

Aldara (Imiquimod) bei Condylomen und VIN 2/3

**41. Fortbildungstagung für Fachärzte der Gynäkologie
und Geburtshilfe
Oberurgl, 31. Jan. bis 7. Feb. 2009**

Priv.Doz. Dr. med. Monika Hampf
Stellvertretende Kliniksdirektorin der Frauenklinik Düsseldorf
(Ärztl. Direktor: Prof. Dr. W. Janni)

Epidemiologie der low-risk HPV-induzierten Condylome

1. Ursache für Condylome: HPV 6/11 Infektion in > 90% der Fälle
2. Übertragungsweg: sexuell übertragbare Erkrankung, selten perinatal oder Schmierinfektion (bei Kindern von Hautwarzen)
3. 70 - 80% aller Frauen (und Männer) infizieren sich mit genitalen HPV
 - Jährliche Neuinfektionsrate bei jungen Frauen*:

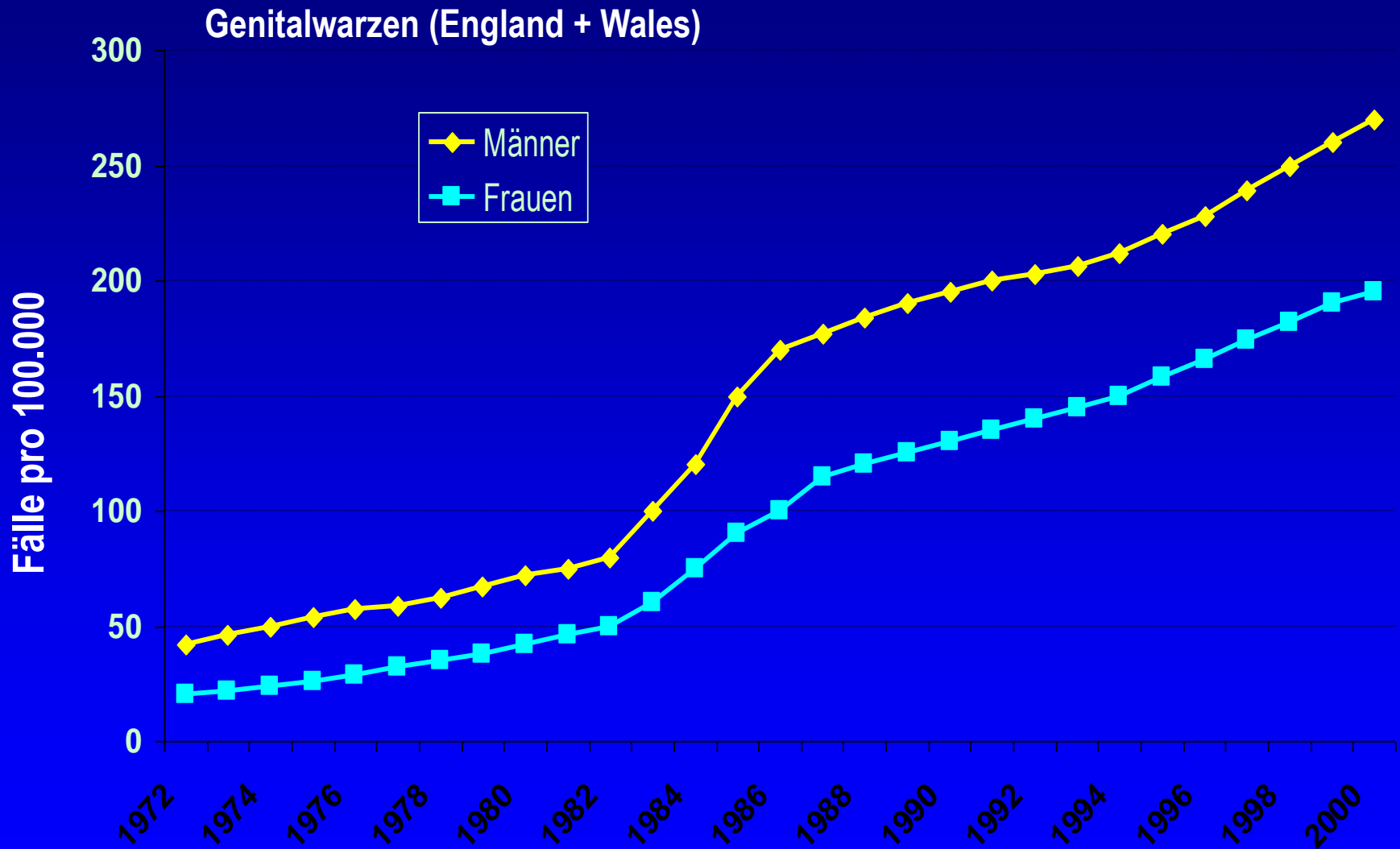
HPV 6/11	4%
HPV 16/18	4%
 - Lebenszeitrisiko für Genitalwarzen (HPV 6/11): 10%
 - Lebenszeitrisiko für Larynxpapillome (HPV 6/11) 0,02%
 - Lebenszeitrisiko für CIN 3, d.h. schwere Dysplasie (HPV 16/18) 4%
 - Lebenszeitrisiko für Zervixkarzinom (HPV 16/18) in Deutschland 1%
- 4.) Über 90% aller HPV-Infektionen werden innerhalb von einigen Jahren vom Immunsystem eliminiert.

* Neuinfektionsrate bei über 30-jährigen geringer, aber auch bei 50-jährigen noch über 1%

Genitalwarzen in Deutschland: Hohe Krankheitslast, erhebliche Kosten

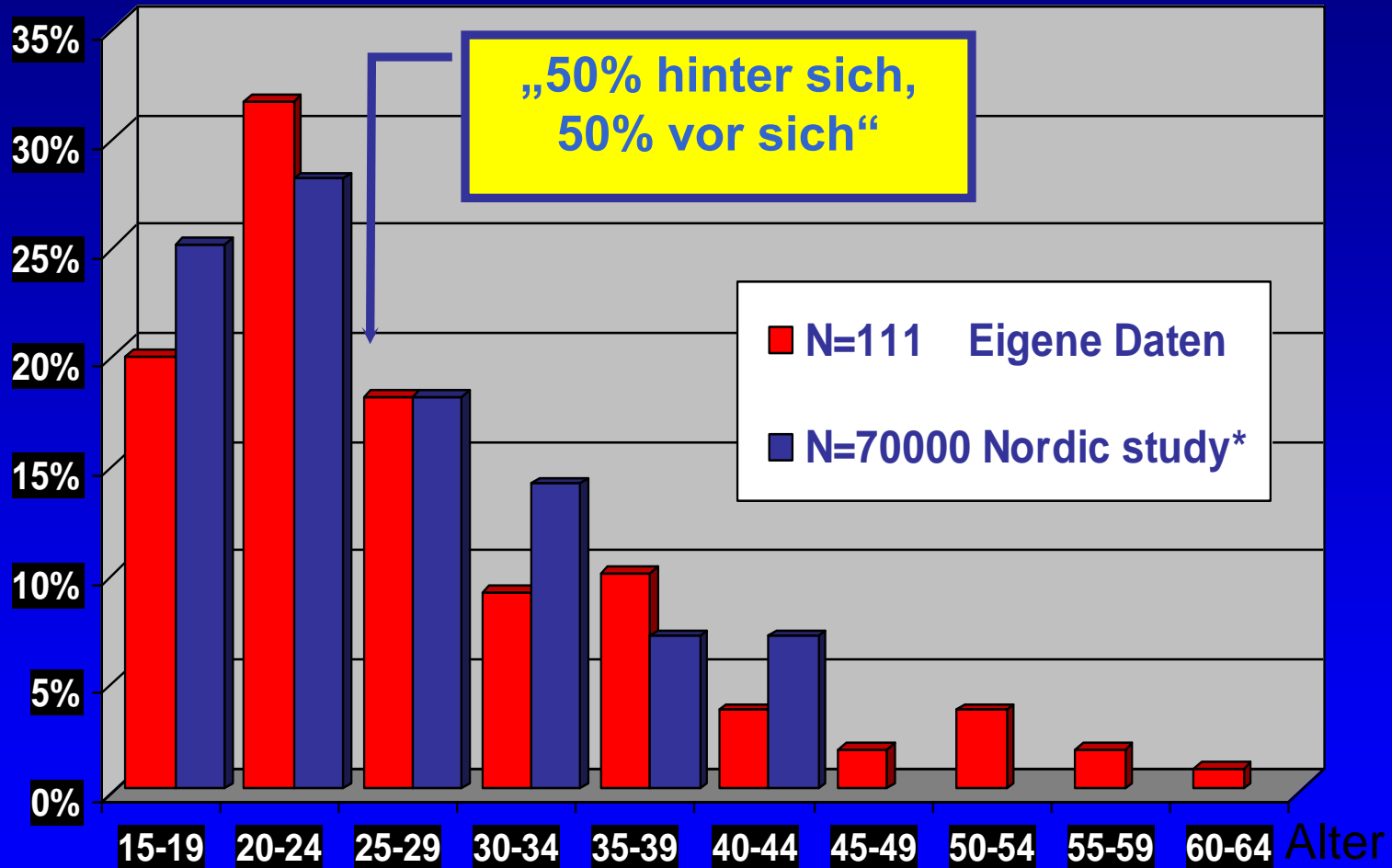
- **89.000 Patienten mit Genitalwarzen pro Jahr, davon 55.000 Neuerkrankungen und 34.000 persistierende/rezidivierende Condylomata acuminata.**
 - 55 500 bei Gynäkologen
 - 20.000 bei Dermatologen
 - 13.500 bei Urologen
- **Durchschnittliche Behandlungskosten pro Fall**
 - 378 € für neu aufgetretene Condylome
 - 1.142 € für persistierende/rezidivierende Genitalwarzen
- **Geschätzte jährliche Gesamtkosten 50 Mio. €**
 - direkte Kosten 45 Mio. €
 - indirekte Kosten (Arbeitsausfall) 5 Mio. €

Anogenitale Warzen treten immer häufiger auf



Altersverteilung bei der Erstdiagnose von Kondylomen

25jährige haben noch 50% aller low-risk HPV-Infektionen vor sich!



Klinische Bilder der
durch low risk HPV (6/11)
induzierten Condylomata
accuminata des weiblichen
Genitaltraktes

Klinik der „Gutartigen“ HPV Infektion

- Condylome -



Klinische Bilder Condylome



Klinische Bilder Condylome



System. Lupus erythematoses,
8. Rezidiv, 29j. Frau, Urethrabefall



13 jähr. Mädchen

Therapie-Empfehlungen für anogenitale Warzen

Deutsche STD Gesellschaft (2000)

Selbsttherapie	Erfolgsraten	Rezidivraten	Kosten/Behandlung
Podophyllotoxin Creme 0,15% (Wartec), Lösung 0,5% (Condylox)	60-90%	7-38%	900-1600\$
Imiquimod (5% Creme, Aldara)	50-80%	15%	1600\$
Interferon beta Gel adjuvant* (Fiblaferon)	6-90%	Ca. 60%	6600\$
Ärztliche Therapie			
Laser, Elektrochirurgie, Scherenschlag, Cürettage	bis 90%	15-49%	300-400\$
Trichloressigsäure (85% Lsg), Kryotherapie	60-80% 60-80%	25-50%	900\$

* Nach Kryotherapie oder Chirurg. Entfernung bei rezid. Warzen

Z.n. Laser-Therapie



Wirkprinzip von Imiquimod (Aldara 5%)

- Imiquimod ist ein „immune response modifier“
- Wirkt über Bindung an Toll-like Rezeptoren der Immunzellen über das kutane Immunsystem
- Stimuliert die angeborene und die erworbene zellvermittelte Immunität
- Induziert Zytokinausschüttung v.a. IFN/TNF- α und IL-6, 12
- Stimuliert Wachstum und Differenzierung von dendritischen Zellen, T-Helferzellen und zytotoxischen T-Lymphocyten
- Steigert Apoptose der erkrankten Zellen
- Löst Entzündungsreaktion an der Applikationsstelle aus (Jucken, Brennen)

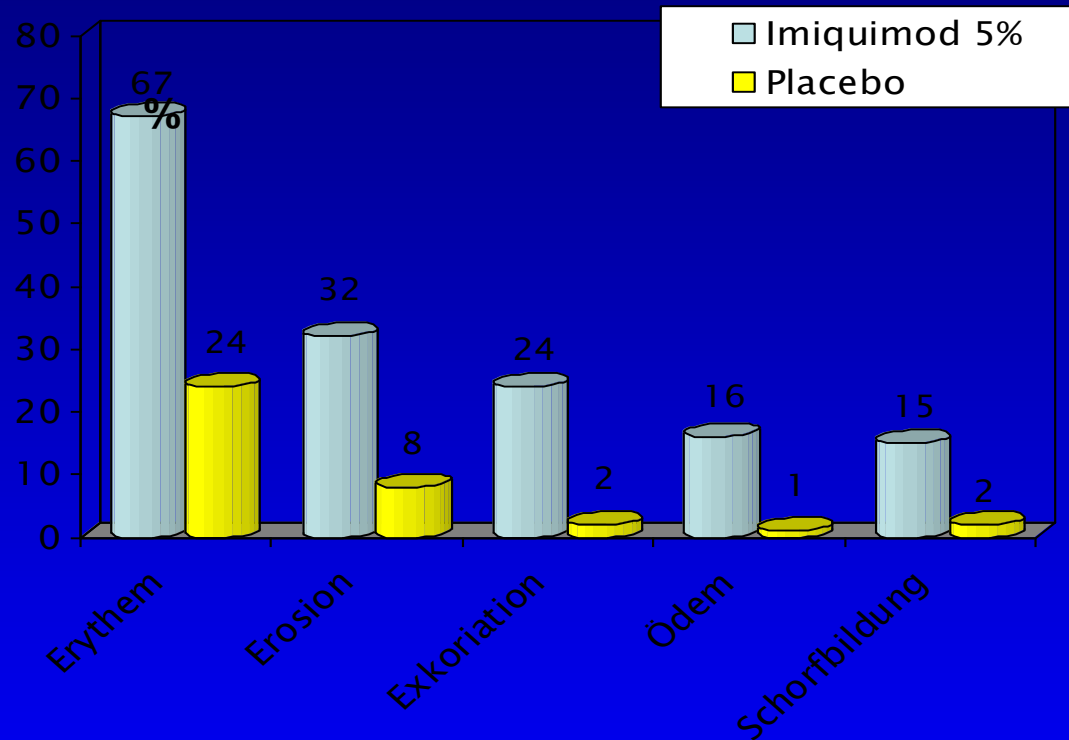
Anwendung von Aldara® 5% Creme bei Condylomata acuminata

- Anwendung 3mal / Woche (z.B. Mo, Mi, Fr)
- Aldara® sparsam abends vor dem Schlafengehen auf die befallenen Hautstellen auftragen
- Während sich die Creme auf der Haut befindet, sollte Sexualkontakt vermieden werden
- Die Creme am Morgen (nach ca. 6-10 Stunden) mit milder Seife und Wasser abwaschen
- Lokale Hautreaktionen sind üblich, sind aber meist nur leicht bis mittelstark
- Die Behandlung wird bis zum Abheilen aller sichtbaren äußerlichen Condylomata acuminata fortgesetzt, maximal 16 Wochen je Behandlungszeitraum

Praktische Hinweise zur Anwendung

- Imiquimod löst eine individuell variable Immunreaktion in der Haut aus
- Geringes Ansprechen nach 2 – 4 Wochen (kein Erythem):
 - Applikationsfrequenz vorübergehend auf 4-5mal/Woche erhöhen, um eine ausreichende Immunreaktion auszulösen
- Adjuvante Anwendung nach chirurgischer Abtragung
 - nach Ablation ist eine ausreichende Wundheilung abzuwarten (ca. 2-3 Wochen)
- Subjektiv oder objektiv starke Hautreaktionen:
 - Therapie einige Tage aussetzen, bis die entzündlichen Hautreaktionen abklingen
 - unspezifische Therapie der Hautreaktionen (Panthenol, Gerbstoffe)
 - ggf. Reduktion auf 2mal/Woche
- Systemische Interferon-Wirkungen (grippe-ähnliche Symptome)
 - Reduktion der Applikationshäufigkeit auf 2mal/Woche
 - ggf. oral nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)

Häufige NW von Imiquimod: Hautreaktionen an der Applikationsstelle



Edwards L et al., 1998

Seltene NW:
Fieber oder grippeähnliche Symptome

Studienübersicht zu Aldara 5% bei Condylomen

Studie Aldara 5% 3x/Woche max. 16 Wo	Abheilungsrate in %	Rezidivrate %		
Beutner et al 1998, 8 Wo vs. Plazebo, n=108	CR 37% versus 0%, PR 75% vs 8%	19%		
Edwards et al. 1998, 16 Wo vs. Plazebo	50% versus 11%	13% vs. 10%		
Gollnik et al., 2001 16 Wo	62%			
Hoyme et al, 2002, 12 Wo post op Laser		7,6% n. 3 Mo 0% nach 6 Mo		
Schöfer et al., 2006 12-16 Wo vs Chirurgie, n=358	Chirurgie 92% Imiquimod 65% Chir.+Imiqu. 73%	24% 6% 8% n. 6 Mo		
Buck et al. 2002, n=600, 16Wo	CR 75%	15% nach 6 Mo		

Schlußfolgerung

- Aldara effektiv bei Condylomen des äußeren Genitale
- Frauen reagieren besser (72%) als Männer (33%) (Sauder, 2002)
- Ansprechrate insgesamt um 60%
- Rezidivrate geringer als nach Chirurgie: 10-20%
- Nachteil: lange Therapiedauer, Kosten, Hautreaktionen
- Daten zur Therapie von Condylomen Vagina/Introitus rar (eigene Erfahrung bei Vaginalcond. sehr gut)
- Cave: starke Entzündungsreaktion bei Schleimhautbehandlung, off Label use!!!
- Vergleich mit Podophyllotoxin (Wartec) zeigt gleich gute Heilungsraten bei schwereren NW von Wartec (Yan, Dermatol, 2006)

Präneoplastische Erkrankungen der Vulva

Vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN)

- **Squamöse Veränderungen**

(VIN I: leichte Dysplasie, flaches Condylom, keine Präkanzerose)

VIN II: mittelschwere Dysplasie

VIN III: schwere Dysplasie, Ca in situ

(früher: M. Bowen, Erythroplasia Querat, Bownoide Papulose)

- **Nicht squamöse Veränderungen**

M. Paget der Vulva

Melanoma in situ

Pathogenese der squamösen VIN

ISSVD, Sideri et al, J Reprod Med 50, 807, 2005

„usual type“, undifferenzierter Typ (am häufigsten):

- junge Frauen, oft multifokal, **HPV induziert** (HPV 16, 18, 31, 33, seltener 6, 11), polypös/condylomatös, erhaben, essigweiss
 - Histologie: Basaloide, condylomatöse, gemischte Form
-

„differentiated type“=Differenzierter Typ (selten):

- ältere Frauen, Einzelläsion, **HPV neg**, oft auf dem Boden eines Lichen sclerosus et atrophicus, leukoplakieartige Herde, oft schwer zu erkennen

Epidemiologie der vulvären intraepithelialen Neoplasie (VIN)

- Häufigste präinvasive Erkrankung der Vulva
- Starke Inzidenzzunahme : von 0.6/100.000 Frauen/Jahr 1973 auf 2.9/100.000 im Jahr 2000
- Aktuell: 7/100.000 Frauen/ Jahr (S. Anders/Th. Löning; Der Gynäkologe 34, 2001)
- Zunahme 411% in USA seit 1973 (Judson et al, Obstet Gynecol, 2006)
- Anstieg v.a. bei jungen Frauen:
 - 1985-88: 41% < 50 Jahre
 - 1994-97: 60 % < 50 Jahre (Joura et al, J Reprod. Med, 2000)

Merkmale der HPV-induzierten VIN

- Zunehmende Häufigkeit bei jungen Frauen; in > 80% HPV 16 positive Läsionen, zusätzl. HPV 31, 33, 18, selten 6,11 (Hampl et al, Obstet Gynecol 2006)
- Progressionsrate der schweren VIN zum Karzinom bei unbehandelten Fällen 9% (van Seters et al, Gynecol Oncol 2005) bzw. 90% (Jones et al, Obstet Gynecol 2005), in behandelter Gruppe 3.8%-6,5% (van Seters; Jones et al, Obstet Gynecol 2005)
- Oft multifokal
- Oft multizentrisch (Kombination mit CIN, VaIN, AIN), dann identischer HPV Typ in (nur) 50% der Fälle (Hampl et al., JCRCO 2006; Hillemanns et al, Gynecol Oncol, 2006)
- Rezidivrate: 30%

HPV-Typen in VIN/VaIN

HAMPL M et al Obstet Gynecol, 2006

VIN 2/3			VaIN 2/3	
Total	183	100%	11	100%
HPV positive	169	92%	10	91%
High Risk Types only	154	91%	9	90%
HPV 16	134	79%	7	70%
HPV 18	5	3%	0	
HPV 33	18	11%	0	
HPV 31	7	4%	0	
Low Risk Types only	8	5%	0	
Unknown	1	NA		

Klinik der VIN

- Oft Juckreiz, Brennen, Schmerzen
- leukoplakische, erythroplakische oder gemischte Läsionen, manchmal bräunliche Herde (*M.Bowen*)
- condylomatöse, weisse Herde, nach Essig deutlicher zu sehen
- In Vulvoskopie oft auch Mosaik wie bei VIN
- Oft multifokal
- Oft multizentrisch (komb. mit CIN, VaIN, AIN, da HPV pos.)

Bei der differenzierten Form:

Oft schwer zu diagnostizieren, meist rötliche Läsionen, dünne Haut, Ulcera? anamn. LSA, ältere Frauen:
Diagnose sichern über PE

Diagnostik der VIN

Diagnostik:

1. Inspektion
2. Vulvoskopie nativ und nach Essig
3. Histologie durch Stanzbiopsie
(4. Toluidinblau)
5. Abstrich auf HPV



Vulva-Cytologie ungeeignet

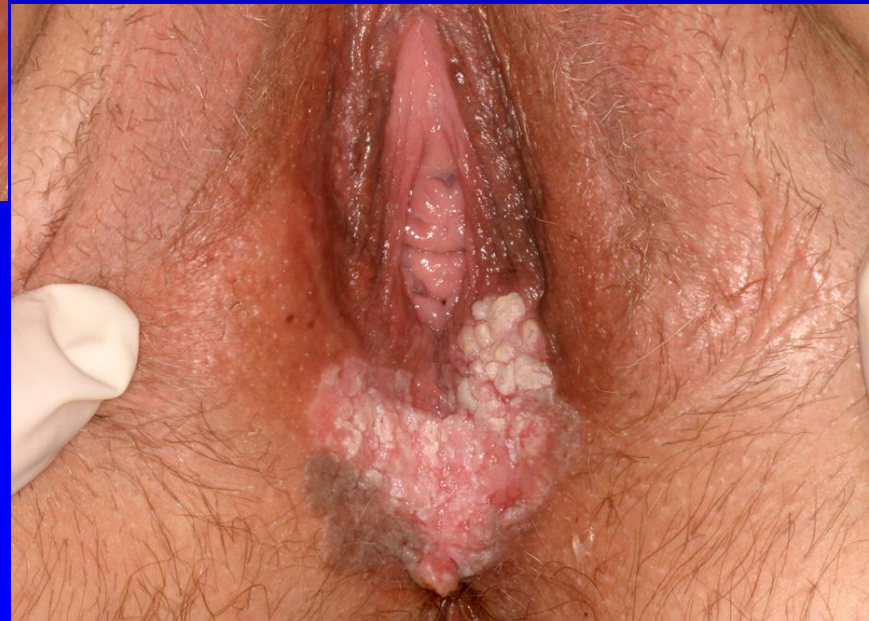
Klinik der HPV Infektion

- Vulväre intraepitheliale Neoplasien (VIN) -



**schwere vulväre
Neoplasie, VIN III**

VIN III – Mikro Ca



Klinik der HPV induzierten Präneoplasien der Vulva/Anus



**schwere vulväre
intraepitheliale
Neoplasie, VIN III/AIN III**



Klinische Bilder VIN



Differenzierte VIN II-III



70 j. Patientin, Grunderkrankung:
LSA, HPV neg.

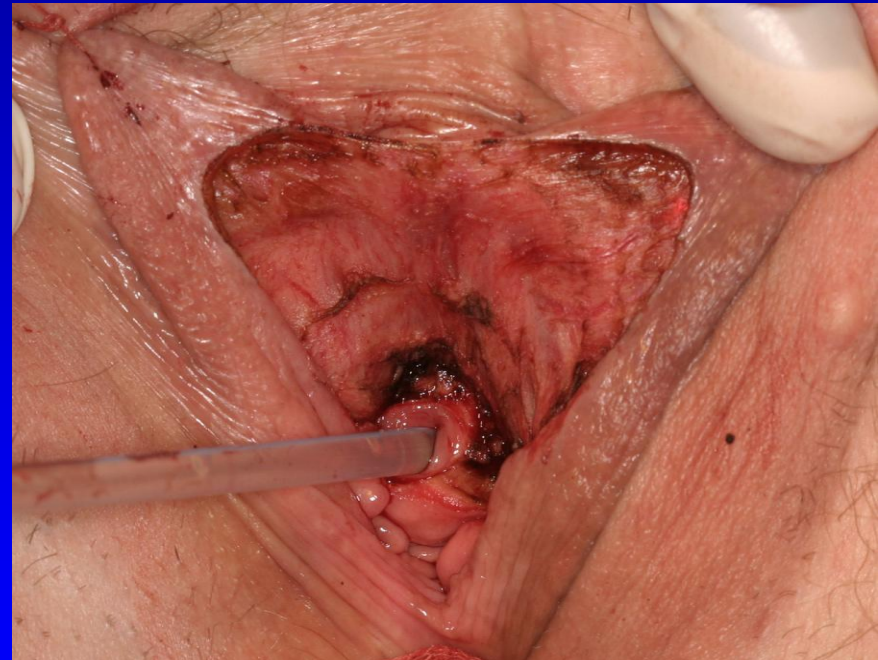
Therapie der VIN

1. Excision in toto, ggf. Teil-/Skinning-Vulvektomie, Randabstand ca, 0,5 cm
2. CO₂-Lasertherapie nach PE´s: Abtragungstiefe: 2-3 mm im Schleimhautbereich, 4 mm im behaarten Bereich
3. Therapie mit Interferon ohne sicheren Erfolg
4. **Therapie mit Aldara 5% bei condylomatösen Läsionen oder zur Rezidivverhütung möglich, keine Standardtherapie bisher, off Label use** (s. Studie Seters et al., 2008)
5. Regelm. 6 monatige Kontrollen wegen Rezidivgefahr (in 40% innerhalb von 5 Jahren bei VIN III)

Therapie der schweren intraepithelialen Neoplasie (VIN III)



45j. Patientin mit VIN III-
Mikrokarzinom



Nach Laserexcision in
toto



Studienübersicht zu Aldara 5% bei VIN

Studie Aldara 5%	Abheilungsrate %	Rezidivrate %		
Mathiesen et al, 2007 N=21 Aldara vs 10 Placebo	CR 81% , 10% PR versus 0%	19%		
Le et al. 2007, 16 Wo , n=33	CR 64% , PR 27%	20,5% vs. 53,5% (surgery group)		
Todd et al, 2002, n=15, 16 Wo	CR 20%, PR 6%	Hohe Rate lokale NW, Dosis-reduktion auf 1x/Wo in 50%		
Diaz-Arrastia et al, 2001, 16 Wo, n=8	CR 50%, 25% PR	25%; 1 Progress zu Mikro Ca		
Wendling et al., 2004 Up to 28 Wo, n=12	CR 25%, PR 33%			

Studie Imiquimod bei VIN

Van Seters et al, NEJM 358, 14, 2008

Studiendesign:

- Plazebo kontrollierte Therapiestudie mit Aldara 5% Creme versus Plazebo
- 52 Frauen mit VIN 2-3 (26/26)
- Therapieschema: 2x /Woche Aldara 5% Creme lokal, 16 Wochen lang
- Endpunkt: Größe der Läsion nach Therapie,
- Progress/ Anzahl der Karzinome unter Therapie

Studie Imiquimod bei VIN

Van Seters et al, NEJM 358, 14, 2008

Ergebnisse:

- In 81% Reduktion der Größe der Läsion um 25% (PR) nach 20 Wochen
- Complete response in 9/26 (35%) Frauen in Aldara Gruppe, keine in Plazebo
- HPV Clearance in 58% in Aldara Gruppe, 8% in Plazebo
- Kein Rezidiv bis 12 Monate
- Progress zu Krebs: **1 in Aldara Gruppe**, 2 in Kontrollgruppe

Schlußfolgerung:

- Imiquimod is effective in treating VIN
- Aber: regelm. und kurzfristige Kontrollen während Therapie erforderlich

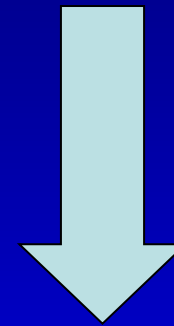
Schlußfolgerung

- Aldara ist eine gute Alternative in der Behandlung der VIN2/3 mit complete response Raten zw. 20% und 80%
- Schwere Hautreaktionen sind möglich und sollten mit Dosisreduktion vermieden werden
- Progress zum Karzinom sind auch unter Aldara Applikation beschrieben!!
- Rezidivraten liegen mit 20-25% unter der Rezidivrate (30-50%) der mit Chirurgie/Laser behandelten Frauen
- Bisläng noch off Label Use, Kostenübernahme?

Möglichkeiten der Prävention der HPV-induzierten Präneoplasien/Karzinome

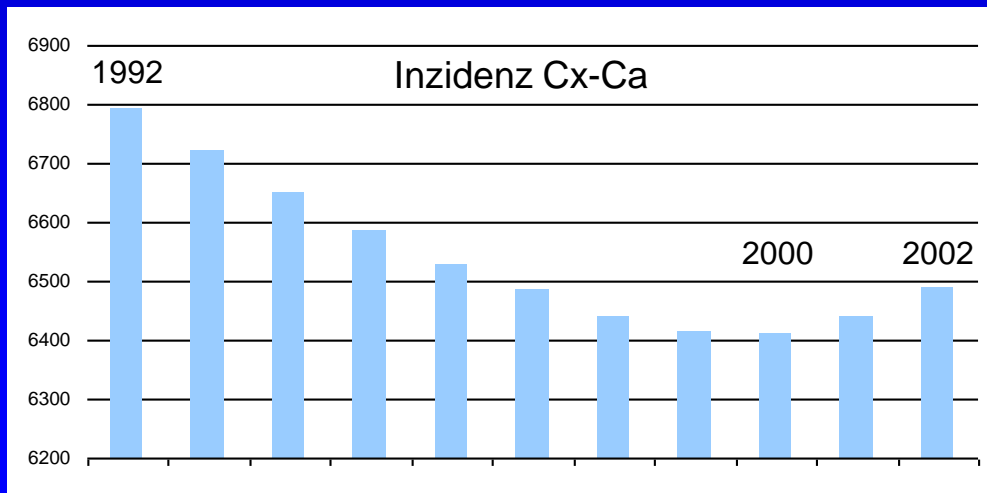


Krebsvorsorge:
Stagnation nach Senkung



neu

Prophylaktische
HPV Impfung



Vergleich der HPV Impfstoffe

	Gardasil®	Cervarix®
Hersteller	Sanofi Pasteur & MSD	GlaxoSmithKline
Herstellung mittels rekombinanter DNA Technologie in	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CANADE 3C-5 (Stamm 1895)	<i>Spodoptera frugiperda</i> Sf-9, <i>Trichoplusia ni</i> Hi-5 Zellsubstrat (Baculoviren)
Zusammensetzung	20 µg HPV 6 L1 VLP 40 µg HPV 11 L1 VLP 40 µg HPV 16 L1 VLP 20 µg HPV 18 L1 VLP	20 µg HPV 16 L1 VLP 20 µg HPV 18 L1 VLP
Adjuvans	amorphes Aluminium- hydroxyphosphatsulfat-Adjuvans (225 µg Al)	AS04 : 500µg Aluminiumhydroxid 50 µg 3-deacylated monophosphoryl lipid A
Dosierung	0,5 ml pro Dosis i.m.	0,5 ml pro Dosis i.m.
Impfschema	Monat 0, 2, 6, max. innerhalb eines Jahres	Monat 0, 1, 6
Zulassung	Oktober 2006	Oktober 2007
Datenlage	Cervix und Vulva/Vagina, Warzen	Cervix

Wirksamkeit der tetravalenten HPV-Impfung in Bezug auf Verhinderung vulvärer Erkrankung

(VIN2/3, VaIN 2/3, Condylome)

- Nur Daten von Gardasil -

4-Jahres Ergebnisse Gardasil in Bezug auf Verhinderung anogenitaler Läsionen

Per-Protocol Efficacy Population – Studienprotokolle 007, 013, 015
 4 Jahre Follow up (end-of-study),
 Abstract Lacey et al, ECOG, Lisbon, March 2008

Endpunkt nach Läsionen	GARDASIL (n=7.900)	Placebo* (n=7.902)	Wirksamkeit	CI 95 %
HPV 6/11/16/18 VIN/VaIN, Genitalwarzen	2	227	99.1%	97– 100
Genitalwarzen	2	193	99.0%	96– 100
VIN 1 oder VaIN 1	0	28	100%	86– 100
VIN 2/3 oder VaIN 2/3	0	23	100%	83– 100

3. Wirksamkeit der HPV 6/11/16/18 Impfung bei älteren Frauen (bis 45. LJ)

Wirksamkeit: Impfung Frauen bis 45. LJ

Per Protocol Efficacy Population

Verhinderung HPV 6,11,16,18-induzierter
persistierender Infektionen und Präneoplasien
(CIN; VIN; VaIN, Warzen)

Population	GARDASIL TM	Placebo	Efficacy	95% CI	P-value
P019 Mid-Adult Women [†]	4	41	91%*	74, 98	<0.001

[†] P019: 24- to 45-Year-Old Women; mean of 2.2 years' follow-up

* 3 Fälle mit persistierender Infektion, 1 CIN 2 mit Doppelinfektion HPV 16/52

4. Wirksamkeit von GARDASIL bei Frauen,
die zuvor eine HPV Infektion
durchgemacht haben
(HPV DNA negativ, AK im Blut positiv)

Impfung von seropositiven Frauen sinnvoll?

Für Probanden, die bei Studieneinschluss PCR-positiv und/oder seropositiv waren, gibt es keinen hinreichenden Beleg für einen Schutz vor Erkrankungen durch die entsprechenden HPV-Typen. Personen, die sich vor

Das galt bisher!

Aber: neue Daten, Ferris et al 2008

- Wirksamkeit gegen HPV 6, 11, 16 und 18 bedingte Erkrankungen bei seropositiven und PCR-negativen Frauen

	Vaccine			Placebo				
CIN1 OR WORSE	n	Cases	Rate	n	Cases	Rate	Efficacy (%)	95% CI
HPV 6/11/16/18	1,243	0	0.0	1,283	7	0.2	100.0	(28.7, 100)

	Vaccine			Placebo				
EGL	n	Cases	Rate	n	Cases	Rate	Efficacy (%)	95% CI
HPV 6/11/16/18	1,268	0	0.0	1,301	8	0.2	100%	(39.5, 100)

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit !

Fragen?