

Dermatoloji'de İmiquimod'un Yeri

IMIQUIMOD IN DERMATOLOGY

Canan GÖRPELİOĞLU*, Emel ERDAL**

* Dr., Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,

**Doç.Dr., Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

İmiquimod immünmodülatör etkili heterosiklik bir imidazokinolin amid türevidir. İmmün sistemi interferonlar (IFN), ve interlekin (IL)-12 üretimini etkileyerek uyarır. Th1 sitokin cevabını uyararak, viral enfeksiyon veya tümör regresyonu ve kontrolünde immünmodülatör etkilerini göstermektedir. En geniş kullanım alanı verrüka vulgaristir. Anogenital verrülerde haftada üç kez 16 haftalık uygulama ile %40-62 iyileşme oranları bildirilmiştir. Sıklıkla gözlenen yan etkiler; kaşıntı (%5), eritem (%3), yanma (%17), hassasiyet (%12), ve ülserasyon (%10)'dur. Molluskum contagiosumda kontrol gruplu bir çalışmada %53 hastada tamamen iyileşme bildirilmiştir. Aktinik keratozlu 6 hastanın imiquimod ile 8 haftalık tedavisinde tamamen iyileşme gözlenmiştir. Bazal hücreli kanser ve malign melanom metastazlarında etkili sonuçlar bildirilmektedir. Sonuç olarak, imiquimod verrüka vulgaris ve molluskum contagiosum tedavisinde umut vermektedir. Bu ve diğer kullanım alanları için daha geniş ve kontrol gruplu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: İmiquimod, Verrüka vulgaris tedavisi, Molluskum contagiosum tedavisi

T Klin Dermatoloji 2004, 14:172-176

Summary

İmiquimod, a heterocyclic imidazoquinoline amid, is an immune response modifying drug that stimulates the immune system through the induction of interferons (IFN) and interleukin (IL)-12. By stimulating T helper type 1 (Th1) immune modulation response, skin conditions such as virus infections or control and regression of tumours can be affected. The use of imiquimod has been extensively investigated in the treatment of verruca vulgaris. When treated with 5% imiquimod cream for 16 weeks, clearance ratio of external genital warts ranged from 40% to 62%. In the treatment of external genital warts, adverse skin reactions were reported as of itching (54%), erythema (33%), burning (31%), irritation (17%), tenderness (12%) and ulceration (10%). A placebo controlled double-blind study treated with imiquimod cream showed that 53% of patients with molluscum had total clearance. In the treatment of six cases of actinic keratoses, in another study all lesions cleared following the use imiquimod 5% cream for up to 8 weeks. There are also reports of imiquimod treatment for basal cell carcinomas and cutaneous metastatic melanoma lesions. As a result, imiquimod does show promise for the treatment of verruca vulgaris and molluscum contagiosum. But there should be much larger and placebo controlled double-blind studies.

Key Words: Imiquimod, Verruca vulgaris treatment, Molluscum contagiosum treatment

T Klin J Dermatol 2004, 14:172-176

İmiquimod immünmodülatör etkili heterosiklik bir imidazokinolin amid türevidir. İn vivo ve invitro olarak antiviral ve antitümör aktivitesi gösterilmiştir. İmiquimodun etkileri, ilk olarak herpes virus için yapılan ilaç araştırmalarında saptanmıştır. İn vitro hücre kültürleri incelendiğinde, direkt antiviral ve antiproliferatif etkileri gösterilemezken, immün cevabı düzenleyen ajanlar gibi immünmodülatör etkileri gözlenmiştir (1).

İmiquimodun Etki Mekanizması

İmiquimod aktivitesini T hücre dönüşümünü, dolayısıyla hücrel aktiviteyi uyararak ve sitokin üretimini artırarak gösterir (2). İmmün sistemi interferon-alfa (IFN- α), interferon-gamma (IFN- γ) ve interlekin-12 (IL-12) üretimini etkileyerek uyarır.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda immün hücre yüzeyindeki patojenlere spesifik reseptörlerin tanımlanmasıyla, hücrel immün cevabın daha iyi

değerlendirilmesi sağlanmıştır (3). Bu reseptörler, meyve sineklerinde (*Drosophila melanogaster*) geliştirilen Toll reseptörlerine benzediği için "Toll-like receptors"(TLRs) olarak adlandırılır ve insanlarda TLRs 1-10 arasında sınıflandırılmıştır. İmiquimod etkisini TLR-7 üzerinden gösterir ve bunun sentezini hızlandırarak, monosit, makrofaj ve dendritik hücrelerden sitokinlerin salınımını uyarır. İmiquimod TLR, özellikle TLR-7 üzerinde aktivasyon yapan ilk küçük moleküldür (4). Buna rağmen imiquimod direkt olarak T hücre proliferasyonu yapmaz, IFN- α , IL-2 ve IL-12 gibi sitokinleri uyararak T helper tip1 (Th1) üretimini artırır (1). Th1 sitokin cevabını uyararak, viral enfeksiyon veya tümör regresyonu ve kontrolünde immünmodülatör etkilerini göstermektedir. İmiquimod'un IL-5 sitokini ve Th2 üretimini fare ve insanlarda inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle atopik dermatit tedavisinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür. İmmün sistem üzerine bu etkilerinden dolayı, infeksiyonlardan, neoplastik ve immün sistem hastalıklarına kadar çok geniş bir hastalık grubunda potansiyel etkileri vardır (5).

İmiquimod oral ve topikal olarak hayvan modellerinde kullanıldığında, serumda IFN- α , TNF- α , IL-6 ve deride IFN- α ve TNF- α artışına neden olmuştur (5,6). Periferik kan mononükleer hücrelerinde ve özellikle monositlerde IFN- α , TNF- γ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, granulosit stimüle edici faktör (GCF) ve granülosit/makrofaj stimüle (GCMF) edici faktör üretiminde artış gözlenmiştir (4,6). Ayrıca, IFN- α ve diğer sitokinlerdeki artış, farelerde doğal öldürücü hücrelerde (NK) aktivite artışına ve nitrik oksit sekresyonundaki artışına bağlı olarak makrofaj aktivasyonuna neden olur (1). İmiquimod'un %1 ve %5 topikal formlarının, farelerin kılsız derisine uygulanmasıyla IFN- α -mRNA ve TNF- α artışına neden olduğu gösterilmiştir (7,8). Farelerde kılsız deride yapılan bu çalışmalarda, imiquimodun deride Langerhans hücrelerinin aktivasyonuna ve lenf nodlarına doğru migrasyonuna neden olduğu saptanmıştır (9). Benzer şekilde imiquimod, keratinositlerde IFN- α , IL-6, IL-8 ve TNF- α mRNA üretiminde artışa neden olur(10,11).

İmiquimodun Verrüka Vulgariste Kullanımı

İmiquimodun en geniş kullanım alanı bulunduğu hastalık anogenital verrüklere (12-14). Bu konuda çok sayıda kontrollü ciddi ve rastgele seçilmiş vakaların dahil edildiği çalışmalar vardır ve ciddi yan etkiler bildirilmemiştir (15-17). Yapılan çalışmalarda imiquimodun, podofilin ve trikloroasetik asid gibi kemodestruktif tedavilere üstün olduğu gösterilmiştir. İmiquimodun avantajı ise diğer destrüktif tedavilere göre daha az doku hasarı yapması ve evde uygulama olanağının olmasıdır (12).

Owens ve arkadaşları radyoaktif işaretlenmiş %1 imiquimod krem uygulamasından sonra ilacın incelemelerle sistemik dolaşıma katıldığını göstermişlerdir (18). Yüzde beş İmiquimod krem haftada üç kez dış genital organlardaki verrüklere uygulandıktan sonra influenza benzeri semptomların oluşması insidansında artış olmamıştır (15). Lokal eritem ve iritasyon %65 hastada görülmesine rağmen %1-2 hasta bu yan etki nedeniyle tedaviyi bırakmıştır (15). İmiquimodun anogenital verrükleri olan çocuklardaki kullanımı da güvenli bulunmuştur(19). İmiquimodun gebelikte kullanımı kategori B (Hayvanlarda 1. trimestr deneylerinde teratojenite saptanmamış ancak insan çalışması yapılmamış grup ilaçlar için kullanılır.) olarak değerlendirilmektedir.

İmiquimod (%5) kremin haftada üç kez 16 hafta süreyle uygulanmasında yaklaşık olarak kadınlarda 2/3'ünde erkeklerin 1/3'ünde tamamen gerileme gözlenmiştir (14). Uygulamanın günde üçten daha sık yapılması erkek ve kadınlarda iyileşme oranlarını değiştirmemiştir, buna karşın yan etkilerde artış bildirilmiştir (13,14).

Anogenital verrüklerin tedavisinde imiquimod içeren tamponların uygulanması ile de yararlı etkiler gözlenmiştir (20). İmiquimod (%5) kremin sünnetsiz erkeklerde haftada üç kez 16 hafta boyunca uygulanması ile %40-62 iyileşme gözlenmiştir (21,22). Dış genital organlarda imiquimodun sıklıkla gözlenen yan etkileri: kaşıntı (%5), eritem (%3), yanma (%17), hassasiyet (%12) ve ülserasyon (%10)dur (23). Kondüloma aküminata tedavisi için yapılan maliyet analiz çalışmalarında,

elektrodesikasyon ve laser gibi eksizyonel yöntemlerin IFN-2α ve imiquimod'dan daha ucuz olduğu saptanmıştır (24).

Hengee ve ark ekstragenital 50 verrülü hastayı %5 imiquimod kremle haftada ardışık beş gün şeklinde 16 hafta tedavi etmişler ve verrülerin büyüklüğünde % 50 azalma gözlemlemişlerdir. Lokal yan etkiler genellikle orta şiddette ve geçici olmak üzere; %31 eritem, %12 erozyon, %14 kaşıntı, şeklinde bildirilmiştir. Ancak bu araştırma kontrol grubu olmayan, yaş ve immün sistem değerlendirilmesi yapılmamış bir çalışmadır.

Periungeal verrüka vulgaris gibi tedaviye dirençli olgularda imiquimodun, gece oklüzyon ve kriyoterapi ile kombine kullanımı önerilmektedir (26). Benzer şekilde molluskum kontagiozumu olan çocuklarda kullanımı ile ilgili bazı çalışmalar vardır (27-29). Kontrol grubu olan başka bir çalışmada, hastaların %53'ünde molluskum lezyonları tamamen iyileşmiş, diğerlerinde ise büyüklüklerinde %27-50 oranında küçülme gözlenmiştir. Çocuklarda iyi tolere edilmiştir (25).

HIV(+) hastalarda, immünsüpresyondan dolayı molluskum ve verrülerde imiquimod kullanımının sonuçları değişkendir (30). Bu hastalık grubunda verrüka vulgaris, molluskum kontagiozumlu hastalarda imiquimod kullanımına dair az sayıda hasta ile yapılmış çalışmalar vardır(30-36). Sık tekrarlayan ve sistemik asiklovir, famsiklovir ve valasiklovire yanıt vermeyen bir AIDS hastasında topikal imiquimod ile başarılı tedavi sonuçları bildirilmiştir (37).

Aktinik Keratozlarda İmiquimod Tedavisi

İmiquimod, dermatolojide prekanseröz ve neoplastik durumların tedavisinde denenmiştir. Aktinik keratozlu 6 hastanın %5 imiquimod kremle tedavisinde, 8 haftada tamamen iyileşme gözlenmiştir (38). Bazı dirençli vakalarda bu süre 17 haftaya kadar uzatılmıştır (39).

İmiquimod ve Deri Kanseri

Literatürde saçlı deri yerleşimli bazal hücreli karsinoma (BCC) ve bazal hücreli nevus sendromu tedavisinde imiquimod kullanımına dair bir çok

çalışma ve olgu bildirimleri vardır (40,41). Bir araştırmada bazal hücreli karsinomalı 99 hastada, imiquimod günde bir kez haftada 3 gün ve günde iki kez haftada 3 gün şeklindeki seçeneklerle altı hafta uygulanmış ve hastalarda %90 histolojik iyileşme saptanmıştır. Günde 2 kez uygulama ile alınan histolojik sonuçlar (%100), günde bir kez uygulamadan (%88) daha iyidir. Lokal deri reaksiyonları sık görülmesine rağmen iyi tolere edilmiştir (42).

Melanositik lezyonların tedavisinde imiquimod kullanımı ile ilgili olgusal bildirimler yapılmıştır. Cerrahi tedavi yöntemlerini kabul etmeyen, saçlı deride geniş lentigo malignası olan bir hastada, imiquimod %5 krem değişik doz ve aralıkta 7 ay süreyle uygulanmıştır. Klinik ve histolojik tam gerileme olmuş ve 9 ay sonraki izlemlerde rekürrens izlenmemiştir (43). Diğer bir olgu bildirisinde ise baş bölgesinde rekürrens gösteren lentigo maligna lezyonu olan 5 hastada, %5 imiquimod krem günde bir kez 6-12 hafta boyunca uygulanmış ve lezyonlar tamamen gerilemiştir(44). Melanomanın deri metastazı tedavisinde imiquimod kullanımı ile ilgili bildirilen iki olguda gerileme eğilimi gözlenmiştir (45). Bu konudaki araştırmacılar imiquimodun melanoma metastazlarında uygulanabileceğini ileri sürmüşlerdir.

İmiquimodun Potansiyel Kullanım Alanları

Stucco keratozu ve prokeratozis mibelli vakalarının imiquimod ile tedavisinin başarılı sonuçları bildirilmiştir (46,47).

Epidermal displazinin tedavisinde histolojik olarak yapılan takiplerde 9 ay sonrasında tekrarlama gözlenmemiştir (48).

Bowen hastalığında; çoğunluğu tedaviye dirençli alt bacak yerleşimli geniş lezyonları olan 16 hastada imiquimod tedavisi uygulanmış, sonuçlar biyopsi ile değerlendirilmiş ve %93 iyileşme oranı bildirilmiştir (49).

Sonuç olarak, imiquimod özellikle verrüka vulgaris ve molluskum kontagiozum tedavisinde umut verici görünmektedir. Bu konuda yapılacak yeni geniş kontrol gruplu çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Miller RL, Gerster JF, Owens ML et al. Imiquimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999;21:1-14.
2. Sauder DN, Immunomodulatory and pharmacological properties of imiquimod. *J Am Acad Dermatol* 2000;43: S6-11.
3. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol* 2001;2:675-80.
4. Weeks CE, Gibson SJ. Inductions of interferon and other cytokines by imiquimod and its hydroxylated metabolite R-842 in human blood cells in vitro. *J Interferon Res* 1994; 14:81-5.
5. Eddy DJ. Imiquimod: a potential role in dermatology. *British J of Dermatology* 2002;147:1-6.
6. Gibson SJ, Impertson LM, Wagner TL et al. Cellular requirements for cytokine productions in response to the immunomodulators imiquimod and s-276609. *J Interferon Cytokine Res* 1995;15:537-47.
7. Imbertson LM, Beurline JM, Couture AM et al. Cytokine induction in hairless mouse and rat skin after topical application of the immune response modifiers imiquimod and S-28463. *J Invest Dermatol* 1998;110:734-9.
8. Tomani MA, Imbertson LM, Stanczank TL et al. The immune response modifiers imiquimod and R-848 are potent activators of B lymphocytes. *Cell Immunol* 2000;203:55-65.
9. Suzuki H, Wang B, Shivji GM et al. Imiquimod, a topical immune response modifier, induces migration of Langerhans cells. *J Invest Dermatol* 2000;114:135-41.
10. Kono T, Kondo S, Pastore S et al. Effects of a novel topical immunomodulator imiquimod, keratinocyte cytokine gene expression. *Lymphokine Cytokine Res* 1994;13:71-6.
11. Fujisawa H, Shivji GM, Dondo S et al. Effect of a novel topical immunomodulator, S-28463, on keratinocyte cytokine gene expression and production. *J Interferon Cytokine Res* 1996;16:555-9.
12. Edwards J. Imiquimod in clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2000 ;43: S12-17.
13. Trofatter KF, Ferenczy A, Fife KH. Increased frequency of dosing of imiquimod 5% cream in the treatment of external genital warts in women. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;76: 191-3.
14. Fife KH, Ferenczy A, Douglas JM et al. Treatment of external genital warts in men using 5% imiquimod cream applied three times a week, once daily, twice daily or three times a day. *Sex Trans Dis* 2001;28:226-31.
15. Edward L, Ferenczy A, Eron L et al. Self administered topical 5% imiquimod cream for external anogenital warts. *Arch Dermatol* 1998;134:25-30.
16. Tyring Sk, Arany I, Standley MA et al. A randomised controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance during treatment with imiquimod. *J Infect Dis* 1998;178:551-5.
17. Von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol* 2001; 11:598-604.
18. Owens ML, Bridson WE, Smith SL et al. Percutaneous penetration of Aldara cream, 5% during the topical treatment of genital and perianal warts. *Prim Care Update Obstet Gynecol* 1998;5:151-4.
19. Schaen L, Mercuria MG. Treatment of human papilloma virus in a 6-month old infant with imiquimod 5% cream. *Pediatr Dermatol* 2002; 18: 450-2.
20. Moresi Jm, Herbert CR, Cohen BA. Treatment of anogenital warts in children with topical 0.05% podofilox gel and 5% imiquimod cream. *Pediatr Dermatol* 2001;18:448-50.
21. Maw RD, Kinghorn GR, Browman CA et al. Imiquimod 5% cream is an acceptable treatment option for external anogenital warts in uncircumcised males. *J Eur Acad Dermatol* 2002; 16:58-62.
22. Gollnick HG, Barasso R, Jappe U et al. Safety and efficacy of imiquimod 5% cream in the treatment of penile warts in uncircumcised men when applied three times weekly or once per day. *Int J STD AIDS* 2001;12:22-8.
23. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ et al. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol* 1998;38:230-9.
24. Alam M, Stiller M. Direct medical costs for surgical and medical treatment of condylomata acuminata. *Arch Dermatol* 2001 ;137:337-41.
25. Hengge UR, Eser S, Schultewolter T et al. Self-administered topical 5% imiquimod for the treatment of common warts and molluscum contagiosum. *Br J Dermatol* 2000; 143: 1026-31.
26. Sparling JD, Checketts SR, Chapman MS. Imiquimod for plantar and periungual warts. *Cutis* 2001; 68:397-9.
27. Barba Ar, Kapoor S, Berman B. An open label safety study of topical imiquimod 5% cream in the treatment of molluscum contagiosum in children. *Dermatol Online* 2001;7:20.
28. Skinner Rb, Ray S, Talanin NY. Treatment of molluscum contagiosum with topical 5% imiquimod cream. *Pediatr Dermatol* 2000 ;17:420.
29. Liota E, Smith KJ, Buckley R et al. Imiquimod therapy for molluscum contagiosum. *J Cutan Med Surg* 2000;4:76-82.115-17.
30. Conant MA. Immunomodulatory therapy in the management of viral infections in patients with HIV infection. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:27-30.
31. Gilbert J, Drehs MM, Weinberg JM. Topical imiquimod treatment of human papillomavirus in a patient with human immunodeficiency virus. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2000; 80:301-2.
32. Cutler K, Kagen MH, Don PC et al. Treatment of facial verrucae with topical imiquimod cream in a patient with human immunodeficiency virus. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2000; 80:134-5.
33. Rinne D, Linhart C, Schofer H. Lip papillomatosis in immunodeficiency: therapy with imiquimod. *Br J Dermatol* 2000 ;142:196-7.
34. Brown CW, O'Donoghue M, Moore J, Tharp M. Recalcitrant molluscum contagiosum in a HIV- afflicted male treated successfully with topical imiquimod. *Cutis* 2000; 65:363-6.

35. Strauss RM, Doyle EL, Mohsen AH, Gren ST. Successfully treatment of molluscum contagiosum with topical imiquimod in a severely immunocompromised HIV-positive patient. *Int J STD AIDS* 2001;12:264-6.
36. Buckley R, Smith K. Topical imiquimod therapy for chronic aint molluscum contagiosum in a patient with advanced human immunodeficiency virus 1 disease. *Arch Dermatol* 1999; 135:1167-9.
37. Gilbert J, Drehs MM, Weinberg JM. Topical imiquimod for acyclovir-unresponsive herpes simplex virus 2 infection. *Arch Dermatol* 2001;137:1015-7.
38. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Christophers E. Successful treatment of actinic keratosis with imiquimod cream 5%: a report of six cases. *Br J Dermatol*2001;144:1050-3.
39. Hengge UR, Stark R. Topical imiquimodto treat intraepidermal carcinoma. *Arch Dermatol* 2001;137:709-11.
40. Hannuksela-Svahn A, Nordal E, Chhristensen OB. Treatmentof multiplebasal cell carcinomas in the scalp with imiquimod 5%cream. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 2000;80:381-2.
41. KagyMK, Amonette R. The use of imiquimod 5% creamfor the treatment of superficial basal cell carcinomas in a basal neavus syndrome patient. *Dermatol Surg* 2000;26:577-8.
42. Marks R, Gebauer K; Shumack S et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicentre 6-weeks dose-response trial. *J Am ACad Dermatol*.2001;44:807-13.
43. Ahmad I, Berth-JonesJ. Imiquimod: a novel treatment for lentigo maligna *Br J Dermatol* 2000; 143:843-5.
44. Chapman MS, Spencer SK, Brennick JB. Histologic resolution of melanoma in situ (lentigo maligna) with 5% imiquimod. *Cream Arch Dermatol* 2003 Jul;139:943-4.
45. Steinmann A, Funk JO, Schuler G, von den Driesch P. Topical imiquimod treatment of a cutaneous melanoma metastasis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:555-6.
46. Stockflketh E, Rowert J, Arndt R et al. Detection of human papillomavirus and reponses to topical 5% imiquimod in a case of stucco keratosis. *Br J Dermatol* 2000;143: 846-50.
47. Agarwal S, Berth-Jones J. Porokeratosis of Mibelli: successful treatment with 5% imiquimod cream. *Br J Dermatol* 2002 146:338-9.
48. Diaz-Arrastia C, Arany I, Robazetti SC et al. Clinical and molecular responses in high-grade intraepithelial neoplasia treted with imiquimod 5%. *Clin Cancer Res* 2001 7:3031-3.
49. Mackenzie-Wood A, de Kossard S, Launey J et al. Imiquimod 5% cream in the treatment of Bowen's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:462-70.

Geliş Tarihi: 16.01.2004

Yazışma Adresi: Dr.Canan GÖRPELİOĞLU
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, Çankaya Ek Binası
Hoşdere Cad. No: 145
Yukarı Ayrancı, ANKARA