammenhängende Fläche von rund 40 cm² und zeigte zu Behandlungsbeginn im Median sieben klinisch typische AK Läsionen. Klinische Erfahrungen liegen von 90 Patienten vor die drei oder mehr Imiquimod-Behandlungszeiträume von zweimal 4 Wochen erhielten und von 80 Patienten die 5 oder mehr einmalige 4-wöchige Imiquimod-Behandlungen im Rahmen der 3-jährigen Studiendauer erhielten.

Beim primären Endpunkt, der histologischen Progression, zeigten insgesamt 13 von 242 Patienten (5,4 %) der Imiquimod-Gruppe und 26 von 237 Patienten (11,0 %) der Diclofenac-Gruppe innerhalb von 3 Jahren eine histologische Progression zu *in situ* oder invasivem SCC, eine Differenz von -5,6 % (95 % KI: -10,7 % bis -0,7 %). Dabei zeigten 4 von 242 Patienten (1,7 %) der Imiquimod-Gruppe und 7 von 237 Patienten (3,0 %) der Diclofenac-Gruppe innerhalb der 3-jährigen Studiendauer eine histologische Progression zu invasivem SCC.

Insgesamt 126 von 242 mit Imiquimod behandelten Patienten (52,1 %) und 84 von 237 mit topischem Diclofenac behandelten Patienten (35,4 %) zeigten eine vollständige klinische Abheilung im behandelten AK-Feld zur Woche 20 (d.h. rund 8 Wochen nach Ende des ersten Behandlungszeitraums); die Differenz betrug 16,6 % (95 % KI: 7,7 % zu 25,1 %). Bei Patienten mit vollständiger klinischer Abheilung im behandelten AK-Feld wurde das Wiederauftreten von Läsionen untersucht. In diesen Studien wurde ein Patient als rückfällig gezählt, wenn wenigstens eine AK Läsion im zuvor

komplett abgeheilten Feld beobachtet wurde, wobei es keine Rolle spielte, ob es sich um das Wiederauftreten einer alten Läsion oder um eine neue Läsion handelte. Das Risiko für ein Wiederauftreten von Läsionen im Behandlungsfeld (wie zuvor definiert) bis zum Monat 12 betrug für die Imiquimod-Behandlung 39,7 % (50 von 126 Patienten), verglichen mit 50,0 % (42 von 84 Patienten) für die topische Diclofenac-Behandlung, eine Differenz von -10,3 % (95 % KI: -23,6 % bis 3,3 %). Bis zum Monat 36 betrug das entsprechende Risiko 66,7 % (84 von 126 Patienten) für die Imiquimod-Behandlung gegenüber 73,8 % (62 von 84 Patienten) für die topische Diclofenac-Behandlung, eine Differenz von -7,1 % (95 % KI: -19,0 % bis 5,7 %).

Ein Patient mit wiederauftretenden Läsionen (wie oben definiert) im zuvor vollständig abgeheilten Behandlungsfeld hatte eine 80%ige Chance auf erneute vollständige Abheilung nach weiteren Imiquimod-Behandlungszeiträumen verglichen mit einer 50%igen Chance nach weiteren Diclofenac Behandlungen.

Kinder und Jugendliche

Die zugelassenen Indikationen Äußerliche Feigwarzen, Aktinische Keratose und Superfizielles Basalzellkarzinom treten bei pädiatrischen Patienten in der Regel nicht auf und wurden daher nicht untersucht.

Aldara Creme wurde untersucht in vier randomisierten, doppelblinden placebo-kontrollierten Studien an Kindern im Alter von 2 bis 15 Jahren mit Molluscum Contagiosum (Imiquimod $n = 576$, Placebo $n = 313$). Die Wirksamkeit von Imiquimod konnte in diesen Studien bei den dort untersuchten Dosierungen nicht gezeigt werden (3 \times /Woche für einen Zeitraum von ≤ 16 Wochen bzw. 7 \times /Woche für einen Zeitraum von ≤ 8 Wochen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Äußerliche Feigwarzen, superfizielles Basalzellkarzinom und aktinische Keratose:

Weniger als 0,9 % einer topisch applizierten Einzeldosis von radioaktiv markiertem Imiquimod wurde über die Haut von Probanden resorbiert. Die geringe Wirkstoffmenge, die in den systemischen Kreislauf gelangte, wurde rasch wieder über Urin und Fäzes in einem durchschnittlichen Verhältnis von 3 : 1 ausgeschieden. Im Serum waren nach topisch applizierten Einzel- oder Mehrfachdosen keine quantifizierbaren Konzentrationen (> 5 ng/ml) des Wirkstoffs nachweisbar.

Die systemische Exposition (perkutane Penetration) wurde anhand der Wiederfindung von Kohlenstoff-14 aus [¹⁴C]-Imiquimod im Urin und in den Fäzes berechnet.

Eine minimale systemische Aufnahme der 5%igen Imiquimod-Creme durch die Haut von 58 Patienten mit aktinischer Keratose wurde bei der dreimal wöchentlichen Anwendung während 16 Wochen beobachtet. Der Grad der perkutanen Resorption variierte nicht signifikant zwischen den ersten und den letzten Dosen in dieser Studie. Die höchsten Arzneimittelkonzentrationen im Serum am Ende der Woche 16 wurden zwischen 9 und 12 Stunden beob-



Aldara® 5% Creme

achtet und betragen 0,1, 0,2 und 1,6 ng/ml bei der Anwendung im Gesicht (12,5 mg, 1 Einmalbeutel), auf der Kopfhaut (25 mg, 2 Beutel) und auf den Händen/Armen (75 mg, 6 Beutel). In den Gruppen, in denen Läsionen an der Kopfhaut- oder an den Händen bzw. Armen behandelt wurden, wurden die Behandlungsflächen nicht bestimmt. Eine Dosisproportionalität wurde nicht beobachtet. Die berechnete offensichtliche Halbwertszeit lag etwa 10mal höher als die 2stündige Halbwertszeit nach der subkutanen Anwendung in einer früheren Studie; das weist auf eine verlängerte Retention des Arzneimittels in der Haut hin. Die Wiederfindungsrate im Harn betrug in der Woche 16 bei diesen Patienten weniger als 0,6% der angewandten Dosis.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Imiquimod nach einmaliger und mehrfacher topischer Applikation wurde bei pädiatrischen Patienten mit Molluscum Contagiosum (MC) untersucht. Die Daten zur systemischen Exposition zeigten, dass die Resorption von Imiquimod nach topischer Applikation auf MC-erkrankter Haut von Patienten im Alter von 6–12 Jahren niedrig war und vergleichbar war mit der bei gesunden Erwachsenen und Erwachsenen mit aktinischer Keratose oder superfiziellen Basalzellkarzinom. Die Resorption bei jüngeren Patienten im Alter von 2–5 Jahren war höher als bei Erwachsenen, bezogen auf C_{max} .

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Mutagenität und Teratogenität ließen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer viermonatigen Studie zur dermalen Toxizität bei der Ratte führten Dosen von 0,5 und 2,5 mg/kg KG zu signifikant herabgesetztem Körpergewicht und erhöhtem Mitz-Gewicht; eine ebenfalls vier Monate lang durchgeführte Studie zur dermalen Applikation ergab bei der Maus keine ähnlichen Effekte. Lokale Hautreizungen wurden vor allem bei den höheren Dosen bei beiden Spezies beobachtet.

Eine zweijährige Studie zur Karzinogenität bei Mäusen bei dermalen Verabreichung an drei Tagen pro Woche induzierte keine Tumore an der Anwendungsstelle. Allerdings war die Inzidenz hepatozellulärer Tumore bei den behandelten Tieren größer als bei den Vergleichstieren. Der entsprechende Mechanismus ist nicht bekannt, aber da Imiquimod nur eine geringe systemische Absorption aus der menschlichen Haut besitzt und nicht mutagen ist, ist ein Risiko für den Menschen aufgrund der systemischen Exposition als sehr gering anzusehen. Darüber hinaus wurden in einer 2jährigen oralen Karzinogenitätsstudie bei Ratten keinerlei Tumore beobachtet.

Imiquimod-Creme wurde in einem Fotokarzinogenitäts-Bioassay bei Albino-Nacktmäusen getestet, die einer simulierten ultravioletten Sonnenstrahlung (UVR) ausgesetzt wurden. Die Tiere wurden dreimal pro Woche mit Imiquimod-Creme behandelt und 40 Wochen lang 5 Tage pro Woche

bestrahlt. Die Mäuse wurden weitere 12 Wochen bis zu einer Gesamtdauer von 52 Wochen weiterbeobachtet. Die Tumore traten in der Gruppe von Mäusen, die mit der wirkstofffreien Creme behandelt wurde, früher und in größerer Zahl auf als in der Kontrollgruppe mit geringer UVR. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen ist unbekannt. Die topische Applikation von Imiquimod-Creme führte bei keiner der Dosen zu einer stärkeren Tumorentwicklung im Vergleich zur Placebo-Creme-Gruppe.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Isostearinsäure,
Benzylalkohol,
Cetylalkohol (Ph. Eur.),
Stearylalkohol (Ph. Eur.),
weißes Vaseline,
Polysorbitat 60,
Sorbitanstearat,
Glycerol,
Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E218),
Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) (E216),
Xanthan-Gummi,
gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren.
Einmal geöffnete Beutel sollten nicht wieder verwendet werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 12 oder 24 Beuteln zur Einmalanwendung aus Polyester/Aluminiumfolie mit 250 mg Creme. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Healthcare Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/080/001–002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 18/09/1998
Datum der letzten Zulassungsverlängerung: 03/09/2008

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2024

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. Kontaktadresse in Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen herzlichen Dank an meine Doktormutter und meine Betreuerin für die Überlassung des Dissertationsthemas und die Hilfe bei der Erstellung der Arbeit aussprechen.

Außerdem möchte ich mich für die Hilfe bei der praktischen Durchführung bei allen Mitarbeiter:innen und ärztlichen Kolleg:innen des Clinical Research Center der Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz bedanken.

Meinen Eltern, Geschwistern und vor allem meinem Mann danke ich für ihre Geduld und Ermutigungen während des Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation.

9 Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Isabella Sophia Hölzle

Schulische Ausbildung

1999 – 2001 Grundschule im Steppach, Villingen-Schwenningen

2001 – 2010 Gymnasium am Hoptbühl, Villingen-Schwenningen

Akademischer Werdegang

04/2012 – 03/2015 Ausbildung Gesundheits- und Kinderkrankenpflegerin,
Olgahospital, Stuttgart

04/2016 – 03/2018 Vorklinisches Studium der Humanmedizin,
Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

03/2018 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

04/2018 – 04/2021 Klinisches Studium der Humanmedizin,
Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

04/2021 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung

05/2021 – 09/2021 Praktisches Jahr, 1. Tertial Chirurgie
Schwarzwald-Baar Klinikum, Villingen-Schwenningen

09/2021 – 12/2021 Praktisches Jahr, 2. Tertial Innere Medizin
Schwarzwald-Baar Klinikum, Villingen-Schwenningen

12/2021 – 04/2022 Praktisches Jahr, 3. Tertial Dermatologie
Universitätshautklinik, Tübingen

05/2022 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung,
Erteilung der Approbation als Ärztin

Beruflicher Werdegang

04/2015 – 03/2016 Gesundheits- und Kinderkrankenpflegerin,
Kinder- und Jugendorthopädie Olgahospital, Stuttgart

WS 17/18 und WS 18/19 Hiwi Präparier Kurs,
Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

04/2018 – 12/2019 OP-Assistenz im Augen-OP,
Dr. Bauer, Mainz

12/2018 – 04/2021

Hiwi Clinical Research Center der Hautklinik,
Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz

Seit 10/2022

Assistenzärztin in Weiterbildung zur Fachärztin für Haut- und
Geschlechtskrankheiten an der Universitätshautklinik Tübingen