

# IMIQUIMOD V TERAPII KOŽNÍCH ONEMOCNĚNÍ

MUDr. Helena Korandová, CSc.

Privátní kožní ambulance Olomouc

Cílem dermatologické léčby je při zvolení vhodného terapeutického postupu nevyvolat na kůži nežádoucí účinky, neporušit její integritu a nenavodit esteticky nepřijatelné následky. Současně však musí být léčba dostatečně efektivní, průběh dermatóz dlouhodobě kontrolovat nebo nejlépe vést k jejich úplnému vyléčení. Je tedy nezbytně nutné, aby zvolený terapeutický postup byl co nejvíce cílen na patogenetické mechanismy choroby. Jedním z moderních externích přípravků splňujících vytyčená kritéria je pro svůj antivirový a protinádorový efekt imiquimod (Aldara 5% krém).

**Klíčová slova:** imiquimod, indikace, aktinické keratózy.

## IMIQUIMOD IN THE THERAPY OF SKIN DISEASES

The goal of dermatology treatment with an appropriate medication is not to cause an adverse reaction, not to disrupt its integrity, and not to produce cosmetically unacceptable consequences. In the same time the treatment must be sufficiently effective, controlling the course of the disease over a prolonged period of time or preferably lead to the complete recovery. Thus it is necessary that the selected treatment is targeted on pathogenetic mechanisms of the disease. One of the modern external medications meeting the outlined criteria is imiquimod (Aldara 5% cream) due to its antiviral and antitumor effect.

**Key words:** imiquimod, indication, actinic keratosis.

Dermatol. praxi 2007; 1(4): 188–190

### Úvod

Imiquimod, imidazolchinolin amin je řazen mezi imunostimulátory. Moduluje expresi velkého počtu genů důležitých pro imunitní odpověď získanou i vrozenou. Zvyšuje expresi genů indukujících interferon spojených se známou antivirovou, anti-proliferativní a imunomodulační aktivitou. Ovlivňuje i různé Toll-like receptory, expresi genů spojených s aktivací makrofágů, dendritických, cytotoxických a NK (natural killer) buněk a aktivuje mechanismus apoptózy. Klinická data prokazují, že jeho topická aplikace stimuluje buňky v kůži k sekreci cytokinů a chemokinů, které způsobují vstup zánětlivých buněk do místa léze a navozují následně destrukci patologické léze mechanismem apoptózy a buňkami podmíněnou imunitní odpovědí (22).

Imiquimod byl poprvé v roce 1997 schválen FDA k léčbě genitálních a perianálních bradavic. Od doby, kdy se objevil na trhu, je pro své protivirové a protinádorové účinky používán v terapii různých dermatologických onemocnění (6).

### Charakteristika, farmakodynamické vlastnosti a indikace přípravku

#### Aldara 5% krém

**Farmaceutické údaje:** Léková forma je bílý až nažloutlý krém. Je dodáván v balení obsahujícím 12 sáčků z polyesteru a hliníkové fólie. Jeden sáček obsahuje 12,5 mg Imiquimodu ve 250 mg krému (5%). Obsah sáčku po otevření již nelze znovu použít. Doba použitelnosti jsou 2 roky a sáčky je potřeba uchovávat v teplotě do 25 °C. Důležité je upozornění, že mezi pomocné látky patří parabeny (methyl a propyl). Jeden sáček stačí k ošetření plochy 20 cm<sup>2</sup>. Cena přípravku je 2544 Kč a úhrada pojišťovnou je 1281 Kč jen u nemocných s bazocelulárním karcinomem léčených ve specializovaných centrech (fakultní nemocnice).

**Indikace:** Krém s imiquimodem je určen pro terapii comedylomata accuminata v oblasti anogenitální u dospělých (5, 8, 21). Dále se uplatňuje v léčbě malých a povrchových bazocelulárních karcinomů (8, 23) a klinicky typických, nehyperfotických a nehy-

perkeratotických aktinických keratóz na obličeji nebo ve kštici, u nichž z důvodů počtu či velikosti lézí by jiná forma léčby mohla být nedostatečně účinná nebo esteticky nepřijatelná (12, 21, 22).

**Aplikace:** Na každou lézi se krém nanáší po omytí a osušení kůže v tenké vrstvě a vtírá se až do vstřebání. U bazocelulárního karcinomu včetně okolí do 1 cm, u ostatních indikací jen na lézi samotnou. Po doporučené době nanesení na kůži je nutné ložiska omýt vodou s použitím jemného mýdla. Po celou dobu léčby je nutné ošetřovaná místa chránit před sluncem. Krém se neaplikuje častěji než jedenkrát denně. Nedoporučuje se jeho aplikace dětem a dospívajícím (chybí dostatečné údaje o bezpečnosti), je zapotřebí zamezit kontaktu se sliznicemi dutiny ústní, nosní a rtů a se spojivkami. Nevhodná je jeho aplikace pod okluzivní obvazy. Do oblastí s otevřenými kožními defekty a ranami se nanáší až po jejich zhojení.

**Frekvence léčby a délka nanášení** se liší podle diagnózy.

Obrázek 1. Aktinická keratóza před terapií



Obrázek 2. Po 4 týdnech terapie 5% krémem Aldara



Obrázek 3. 4 týdny po ukončení léčby



U anogenitálních bradavic se krém aplikuje 3krát týdně (př. pondělí – středa – pátek) před ulehnutím a ponechává se na kůži 6–10 hodin. Délka terapie se řídí vymizením kondylomat, maximálně je 16 týdnů. Krém není určen k léčbě uretrálních, intravaginálních, cervikálních, rektálních či intraanálních kondylomat. Před sexuální aktivitou je třeba jej z kůže smýt. Imiquimod může zeslabit kondomy a diafragmata.

Povrchové bazocelulární karcinomy jsou léčeny 5krát týdně po dobu 6 týdnů. Krém se opět nanáší před ulehnutím a na ložisku se ponechává přibližně 8 hodin. Existuje souvislost mezi poměrem úplného vymizení a intenzitou lokálních kožních reakcí (např. erytému), které souvisejí se stimulací místní imunitní odpovědi. Při těžších reakcích je vhodné udělat několikadenní přestávku a po zklidnění v léčbě pokračovat. Klinický výsledek je možné určit až po regeneraci kůže asi za 12 týdnů po ukončení terapie. Tato léčba se nedoporučuje u nádorů již dříve léčených a dále klesá její efektivita u bazaliomů plošně větších než 7,25 cm<sup>2</sup>.

Jsou-li aktinické keratózy klinicky atypické, je vhodné provést před zahájením terapie vyšetření biotické. Léčba je efektivní při lokalizaci lézí jen na obličeji a ve kšticí. Neúčinná bývá na předloktích a na rukou a v případech, kdy jsou ložiska spojena s výraznou hyperkeratózou a hypertrofií jako u cornu cutaneum. Opět se mohou v průběhu terapie objevit lokální nežádoucí reakce vyžadující event. přerušování terapie. Výsledky je možné zhodnotit přibližně za 4–8 týdnů po ukončení léčby.

*Opatrnosti* je zapotřebí u žen léčených v graviditě, a ačkoli nejsou při topické aplikaci v séru měřitelné hladiny imiquimodu, není vhodná jeho aplikace kojícím ženám.

*Nežádoucí účinky* topické terapie Imiquimodem jsou převážně lokální (erytém, eroze, exkoriace, šupinatění a otok). Hlášeny byly v malém procentu i některé systémové reakce (bolesti hlavy, chřipkové příznaky, myalgie).

*Jiné indikace:* Ačkoli je lokální aplikace Imiquimodu v současné době indikována jen pro terapii

anogenitálních bradavic, nemelanomových karcinomů a aktinických keratóz, je efektivita tohoto léku využívána v terapii řady dalších dermatóz. Většinou však jsou sdělení spíše kazuistická, nebo počet léčených pacientů je malý, nedovolující objektivní hodnocení účinnosti léku. V některých případech je imiquimod užíván v kombinacích ke zvýšení efektivity léčby. Způsob a frekvence aplikace imiquimodu u těchto dermatóz je však velmi individuální a terapeutická schémata nejsou standardizována. Popsány jsou pozitivní léčebné účinky u následujících dermatóz: lentigo maligna (19), alopecia universalis (15), vitiligo (1), epidermodysplasia verruciformis (4), M. Bowen (20), kožní leishmanióza (9), mycosis fungoides (7), nekomplikované infantilní hemangiomy (13), diskoidní lupus erythematosus (11), porokeratosis Mibelli (18), hypertrofické jizvy (24), erythroplasia Quyerat (17), molusca contagiosa u dětí i dospělých (2, 14), herpes simplex virus (14), lokalizovaná morfea (16), Kaposiho sarkom (3) a granuloma pyogenicum (10).

Většina těchto sdělení pochází z posledních dvou let. Zdá se tedy pravděpodobné, že následné objektivní studie potvrdí terapeutickou efektivitu u některých z těchto dermatóz a přispějí do budoucna k rozšíření indikačního spektra Imiquimodu, a tím i ke zlepšení našich léčebných možností.

## Závěr

Imiquimod se stává součástí standardních terapeutických postupů zejména u rozsáhlých aktinických keratóz na obličeji a ve kšticí a je dostatečně efektivní u povrchových forem bazocelulárních karcinomů. V kombinaci s chirurgickými postupy je vhodný na doléčení i nodulárních bazaliomů. Standardně je léta využíván i v léčbě na jinou terapii rezistentních či rozsáhlých anogenitálních bradavic u zdravých i imunokomprimovaných pacientů. Doufejme, že do budoucna pro své imunomodulační účinky jej bude možné zařadit i do léčby dalších dermatóz. Jeho výhodou jsou minimální nežádoucí účinky a vynikající nejen léčebný, ale i výsledný estetický efekt na kůži.

**MUDr. Helena Korandová, CSc.**

Privátní kožní ambulance

Janského 24, 772 00 Olomouc

email: korandova.helena@seznam.cz

## Literatura

1. Al-Dujaili Z, Hsu S. Imiquimod- induced vitiligo. *Dermatol.Online.J.* 2007 May 1, 13(2): 10.
2. Arican O. Topical treatment of molluscum contagiosum with imiquimod 5% cream in turkish children. *Pediatr.Int.* 2006 Aug, 48 (4): 403–405.
3. Babel n, Eibl N, Ulrich C, et al. Development of Kaposi's sarcoma under sirolimus- based immunosuppression and successful treatment with imiquimod. *Transpl. Infect. Dis.* 2007 Apr 11.
4. Bertholt C, Dickerson MC, et al. Treatment of a patient with epidermodysplasia verruciformis carrying a novel EVER 2 mutation with imiquimod. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007 May, 56 (5): 882–886.
5. Brodell LA, Mercurio MG, Brodell RT. The diagnosis and treatment of human papillomavirus- mediated genital lesions. *Cutis* 2007 Apr, 79 (4 Suppl): 5–10.
6. Chang YC, Madkan V, et al. Current potential uses of imiquimod. *South. Med. J.* 2005 Sep, 98 (9): 852.
7. Chiam LY, Chan YC. Solitary plaque mycosis fungoides on the penis responding to topical imiquimod therapy. *Br. J. Dermatol.* 2007 Mar, 156 (3): 560–562.
8. Del Rosso Q. The treatment of viral infection and nonmelanoma skin cancers. *Cutis* 2007 Apr, 79 (4 Suppl): 29–35.
9. El- On J, Bazarsky E, Snej R. Leishmania major: in vitro and in vivo anti- leishmanial activity of paromomycin ointment (Leishcutan) combined with the immunomodulator imiquimod. *Exp. Parasitol.* 2007 Jun, 116 (2): 156–162.
10. Goldenberg G, Krowchuk DP, Jorizzo JL. Successful treatment of a therapy- resistant pyogenic granuloma with topical imiquimod 5% cream. *J. Dermatol. Treat.* 2006, 17(2): 121–123.
11. Gul V, Gonul M, et al. A case of generalized discoid lupus erythematosus: successful treatment with imiquimod cream 5%. *Adv. Ther.* 2006 Sep- Oct, 23(5): 787–792.
12. Hadley G, Derdy S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratoses: systemic review and meta- analysis. *J. Invest. Dermatol.* 2006 Jun, 126(6): 1251–1255.
13. Ho NT, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2007 Jan, 56(1): 63–68.
14. Jones S, Kress D. Treatment of molluscum contagiosum and herpes simplex virus cutaneous infections. *Cutis* 2007 May 1, 13(2): 10.
15. Letada PR, Sparling JD, Norwood C. Imiquimod in the treatment of alopecia universalis. *Cutis* 2007 Feb, 79(2): 138–140.
16. Man J, Dytoc MT. Use of imiquimod cream 5% in the treatment of localized morfea. *Cutan. Med. Surg.* 2004 May – Jun, 8(3): 166–169.
17. Micali G, Nasca MR, De Pasquale R. Erythroplasia of Queyrat treated with imiquimod 5% cream. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006 Nov, 55(5): 901–903.
18. Montes-De-Oca-Sanchez G, Tirado-Sanchez A, Garcia-Ramirez V. Porokeratosis of Mibelli of the axillae: treatment with topical imiquimod. *J. Dermatol. Treat.* 2006, 17(5): 319–320.
19. Rajpar SF, Marsden JR. Imiquimod in the treatment of lentigo maligna. *Br. J. Dermatol.* 2006 Oct, 155(4): 653–656.
20. Rosen T, Harting M, Gibson M. Treatment of Bowen's disease with topical 5% imiquimod cream: retrospective study. *Dermatol. Surg.* 2007 Apr, 33(4): 427–431, discussion 431–432.
21. Slade HB, Owens ML, Tomai HA, Miller RL. Imiquimod 5% cream (Aldara). *Expert Opin. Investig. Drugs.* 1998 Mar, 7(3): 437–449.
22. Torres A, Storey L, Anders H, et al. Immune- mediated ganglions in actinic keratoses following topical treatment with imiquimod 5% cream. *J. Transpl. Med.* 2007 Jan, 26: 5–7.
23. Vun Y, Siller G. Use of 5% imiquimod cream in the treatment of facial basal cell carcinoma: a 3- year retrospective follow- up study. *Australas J. Dermatol.* 2006 Aug, 47(3): 169–171.
24. Zurada JM, Kriegel D, Davis IC. Topical treatments for hypertrophic scars. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006 Dec, 55(6): 1024–1031.