

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Imiquimod 5% Creme, eine neue Behandlung der aktinischen
Keratose bei immunsupprimierten, organtransplantierten
Patienten

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jens Bichel

aus

Waiblingen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. E. Stockfleth
2. Prof. Dr. med. U. Hengge
3. Priv. -Doz. Dr. med. J. Ulrich

Datum der Promotion: 01.06.2008

Meinen Eltern gewidmet

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Stockfleth, leitendem Oberarzt des Haut Tumor Centrums der Charite, unter dessen Betreuung und Anleitung diese Arbeit entstand, für die Überlassung des Themas, sowie für die angenehme Zusammenarbeit in der praktischen Durchführung dieser Studie.

Herrn Dr. Claas Ulrich, unermüdlichem Begleiter dieser Studie, möchte ich für sein Engagement und Unterstützung danken.

Schließlich bedanke ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen für die Unterstützung und das stets freundliche und angenehme Arbeitsklima.

	Seite
INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
1 EINLEITUNG	1
1.1 Die Aktinische Keratose	2
1.2 Risikofaktoren für die Entstehung Aktinischer Keratosen	4
1.2.1 UV Exposition	4
1.2.2 Immunsuppressive Therapie	4
1.2.3 Infektion mit Humanen Papillomaviren	5
1.2.4 Weitere Risikofaktoren für Hautneoplasien	6
1.3 Behandlung aktinischer Keratosen	7
1.3.1 Pharmakologische Interventionen	7
1.3.2 Physikalische und chirurgische Behandlungen	8
1.4 Imiquimod, ein Immune Response Modifier (IRM)	8
1.4.1 Imiquimod, ein Toll Like Receptor Agonist	11
1.4.2 Klinische Erfahrungen in der Behandlung von AK	13
1.5 Ziele der Arbeit	15
2 MATERIAL UND METHODEN	16
2.1 Studiendesign	16
2.2 Studienpatienten	16
2.3 Studienablauf	17
2.4 Klinische Endpunkte der Studie	18
2.4.1 Primärer Endpunkt der Studie	18
2.4.2 Sekundäre Endpunkte der Studie	18
2.4.2.1 Wirksamkeit	18

2.4.2.2	Lokale Hautreaktionen	19
2.4.2.3	Unerwünschte Ereignisse	20
2.4.2.4	Kosmetisches Resultat	20
2.5	Therapie	20
2.6	Safety Monitoring Committee (SMC)	20
2.7	Statistische Analyse	21
2.8	Studienmedikation	21
2.9	Labor	22
2.9.1	Blutuntersuchungen	22
2.9.2	Histologische Untersuchungen	23
2.10	Ethikkommission und lokale Behörden	23
3	ERGEBNISSE	24
3.1	Demographische Eigenschaften	24
3.2	Ergebnisse der Effizienzparameter	24
3.2.1	Vollständige Ausheilung	24
3.2.2	Partielle Ausheilung	25
3.2.3	Ausheilung einzelner AK Läsionen	26
3.2.4	Histologische Ausheilung	26
3.3	Ergebnisse der Sicherheitsparameter	27
3.3.1	Abstoßungsreaktionen	27
3.3.2	Lokale Hautreaktionen	28
3.3.3	Unerwünschte Ereignisse	30
3.3.3.1	Unerwünschte Ereignisse $\geq 10\%$	30
3.3.3.2	Unerwünschte Ereignisse mit Zusammenhang zur Studienmedikation	30
3.3.3.3	Unerwünschte Ereignisse im Behandlungsareal	31
3.3.3.4	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	32
3.3.4	Behandlungspausen	32

3.3.5	Kosmetisches Ergebnis	33
4	DISKUSSION	34
4.1	Die Aktinische Keratose, eine Herausforderung in der Nachsorge organtransplantierter Patienten	34
4.2	Imiquimod, eine neue immunologische Behandlung der AK	36
4.2.1	Beurteilung der Studienergebnisse	37
4.2.1.1	Wirksamkeit von Imiquimod	37
4.2.1.2	Sicherheitsprofil von Imiquimod	40
5	ZUSAMMENFASSUNG	44
6	LITERATURVERZEICHNIS	45
7	ANHANG	50

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-fluorouracil
AK	Aktinische Keratose
ALA	5-aminolevulinic acid
B7	Kostimulatorisches Protein auf B-Lymphozyten und anderen Antigen präsentierenden Zellen, entspricht CD80
C→T	Cytosine→Thymine
CD40	Cluster differentiation 40
COX-2	Cyclo-oxygenase-2
CPDs	Cyclobutan Pyrimidin Dimere
DNA	Desoxyribonucleid acid
E6 und E7	HPV "early" genes E6 / E7
G-CSF	granulocyte colony stimulating factor
GM-CSF	granulocyte/macrophage colony stimulating factor
HPV	Humanes Papillomavirus
IKK1	I κ B Kinase 1
IL-1	Interleukin-1
IL-10	Interleukin-10
IL-12 p40	Interleukin-12 p40
IL-1RA	Interleukin-1 Rezeptorantagonist
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
INF- α	Interferon- α
INF- γ	Interferon- γ
IRAK	Interleukin-1 Rezeptor-assozierte Kinase
IRM	Immune response modifier
ITT	Intend To Treatment
MAL	Methyl-aminolaevulinate
MHC II	Major histocompatibility complex class II
MIP-1 β	macrophage chemotactic protein
MIP-1 α	macrophage inflammatory protein 1

mRNA	messenger Ribonucleic acid
MyD88	Adapterprotein
NF- κ B	Nuclear Factor κ B
p53	Phosphoprotein p53
PAMP	Pathogen associated molecular pattern
PBMC	Peripheral-blood mononuclear cell
PCR	Polymerase chain reaction
PDT	Photodynamische Therapie
PGE2	Prostaglandin E2
SCC	Squamous cell carcinoma
SD	Standard deviation
T \rightarrow G	Thymine \rightarrow Guanine
TLR	Toll like receptor
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
TRAF-6	Tumornekrosefaktor-assoziiertes Faktor-6
UV	Ultraviolett

1 Einleitung

Die Transplantationsmedizin stellt eine der herausragenden Innovationen der modernen Medizin dar. Vor dieser Ära war die Prognose von Patienten mit terminaler Organinsuffizienz infaust, oder zumindest, wie etwa durch lebenslange Dialyse, mit einer deutlich eingeschränkten Lebensqualität verbunden. Nach der ersten erfolgreichen Nierentransplantation durch Dr. J. Murray 1954 und der erfolgreichen Hemmung der Abstoßungsreaktion mittels Azathioprin im Jahre 1960 hat sich die Transplantationsmedizin in den folgenden Jahrzehnten rasch etabliert und weiterentwickelt.

Inzwischen leben weltweit deutlich mehr als 1 Millionen transplantierte Patienten.[Miranda 1998]. An erster Position, etwa am Beispiel der Vereinigten Staaten, ist die Verpflanzungen von Nieren mit anteilig etwa 50 bis 60% zu nennen, gefolgt von Leber-, Herz- und kombinierten Transplantationen.[Berg 2002] Die frühen Protokolle der Basisimmunsuppression beinhalteten vorrangig Prednisolon und Azathioprin, später kamen Cyclosporin A, Mycophenolate Mofetil, Tacrolimus, Sirolimus und Everolimus hinzu.

In der frühen Posttransplantationsphase werden in der Regel Immunsuppressiva in recht hohen Gaben verabreicht, um eine akute Abstoßung zu verhindern. Nach 3 bis 6 Monaten wird die Medikation langsam auf die Erhaltungsdosis reduziert.[Berg 2002]

Die klassischen Immunsuppressiva wirken im Wesentlichen über die Verzögerung der Lymphozytenproliferation oder sekundär über die Hemmung ihrer Funktion. Cyclosporin A und Tacrolimus, bekannt als Calcineurininhibitoren, inhibieren die Interleukin-2 (IL-2) Produktion mit der Folge von verringerter Produktion von aktivierten Lymphozyten. Mycophenolate Mofetil verringert ebenfalls die Lymphozytenproliferation aufgrund einer Inhibierung der Purinsynthese. Antikörper, welche etwa gegen CD40/CD40 Liganden gerichtet sind, reduzieren die Freigabe von T-Zell-Helfer (TH-1) Zytokinen wie etwa IL-2 und IL-12 und erhöhen die Produktion der TH-2 Zytokine IL-4 und IL-10.[Marsi 2003]

Mit dem Einsatz potenter Medikamente während der initialen Induktionstherapie, sowie der späteren Basisimmunsuppression ist es gelungen, akute, wie auch chronische Abstoßungsreaktionen weitestgehend zu kontrollieren und dem Patienten bei hoher Lebensqualität eine langfristig gute Prognose zu ermöglichen.

Bei deutlich eingeschränkter T-Zell Funktion ist jedoch neben der gesteigerten Immuntoleranz gegenüber dem fremden Organ auch die Toleranz gegenüber viralen und bakteriellen Infektionen, sowie mykotischer Besiedelung deutlich erhöht. Daneben ist die Inzidenz von

Tumorerkrankungen, insbesondere von Hautneoplasien inzwischen deutlich gestiegen und ist mit fast 50% das häufigste Malignom bei Organtransplantierten.[Stockfleth 2001]

Insbesondere die Inzidenz von Kaposi Sarkomen ist etwa um den Faktor 84 deutlich erhöht, Basalzellkarzinome und Melanome zeigen etwa die 10- beziehungsweise 3-fache Inzidenz im Vergleich zur immunkompetenten Normalpopulation.[Berg 2002]

Ein besonderes Problem stellt die fast dramatische Steigerung des invasiven Plattenepithelkarzinoms inklusive der intraepithelialen Frühform, der aktinischen Keratose (AK) dar. Die Inzidenz des invasiven Plattenepithelkarzinoms ist etwa 65-fach erhöht und ist damit bei einer zunehmenden Zahl von Organtransplantierten eine besondere therapeutische Herausforderung.[Jensen 1999] Neben der deutlich erhöhten Inzidenz von multiplen Tumoren bereits in jungen Jahren, fällt vor allem der aggressive Charakter von Plattenepithelkarzinomen auf. Läsionen zeigen frühzeitig invasives Wachstum mit Beteiligung tiefer dermaler Strukturen und folglich einem erhöhten Risiko für Lokalrezidive, sowie Intransit- und Fernmetastasen mit allgemein schlechter Prognose.[Berg 2002, Ong 1999, Euvrard 1995] In einer Untersuchung von Transplantierten aus Neuseeland und Australien lag das Metastasierungsrisiko von Plattenepithelkarzinomen bei 7%.[Sheil 1993] Die Letalität bei Fernmetastasen ist unter Immunsuppression in der Regel sehr hoch, von 71 Patienten mit metastasiertem Plattenepithelkarzinom, lag die 3-Jahresüberlebensrate bei lediglich 54%. [Berg 2002] In einer Studie mit Herztransplantierten waren von 41 Todesfällen 27% durch Hautneoplasien verursacht, in den meisten Fällen mit einem Plattenepithelkarzinom als Primarius.[Ong 1999]

1.1 Die Aktinische Keratose

Die aktinische Keratose ist eine frühe Verlaufsform des Plattenepithelkarzinoms. Typischerweise zeigt sich die AK häufig auf dem Boden anderer chronischer Lichtschäden, wie der solaren Elastose, der Lentigo solaris oder Hautatrophien.

Bei Krankheitsbeginn entstehen zunächst erythematöse, später zunehmend gelbgrau-bräunlich imponierende hyperkeratotische Veränderungen. Einzelne, oder multipel stehende Läsionen disseminieren oftmals über größere Hautareale.

Die aktinische Keratose wird zunehmend als flächenhafte Erkrankung („field cancerization“) verstanden und nicht als lediglich fokal begrenztes Geschehen. Dabei wird davon ausgegangen, dass über lange Zeiträume im gesamten UV exponierten Hautareal, genetisch geschädigte Keratinozyten im epidermalen Zellverband entstehen und sich zunächst zu subklinischen

Zellklonen entwickeln. Das kutane Immunsystem, ein Gegenspieler dieser Karzinogenese, kann diesen Prozess oftmals nicht ausreichend unterdrücken. Zunächst entsteht eine diskrete AK Läsion, bei der klinisch ein leichtgradiges Erythem, vermutlich Folge der immunologischen Auseinandersetzung mit dem Tumor, im Vordergrund steht. Bei weiterer Progression dominiert zunehmend der hyperkeratotische und hypertrophe Aspekt der AK.

Bei der klinischen Diagnose einer aktinischen Keratose kann angenommen werden, dass neben den bereits sichtbaren Läsionen, weitere subklinische Frühformen im Erkrankungsareal existieren aber möglicherweise erst zu einem spätem Zeitpunkt klinisch auffällig werden.[Stockfleth 2004]

Traditionell wurde die aktinische Keratose als Präkanzerose beschrieben, die sich unbehandelt zu einer Neoplasie weiterentwickeln kann. Inzwischen ist der Begriff der Präkanzerose zunehmend umstritten, da auch ein streng epidermal wachsendes Karzinom nach pathologischer Definition ein Malignom darstellt. Hautneoplasien, wie die AK, der Morbus Bowen oder die Lentigo maligna, die vorerst auf die Epidermis begrenzt sind, werden nach heutigem Verständnis daher als in situ Karzinom bezeichnet. Diese Hautveränderungen zeigen jedoch die Tendenz, die Basalmembran zu durchbrechen und in tiefere dermale Strukturen zu infiltrieren. Klinische Daten zeigen, dass sich etwa 60% der invasiven Plattenepithelkarzinome auf dem Boden einer zuvor bestehenden aktinischen Keratose entwickeln.[Marks 1988] Der Zugang zum Gefäßsystem birgt die Gefahr der hämatogenen und lymphogenen Metastasierung, oftmals mit infauster Prognose für den betroffenen Patienten. Das frühe vertikale Wachstum von zunächst oberflächlichen „in situ Neoplasien“, sowie die aggressive Streuung von Tumorzellen, ist gerade bei immunsupprimierten Patienten auffällig.[Berg 2002, Ong 1999, Euvrard 1995] Dementsprechend ist eine frühzeitige und effektive Therapie der AK gerade bei organtransplantierten Patienten entscheidend, um das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko zu verringern.

1.2 Risikofaktoren für die Entstehung Aktinischer Keratosen

1.2.1 UV Exposition

Ein wesentlicher pathogenetischer Faktor bei der Entstehung von Hautneoplasien ist die langjährige Exposition mit ultravioletter (UV) Strahlung. Initial hat UV Licht eine direkte mutagene Wirkung auf die zelluläre DNA. Die genaue Untersuchung von Veränderungen der DNA Sequenz war eine wesentliche Voraussetzung, die genotoxischen Mechanismen der Photokarzinogenese zu verstehen. Dipyrimidin Photoprodukte wie Cyclobutan Pyrimidin Dimere (CPDs) oder Pyrimidin Pyrimidon (6-4) stellen die wesentlichen premutagenen Läsionen in UVB bestrahlten Zellen dar, welche vorzugsweise C→T oder Tandem CC→TT Transversionen hervorrufen. Daneben sind vermutlich auch typischerweise durch UVA induzierte T→G Mutationen an der Karzinogenese beteiligt.[Drobetsky 1995]

Neben der direkten DNA Schädigung, bewirkt UV Strahlung darüber hinaus eine Suppression der Immunabwehr in der Haut mit verringerter Antigenpräsentation und Antigenerkennung.[Kripke 1994] Beide Mechanismen sind jedoch eng miteinander verknüpft. Die Schädigung der DNA führt zur Dysregulation zellulärer Proliferation, sowie über IL-10 und TNF- α zur Immunsuppression. Lokal bewirkt UV Strahlung eine verringerte Dichte und Funktion von Langerhanszellen. Die systemische Immunsuppression wird unter anderem getriggert über suppressor T-Lymphozyten, aktivierte Makrophagen und Zytokine, sowie über veränderte Langerhanszellen mit verringerter Expression kostimulatorischer und adhäsiver Moleküle.[Strickland 1997] Insgesamt kommt es durch verstärkte UV Exposition zu einer verringerten TH1-Zell Aktivität, zugunsten einer verstärkten TH2 Zell Reaktion mit konsekutiver Abschwächung der zellulären Immunabwehr [Rivas 1992].

1.2.2 Immunsuppressive Therapie

Die beschleunigte Karzinogenese unter immunsuppressiver Medikation wird vermutlich über zwei unabhängige Mechanismen bewirkt.

Einerseits können unter chronischer Immunsuppression neoplastische Zellen immunologisch weniger effektiv erkannt und eliminiert werden. Dieses wird unter anderem durch eine Suppression der T- Zellaktivität mit konsekutiver Schwächung der Immunantwort bewirkt.[Moed 2004]

Zum anderen können immunsuppressive Therapeutika direkt karzinogen wirken. So wirken zum Beispiel Metabolite des Azathioprin über phototoxische Eigenschaften mutagen.[Moore 1994] Cyclosporin kann ebenfalls die Tumorentwicklung unabhängig von immunsuppressiven Eigenschaften über die Freisetzung von transforming growth factor β (TGF- β) beeinflussen. Zudem konnte in vivo Untersuchungen gezeigt werden, dass Tumorzellen unter Cyclosporin Exposition invasive Eigenschaften entwickelt haben.[Hojo 1999] Insgesamt zeigen die derzeitigen Studien nicht eindeutig, welche immunsuppressive Therapie langfristig das größere Risiko bezüglich der Tumorentwicklung birgt. Manche Studien zeigen, dass Cyclosporin langfristig eine höhere Tumorinzidenz als Azathioprin oder Tacrolimus aufweist, andere Studien können diesen Unterschied jedoch nicht unterstützen. Auch die neuen Immunsuppressiva, wie etwa Tacrolimus, lassen befürchten, dass insgesamt ein erhöhtes Risiko für Hautkrebs besteht.[Jain 1998]

1.2.3 Infektion mit Humanen Papillomaviren

Ein weiterer Faktor, der im Zusammenhang mit der Entstehung von Hautneoplasien diskutiert wird, sind humane Papillomaviren (HPV). Transplantierte haben ein erhöhtes Risiko kutane Warzen zu entwickeln, und zeigen eine höhere Inzidenz von Zervix Karzinomen.[Penn 2000, Stockfleth 2004] Bis zu 50% der nierentransplantierten Patienten haben nach einem Jahr kutane Warzen, nach 5 Jahren erhöht sich die Inzidenz auf etwa 77-95%.[Sequeira 1992, Dyall-Smith 1991, Leight 1995]

Bei Untersuchungen mittels Polymerase Kettenreaktion (PCR) kann HPV DNA sehr häufig nachgewiesen werden. Etwa 75% der Plattenepithelkarzinome von immunsupprimierten Patienten waren positiv für HPV DNA, verglichen mit 47% bei Immunkompetenten.[Mayer 2003] Von den 40 verschiedenen Subtypen, welche insgesamt nachgewiesen wurden, waren die onkogenen HPV Typen 5 und 8 ausschließlich im Material der immunsupprimierten Patienten nachzuweisen. Vermutlich bewirken die viralen Proteine E6 und E7 eine Hemmung des p53 tumorsuppressor Mechanismus.[Dang 2006] Darüber hinaus lassen weitere Daten vermuten, dass die UV abhängige Apoptose auch über einen p53 unabhängigen Mechanismus durch E6 inhibiert werden kann.[Jackson 2000]

Auch zeigen epidemiologische Daten einen positiven Zusammenhang zwischen der Anzahl von Warzen und der Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen.[Stockfleth 2004]

Dennoch ist die Rolle von HPV in der Karzinogenese von Hauttumorerkrankungen weiterhin spekulativ. UV Strahlung ist sehr wahrscheinlich der wichtigste pathogenetische Faktor für die

Entstehung von Plattenepithelkarzinomen. Zusammen mit der therapeutischen Immunsuppression wird dadurch die Häufigkeit und Aktivität von HPV erhöht. Konsekutiv sind Papillomaviren dann vermutlich ein weiterer Kofaktor der Karzinogenese.

1.2.4 Weitere Risikofaktoren für Hautneoplasien

Weitere Faktoren, die das theoretische Risiko von Tumorerkrankungen der Haut erhöhen, sind in diversen klinischen und epidemiologischen Studien untersucht worden.

Ältere Patienten haben ein größeres Risiko, vermutlich aufgrund der höheren kumulativen UV Exposition bereits vor Transplantation.[Ramsay 2000]

Die Dauer der Immunsuppression korreliert mit dem Krebsrisiko. Pädiatrische Patienten sind demnach langfristig besonders prädisponiert, Tumore zu entwickeln.[Penn 1994]

Auch klimatische Einflüsse, wie etwa hohe UV Exposition in Queensland, Australien sind relevante Faktoren bei der Entstehung von Hautkrebs.[Bavinck 1996]

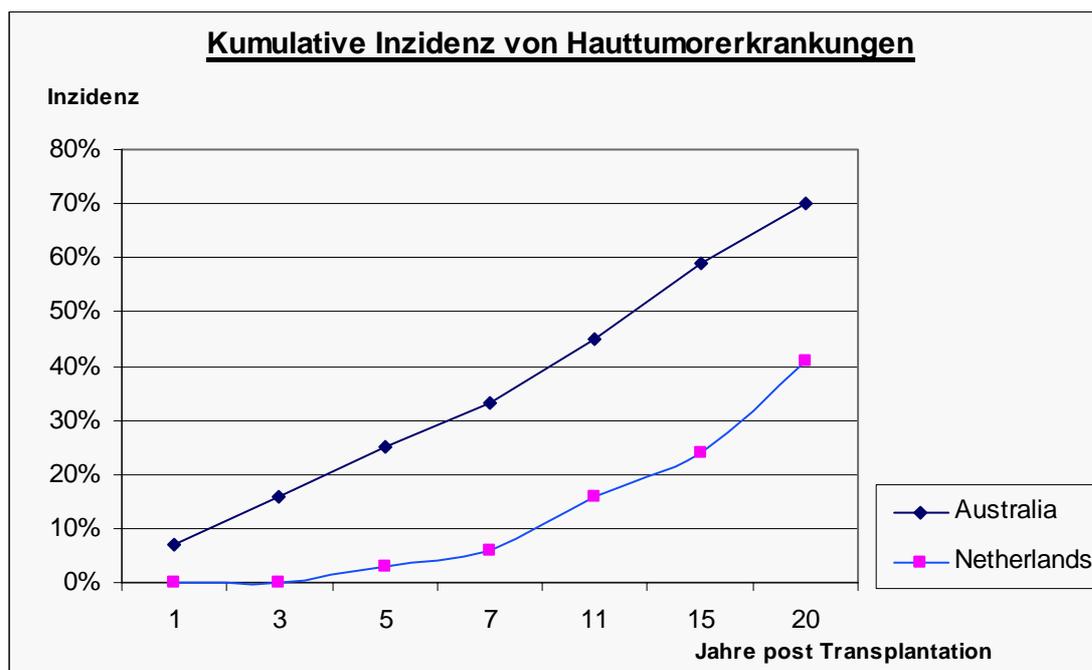


Abb.1: Inzidenz von Hauttumorerkrankungen bei Nierentransplantierten Patienten in Australien und den Niederlanden [Modifiziert von Bavinck 1996]

Auch ein heller Hauttyp (Pigmenttyp I und II nach Fitzpatrick) stellt ein erhöhtes Risiko dar.[Berg 2002, Fitzpatrick 1988]

Schließlich wurden auch organspezifische Unterschiede aufgezeigt. Herztransplantierte Patienten haben ein zwei bis dreimal höheres Risiko Hautkrebs zu entwickeln, als Nierentransplantierte.

Dieser Unterschied wird einerseits durch ein höheres Alter zum Zeitpunkt der Transplantation bedingt, zum anderen durch die deutlich aggressivere Immunsuppression. So ist das SCC Risiko bei Lebertransplantierten, aufgrund der eher schwachen immunogenen Eigenschaft von Lebergewebe und folglich niedriger Immunsuppression insgesamt vergleichsweise niedrig.[Kelly 1998]

1.3 Behandlung aktinischer Keratosen

Organtransplantierte Patienten sind in Bezug auf Hautneoplasien als Hochrisikogruppe einzustufen. Frühe Formen des Plattenepithelkarzinoms, wie etwa die aktinische Keratose, treten im Vergleich zur immunkompetenten Bevölkerung nicht nur früher auf, sondern zeigen auch ein erheblich aggressiveres klinisches Verhalten. Die aktinische Keratose entwickelt sich oftmals als großflächig konfluierende Erkrankung mit rascher dermaler Infiltration.

Die gängigen Behandlungsformen lassen sich in pharmakologische Therapien und physikalische bzw. chirurgische Maßnahmen einteilen.

1.3.1 Pharmakologische Interventionen

5-fluorouracil (5-FU) ist ein Antimetabolit der DNA Synthese, und wird in der topischen Therapie der AK oftmals eingesetzt. Die Behandlung führt in der Regel zu einer lokalen Dermatitis, mit deutlichen Rötungen, Erosionen und Schmerzen.

Die photodynamische Therapie (PDT) bewirkt über eine phototoxische Reaktion eine Destruktion von erkrankten Keratinozyten. Die zumeist eingesetzten Substanzen sind 5-Aminolevulinsäure (ALA) und ein Derivat, das Methyl-aminolevulinat (MAL). Die Therapie ist ebenfalls mit lokalen Hautreaktionen und Schmerzen, besonders während der Lichtapplikation, verbunden.

Diclofenac in Hyaluronsäure ist ein weiteres topisches Präparat, welches aufgrund seiner Inhibition der Cyclo-oxygenase 2 (COX-2) die Prostaglandin E2 Synthese (PGE2) reduziert. Die Therapie ist trotz relativ guter Verträglichkeit nur bedingt effektiv.

Topische Retinoide, oder bei Hochrisikogruppen auch oral appliziert, sind zwar besonders bei systemischer Applikation effektiv, haben jedoch zum einen den Nachteil, nach Absetzen der Behandlung schnell an Wirkung zu verlieren; zum anderen sind die Nebenwirkungen, gerade bei oraler Gabe, sehr kritisch gegen den möglichen therapeutischen Nutzen abzuwägen.

Bei den zuvor genannten pharmakologischen Verfahren gibt es keine sicheren Studiendaten, die eine vollständige (histologisch gesicherte) Ausheilung der AK Läsionen nachweisen. Ein frühes invasives Wachstum mit aggressiver Metastasierung ist jedoch gerade im Kollektiv der organtransplantierten Patienten bekannt. Gerade hier sollte eine optimale Therapie auch tiefe epidermale Schichten erreichen und neoplastische Zellklone vollständig eliminieren. Eine derartige Behandlung hätte den Vorteil einer geringeren Rezidivneigung, vor allem jedoch würde das Risiko einer dermalen Beteiligung und möglichen Streuung des Tumors, ausgehend von einer zuvor nur oberflächlich ausgeheilten Läsion, vermutlich deutlich verringert.

1.3.2 Physikalische und chirurgische Behandlungen

An erster Stelle der physikalischen Therapieformen steht die Vereisung mit flüssigem Stickstoff. Die Therapie ist zwar kurzfristig effektiv, dennoch ist sie oftmals schmerzhaft und langfristig ist im Behandlungsareal mit Pigmentverschiebungen, insbesondere Hypopigmentierungen zu rechnen.

Ablative Verfahren, wie die Kurretage oder die Dermabrasion werden nur noch vereinzelt bei der aktinischen Keratose eingesetzt.

Die chirurgische Exzision wird vornehmlich bei diagnostischen Unklarheiten durchgeführt, besonders wenn ein Plattenepithelkarzinom differentialdiagnostisch nicht ausgeschlossen werden kann.

Die genannten physikalisch-chirurgischen Therapieformen vermögen nur eine lokal begrenzte Heilung der aktinischen Keratose zu ermöglichen. Einzelne Herde können behandelt werden, bei großflächiger Erkrankung der betroffenen Hautregion mit multiplen und schwer abgrenzbaren Keratosen, sind die oben genannten Therapieformen jedoch nur sehr begrenzt einsetzbar. Der Patient muss sich regelmäßig vorstellen und es können während einer Sitzung lediglich einzelne progrediente Herde anbehandelt werden. Gerade bei immunsupprimierten Patienten ist jedoch oftmals ein rascher Progress der Erkrankung festzustellen, der mit den genannten Verfahren langfristig nicht zufriedenstellend kontrolliert werden kann.

1.4 Imiquimod, ein Immune Response Modifier (IRM)

Imiquimod 5% Creme, ein Imidazoquinolin, ist ein Vertreter aus der Gruppe der IRM's und ist bereits für Condylomata acuminata, superfizielle Basalzellkarzinome und die aktinische Keratosen zugelassen.

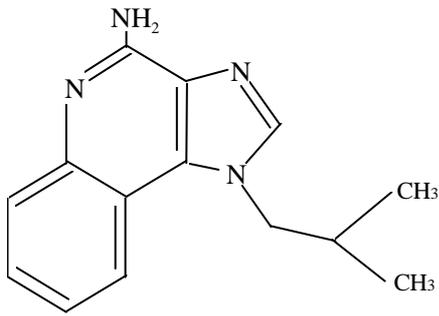


Abb.2: Strukturmodell von Imiquimod

Die erfolgreiche Behandlung von aktinischen Keratosen mit intraläsional appliziertem Interferon verdeutlicht, warum eine Therapie mit einem Immune Response Modifier (IRM) sinnvoll erscheint.[Edwards 1986]

Die antineoplastische und antivirale Wirkung von Imiquimod resultiert nicht, wie bei vielen anderen Dermatika, aus der direkten Wirkung auf Keratinozyten, sondern aus einer Veränderung der lokalen Immunität im Bereich der Applikation. Nach heutigem Verständnis werden verschiedene Effektoren der Immunantwort durch Imiquimod "moduliert", mit möglicher Aktivierung oder Deaktivierung zellulärer oder humoraler Reaktionen.

Die Wirkungsweise von Imiquimod schließt beide Komponenten der Immunität ein, die angeborene, sowie die erworbene Abwehr.

In menschlichen PBMC Kulturen wird die Produktion von diversen Zytokinen durch Imiquimod induziert. Hierzu gehören $\text{INF-}\alpha$, $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 p40, granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), granulocyte/macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), macrophage inflammatory protein 1 α (MIP-1), MIP-1 β , und macrophage chemotactic protein (MCP-1).[Weeks 1994, Gibson 1995]

Keratinozyten und andere Zelllinien reagieren auf Imiquimod ebenfalls mit erhöhter Produktion von mRNA für $\text{INF-}\alpha$, IL-6 und IL-8.[Kono 1994] Darüber hinaus vermag Imiquimod noch weitere Aspekte der angeborenen Immunität zu beeinflussen, dazu gehört die Stimulation der „Natural Killer Zell“ Aktivität oder die Sekretion von diversen Zytokinen und Stickoxyden durch Makrophagen.

Direkte Effekte
<ul style="list-style-type: none"> • Zytokin Induktion <ul style="list-style-type: none"> -Interferon-α -Interleukin 1, 6, 8, 10, 12 -Tumor necrosis factor-α -IL-1 receptor antagonist -Granulozyte colony-stimulating factor -Granulozyte-makrophage colony stimulating factor -Macrophage inflammatory protein 1α, 1β -Macrophage chemotactic protein • Langerhanszell Aktivierung • Langerhanszell Migration • B-Zell Proliferation
Indirekte Effekte
<ul style="list-style-type: none"> • Stimulation von Th1 Zytokinen (INF-γ) • Inhibiert Produktion von Th2 Zytokinen (IL-5)

Tabelle 1: Wirkmechanismen Imiquimod

Imiquimod moduliert neben angeborenen Abwehrmechanismen auch adaptive Komponenten der Immunität. Insbesondere durch indirekte Effekte kommt es so zu einer Stimulation der zellulären Immunantwort. Maßgeblich beteiligt sind Zytokine wie INF- α oder IL-12. [Tomai 1998]

Insbesondere das INF- α mit seinen über 20 verschiedenen Varianten hat neben den direkten antiviralen und antiproliferativen Effekten, einen wichtigen regulativen Einfluss auf zytotoxische T-Lymphozyten. So vermag INF- α die IL-12 β_2 -Rezeptoruntereinheit von Th1 Zellen zu beeinflussen. Diese T-Zellen produzieren daraufhin, durch IL-12 getriggert, INF- γ . [Rogge 1997] Darüber hinaus wird auch die Produktion anderer T-Helfer Zytokine wie IL-2, IL-4 und IL-5, welche die Formierung der zellulären Immunität unterstützen, bewirkt.

Imiquimod fördert die Reifung von antigenpräsentierenden Langerhans-Zellen, zudem zeigt sich eine verstärkte Antigenpräsentation und forcierte Migration in die regionalen Lymphknoten.

[Wagner 1999, Burns 2000, Suzucki 2000] Dort kann die Antigenpräsentation an die noch naiven T-Lymphozyten erfolgen. Die resultierende Formierung einer spezifischen

Immunantwort, inklusive der Rekrutierung von zytotoxischen T-Lymphozyten (CD8⁺-Zellen) und T-Helferzellen (CD4⁺-Zellen) kann nach diesem Modell durch Imiquimod deutlich

gesteigert werden. Erst diese zelluläre Abwehr kann gezielt und selektiv virusinfizierte Zellen, sowie neoplastisch veränderte Zellen eliminieren. Immunhistochemische Untersuchungen von aktinischen Keratosen haben diese Daten weiter unterstützt. Imiquimod führte in dieser Studie zu

einer vermehrten Infiltration von T-Zellen (CD3+). Zytotoxische Zellen (CD8+) und T-Helferzellen (CD4+) waren nach zweiwöchiger Behandlung erhöht. Auch die Zunahme von aktivierten dendritischen Zellen (CD86+/CD11c+) im Infiltrat sprach für eine Stimulation der adaptiven Immunantwort. Auch die erhöhte Rate an TUNEL könnte ein Hinweis sein, dass Apoptoseprozesse an der Ausheilung von AK Läsionen beteiligt sind.[Ooi 2006] Diese Ergebnisse wurden auch mit humanen epithelialen Zelllinien, sowie Keratinozyten bestätigt.[Meyer T 2003]

Insgesamt zeigen die bisherigen Daten, dass sich unter der Einwirkung von Imiquimod die Gewichtung der Th2 vermittelten Immunreaktionen zugunsten der Th1 Reaktion verändert. Die Regression und Ausheilung von Hautneoplasien ist dabei mit einer Th1 dominanten Immunreaktion assoziiert.

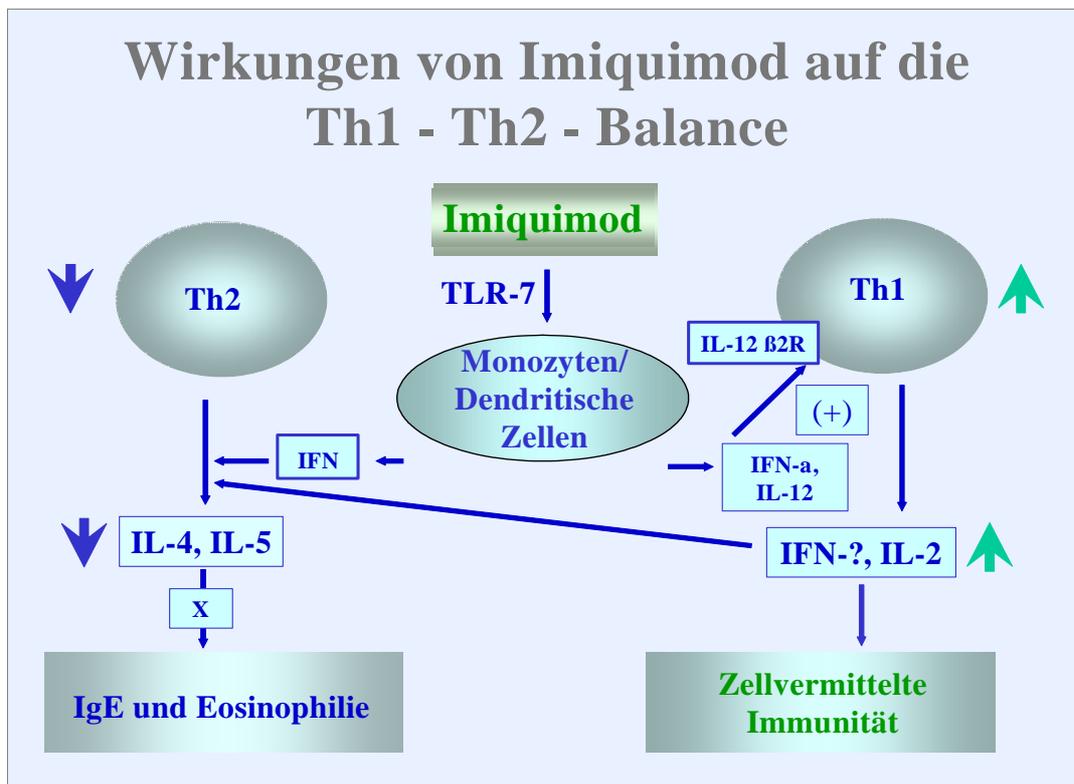


Abb.3: Th1 / Th2 Immunantwort unter Imiquimod

1.4.1 Imiquimod, ein Toll Like Receptor Agonist

Einen initialer Ansatzpunkt zur Wirkungsweise von Imiquimod gegen Tumorzellen oder virusinfizierte Zellen konnte von Hemmi et al. gezeigt werden.[Hemmi 2002]

Die Imidazoquinoline, wie etwa Imiquimod, aktivieren Immunzellen über Toll Like Rezeptoren (TLR), eine evolutorisch sehr alte Rezeptorfamilie, welche eine zentrale Rolle in der

angeborenen Immunität einnimmt. Diese Rezeptorgruppe erkennt hochkonservative Strukturen, sogenannte PAMP'S (pathogen associated molecular patterns) von verschiedensten mikrobiellen Pathogenen, wie Viren oder Bakterien. Mikrobielle Strukturen, wie etwa Lipopolysaccharide oder Virus-DNA werden an der extrazellulären Domäne gebunden. Daraufhin bindet sich das Adapterprotein MyD88 an diesen Komplex und bewirkt letztendlich die Freigabe von Transkriptionsfaktor NF- κ B. Dieser wiederum induziert im Zellkern die Transkription von verschiedensten Genen, wie etwa proinflammatorischen Zytokinen.

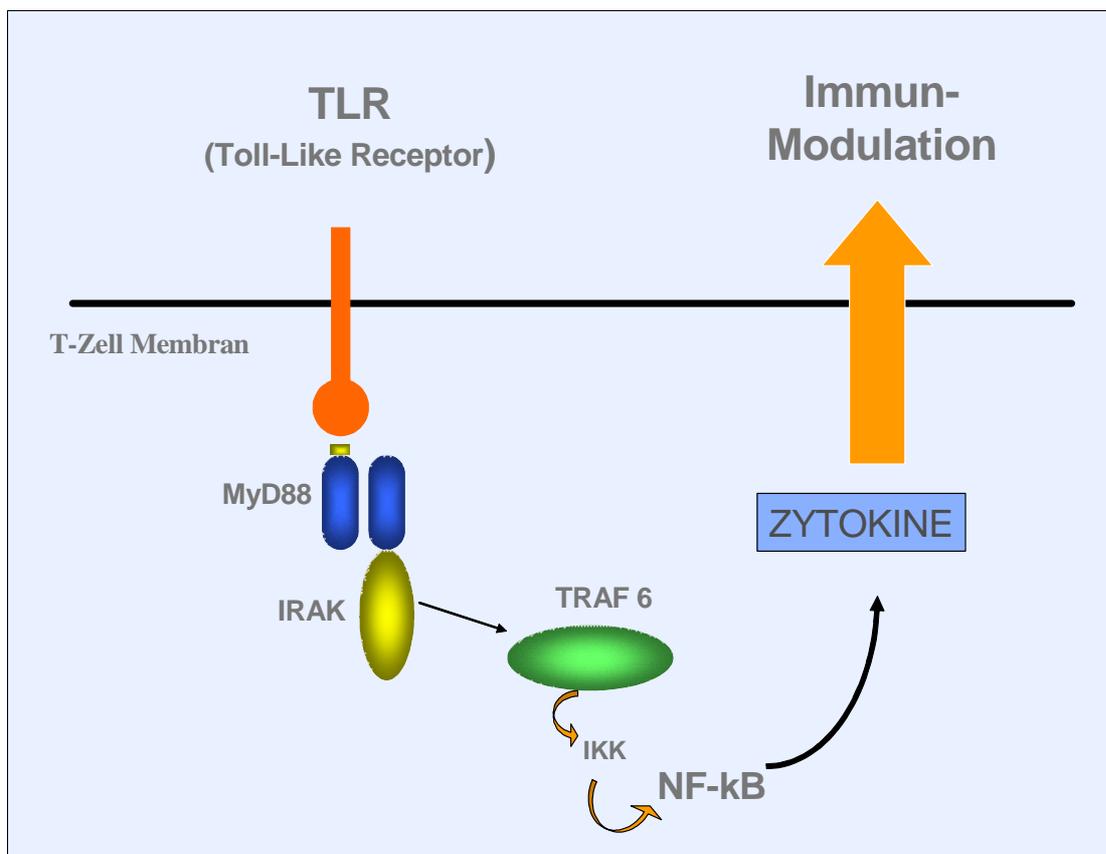


Abb.4: Signalkaskade von TLRs; MyD88 Adapterprotein; IRAK Interleukin-1 Rezeptor-assoziierte Kinase; TRAF-6 Tumornekrosefaktor-assoziiierter Faktor-6; IKK1 I κ B Kinase 1; NF- κ B Nuclear Factor κ B

Die adaptive Immunantwort auf ein Pathogen ist erst nach der Erkennung durch das angeborene Immunsystem möglich.[Medzhitov 2000] Zur Aktivierung eines T-Lymphozyten sind mindestens zwei Signale, ausgehend von der Antigenpräsentierenden Zelle notwendig: Erstens Peptidstrukturen des Pathogens, präsentiert durch MHC Klasse-II Moleküle und zweitens ein kostimulatorisches Signal, durch CD80 oder CD86. Erst durch das Signal eines TLRs, der ein Antigen erkannt und gebunden hat, wird CD80 auf der Oberfläche der

Antigenpräsentierenden Zelle exprimiert. Kommt es lediglich zur Erkennung des Antigens, jedoch in Abwesenheit von CD80 oder CD86, wird der T-Lymphozyt inaktiviert und eine Immunreaktion wird unterdrückt.

Das breite antineoplastische und antivirale Indikationsspektrum von Imiquimod als TLR Agonist wird somit maßgeblich über T-Zell Aktivierung vermittelt, und über ein Th1 dominantes Milieu proinflammatorischer und proapoptotischer Zytokine.

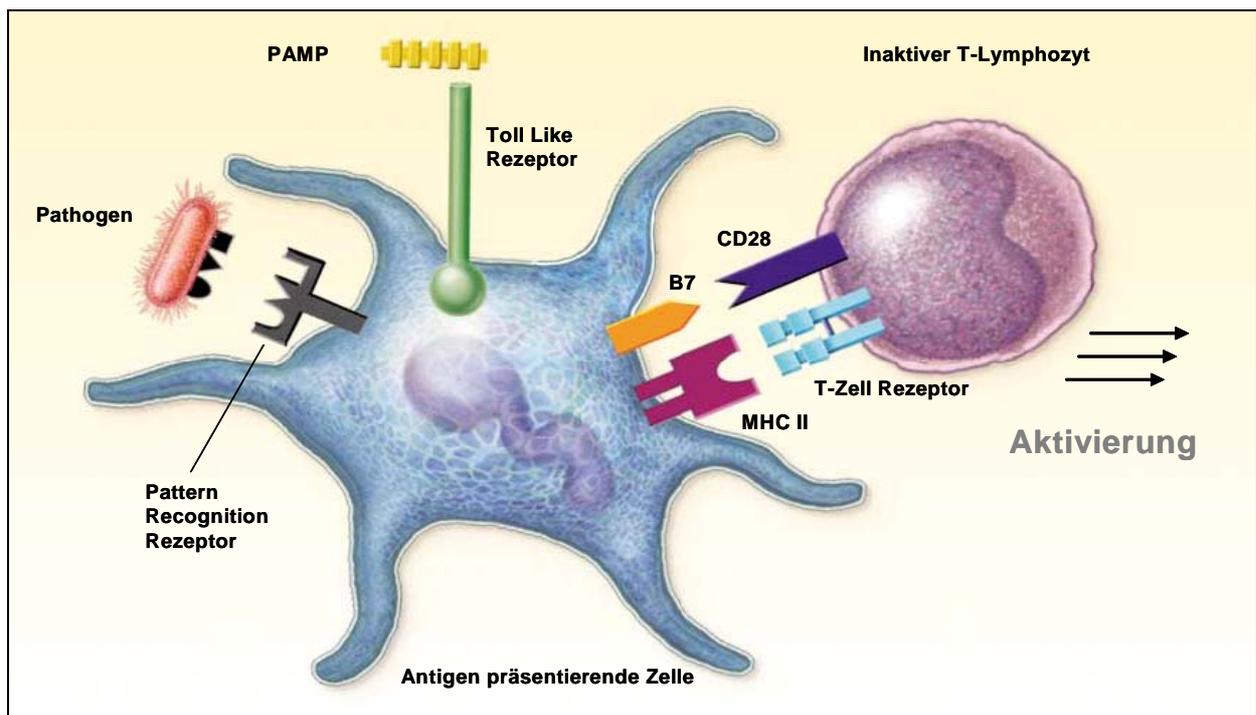


Abb.5: T-Zellaktivierung, modifiziert aus Medzhitov 2000

B7: Kostimulatorisches Protein auf B-Lymphozyten und anderen antigenpräsentierenden Zellen, entspricht CD80; CD28: Kostimulatorischer Rezeptor, Beeinflusst die klonale Expansion; MHCII: Antigene Peptide werden über MHC II Moleküle dem T-Zell Rezeptor präsentiert

1.4.2 Klinische Erfahrungen in der Behandlung von AK

Die Wirksamkeit von Imiquimod in der Behandlung der aktinischen Keratose wurde bereits in diversen klinischen Studien bei immunkompetenten Patienten gezeigt. In einer 1:1 randomisierten, doppelt verblindeten, placebokontrollierten Studie wurden 286 immunkompetente Patienten mit AK Läsionen im Kopf und Gesichtsbereich 3 mal je Woche über 16 Wochen mit Imiquimod 5% Creme oder Placebocreme behandelt.

Nach einer 8 wöchigen Therapiepause wurden die nicht ausgeheilten AK Läsionen im Behandlungsareal ausgezählt, sowie eine Stanzbiopsie zur histologischen Sicherung der

klinischen Diagnose durchgeführt.

Unter Imiquimod Behandlung hatten 57.1% der Patienten eine vollständige klinische Ausheilung aller AK Läsionen im Behandlungsareal. 78.8% aller Baseline AK Läsionen waren nach Imiquimodtherapie ausgeheilt. Die Übereinstimmung zwischen klinischer und histologischer Ausheilung war mit 94% sehr hoch.[Szeimies 2004]

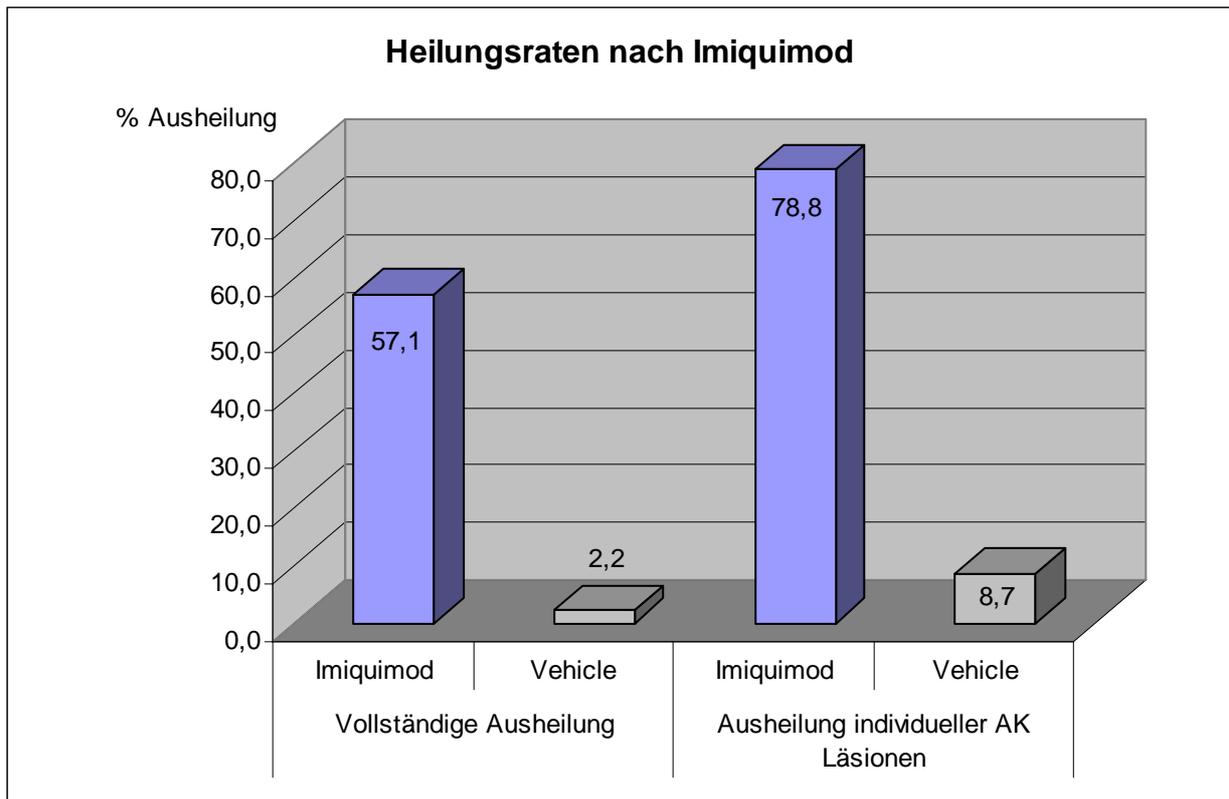


Abb. 6: Heilungsrate aktinischer Keratosen nach Imiquimodbehandlung [Szeimies 2004]

Weitere Studien zeigten vergleichbare Ergebnisse.[Lebwohl 2004, Korman 2005, Stockfleth 2002]

Nach derzeitiger Datenlage stellt Imiquimod eine effektive Therapieform für multiple aktinische Keratosen dar, bei gleichzeitig gutem lokalen, wie systemischem Sicherheitsprofil. Follow-up Daten über einen einjährigen Zeitraum zeigen einen niedrige Rezidivrate.

1.5 Ziele der Arbeit

Wie unter 1.2 dargestellt, ist die Entstehung von aktinischen Keratosen von zwei wesentlichen Faktoren abhängig; der kumulativen UV Exposition und der Fähigkeit des Organismus, neoplastisch veränderte Keratinozyten immunologisch zu erkennen und zu eliminieren. Dabei sind wie unter 1.4 aufgeführt, zelluläre und humorale Komponenten des körpereigenen Immunsystems wesentlich beteiligt. Eine Schwächung der Immunantwort, insbesondere der Th1 Reaktion, wie sie unter immunsuppressiver Therapie zum Schutz des Transplantates erforderlich ist, bedingt, dass neoplastische Keratinozyten immunologisch nicht ausreichend erkannt und zerstört werden. Das klinische Resultat ist eine deutlich erhöhte Inzidenz aktinischer Keratosen, mit erheblich aggressiverem klinischen Verhalten.

Die bisherigen Therapien sind entweder nicht ausreichend effizient, tolerabel oder sicher, oder erzielen nur fokal eine Ausheilung einzelner AK Läsionen, ohne den flächenhaften Charakter der Erkrankung zu beeinflussen.

Eine optimale Therapie bei Organtransplantierten dürfte die Sicherheit und Funktion des Transplantates nicht beeinträchtigen, müsste eine hohe Tolerabilität in der Anwendung zeigen und sollte einen Grossteil der AK Läsionen klinisch und histologisch zur Abheilung bringen. Darüber hinaus sollte die Erkrankung nicht fokal, sondern flächig saniert werden, um frühe subklinische Neoplasien ebenfalls therapeutisch zu erfassen. Dieses könnte die hohe Rezidivfreudigkeit gerade bei immunsupprimierten Patienten verringern.

Imiquimod hat bei immunkompetenten Patienten bereits gute klinische Resultate gezeigt.

Die hier vorgestellte klinische Studie sollte vorrangig die Sicherheit von Imiquimod 5% Creme untersuchen. Das primäre Ziel war zu prüfen, ob unter der lokalen Immuntherapie mit Imiquimod systemische Reaktionen getriggert werden, die zu eventuellen Verschlechterungen der Transplantatfunktion, oder gar zu einer Abstoßungsreaktion des Transplantates führen.

Daneben sollte die Studie prüfen, ob die bereits bekannte klinische Wirksamkeit von Imiquimod bei Patienten mit normaler Immunfunktion auch in einem immunsupprimierten Patientenkollektiv bestätigt werden kann.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde als randomisierte, doppelt verblindete, multizentrische, paneuropäische Untersuchung konzipiert. Patienten aus unterschiedlichen geographischen Breiten Europas (Italien, UK, Frankreich, Norwegen, Holland und Deutschland) wurden rekrutiert.

Um mögliche Abstoßungsreaktionen oder Funktionsveränderungen des Transplantates innerhalb der Studie beurteilen zu können, wurde ein Teil der Patienten mit Placebocreme behandelt. Mit einer Randomisierung von 2:1 (Imiquimod / Placebo) wurden somit doppelt so viele Patienten mit der aktiven Substanz Imiquimod behandelt.

2.2 Studienpatienten

Die rekrutierenden Prüfarzte dieser Studie waren Prof. Stockfleth, koordinierender Arzt und Dr. Ulrich (Charite, Deutschland), Dr. Euvrard (Hôpital Edouard Herriot, Frankreich), Dr. Amerio (Istituto di Clinica Dermatologica, Policlinico Universitario A. Gemelli), Dr. Rønnevig (Rikshospitalet, Norwegen), Dr. Proby (University of London) und Dr. van de Kerkhof (UMC St. Radboud, Niederlande).

Gemäß Studienprotokoll sollten 45 Patienten entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen werden. Eine Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation sollte erstmalig vor 3 oder mehr Jahren erfolgt sein. Das Organ sollte seit mindestens zwei Jahren eine stabile Funktion aufweisen, ohne Anzeichen von Abstoßungsreaktionen. Organspezifische Laborparameter durften gemäß Studienprotokoll einen definierten Toleranzbereich nicht überschreiten. Patienten mit einem Verlust des Transplantates in der medizinischen Vorgeschichte wurden ausgeschlossen. Patienten waren nicht geeignet, wenn instabile kardiovaskuläre, immunologische, hämatologische, endokrine, kollagen-vaskuläre oder andere internistische Erkrankungen vorlagen. Darüber hinaus wurden Patienten mit systemischen Tumorerkrankungen, oder nach Chemotherapie innerhalb der letzten 6 Monate ausgeschlossen. Systemische Retinoide, Interferone oder Medikamente in der klinischen Erprobung, die innerhalb der letzten 4 Wochen angewendet wurden, führten ebenfalls zum Ausschluss. Schwangere oder stillende Patienten, oder Patienten unter 18 Jahre, wurden nicht eingeschlossen.

In einem definierten Behandlungsareal von 100cm² in der linken oder rechten Gesichtshälfte, im Bereich der Stirn oder dem Capillitium, sollten 4-10 typische AK Läsionen sichtbar sein. Eine der Läsionen wurde bei der Erstuntersuchung biopsiert und musste die AK Diagnose histologisch bestätigen.

2.3 Studienablauf

Screening Visite	Initiierung	Behandlung (Wochen)								Nachbeobachtung	
		1	2	3	5	7	9	12	16/ Ende der Behandlung	3 Wochen (Woche 19)	8 Wochen (Woche 24)

Tabelle 2: Studienvisiten

Bei der ersten Screeningvisite wurden medizinische und epidemiologische Basisdaten der Patienten erhoben, sowie Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion des Patientenkollektives kontrolliert. Eine Stanzbiopsie wurde im Bereich des späteren Behandlungsareals zur histologischen Sicherung der klinischen Diagnose AK entnommen. Das Biopsiematerial wurde von einem unabhängigen zentralen Labor befundet.

Patienten, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen wurden in der zweiten Visite durch Randomisierung einem Studienarm zugeteilt und mit Studiencreme anbehandelt. Weitere Studienvisiten erfolgten in der Woche 1, 2, 3, 5, 7, 9, 12 und 16. Während dieser Visiten erfolgte eine Kontrolle von Blutparametern, Vitalzeichen, lokalen Hautreaktionen und anderen Sicherheitsparametern. Wesentliche Daten zur Sicherheit der Patienten wurden von einem medizinischen Monitor regelmäßig kontrolliert, sowie von einem externen und verblindeten Safety Monitoring Committee (SMC) überwacht. Das Therapieareal wurde bei jeder Visite photodokumentiert.

Zur Nachkontrolle wurden die Patienten 3 und 8 Wochen nach abgeschlossener Therapie einbestellt. Bei der letzten Visite erfolgte die Auszählung verbliebener AK Läsionen innerhalb des Behandlungsareals. Eine diagnostische Biopsie wurde in einem zuvor definiertem Areal entnommen, um die klinische Evaluierung histologisch zu sichern.

Nicht ausgeheilte AKs wurden außerhalb der Studie mit anderen Therapieformen behandelt. Nach Beendigung der Studie wurde jeder Patient von seinem betreuenden Arzt aus der internistischen Nachsorge auf eventuelle Veränderungen des Transplantates untersucht. Die

Unterlagen wurden dem SMC als zusätzliche Information bereitgestellt und dienten neben Laborparametern, Vitalzeichen und weiteren fakultativen Befunden (Gewebsbiopsien, Radiologische Untersuchungen) als Basis für die ausschlaggebende Beurteilung einer eventuell auftretenden Transplantatabstoßung.

2.4 Klinische Endpunkte der Studie

2.4.1 Primärer Endpunkt der Studie

Das primäre Studienziel war, mögliche Organabstoßungsreaktionen unter Imiquimod- und Placebobehandlung vergleichend zu untersuchen.

Veränderungen der Transplantatfunktion, sowie potentielle Abstoßungsreaktionen wurden unter Gabe der Studienmedikation engmaschig kontrolliert. Die für die Studie relevante Diagnose einer Abstoßung wurde von einem verblindeten und von der Patientenrekrutierung unabhängigen „Safety Monitoring Committee“ (SMC) gestellt.

Bei einer diagnostizierten Abstoßungsreaktion wurde untersucht, ob weitere medizinische Gründe, wie etwa eine Zytomegalieinfektion, eine Abstoßungsreaktion getriggert haben könnten. Erst nach der Diagnose des SMC erfolgte die Entblindung des Patienten.

2.4.2 Sekundäre Endpunkte der Studie

2.4.2.1 Wirksamkeit

Ein weiterer Zielparamester war, die Heilungsrate vergleichend unter Imiquimod und Placebo zu dokumentieren. Da unter Imiquimodtherapie eine Immunreaktion getriggert wird, die oftmals den klinischen Symptomen einer Entzündungsreaktion entspricht, wurden die klinischen und histologischen Parameter zur Wirksamkeit 8 Wochen nach Beendigung der Therapie erhoben. Zu diesem Zeitpunkt ist in der Regel nicht mehr mit einer lokalen Inflammation, dem sichtbaren Korrelat der immunologischen Abheilungsreaktion, zu rechnen.

- Patienten, bei denen 8 Wochen nach Beendigung der Therapie klinisch keine AK Läsion sichtbar waren und zudem die Abheilung durch eine Stanzbiopsie histologisch gesichert werden konnte, wurden per Studienprotokoll als Patienten mit „vollständiger Ausheilung“ definiert.

- Patienten mit „partieller Ausheilung“ hatten gemäß Studienprotokoll nach erfolgter Therapie, eine Reduktion der Anzahl der AK Läsionen um $\geq 75\%$.

Beide zuvor genannten Wirksamkeitsparameter waren personenbezogen und beschrieben den Anteil der Studienpatienten mit entweder vollständiger oder $\geq 75\%$ Abheilung der AK Läsionen im Behandlungsareal.

Um einen Vergleich mit anderen Publikationen zu ermöglichen, wurde die Wirksamkeit auch als läsionsbezogener Parameter erhoben.

- Die „Ausheilung individueller AK Läsionen“ wurde definiert als das prozentuale Verhältnis aus der Gesamtzahl aller abgeheilten AK Läsionen 8 Wochen nach Therapieende und der Gesamtzahl aller AK Läsionen vor Therapiebeginn. Dieser Parameter beschreibt somit die prozentuale Ausheilung von AK Läsionen über die gesamte Studienpopulation.

2.4.2.2 Lokale Hautreaktionen

Weitere sekundäre Sicherheitsparameter wurden für die lokalen Hautreaktionen, als Folge der verstärkten Immunantwort im Behandlungsareal definiert und bei jeder Studienvsiste vom Arzt nach folgenden Kriterien dokumentiert.

- Erytheme
- Ödeme
- Erosion / Ulzeration
- Verschorfung / Verkrustung
- Nässen / Exsudation
- Vesikel
- Schuppung / Trockenheit

Die lokalen Hautreaktionen wurden separat vom Prüfarzt entsprechend der Intensität eingeteilt:

0 = Keine Reaktion

1 = Milde Reaktion

2 = Moderate Reaktion

3 = Starke Reaktion

2.4.2.3 Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse (Adverse Events) wurden bei jeder Visite vom Studienarzt dokumentiert und entsprechend der Intensität eingeteilt (mild, moderat, stark). Schwerwiegende Ereignisse (Serious Adverse Events) wurden ebenfalls aufgenommen.

2.4.2.4 Kosmetisches Resultat

8 Wochen nach erfolgter Behandlung wurde das kosmetische Resultat mit dem Status der Eingangsuntersuchung gemäß folgender Parameter beurteilt und entsprechend der Intensität wie bei den lokalen Hautreaktionen von 0 bis 3 eingestuft.

- Hautoberfläche (Rauhigkeit / Trockenheit / Verschuppung)
- Hyperpigmentierung (unabhängig von Texturveränderungen oder Hypopigmentierung)
- Hypopigmentierung (unabhängig von Texturveränderungen oder Hyperpigmentierung)
- Grad der Vernarbung (unabhängig von Pigmentveränderungen)
- Atrophie

2.5 Therapie

Das Behandlungsareal mit einer Fläche von 100cm² lag im Bereich der linken oder rechten Gesichtshälfte, der Stirn oder dem haarlosen Capillitium. Zwei Sachets Studiencreme (Imiquimod 5% Creme oder Placebo Creme) wurden im gesamten Behandlungsareal verteilt und einmassiert. Die Behandlung erfolgte jeweils einmal täglich, dreimal je Woche an nicht aufeinander folgenden Tagen über 16 Wochen.

Im Falle von starken lokalen oder systemischen Reaktionen, konnte in Absprache mit dem Prüfarzt eine dokumentierte Therapiepause durchgeführt werden.

2.6 Safety Monitoring Committee (SMC)

Das Safety Monitoring Committee wurde durch drei erfahrene Mediziner gebildet.

- Dr. Leimenstoll, niedergelassener Nephrologe aus Kiel mit langjähriger Erfahrung in der Transplantatnachsorge.
- Dr. Kraemer-Hansen, Lebertransplantationsambulanz der Christian-Albrechts-Universität Kiel
- Dr. Costard-Jäckle, Herztransplantationsambulanz der Christian-Albrechts-Universität Kiel

Die verblindeten SMC-Mitglieder hatten die Funktion, neben dem medizinischen Monitor, über den Verlauf der Studie alle relevanten Sicherheitsdaten, wie Laborparameter oder Vitalzeichen zu kontrollieren. Am Ende der Studie wurden für jeden Patienten rückwirkend alle Daten nochmals diskutiert und einstimmig entschieden, ob Abstoßungsreaktionen oder medizinisch relevante Funktionsveränderungen am Organ aufgetreten sind.

2.7 Statistische Analyse

Alle Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen wurden auf der Basis der Intent To Treat (ITT) Population berechnet. Deskriptive Statistiken wurden durchgeführt, um die Sicherheitsvariablen für Transplantatabstoßungen, lokale Hautreaktionen, unerwünschte Nebenwirkungen, Laborwerte, kosmetische Ergebnisse, sowie Effizienzvariablen für die vollständige und partielle Abheilung, separat für jede Transplantatgruppe zusammenzufassen.

Es wurden keine formalen statistischen Vergleiche zwischen Transplantatgruppen oder Behandlungsgruppen durchgeführt.

2.8 Studienmedikation

Für die Studie wurde Imiquimod 5% Creme (U-2e Formulierung) oder Placebo Creme in 250mg Sachets bereitgestellt. Die Cremegrundlage enthält Isostearinsäure, Benzylalkohol, Cetylalkohol, Stearylalkohol, weißes Vaseline, Polysorbat 60, Sorbitanstearat, Glycerol, Methyl(4-hydroxybenzoat), Propyl(4-hydroxybenzoat), Xanthan Gummi und gereinigtes Wasser.

2.9 Labor

2.9.1 Blutuntersuchungen

Klinische Blutuntersuchungen wurden bei allen Patienten bei der ersten Visite, sowie als Verlaufskontrolle in der Woche 1, 2, 3, 5, 7, 9, 12 und 16 durchgeführt. Eine Nachuntersuchung erfolgte 3 und 8 Wochen nach Beendigung der Behandlung.

Folgende Parameter wurden bei jeder Visite kontrolliert:

- Hämatologie:
Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten mit Differentialblutbild, Thrombozyten
- Serumchemie:
Glukose, Harnstoff-N, Kreatinin, Gesamtbilirubin, Serum Glutamat Oxalazetat Transaminase (SGOT), Serum Glutamat Pyruvat Transaminase (SGPT), Laktatdehydrogenase (LDH), Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (γ -GT), Alkalische Phosphatase, Kreatinkinase (CK), Kreatinkinase MB (CK-MB), C-Reaktives Protein (CRP), Koagulation (Quick), Kalium, Natrium, Kalzium, Chlorid, Gesamtprotein, Albumin, Phosphor
- Urinanalyse:
Farbe, Erscheinung, pH, spezifisches Gewicht, Protein, Glukose, Kenton, Nitrit, Leukozyten, Erythrozyten, Bakterien, Plattenepithelzellen, Schleim, Erythrozytenzylinder, Leukozytenzylinder, Hämoglobinzylinder, hyaline Zylinder, Urate, Oxalate, Kristalle (unspezifisch), Hefen, Urothelzellen, Urinvolumen/24 Stunden für nierentransplantierte Patienten.

Die beschriebenen Laborparameter wurden durch die „International Clinical Laboratory and Research Organization“ (INTERLAB GmbH) untersucht und befundet.

INTERLAB GmbH
International Clinical Laboratory and Research Organisation
Im Breitspiel 15
69126 Heidelberg
Deutschland

Serumlevel von Cyclosporin A, Tacrolimus und Sirolimus wurden bei Studienbeginn im jeweiligen Studienzentrum gemessen und dienten als Vergleichswert, um bei einer eventuellen Abstoßungsreaktion die Compliance der Medikamenteneinnahme beurteilen zu können.

2.9.2 Histologische Untersuchungen

Alle Hautbiopsien zur diagnostischen Sicherung der aktinischen Keratose vor Behandlung, sowie alle Biopsien 8 Wochen nach Behandlung wurden von einem unabhängigen histologischen Labor befundet.

Prof. Dr. Helmut Kerl Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie Auenbruggerplatz 8 A-8036 Graz Österreich

Die Diagnose wurde von Herrn Prof. Kerl, sowie einem weiteren Histologen, ohne Kenntnis der erfolgten Therapie, verblindet erstellt.

2.10 Ethikkommission und lokale Behörden

Die Studie wurde durch die erforderlichen Ethikkommissionen und Zulassungsbehörden genehmigt. Alle Neufassungen des Studienprotokolls wurden bei den Ethikkommissionen eingereicht.

Die Studie wurde entsprechend ICH E6, „Guideline for Good Clinical Practice“ und den notwendigen behördlichen Erfordernissen durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Demographische Eigenschaften

Insgesamt wurden 43 Patienten randomisiert, 4 Patienten mit Zustand nach Lebertransplantation, 30 Patienten mit einem Nierentransplantat und 9 Patienten mit einem Herztransplantat. Das mittlere Alter lag bei 64 Jahren. 72% der Studienpatienten erhielten die Behandlung im Gesichtsbereich, 28% im Bereich der unbehaarten Kopfhaut. Bei 63% der Patienten wurde eine AK Vorbehandlung in der medizinischen Vorgeschichte dokumentiert. Die Patienten wurden innerhalb einer Transplantatgruppe im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Imiquimod Creme oder Placebo Creme zugeführt.

Variable	Leber (IMIQ)	Leber (Placebo)	Niere (IMIQ)	Niere (Placebo)	Herz (IMIQ)	Herz (Placebo)
Geschlecht						
Weiblich	0 (0%)	0 (0%)	4 (20%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)
Männlich	2 (100%)	2 (100%)	16 (80%)	9 (90%)	7 (100%)	2 (100%)
Alter						
Mittel \pm SD	65.5 \pm 4.95	65.0 \pm 1.41	62.2 \pm 8.16	60.7 \pm 10.5	63.0 \pm 9.18	63.0 \pm 5.66
Ethnische Zugehörigkeit						
Weiß	2 (100%)	2 (100%)	20 (100%)	10 (100%)	7 (100%)	2 (100%)
Hauttyp (Fitzpatrick)						
I – II	0 (0%)	2 (100%)	9 (45%)	6 (60%)	3 (43%)	1 (50%)
III – IV	2 (100%)	0 (0%)	11 (55%)	4 (40%)	4 (57%)	1 (50%)

Tabelle 3: Demographische Daten der Studienpopulation

3.2 Ergebnisse der Effizienzparameter

3.2.1 Vollständige Ausheilung

Alle Parameter zur Wirksamkeit der Studienmedikation wurden in der Abschlussvisite (8 Wochen nach Therapie) erhoben. Patienten mit einer vollständigen klinischen Ausheilung aller AK Läsionen im Behandlungsareal und einer negativen histologischen Befundung der Stanzbiopsie wurden als vollständig ausgeheilt dokumentiert.

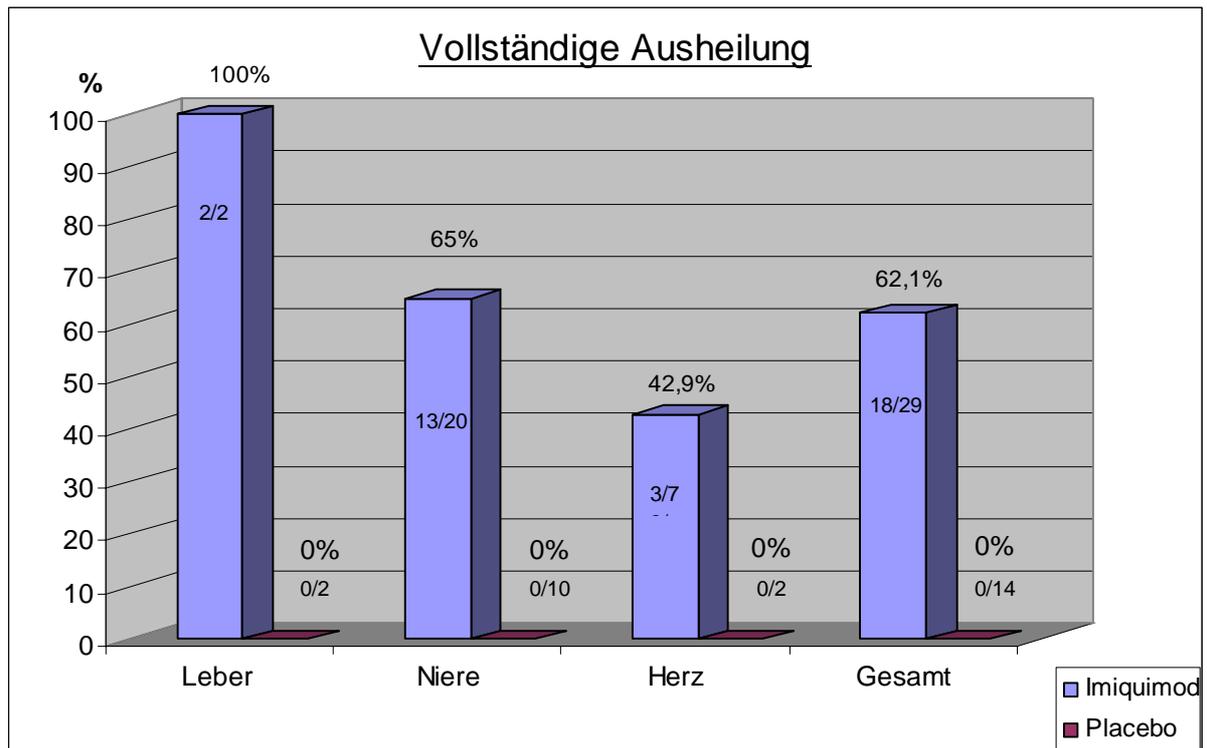


Abb. 7: Vollständige Ausheilung

3.2.2 Partielle Ausheilung

Patienten, bei denen mindestens 75% aller AK Läsionen abgeheilt waren, wurden als partiell ausgeheilt dokumentiert.

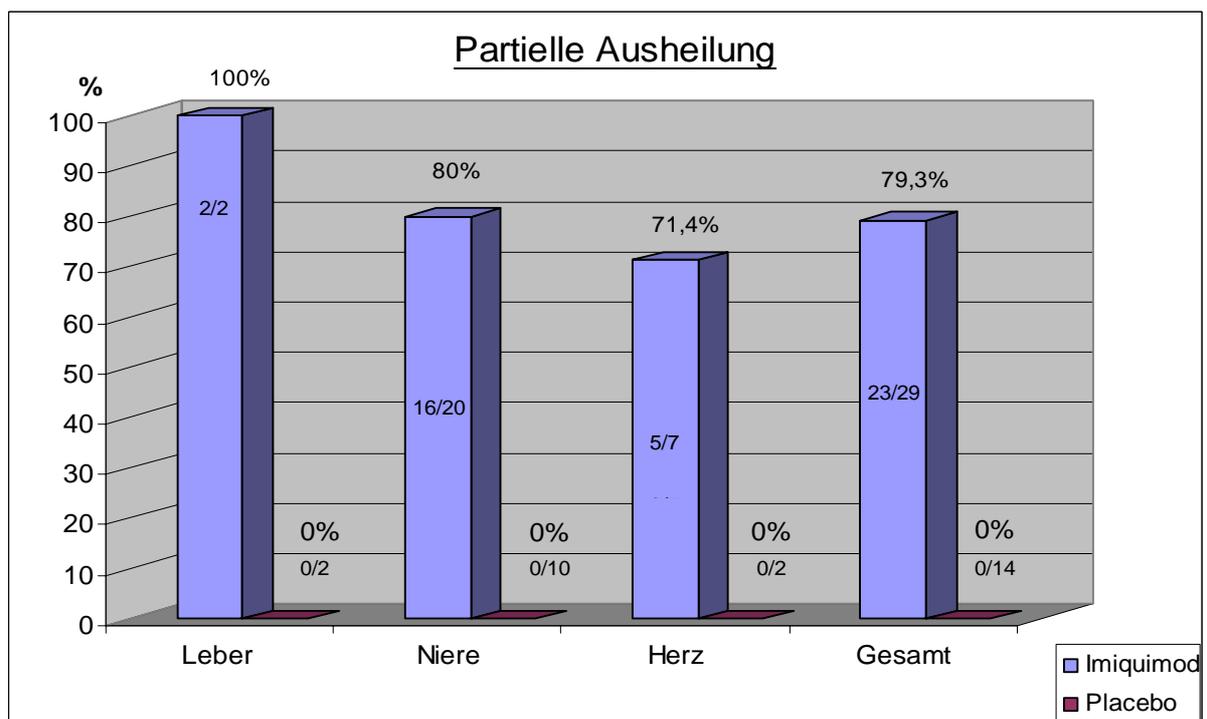


Abb. 8: Partielle Ausheilung ($\geq 75\%$)

3.2.3 Ausheilung einzelner AK Läsionen

Die prozentuale Ausheilung einzelner AK Läsionen errechnet sich nach dem Verhältnis aus der Gesamtanzahl der baseline AK Läsionen und der Anzahl der geheilten AKs. Diese Angabe schließt die klinische, wie auch die histologische Auswertung innerhalb des Behandlungsareals ein. Unter Placebo Creme kam es über den Behandlungs- und Nachbehandlungszeitraum nahezu zu einer Verdopplung (99.1%) der Anzahl der AK Läsionen.

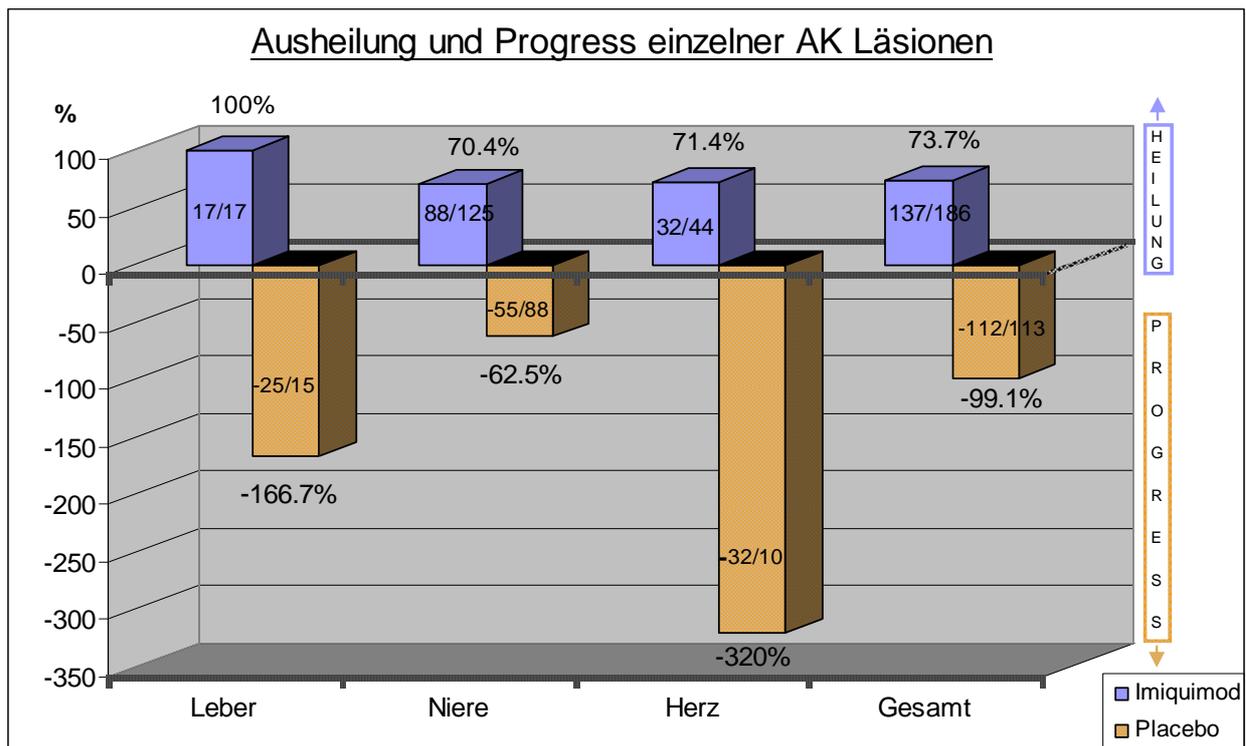


Abb. 9: Ausheilung und Progress individueller AK Läsionen

3.2.4 Histologische Ausheilung

Vor Behandlungsbeginn wurde für die histologische Nachuntersuchung eine typische AK im Behandlungsareal bestimmt. Dieses Areal wurde fotografiert und auf einer Kunststoffolie markiert, um nach Abschluss Behandlung das exakte Areal (unabhängig von einer eventuellen Ausheilung der AK) bestimmen zu können. Zur Abschlussvisite (8 Wochen nach Behandlung) wurde dieses Areal zunächst klinisch befundet und darauf eine Stanzbiopsie durchgeführt. Zur Beurteilung der Aussagekraft der klinischen Diagnose wurde die histologische Befundung zum Vergleich herangezogen.

- Der negative Vorhersagewert von 100% [$19/(19+0)$] beschreibt die Richtigkeit der klinischen Diagnose „Ausheilung“. In allen Fällen konnte die klinische Ausheilung durch eine negative Histologie bestätigt werden.
- Der positive Vorhersagewert von 50% [$3/(3+3)$] beschreibt die Richtigkeit der klinischen Diagnose „keine Ausheilung“. In 50% der Fälle konnte die klinische Diagnose persistierender AKs durch eine positive Histologie bestätigt werden.
- Die Prävalenz von 12% [$(3+0)/(3+0+19+3)$] beschreibt den prozentualen Anteil der Patienten mit einer positiven histologischen Befundung.
- Die Spezifität von 86.4% [$19/(19+3)$] beschreibt die Wahrscheinlichkeit, dass die histologische Ausheilung durch den klinischen Befund bestätigt wurde.

Klinisches Resultat	Histologisches Resultat	Kategorie	Anzahl Patienten
Klinisch negativ	Histologisch negativ	Richtig negativ	19
Klinisch negativ	Histologisch positiv	Falsch negativ	0
Klinisch positiv	Histologisch negativ	Falsch positiv	3
Klinisch positiv	Histologisch positiv	Richtig positiv	3

Tabelle 4: Übereinstimmung vom klinischen und histologischen Resultat

3.3 Ergebnisse der Sicherheitsparameter

3.3.1 Abstoßungsreaktionen

Alle Patienten wurden über den Verlauf der Therapie und bis 8 Wochen nach Behandlung mit der Studienmedikation engmaschig monitiert. Das Safety Monitoring Committee hatte nach Erhalt der Sicherheitsdaten zu beurteilen, ob Abstoßungsreaktionen im Verlauf der Studie aufgetreten sind.

Bei allen Patienten unter Imiquimodbehandlung war die Funktion des Transplantates über den Studienzeitraum stabil. Es sind keine Abstoßungsreaktionen aufgetreten. Vorübergehende Laborschwankungen wurden bei einzelnen Patienten verzeichnet, waren aber nach der abschließenden Beurteilung des SMC nicht von medizinischer Relevanz.

Exemplarisch für die Nierentransplantierten, die größte Subgruppe dieser Studie, zeigt dass Kreatinin als ein wichtiger Verlaufswert der Nierenfunktion keine relevanten Schwankungen aufzeigte. Weitere Laborwertfunktionen für die drei Transplantatgruppen sind im Anhang aufgeführt.

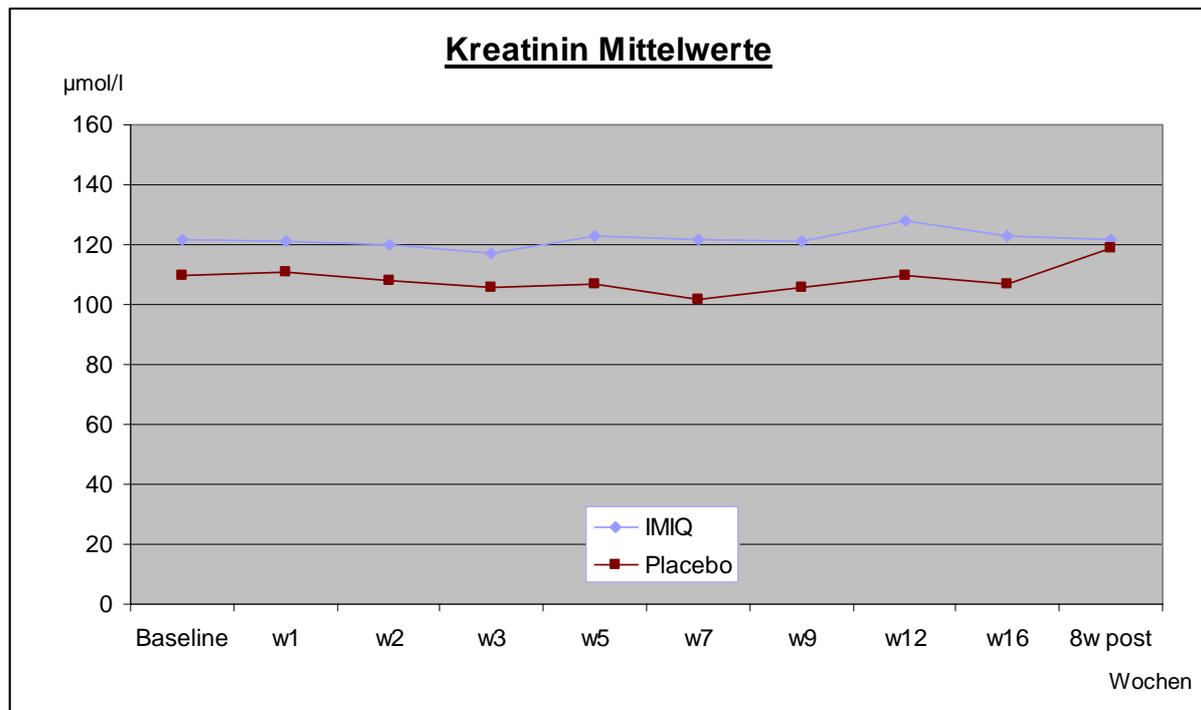


Abb. 10: Mittelwerte für Kreatinin nierentransplantiertter Patienten über den Studienverlauf

Ein mit Placebocreme behandelter lebertransplantiertter Patient entwickelte eine Woche nach Applikation der Studiencreme erhöhte Transaminasen. GOT erhöhte sich von 46U/l auf Werte um 200U/l und undulierte bei den nächsten Visiten zwischen 57 und 198 U/l. γ -GT stieg parallel zum GOT von 23U/l auf Werte bis 589U/l. Der Patient hat die Studie aufgrund der erhöhten Transaminasen vorzeitig beendet. Insgesamt sprach die Konstellation der Laborparameter nach Beurteilung des SMC nicht für eine Abstoßungsreaktion, sondern für eine bakterielle Cholangitis.

3.3.2 Lokale Hautreaktionen

Lokale Hautreaktionen im Therapieareal wurden über den gesamten Zeitraum der Studie bei jeder Visite erhoben. Abbildung 11 und 12 zeigen die Intensitäten der Hautreaktion unter Imiquimod und Placebo Creme.

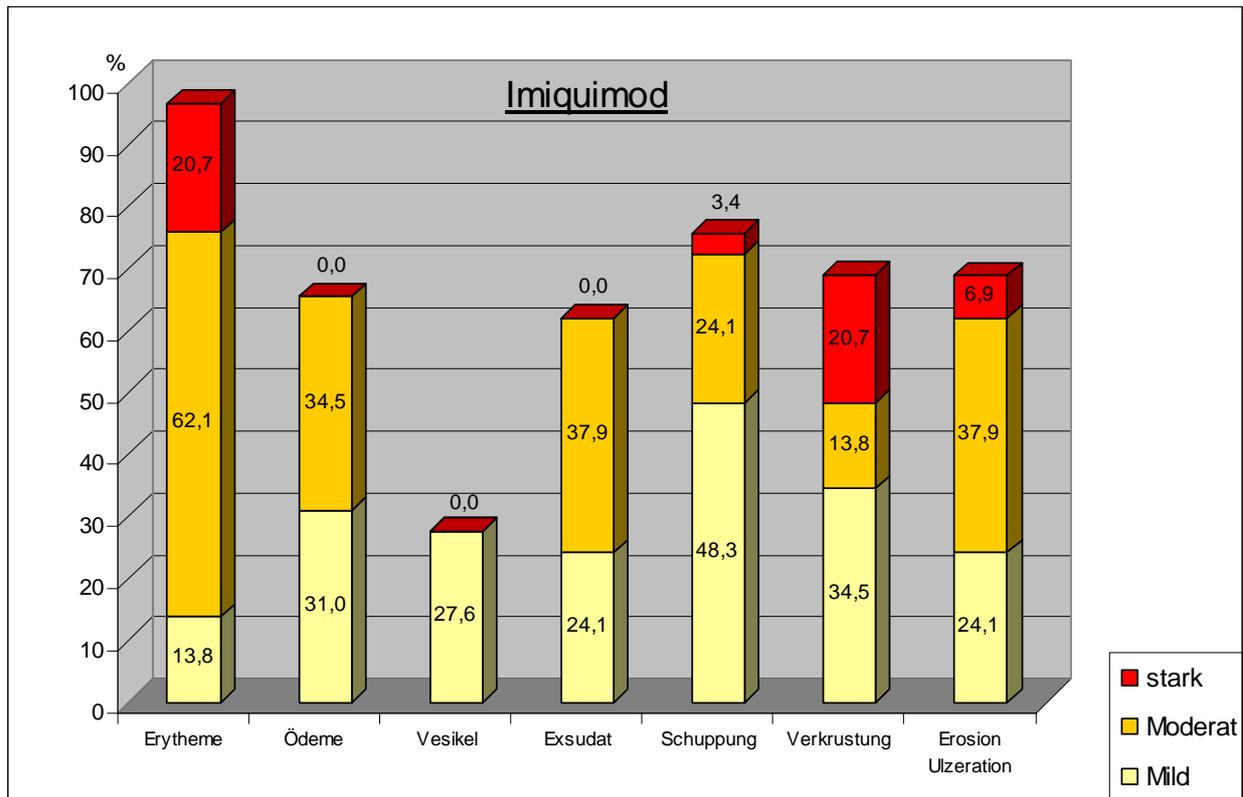


Abb. 11: Hautreaktionen von Patienten unter Imiquimod nach größter Intensität

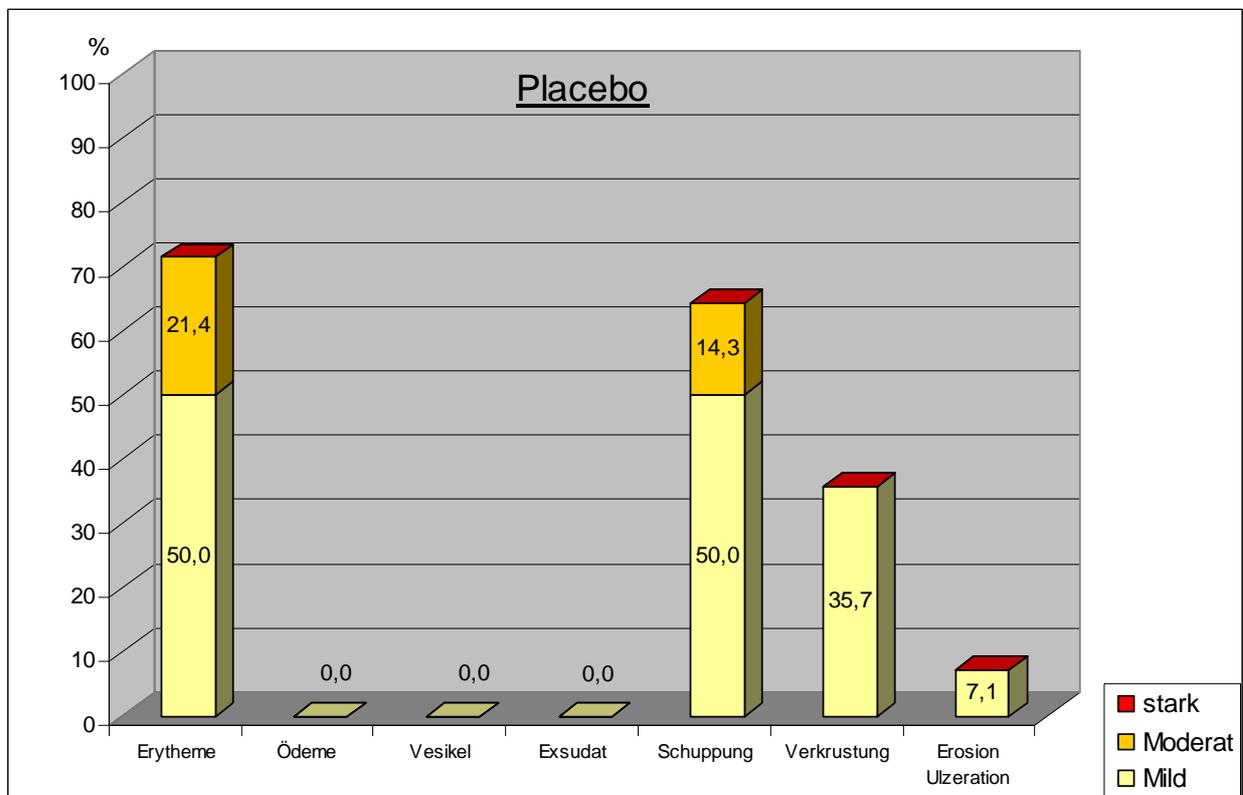


Abb. 12: Hautreaktionen von Patienten unter Placebo nach größter Intensität

3.3.3 Unerwünschte Ereignisse

Unter der Imiquimod Behandlung hatten 58.6% (17/29) der Patienten ein oder mehrere unerwünschte Ereignisse (UE), verglichen mit 50% (7/14) der mit Placebo behandelten Patienten.

3.3.3.1 Unerwünschte Ereignisse $\geq 10\%$

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren im Applikationsareal lokalisiert.

Unerwünschte Ereignisse mit einer Inzidenz $\geq 10\%$		
	Imiquimod	Placebo
Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis	58.6% (17/29)	50% (7/14)
Unerwünschte Ereignisse im Applikationsareal	17.2% (5/29)	14.3% (2/14)

Tabelle 5: Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von mindestens 10%

3.3.3.2 Unerwünschte Ereignisse mit Zusammenhang zur Studienmedikation

27.6% (8/29) der Imiquimod Patienten hatten ein UE, mit möglichem oder wahrscheinlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation, verglichen mit 21.4% (3/14) der Placebo Patient.

UEs mit möglichem / wahrscheinlichem Zusammenhang zur Studienmedikation		
Befund	Imiquimod	Placebo
UE im Behandlungsareal	17.2% (5/29)	14.3% (2/14)
Müdigkeit	3.4% (1/29)	0% (0/14)
Fieber	0% (0/29)	7.1% (1/14)
Inflamationsreaktion	0% (0/29)	7.1% (1/14)
Kopfschmerzen	3.4% (1/29)	0% (0/14)
Diarrhoe	3.4% (1/29)	0% (0/14)
Erbrechen	3.4% (1/29)	0% (0/14)
γ -GT erhöht	0% (0/29)	7.1% (1/14)
Fettleber	0% (0/29)	7.1% (1/14)
SGPT erhöht	0% (0/29)	7.1% (1/14)
Arthralgie	0% (0/29)	7.1% (1/14)
Hyperkeratose	0% (0/29)	7.1% (1/14)
Exanthem	3.4% (1/29)	0% (0/14)
Hautveränderung	3.4% (1/29)	0% (0/14)
Leukopenie	3.4% (1/29)	0% (0/14)

Tabelle 6: Inzidenz Unerwünschter Ereignisse, vermutlich oder wahrscheinlich verursacht durch Studienmedikation

3.3.3.3 Unerwünschte Ereignisse im Behandlungsareal

Neben den lokalen Hautreaktionen (3.3.2), wurden weitere lokale Reaktionen im Behandlungsareal dokumentiert. Diese wurden als unerwünschte Ereignisse erfasst.

Unerwünschte Ereignisse im Behandlungsareal		
Befund	Imiquimod	Placebo
Brennen	6.9% (2/29)	7.1% (1/14)
Juckreiz	3.4% (1/29)	7.1% (1/14)
Schmerz	6.9% (2/29)	0% (0/14)
Inflammation	3.4% (1/29)	0% (0/14)
Empfindlichkeit	3.4% (1/29)	0% (0/14)

Tabelle 7: Lokale Hautreaktionen im Therapieareal

Diese Reaktionen umfassen spontane Berichte von Patienten oder vom Prüfarzt zu lokalen Reaktionen, welche nicht in die Kategorie der Lokalen Hautreaktionen fallen. Sie sind Teil der „unerwünschten Ereignisse“ (Adverse Events), beziehen sich aber nur auf das Behandlungsareal. Es traten im Verlauf der Studie keine Wundinfektionen auf.

3.3.3.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Während der Studie wurden insgesamt 11 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (serious adverse events) bei 8 Patienten dokumentiert. Es gab einen Todesfall. In keinem der aufgelisteten Fälle bestand eine Abhängigkeit zur Studienmedikation.

Transplantat	Behandlung	Erhebung	Abhängigkeit zur Studiencreme	Ergebnis
Niere	Imiquimod	Harnwegsinfektion	Keine Abhängigkeit / interkurrent	Ausgeheilt
Herz	Imiquimod	Spinaliom	Keine Abhängigkeit / bereits bekannt vor Studie	Ausgeheilt
Niere	Imiquimod	Sinusitis	Keine Abhängigkeit / bereits bekannt vor Studie	Ausgeheilt
Niere	Placebo	Pathologische Fraktur	Keine Abhängigkeit / interkurrent	Ausgeheilt
Leber	Placebo	Lipom	Keine Abhängigkeit / bereits bekannt vor Studie	Ausgeheilt
Niere	Placebo	Melanom	Keine Abhängigkeit / bereits bekannt vor Studie	Ausgeheilt
Herz	Imiquimod	Herzerkrankung	Keine Abhängigkeit / bereits bekannt vor Studie	Ausgeheilt
Niere	Imiquimod	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abszess ▪ Pyelonephritis ▪ Fieber ▪ Pathologische Fraktur 	Keine Abhängigkeit / interkurrent	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausgeheilt ▪ Ausgeheilt ▪ Tod ▪ Tod

Tabelle 8: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

3.3.4 Behandlungspausen

Bei ausgeprägten lokalen Hautreaktionen, oder sonstigen unerwünschten Ereignissen, konnte die Behandlung vorübergehend ausgesetzt werden. Die angefügte Tabelle beschreibt die Häufigkeit dieser Pausen, sowie die durchschnittlich ausgesetzte Dosierung, Zeitpunkt der Pausen und die Wiederaufnahme der Behandlung.

Behandlungspausen	Leber		Niere		Herz	
	Imiquimod n=2	Placebo n=2	Imiquimod n=20	Placebo n=10	Imiquimod n=7	Placebo n=2
Anzahl Patienten mit Behandlungspausen	1 (50%)	1 (50%)	6 (30%)	0 (0%)	2 (28.6%)	0 (0%)
Mittlere Anzahl ausgesetzter Dosen	8	7	6	-	5	-
Erste Woche der Behandlungspause	2	2	9	-	10	-
Anzahl Wiederauf- nahme Therapie	1 (100%)	1 (100%)	5 (83.3%)	-	2 (100%)	-

Tabelle 9: Behandlungspausen

3.3.5 Kosmetisches Ergebnis

Kosmetische Parameter wurden vor Behandlungsbeginn und 8 Wochen nach Beendigung der Therapie erhoben und entsprechend der Intensität verglichen. Insgesamt kam es bei allen Parametern eher zu einer Verbesserung des kosmetischen Resultates als zu einer Verschlechterung.

Kosmetische Parameter	Behandlung	Verbesserung	Keine Änderung	Verschlechterung
Hypopigmentierung	Imiquimod	25.9% (7/27)	66.7% (18/27)	7.4% (2/27)
	Placebo	15.4% (2/13)	84.6% (11/13)	0.0% (0/13)
Hyperpigmentierung	Imiquimod	33.3% (9/27)	55.6% (15/27)	11.1% (3/27)
	Placebo	23.1% (3/13)	76.9% (10/13)	0.0% (0/13)
Vernarbung	Imiquimod	26.9% (7/27)	66.7% (18/27)	7.4% (2/27)
	Placebo	15.4% (2/13)	84.6% (11/13)	0.0% (0/13)
Hautoberfläche	Imiquimod	59.3% (16/27)	40.7% (11/27)	0.0% (0/27)
	Placebo	0.0% (0/13)	69.2% (9/13)	30.8% (4/13)
Atrophie	Imiquimod	25.9 (7/27)	66.7% (18/27)	7.4% (2/27)
	Placebo	7.7% (1/13)	76.9% (10/13)	15.4% (2/13)

Tabelle 10: Kosmetische Resultate

4 Diskussion

4.1 Die Aktinische Keratose, eine Herausforderung in der Nachsorge organtransplantierter Patienten

Im Gegensatz zur immunkompetenten Bevölkerung zeigen organtransplantierte Patienten ein auffällig häufiges Auftreten von Hautneoplasien mit einem deutlich aggressiveren klinischen Verhalten. Die Behandlung mit systemischen Immunsuppressiva beeinträchtigt sowohl die angeborene, wie auch die erworbene Immunität. Bei oftmals bereits reduzierter Immunabwehr auf Grund des fortgeschrittenen Alters [Plowden 2004] und gleichzeitig kumulierender UV Exposition, kommt in diesem Kollektiv noch zusätzlich die starke iatrogene Schwächung der kutanen Immunität hinzu. Das Resultat dieser protrahierten Nebenwirkung immunsuppressiver Therapeutika zeigt sich in zunehmendem Maße in der klinischen Nachsorge langzeittransplantierter Patienten. Aktinische Keratosen, Plattenepithelkarzinome, Basalzellkarzinome und Melanome, sowie HPV assoziierte Dermatosen, sind nur einige Beispiele der Manifestation kutan eingeschränkter Immunität.

Das Erkrankungsbild der aktinischen Keratose ist lediglich als klinisch sichtbarer Marker einer viel fundamentaleren Ausprägung der UV bedingten Karzinogenese zu sehen. Diese beschränkt sich nicht auf fokale Herde einzelner sichtbarer Keratosen, sondern wird zunehmend als flächenhafte Erkrankung des chronisch lichtexponierten Hautareals verstanden.[Carlson 2001] Das gesamte, klinisch oftmals durch Poikilodermie gezeichnete Areal, ist durchsetzt mit dysplastischen Keratinozyten und der für UV-Licht typischen „Fingerprint Mutationen“ in Tumorsuppressor- oder Regulatorgenen, welche den Zellzyklus sowie apoptotische Prozesse regulieren.[Smith 1997] In diesem Zusammenhang werden diverse Gene diskutiert, welche durch kontinuierliche Akkumulation von Mutationen, defekte Proteine oder Peptide kodieren, denen in der Karzinogenese eine kritische Rolle zugeschrieben wird. Keratinozyten mit geschädigtem p53 Gen entwickeln einen Zustand „genetischer Instabilität“ mit zunehmendem Kontrollverlust über den Zellzyklus und ausbleibender Ausbesserung von Mutationen im DNA-Strang. [Smith 1997] Zellen mit „irreparablen“ DNA Schäden werden nicht durch Apoptose eliminiert, sondern proliferieren aufgrund eingeschränkter Wachstumskontrolle stärker, als gesunde Hautzellen im umgebendem Zellverband. Daneben wird diversen anderen Genen, wie p16^{INK4}, einem Regulator der Zellreplikation, den *ras* Onkogenen, oder dem E6 Gen einiger HPV Typen eine kritische Rolle in der Tumorenstehung zugeschrieben.[Boukamp 2005] Besonders unter dem Milieu langzeitiger Immunsuppression können diese frühen, genetisch

veränderten Keratinozyten überleben, und sich unter reduzierter immunologischer Kontrolle im epithelialen Zellverband ausbreiten und zu subklinischen Zellklonen heranwachsen. Diese frühen Neoplasien sind in der Regel im gesamten Expositionsareal des Karzinogens, hier der UV Strahlung, zu erwarten. Einzelne subklinische Zellverbände, die während ihrer Entwicklung nicht ausreichend vom Immunsystem der Haut erkannt und eliminiert wurden, expandieren weiter und werden schließlich zunächst durch diskrete Rötung, später durch zunehmende Hyperkeratose klinisch auffällig. Aufgrund der Entstehung auf dem Boden einer großflächigen Grunderkrankung, wird die aktinische Keratose zunehmend als ein Teilsymptom der Flächenkanzerisierung beschrieben.[Uhoda 2003, Carlson 2001] Eine Behandlung einzelner sichtbarer Herde zum Beispiel mit Kryotherapie, Kürettage oder mittels elektrische Schlinge hat dementsprechend nur kurzfristigen Erfolg. Das Resultat dieser Behandlungsform zeigt sich in häufigen Wiedervorstellungen von Patienten und multiplen Nachbehandlungen von regelmäßig neu auftretenden AKs. Oftmals ist eine komplette Sanierung großer Hautareale, wie zum Beispiel am Capillitium, mit konventionellen Methoden kaum mehr möglich. Unter Abwägung der Risiken werden hier lediglich die kritischsten Areale punktuell behandelt, ohne Aussicht auf langfristigen und durchgreifenden Therapieerfolg.

In der dermatologischen Nachsorge von langzeittransplantierten Patienten wird die Suche nach einer langfristig wirksamen, gleichzeitig aber auch risikoarmen Therapie immer dringlicher. Die Morbidität und Mortalität aufgrund von metastasierten Hautmalignomen, besonders dem Plattenepithelkarzinom steigt stetig an und ist inzwischen zu einem relevanten Risiko für langfristig immunsupprimierte Patienten geworden.[Ong 1999, Berg 2002] Eine optimale Behandlung müsste großflächig wirksam sein, um möglichst alle Entwicklungsstufen der Feldkanzerisierung therapeutisch zu erreichen. Das Resultat wäre neben einer guten initialen Heilungsrate eine bessere langfristige Beherrschbarkeit der Erkrankung. Eine erfolgreiche flächenhafte Sanierung erkrankter Areale würde zudem der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen entgegenwirken, da sich ein Großteil dieser Karzinome auf dem Boden der aktinischen Keratose entwickelt.[Marks 1988]

Mit Hilfe von systemischen Retinoiden wird versucht diesem Ziel, wenn auch nur symptomatisch gerecht zu werden. In kleineren Studien wurde eine Verminderung von neuen Läsionen unter oraler Gabe von Acitretin verzeichnet.[Bavinck 1995] Oftmals wird initial mit 10mg/d Acitretin anbehandelt und in Intervallen von einem Monat um je 10 mg gesteigert, bis sich ein angemessenes Gleichgewicht zwischen dem präventiven Nutzen und den möglichen Nebenwirkungen einstellt. Zu den Nebenwirkungen gehören insbesondere bei älteren Patienten

Schleimhauteffekte wie Mundtrockenheit, Lippenfissuren, Trockenheit der Haut, Xerophthalmie, sowie Veränderungen der Leberfunktion und Blutfette. Regelmäßige Laborwertkontrollen sind durchzuführen, um notwendige Dosisanpassungen frühzeitig einleiten zu können.

Ein deutlicher Nachteil der Retinoidtherapie ist jedoch die fehlende Langzeitwirkung, nach Absetzen der Behandlung wird der ursprüngliche Zustand schnell wieder erreicht, oder das Krankheitsbild tritt sogar intensiver zu Tage, als vor Therapiebeginn.[Stasko 2004]

Auch Versuche mit der Photodynamischen Therapie (Methylaminolevulinat) die hohe Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen und aktinischen Keratosen zu verringern, war in einer zweijährigen Langzeitstudie nicht erfolgreich. Die Rate neuer Plattenepithelkarzinome im Behandlungsareal war mit 15 Läsionen höher, als im Kontrollareal mit 10 Läsionen.[de Graaf 2006]

Die flächige Behandlung mit 5-Fluorourazil 5% Creme wird ebenfalls eingesetzt, zeigt jedoch deutlich schmerzhaftere Irritationen und zeigt zudem hohe Rezidivraten.[Stockfleth 2002]

4.2 Imiquimod, eine neue immunologische Behandlung der AK

Da die hohe Inzidenz von Hautneoplasien bei organtransplantierten Patienten, ursächlich der eingeschränkten dermalen Immunabwehr zugeschrieben wird, gibt es einen weiteren therapeutischen Ansatz, der an diesem Punkt ansetzt. Der Einsatz immunmodulierender Substanzen wie Imiquimod, hat bereits in diversen Studien eine hohe Wirksamkeit in der Behandlung von aktinischen Keratosen und Basalzellkarzinomen bei immunkompetenten Patienten gezeigt. Erste Erfahrungen im organtransplantierten Patientenkollektiv zeigen zudem vergleichbare Resultate.

Eine Behandlung über 12 bis 16 Wochen mit Imiquimod 5% Creme, 3 mal wöchentlich appliziert, mit möglicher Dosisreduktion nach Auftreten von Erythemen, zeigte eine Abheilung aller AK Läsionen bei 5 von 6 behandelten organtransplantierten Patienten. Die Ausheilung wurde durch eine diagnostische Biopsie bestätigt. Funktionsparameter des Transplantates waren unter der Behandlung stabil.[Ulrich 2006]

In einer weiteren randomisierten und verblindeten placebokontrollierten Studie [Brown 2005] wurde der therapeutische Effekt von Imiquimod 5% Creme bei Organtransplantierten mit Hautdysplasien untersucht. Nach 16 Wochen Therapie mit Imiquimod (3x / Woche) zeigte sich jedoch nur eine moderate Ausheilung bei 36% der Patienten. In einer einjährigen Nachbeobachtung der Patienten trat jedoch nur in einem von 14 mit Imiquimod behandelten

Arealen ein neues „in situ“ Karzinom auf. Bei 7 von insgesamt 20 unbehandelten Kontrollarealen wurden dagegen invasive Plattenepithelkarzinome und „in situ“ Karzinome histologisch dokumentiert. Obwohl diese Studie nur eine moderate initiale AK Heilung nachweisen konnte, lässt sich dennoch anhand der Langzeitergebnisse annehmen, dass die Inzidenz invasiver Plattenepithelkarzinome und deren „in situ“ Vorläuferläsionen nach Imiquimod Therapie geringer ist, als in den nicht behandelten Kontrollarealen. Diese Daten sind auch insofern interessant, da in anderen Untersuchungen, zum Beispiel mit der photodynamischen Therapie, über einen Zeitraum von zwei Jahren, kein protektiver Effekt bezüglich der Entstehung von Plattenepithelkarzinomen nachweisbar war. [de Graaf 2006] Der Nutzen bezüglich der initialen Ausheilung von AKs zeigte sich jedoch in zuvor durchgeführten Untersuchungen immunkompetenter Patienten, sehr deutlich. [Stockfleth 2002, Szeimies 2004] Etwa 75% der behandelten AKs waren nach 4 oder 8 Wochen Behandlung abgeheilt.

4.2.1 Beurteilung der Studienergebnisse

4.2.1.1 Wirksamkeit von Imiquimod

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Imiquimod bei der Behandlung von aktinischen Keratosen basieren auf randomisierten und doppelt verblindeten klinischen Daten. Die histologische Beurteilung wurde von einem unabhängigen Labor durch zwei Histopathologen verblindet durchgeführt. Alle Daten zur Effizienz wurden erst 8 Wochen nach Beendigung der Therapie durchgeführt, um jegliche Einflüsse durch eventuell persistierende Inflammation zu vermeiden. Eine wichtige Fragestellung dieser Studie war, ob eine Therapie, die von einer suffizienten lokalen Immunreaktion abhängig ist, bei Patienten mit pharmakologisch unterdrückter Immunantwort, ausreichend effektiv sein kann, um aktinische Keratosen wirksam zu behandeln. Diese Frage kann mit den vorliegenden Daten eindeutig positiv beantwortet werden. Wie unter 3.2.1 angefügt, hatten 62.1% (18/29) der mit Imiquimod behandelten Patienten eine vollständige Ausheilung aller AK Läsionen im Behandlungsfeld, im Vergleich zu 0% unter Placebobehandlung. Die Unterschiede in der Wirksamkeit der einzelnen Transplantatgruppen (Leber 100%, Niere 65%, Herz 42.9%) können nur unter Vorsicht interpretiert werden, da die Größe der Subgruppen eine zuverlässige Beurteilung nur eingeschränkt zulässt. Von einem sehr hohen immunsuppressiven Index bei Herztransplantierten, gefolgt von Nieren- und im geringeren Maße Lebertransplantierten, kann zwar generell ausgegangen werden; ob sich der

theoretisch zu erwartende Trend einer geringeren Effizienz unter hoher Immunsuppression jedoch tatsächlich aus den Daten zur Wirksamkeit unter Imiquimod ableiten lässt, kann nicht sicher bewertet werden.

Ein weiterer Parameter zur Wirksamkeit der Studienmedikation war die partielle Ausheilung ($\geq 75\%$) der AK Läsion. Gerade bei großflächiger Erkrankung ist selbst bei deutlicher Reduktion der AK Läsionen, ein therapeutischer Erfolg gegeben. Wie unter 3.2.2 dargestellt, hatten in dem untersuchten Kollektiv 79.3 % (23/29) der Patienten eine partielle oder vollständige Abheilung der Läsionen, im Vergleich zu 0% unter Placebobehandlung. Ein vergleichbarer Trend bezüglich der partiellen Wirksamkeit unter den drei Subgruppen (Leber 100%, Niere 80%, Herz 71.4%) kann aufgrund der geringen Patientenzahlen, wie zuvor beschrieben, nur bedingt bewertet werden. Interessant ist jedoch das vollständige Ausbleiben jeglicher Spontanheilung der aktinischen Keratose unter Placeboapplikation, ein Befund, der dagegen bei immunkompetenten Patienten oftmals beschrieben wird.[Marks 1986] In publizierten Studien zur Wirksamkeit verschiedener AK Therapeutika zeigt sich in der Regel ein gewisser Anteil von Patienten mit spontaner Ausheilung. Auch in vorangegangenen Studien mit Imiquimod bei immunkompetenten Patienten hatten etwa 5 bis 10% der mit Placebo behandelten Patienten eine spontane Ausheilung aller AK Läsionen [Korman 2005] Der zugrunde liegende Mechanismus könnte immunologischer Natur sein; das Immunsystem vermochte vorübergehend eine Regression der Erkrankung einzuleiten, ein Effekt, der jedoch vermutlich keine langfristige Heilung bedeutet.

Die in dieser Studie fehlende Spontanheilung unter Placebo kann durchaus als Zeichen einer insgesamt rascheren Progredienz der AK Erkrankung gedeutet werden. Der Grund liegt im geschwächten Immunsystem, welches keinen ausreichenden Schutz vor Neoplasien aufrecht halten kann. Während der Studie musste sogar die Behandlung eines Placebopatienten aufgrund massiver AK Progredienz im Behandlungsareal abgebrochen werden, um dem Patienten eine alternative Therapie zukommen zu lassen.

Um eine Vergleichbarkeit der Daten auch mit anderen Publikationen zu ermöglichen, wurde die Ausheilung der AK Läsionen in dieser Studie auch auf Läsionsebene beurteilt. Wie unter 3.2.3 dargestellt, sind 73.7% der Läsionen unter Imiquimodtherapie abgeheilt.

Auffallend ist hier die starke Zunahme der aktinischen Keratose unter Placebo. Insgesamt hat sich die Anzahl der AK Läsionen mit einem Zuwachs von 99.1% etwa verdoppelt. Besonders

bemerkenswert ist die Verdreifachung (320%) bei Herztransplantierten. Ein starker Zuwachs wäre aufgrund der hohen Immunsuppression zwar besonders in diesem Kollektiv zu erwarten; wie zuvor beschrieben, können die Daten jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen nicht eindeutig interpretiert werden. Wie bereits beschrieben, ist die Progredienz der Erkrankung wahrscheinlich eine Folge der starken Immunsuppression. Bei vorhergehenden Studien mit immunkompetenten Patienten zeigte sich unter Placebo kein Progress, vielmehr lag die spontane Heilungsrate auf Läsionsebene bei etwa 25%. [Korman 2005]

In bisher veröffentlichten Publikationen zum Einsatz diverser AK-Therapeutika bei Organtransplantierten, wurde lediglich über die visuelle und taktile Beurteilung der klinische Befund zur Ausheilung erhoben. Bei erhöhtem Risiko dermalen Infiltration und Metastasierung unter Immunsuppression, ist die Ausheilung einer Neoplasie in allen epidermalen Schichten unbedingt anzustreben. Bei topischen Therapieformen wie etwa 5-Fluorourazil 5% Creme erscheinen AKs zwar oftmals oberflächlich geheilt, in tieferen epidermalen Schichten wurden histologisch jedoch noch neoplastische Keratinozyten gefunden.[Benett 1985] Ob diese Zellen lediglich das Rezidivverhalten der aktinischen Keratose beeinflussen, oder ob ein direktes und invasives Wachstum auch von therapierefraktären „subklinischen Läsionen“ ausgehen kann, wurde bisher nicht beschrieben. Aufgrund der aggressiven Progredienz der AK unter Immunsuppression ist unter kontrollierten Studienbedingungen eine histologische Effizienzkontrolle jedoch nach Möglichkeit zu erbringen, damit dem behandelnden Arzt eine gewisse diagnostische Sicherheit an die Hand gegeben werden kann.

Um die Richtigkeit der klinischen Diagnose bei Transplantierten sicher zu kontrollieren, wurde in dieser Studie 8 Wochen nach Therapieende parallel zu der klinischen Beurteilung eine Stanzbiopsie entnommen. Das Ergebnis der klinischen Diagnose wurde mit der histologischen Beurteilung verglichen. Wie unter 2.9.2 beschrieben wurde die Befundung verblindet durchgeführt. Der negative Vorhersagewert beschreibt die Richtigkeit der klinischen Diagnose „Ausheilung“. Die Übereinstimmung der klinischen Ausheilung mit der Histologie in 100% aller Fälle zeigt, dass die klinische Diagnose einen sehr hohen prädiktiven Wert besitzt und auch in der täglichen dermatologischen Praxis Anwendung finden kann. Im einzelnen Fall sollte der Arzt jedoch bei diagnostischem Zweifel sicherheitshalber eine Stanzbiopsie entnehmen.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der immunologische Ansatz, die aktinische Keratose zu behandeln, trotz ausgeprägter Immunsuppression und klinisch deutlich aggressiverem Verhalten der Erkrankung, eine sehr hohe klinische Effizienz ermöglicht.

Bisher wurden keine prospektiven, kontrollierten Studienergebnisse publiziert, welche die Ausheilung der AK mittels histologischer Befundung bestätigen. Bei der flächenhaften Anwendung von Imiquimod kann ferner postuliert werden, dass aufgrund der selektiven Erkennung nicht körpereigener Epitope, auch frühe, neoplastisch veränderte Keratinozyten vom lokalen Immunsystem detektiert, präsentiert und eliminiert werden. Dieses Modell wird gestützt durch die selektive Inflamationsreaktion im Behandlungsareal, bei der in zuvor unauffälliger Haut, zunächst umschriebene Erytheme, später Sekundäreffloreszenzen wie Verschorfungen auftreten. Diese Reaktionen werden als klinisches Korrelat der zellulären und humoralen Immunantwort gegen subklinische AK Läsionen gewertet. Nach diesem Modell wird das gesamte erkrankte Areal, inklusive der klinisch apparenten, wie auch der subklinischen AK Läsionen therapiert. Diese „Flächensanierung“ ist mit einer fokal chirurgischen Intervention nicht möglich. Neben den guten klinischen, sowie histologischen Ergebnissen zur Wirksamkeit einer Flächentherapie mit Imiquimod, ist zu vermuten, dass die Erkrankung auch längerfristig mit Imiquimod besser zu kontrollieren ist, als mit fokal begrenzter Behandlung. Subklinische AK Läsionen sind vermutlich maßgeblich am Auftreten neuer AKs beteiligt, sind diese saniert, würde die zu erwartende Zeitspanne bis zum Auftreten neuer Läsionen deutlich verlängert. Zudem würde mit einer besseren Kontrolle großflächiger epidermaler Neoplasien das Risiko einer dermalen Infiltration und deren klinischer Folgen sinken. Dieser Aspekt darf bei inzwischen guter Langzeitprognose Transplantierter [Hariharan 2000], aber deutlich erhöhtem Mortalitätsrisiko aufgrund aggressiver Metastasierung von Plattenepithelkarzinomen, nicht unterschätzt werden.[Sheil 1993, Ong 1999]

4.2.1.2 Sicherheitsprofil von Imiquimod

Wie unter 1.5 aufgeführt, wurde diese Studie durchgeführt, um zu klären, inwieweit eine lokale Immuntherapie zur Behandlung der aktinischen Keratose, einen Einfluss auf die Funktion des Transplantates, oder auf die Sicherheit des Patienten hat.

Das histologische Hauptmerkmal der akuten Transplantatabstoßung ist gekennzeichnet durch ein primär lymphozytäres Entzündungsinfiltrat mit aktivierten blastären Lymphozyten. Eine besondere Bedeutung kommt dabei dem Angriff von Lymphozyten auf Gefäße zu, was zum klinischen Bild einer Vaskulitis führt. Fokale perivaskuläre lymphozytäre Infiltrate werden über den Verlauf einer Abstoßungsreaktion zunehmend diffus, später zeigen sich vermehrt Gewebsnekrosen, polymorphzellige Infiltrate, Ödeme und Einblutungen ins Gewebe. Diverse

Studien haben gezeigt, dass die akute Abstoßung hauptsächlich über die Th1 Immunantwort getriggert wird.[Oliveira 1998] Die gängigen Basisimmunsuppressiva wirken dieser vornehmlich zellulären Immunreaktion über eine Drosselung der Lymphozytenproliferation entgegen. Imiquimod vermittelt dagegen, wie unter 1.4 beschrieben, eine lokale Th1 dominante zellvermittelte Immunreaktion. Eine mögliche Gefahr wäre eine starke lokale Produktion unter anderem von Interferon α , welches auch in anderen Kompartimenten des Körpers eine zelluläre Abstoßungsreaktion vermitteln könnte. Bei Lebertransplantierten Patienten mit akuter Hepatitis C Infektion zeigt die systemische Applikation von Interferon- α zwar ein gutes Sicherheitsprofil, [Neumann 2006] bei Herz und Nierentransplantierten kann diese Therapie jedoch zu immunologischen Reaktionen am Transplantat führen.[Baid 2003] Imiquimod könnte im Falle einer auch systemischen Wirkung, immunologische Prozesse gegen die antigene Struktur des Transplantats aktivieren und eine Abstoßungsreaktion initiieren oder verstärken.

Ziel dieser Studie war es, mögliche Funktionsveränderungen oder Abstoßungsreaktionen unter engmaschig kontrollierten Studienbedingungen zu prüfen. Wie unter 2.9.1 beschrieben, wurden hierzu regelmäßige Verlaufskontrollen mit serologischen und klinischen Kontrollen der Transplantatfunktion, sowie Messung der Vitalzeichen durchgeführt.

Im Verlauf dieser Studie sind keine Abstoßungsreaktionen vom Safety Monitoring Committee (SMC) dokumentiert worden.

Transitorische Veränderungen von Laborparametern sind erwartungsgemäß bei einzelnen Patienten aufgetreten. Dabei handelt es sich jedoch um normale Laborwertschwankungen, welche in der Praxis bekannt sind und keine weiteren therapeutischen Interventionen erfordern.

Neben der Beurteilung der Sicherheit einzelner Patienten, wurden zusätzlich studienübergreifend Trends von Laborwertveränderungen untersucht. Hierzu wurden von allen Patienten die gemittelten Verlaufsparemeter aller Laborparameter über den Studienverlauf aufgetragen.

Wichtige Laborwertfunktionen für die drei Transplantatgruppen sind im Anhang aufgeführt. Die gemittelten Verlaufswerte wurden ebenfalls vom SMC beurteilt und als unauffällig bewertet.

Ein wesentliches Ergebnis dieser Studie ist somit, dass in dem untersuchten Studienkollektiv die Imiquimodbehandlung bei Herz-, Leber- und Nierentransplantierten keinen negativen Einfluss auf die Gesundheit des einzelnen Patienten oder die Funktion des transplantierten Organs hatte; darüber hinaus zeigten die gemittelten Daten keine medizinisch relevanten Trends der

untersuchten Laborparameter. Diese Ergebnisse decken sich mit Berichten vorhergehender Untersuchungen, bei denen unter Imiquimodtherapie ebenfalls keine Veränderungen am Transplantat festgestellt wurde.[Ulrich 2006, Brown 2005, Bradley 2005] Der Verdacht, dass immunologische Prozesse auch außerhalb des Therapieareals in anderen Kompartimenten des Körpers Veränderungen initiieren könnten, wurde somit auch von dieser kontrollierten Studie nicht bestätigt. Um eine größere Sicherheit bezüglich dieser Aussage treffen zu können, wurden alle Patienten großflächig über ein Areal von 100cm² mit zwei Sachets mit Studienmedikation behandelt. In vielen vorangegangenen Studien mit Immunkompetenten wurden lediglich 25cm² mit nur einem Sacht behandelt. Trotz dieser höheren Exposition mit Imiquimod, sind negative Effekte auf das Transplantat ausgeblieben.

Sonstige unerwünschte Ereignisse, welche als mögliche systemische Nebenwirkung von Imiquimod interpretiert werden könnten, hatten eine Inzidenz von unter 5%, und traten, wie unter 3.3.3.2 aufgeführt, bei Patienten unter Placebobehandlung mit ähnlicher Häufigkeit auf. Die Tolerabilität gegenüber Imiquimod war somit bezüglich möglicher systemischer Nebenwirkungen sehr gut. Lediglich zwei Imiquimodpatienten und ein Placebopatent haben die Studie aufgrund unerwünschter Ereignisse (medikationsunabhängig), vorzeitig verlassen.

Lokale Hautreaktionen (3.3.2) und sonstige Reaktionen im Applikationsareal (3.3.3.3) sind als klinisches Korrelat der durch Imiquimod getriggerten selektiven Immunreaktion gegen neoplastische Keratinozyten zu werten. Typische Primäreffloreszenzen wie Erytheme oder vesikuläre Veränderungen, gefolgt von Erosionen, Verkrustungen oder Schuppung, treten bei einer Vielzahl der Patienten auf, in der Regel jedoch, wie in Abbildung 10 gezeigt, nur in milder oder moderater Intensität. Im Falle einer stärkeren Immunreaktion kann eine kurze Behandlungspause helfen, die lokalen Reaktionen abzumildern.

Wie in vorhergehenden Studien, konnte auch in dieser Untersuchung ein positiver Trend zwischen der Intensität der Hautreaktionen und der Ausheilung der aktinischen Keratose gezeigt werden. Eine klinisch nur diskret sichtbare Reaktion schließt eine vollständige Heilung der AK jedoch keinesfalls aus. An dieser Stelle sollte nochmals darauf hingewiesen werden, dass Imiquimod auf gesunder Haut generell keine Veränderungen bewirkt, die Reaktion in erkrankter Haut ist lediglich ein Marker für die immunologischen Prozesse, welche an der Oberflächenstruktur neoplastischer Keratinozyten auftreten. Lokale Hautreaktionen sind somit zwar einerseits als Nebenwirkung zu werten, andererseits zeigt sie jedoch auch die immunologische Eliminierung erkrankter Zellen an.

Trotz transienter Epitheldefekte bei einigen Patienten unter Imiquimodtherapie, sind keine bakteriellen Infektionen im Behandlungsareal aufgetreten. Dieser Befund ist besonders hervorzuheben, da bei immunsupprimierten Patienten neben viralen und mykotischen Infektionen, auch bakterielle Besiedelungen gehäuft auftreten. Gerade Staphylokokken und andere gram positive Kokken stellen ein Problem in postoperativen kutanen Wunden dar. [Stockfleth 2001] Möglicherweise ist das Milieu in einer durch immunologische Reaktionen hervorgerufene Erosion für bakterielles Wachstum eher ungünstig. Das Ausbleiben einer Besiedlung hat zudem den Vorteil einer schnelleren Wundheilung und folglich einer besseren Abheilung auch aus kosmetischer Sicht.

Diverse kosmetische Parameter wurden vor und nach der Behandlung erhoben. Wie unter 3.3.5 aufgeführt, zeigte der direkte Vergleich, dass Pigmentverschiebungen, Atrophie, Vernarbung oder Veränderungen in der Hauttextur bei dem größten Teil der Imiquimodpatienten nach Behandlung unverändert oder besser erschienen. Das kosmetische Resultat war, wie in vorangehenden Studien bereits gezeigt [Korman 2005] sehr gut. Dieser Aspekt sollte insofern Berücksichtigung finden, als dass die aktinische Keratose gerade in Gesicht, am unbehaarten Capillitium und an den oberen Extremitäten in kosmetisch sensiblen Arealen auftritt.

Insgesamt zeigte die Studie bei organtransplantierten Patienten, trotz großflächiger Applikation von Imiquimod, eine sehr gute lokale, wie systemische Tolerabilität. Es gab weder klinische Anzeichen für eine Beeinträchtigung der Transplantatfunktion einzelner Patienten, noch konnten, gemittelt über die gesamte Studienpopulation, Trends einer Funktionsveränderung der transplantierten Organe festgestellt werden.

5 Zusammenfassung

Imiquimod ist eine immunmodulierende Substanz aus der Gruppe der Imidazoquinoline. Als 5% Creme ist Imiquimod für die Behandlung von Condylomata acuminata, superfiziellen Basalzellkarzinomen und aktinischen Keratosen zugelassen.

Das Sicherheitsprofil und die klinische Wirksamkeit der Behandlung von aktinischen Keratosen bei immunsupprimierten organtransplantierten Patienten mit Imiquimod 5% Creme wurde bisher nur in begrenztem Maße in prospektiven Studien untersucht.

Unter kontrollierten Studienbedingungen wurden Patienten randomisiert und mit Imiquimod oder Placebo Creme über 16 Wochen behandelt. In insgesamt 12 Visiten wurde die Sicherheit der Patienten engmaschig kontrolliert. Neben dem medizinischen Monitor stand ein unabhängiges und verblindetes „Safety Monitoring Committee“ (SMC) jederzeit zur Verfügung, um eventuelle Sicherheitsfragen fachkompetent beurteilen zu können. Die Befundung einer möglichen Abstoßungsreaktion, dem primären Endpunkt der Studie, wurde von diesem Gremium übernommen.

Während der Studie sind keine Abstoßungsreaktionen unter Imiquimodbehandlung aufgetreten. Es gibt keinen Hinweis, dass Imiquimod die Funktion des Transplantates oder die Gesundheit der Studienpatienten beeinträchtigt hat. Auch die lokale Tolerabilität war wie in vorhergehenden Untersuchungen mit immunkompetenten Patienten sehr gut.

Die Effizienz von Imiquimod bei der Behandlung von aktinischen Keratosen war auch im Vergleich mit vorhergehenden Untersuchungen an nicht supprimierten Patienten mit 62.1% sehr hoch. Auch auf Läsionsebene zeigte sich eine hohe Effizienz mit 73.7% Ausheilung. In der Placebogruppe kam es im Gegensatz zu Studien mit Immunkompetenten nicht zu einzelnen spontanen Ausheilungen, sondern zu einem massiven Progress der Erkrankung mit einer Verdoppelung der Läsionszahl am Ende der Studie. Die starke Immunsuppression wird für diesen aggressiven Charakter der Erkrankung verantwortlich gemacht. Gerade im Hinblick auf diesen starken „Eruptionsdruck“ der aktinischen Keratose unter Immunsuppression sind die ermittelten Daten zur Wirksamkeit von Imiquimod hervorzuheben.

6 Literaturverzeichnis

- Baid S, Tolkoff-Rubin N, Saidman S et al. Acute humoral rejection in hepatitis C-infected renal transplant recipients receiving antiviral therapy. *Am J Transplant* 2003; 3:74-78.
- Bavinck J, Tieben L, Van der Woude F et al. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: A double blind, placebo controlled study. *J Clin Oncol* 1995;13:1933-1938.
- Bavinck J, Hardie D, Green A et al. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. *Transplant* 1996;61:715-721.
- Bennett R, Epstein E, Goette D, Lowe N et al. Current management using 5-Fluorouracil:1995. *Cutis* 1985;36:218-222.
- Berg D, Otley C. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:1-20.
- Boukamp P. Non-melanoma skin cancer: What drives tumor development and progression. *Carcinogenesis* 2005;26:1657-1667.
- Bradley T, Stasko K, Stasko T. Use of topical immunomodulators in organ transplant recipients. *Dermatol Therapy* 2005;18:19-27.
- Burns R, Ferbel B, Tomai M, Miller R, Gaspari A. The imidazoquinolines imiquimod and R-848, induce functional, but not phenotypic maturation of human epidermal Langerhans cells. *Clin Immunol* 2000;94:13-23.
- Carlson A, Scott D et al. Incidental histopathogenic patterns: Possible evidence of field cancerization surrounding "skin tumors". *Am J Dermatol* 2001;494-497.
- Dang C, Koehler A, Forschner T, Sehr P, Michael K, Pawlita M, Stockfleth E, Nindl I. E6/E7 expression of human papilloma virus types in cutaneous squamous cell dysplasia and carcinoma in immunosuppressed organ transplant recipients. *BR J Dermatol* 2006;155:129-136.
- De Graaf Y, Kennedy C, Wolterbeek R et al. Photodynamic therapy does not prevent squamous cell carcinoma in organ transplant recipients: Results of a randomized controlled trial. *J Invest Dermatol* 2006;126:569-574.
- Dragieva G, Prinz B, Dummer R, Burg G, Binswanger U, Kempf W. A randomized controlled clinical trial of topical photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in the treatment of actinic keratoses in transplant recipients. *Br J Dermatol* 2004;151:196-200.
- Drobtsky E, Turcotte J, Chateaufneuf A. A role of ultraviolet A in solar mutagenesis. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:2350-2354.

-
- Dyall –Smith D, Trowell H, Mark A, Dyall-Smith M. Cutaneous squamous cell carcinomas and papillomaviruses in renal transplant recipients: a clinical and molecular biological study. *J Dermatol Sci* 1991;2:139-146.
- Euvrard S, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Disant F, Durea G et al. Aggressive squamous cell carcinomas in organ transplant recipients. *Transplant Proc* 1995;27:1767-1768.
- Fitzpatrick T. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch dermatol* 1988;124:869-873.
- Gibson S, Imbertson L, Wagner T, Testerman T, Reiter M, Miller R, Tomai M. Cellular requirements of cytokine production in response to the immunomodulators imiquimod and S-27609. *J Interferon and Cytokine Res* 1995;15:537-545.
- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000;342:605-612.
- Hemmi H, Kaisho T, et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signalling pathway. *Nat Immunol* 2002;3:196-200.
- Hojo M, Morimoto T, Maluccio MAsano T, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell autonomous mechanism. *Nature* 1999;397:530-534.
- Jackson S, Storey A. E6 proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. *Oncogen* 2000;19 :592-598.
- Jain A, Yee L, Nalesnik M et al. Comparative incidence of de novo nonlymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using surveillance epidemiologic end result data. *Transplantation* 1998 ;66 :1193-200.
- Jensen P, Hansen S, MollerB, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:177-186.
- Kelly D, Emre S, Guy S, Miller C et al. Liver transplant recipients are not at increased risk for non-lymphoid solid organ tumors. *Cancer* 1998;83:1237-1243.
- Kono T, Kondo S, Shivji G, Tomai M, McCenzie R, Sauder D. Effects of a novel topical immunomodulator, imiquimod, on keratinocyte cytokine gene expression. *Lymphokine and Cytokine Res* 1994; 13:71-76.
- Kripke ML. Ultraviolet radiation and immunology: something new under the sun-presidential address. *Cancer Res* 1994;54:6102-6105.
- Korman N, Moy R et al. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol* 2005;141:467-473.

- Lebwohl M, Dinehart S et al. Treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:714-721.
- Leight I, Glover M. Cutaneous warts and tumors in immunosuppressed patients. *J R Soc Med* 1995;88:61-62.
- Marks R. Malignant transformation of solar keratoses to squamous cell carcinoma. *Lancet* 1988;1(8589):795-797.
- Marsi MA. The mosaic of immunosuppressive drugs. *Mol Immunol* 2003;39:1073-1077.
- Metzhitov R, Janeway C. *Advances in Immunology*. New England J Med 2000;343(5):338-344.
- Meyer T, Arndt R, Nindl L, Ulrich C, Christophers E, Stockfleth E. Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients. *Transplant Int* 2003;16:146-153.
- Meyer T, Nindl I, Schmook T, Ulrich C, Sterry W, Stockfleth E. Induction of apoptosis by toll-like receptor-7 agonist in tissue cultures. *Br J Dermatol* 2003;149:9-13.
- Miranda B, Matesanz R. International issues in transplantation. Setting the scene and flagging the most urgent and controversial issues. *Ann NY Acad Sci* 1998;862:129-143.
- Moed H, Stoof T, Boorsma D et al. Identification of anti-inflammatory drugs according to their capacity to suppress type-1 and type-2 T cell profiles. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1868-1875.
- Moore D, Sik R, Rezka K et al. *Photochem Photobiol* 1994;60:574-584.
- Neumann U, Ouhl G, Bahra M, Berg T, Langrehr J, Neuhaus R, Neuhaus P. Treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with peginterferon alfa-2B plus ribavirin. *Transplantation* 2006;82:43-7.
- Oliveira G, Xavier P, Murphy B et al. Cytokine analysis of human renal allograft aspiration biopsy culture supernatants predicts acute rejection. *Nephrol Dial transplant* 1998;13:417-422.
- Ong CS, Keogh AM, Kossard S, Macdonald PS, Spratt M. Skin cancer in Australian heart transplant recipients. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:27-34.
- Ooi T, Barnetson R et al. Imiquimod-induced regression of actinic keratosis is associated with infiltration by T lymphocytes and dendritic cells: a randomized controlled study. *Br J dermatol* 2006;154:72-78.
- Penn I. Posttransplant malignancy: The role of immunosuppression. *Drug Saf* 2000;23:101-113.
- Penn I. Posttransplant malignancies in paediatric organ transplant recipients. *Transplant Proc* 1994;26:2763-2765.

Plowden J, Renshaw-Hoelscher M, Engleman C et al. innate immunity in aging: *Aging Cell* 2004; Review:161-167.

Ramsay H, Fryer A et al. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2000;36:167-176.

Rivas J, Ulrich S. Systemic suppression of delayed-type-hypersensitivity by supernatants from UV-irritated keratinocytes: An essential role for keratinocyte-derived IL-10. *J Immunol* 1992;149:3865-3871.

Sequeira L, Cutler R. Occurrence of cancer in transplant recipients. *Dialys Transplant* 1992;21:143-151.

Sheil AG, Disney AP, Mathew TH, Amiss N. De novo malignancy emerges as a major cause of morbidity and late failure in renal transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:1383-1384.

Smith M, Fornace A. p53-mediated protective responses to UV irradiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:12255-12257.

Stasko T. Cutaneous neoplasm and organ transplant patients. *AAD 2004;62nd annual meeting*:2-15.

Stockfleth E, Gissmann L. papillomavirus infection and immunosuppression, Yokohama, Global Challenge of AIDS-Ten years of HIV/AIDS Research. Karger, Basel pp10.1-10.11.

Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papodoupolus L, Ulrich C, Christophers E. A randomized, double blind, vehicle controlled study to assess 5% Imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratosis. *Arch Dermatol* 2002;138:1498-1502.

Stockfleth E, Nindl I, Sterry W, Ulrich C, Schmook T, Meyer T. Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancer. *Dermatol Surg* 2004;30:604-609.

Stockfleth E, Christophers E, Benninghoff B, Sterry W. Low incidence of new actinic keratoses after topical 5% imiquimod cream treatment: a long-term follow-up study. *Arch Dermatol* 2004;140:1542.

Stockfleth E, Ulrich C, Mayer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients. Clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res* 2002;160:251-8.

Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Arnd R. Skin disease following organ transplantation-risk factors and new therapeutic approaches. *Transplant Proc* 2001;33:1848-1853.

Strickland F, Kripke M. Immune response associated with nonmelanoma skin cancer. *Clincs Plast Surg* 1997;24(4):637-647.

Suzucki H, Wang B, Shivji G, Toto P, Amerio P, Tomai M, Miller R, Sauder D. Imiquimod, a topical immune response modifier induces migration of Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 2000;114:135-141.

Szeimies R, Gerritsen M, Gupta G, Ortonne J, Serresi S, Bichel J, Lee JH, Fox TL, Alomar A. 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;51:547-555.

Tomai M, Ahonen C, Couture A, Gibson S, Miller R, Vasilakos J, Wagner T. Effect of the imidazoquinolines imiquimod and S-28463 on the Th 1 and Th2 cytokine response in vitro. (Abstract) *J Invest Dermatol* 1998;110:651.

Uhoda I, Quatresooz P et al. Nudging epidermal field cancerogenesis by Imiquimod. *Dermatol* 2003;206:357-360.

Ulrich C, Busch J, Meyer T, Nindl I, Schmook T, Sterry W, Stockfleth E. Successful treatment of multiple actinic keratoses in organ transplant patients with topical 5% imiquimod: A report of six cases. *Br J Dermatol* 2006;155:451-454.

Wagner T, Ahonen C, Couture A, Gibson S, Miller R, Smith R, Reiter M, Vasilakos J, Tomai M. Modulation of Th1 and Th2 cytokine production with the immune response modifiers, R-848 and imiquimod. *Cell Immunol* 1999;191:10-19.

Weeks C, Gibson S. Introduction of interferon and other cytokines by imiquimod and its hydroxylated metabolite R-842 in human blood cells in vitro. *J Interferon Res* 1994; 14:81-85.

7 Anhang

Herztransplantierte Patienten: Serologische Verlaufsparmeter

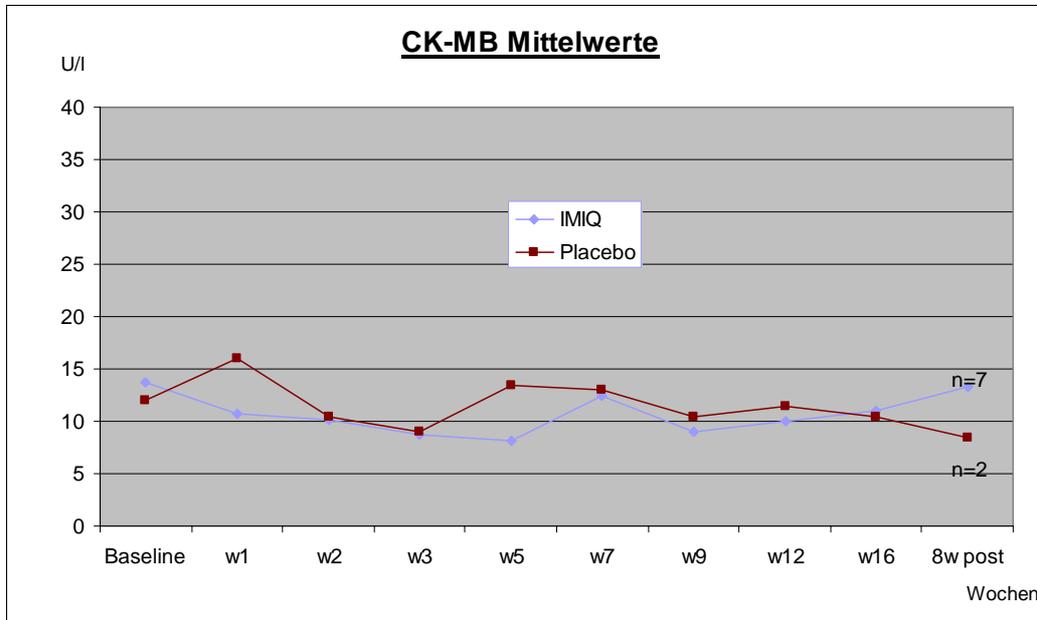


Abb. 13: Mittelwerte für CK-MB über den Studienverlauf

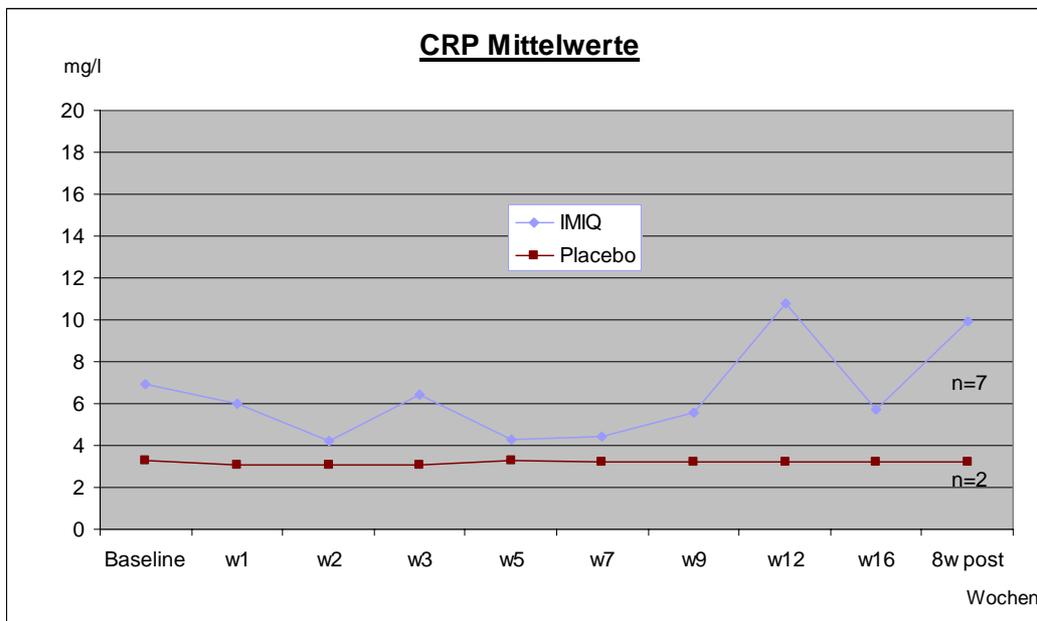


Abb. 14: Mittelwerte für CRP über den Studienverlauf

Nierentransplantierte Patienten: Serologische Verlaufsparemeter

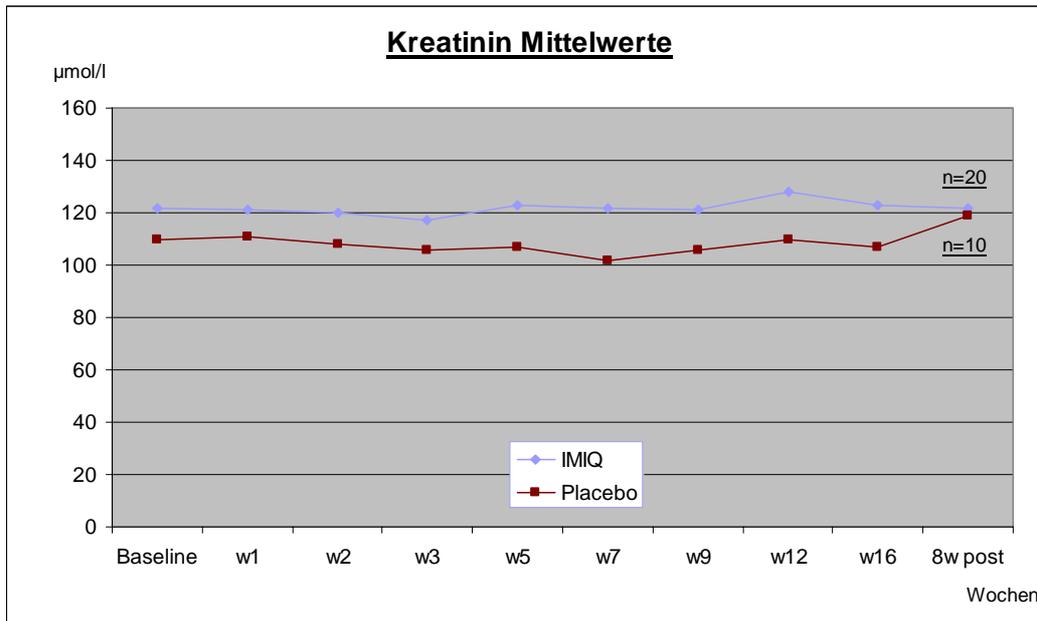


Abb. 15: Mittelwerte für Kreatinin über den Studienverlauf

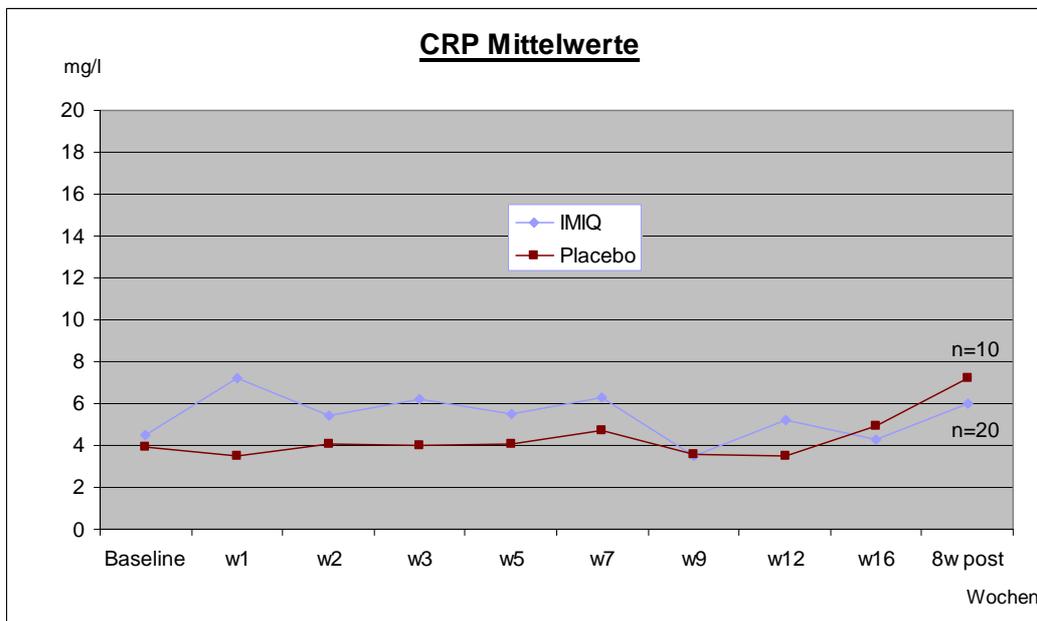


Abb. 16: Mittelwerte für CRP über den Studienverlauf

Lebertransplantierte Patienten: Serologische Verlaufsparemeter

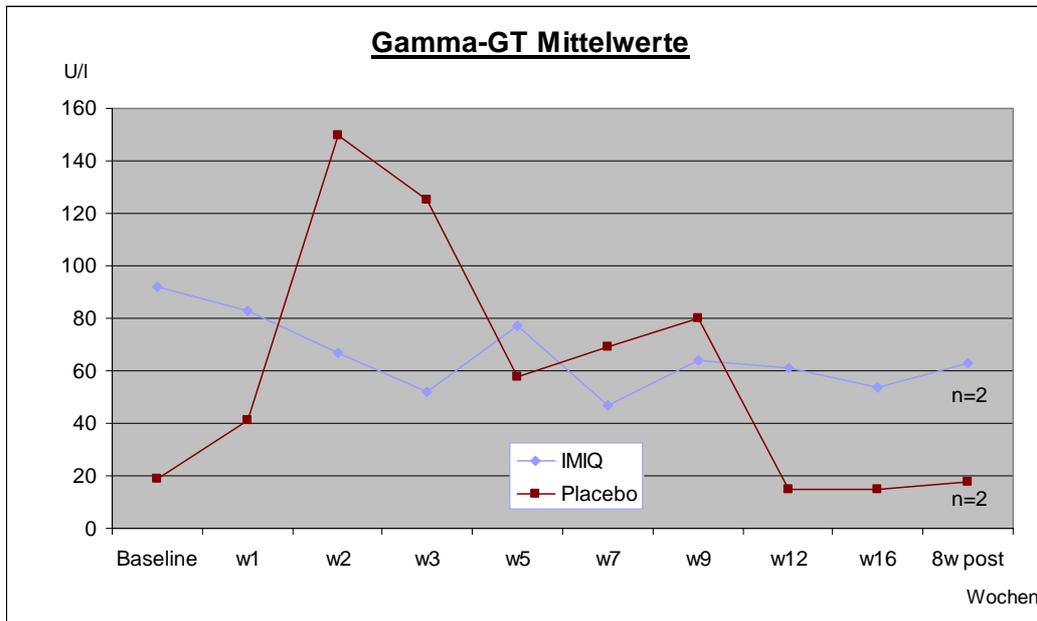


Abb. 17: Mittelwerte für Gamma-GT über den Studienverlauf

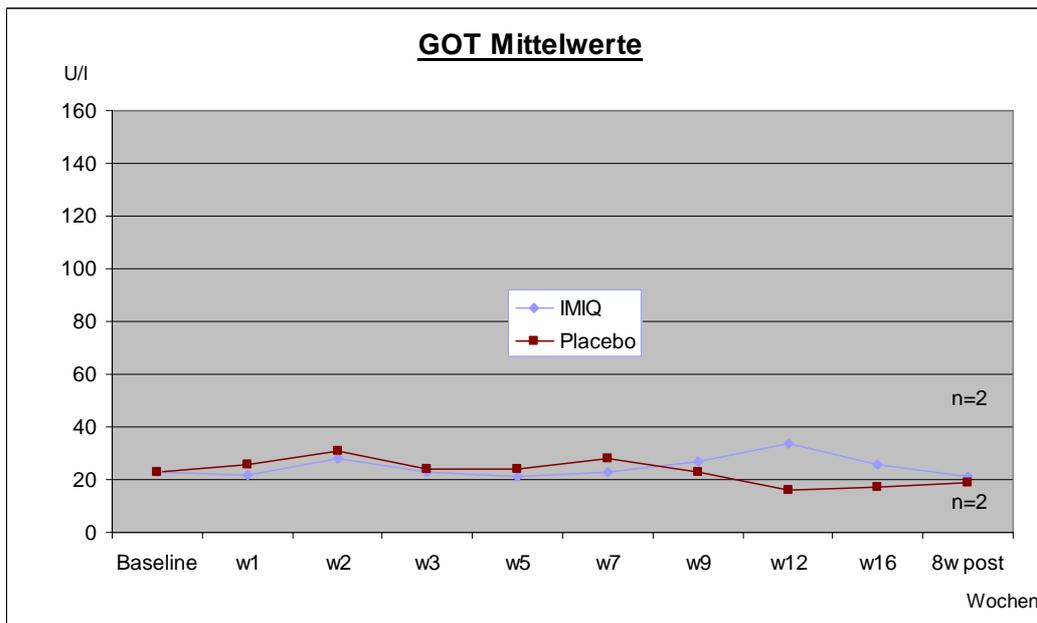


Abb. 18: Mittelwerte für GOT über den Studienverlauf

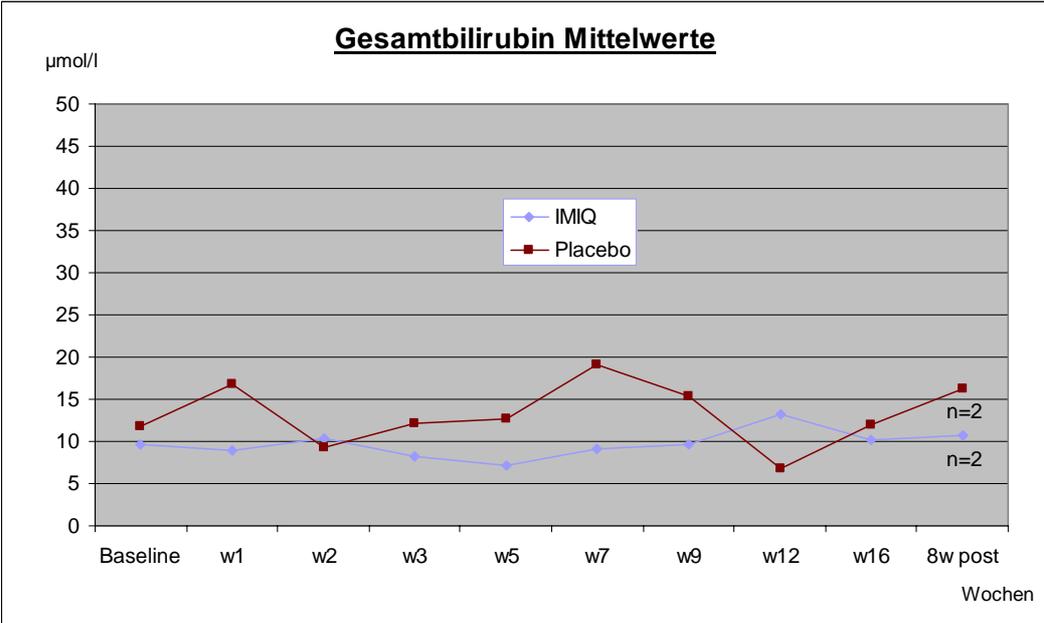


Abb. 19: Mittelwerte für Gesamtbilirubin über den Studienverlauf

Erklärung

„Ich, Jens Bichel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Imiquimod 5% Creme, eine neue Behandlung der aktinischen Keratose bei immunsupprimierten organtransplantierten Patienten“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“