

# Imiquimod (Aldara™) en onverwacht ernstige huidbijwerkingen

E. Beers<sup>1</sup>, M.R. Levering-Koopmans<sup>2</sup>, A.C. van Grootheest<sup>1</sup>

## INLEIDING

Imiquimodcrème 5% (Aldara™) is een geneesmiddel met antivirale- en antitumoractiviteit.<sup>1,2</sup> Het is sinds 1998 voor de Europese markt geregistreerd voor de lokale behandeling van externe genitale en perianale wratten (condylomata acuminata) bij volwassenen. In juli 2004 werd het daarnaast goedgekeurd voor de behandeling van kleine superficiële basaalcelcarcinomata (sBCC's) bij volwassenen. Sinds oktober 2006 is imiquimod ook geregistreerd voor de behandeling van klinisch typische niet-hyperkeratotische, niet-hypertrofe actinische keratosen (AK) op gelaat en hoofdhaar bij immunocompetente volwassenen wanneer de grootte van de laesies en hun aantal de werkzaamheid en/of de aanvaardbaarheid van cryotherapie beperken en andere topicale behandelingsmogelijkheden gecontraïndiceerd of minder geschikt zijn.<sup>3</sup> In Nederland wordt imiquimod op dit moment niet vergeoed voor actinische keratosen.

Volgens de onderzoeksgegevens is er een positief verband tussen de intensiteit van lokale huidreacties (bijvoorbeeld erytheem) en het slagingspercentage van de behandeling.<sup>3</sup>

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving vijf meldingen van ernstige lokale huidreacties met open wonden, bloedingen en secundaire infecties.

Hoewel ernstige huidreacties beschreven zijn in de officiële productinformatie van imiquimod, vraagt Lareb aandacht voor deze bijwerkingen, omdat uit de ontvangen meldingen blijkt dat de heftigheid van de bijwerkingen niet werd verwacht door patiënten en hun behandelend artsen.

## MELDINGEN BIJ LAREB

Tussen 1 november 2006 en 1 augustus 2007 ontving het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb vijf meldingen van ernstige lokale huidreacties bij gebruik van imiquimod.

## Samenvatting

Imiquimodcrème 5% (Aldara™) is geregistreerd voor de lokale behandeling van genitale wratten, superficiële basaalcelcarcinomen en actinische keratosen. Het heeft antivirale- en antitumoractiviteit. Door stimulatie van de immuunrespons komen ernstige lokale huidbijwerkingen voor, maar ook ontstekingsreacties, die gepaard kunnen gaan met koorts. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving vijf meldingen van patiënten met ernstige lokale huidreacties met mogelijk superinfecties of activatie van latent aanwezige virale infecties na gebruik van imiquimodcrème. Deze bijwerkingen verliepen ernstiger dan verwacht. Het is belangrijk bij het voorschrijven van imiquimodcrème patiënten uitgebreid voor te lichten over deze mogelijke bijwerkingen.

## Summary

Imiquimod cream 5% (Aldara™) is registered for the topical treatment of genital warts, superficial basal cell carcinoma, and actinic keratoses. It has antiviral and antitumour activity. Due to the evoked immune response severe local skin reactions may occur, but also inflammatory reactions occur, sometimes accompanied by fever. The Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb received five reports of patients with severe local skin reactions with possible superinfections or activation of latent viral infections after the use of imiquimod cream. These adverse drug reactions were more severe than expected. It is important to extensively instruct patients about these possible adverse effects when prescribing imiquimod cream.

## imiquimod - bijwerking, actinische keratose - basaalcel carcinoom

## imiquimod - adverse drug reaction - actinic keratosis - basal cell carcinoma

Patiënt A is een 38-jarige vrouw met lokale huidbijwerkingen bij gebruik van imiquimodcrème 5%. Zij kreeg dit middel voorgeschreven vanwege een actinische keratose met een doorsnee van ongeveer 1 cm op haar rechterwang, die tweemaal tevergeefs was behandeld met cryotherapie. Zij bracht imiquimod volgens voorschrift van de dermatoloog driemaal per week aan. Na acht keer aanbrengen ontstond rond de plek van aanbrengen blaarvorming en oedeem. Ook was er lymfeklierzwellen in de rechterkaakhoek. De blaren gingen vervolgens

<sup>1</sup> Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, 's-Hertogenbosch

<sup>2</sup> Apotheek Assendelft BV, Assendelft

Correspondentieadres:

Mw. drs. E. Beers, Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch, E-mail: e.beers@lareb.nl.

open, waarna korstvorming optrad. Patiënte staakte de imiquimod en startte op advies van haar huisarts met een zinkpreparaat. Vier maanden later was de huid hersteld, op een lichte verkleuring van de aangedane plek na. De keratose was verdwenen.

Patiënt B is een 59-jarige vrouw, die imiquimod gebruikte vanwege multipale oppervlakkige basaalcelcarcinomata op haar thorax. De gebruiksfrequentie van de imiquimod werd niet gemeld. Zeven dagen na de eerste applicatie ontstonden papulovesikels, uitgebreide roodheid en pijn in het behandelde gebied. De papulovesikels erodeerden bij licht wrijven. Herpes simplex-virologie liet een IgM-titer zien van <20 U/ml (negatief) and IgG >4.000 U/ml (positief). Een PCR werd niet ingezet. De behandeling werd voortijdig gestaakt vanwege deze bijwerkingen. De basaalcelcarcinomen waren niet verdwenen. De huid is wel vrijwel geheel hersteld van de bijwerkingen.

Patiënt C is een 86-jarige vrouw, die vijfmaal per week imiquimodcrème 5% aanbracht op een gezichtswrat op haar linkerkaak. Zij kreeg twee dagen na het begin van de behandeling last van erytheem, blaarvorming, korstvorming en oedeem op de rechteronderkaak. Dit breidde zich in de daaropvolgende zeven tot 10 dagen uit over de rechterhelft van de hals en haar decolleté. Elke dag verschenen enkele nieuwe vesikels, die vervolgens openbarstten en grote, open wonden vormden. De behandelend dermatoloog schreef valaciclovir per os voor, wegens verdenking op herpes zoster, maar dit voorkwam de vorming van nieuwe vesikels niet. Na staken van de imiquimod verbeterden de laesies.

Patiënt D is een 45-jarige vrouw, die vijf dagen per week imiquimod gebruikte wegens multipale sBCC's op haar lichaam en een laesie tussen haar mammae. Twee weken na start traden lokaal irritatie en een brandend gevoel op. Op haar borstkas ontstond een laesie van enkele vierkante centimeters. De behandelend dermatoloog schreef fusidinezuurcrème voor en staakte de behandeling met imiquimod. Vijf dagen na staken werd begonnen met amoxicilline 500 mg driemaal daags. De afloop is onbekend.

Patiënt E ten slotte is een 64-jarige vrouw die vijfmaal per week imiquimodcrème gebruikte vanwege een sBCC. Na twee weken gebruik staakte zij de behandeling omdat er 'bultjes' optraden, die zich snel uitbreidden. Op advies van de dermatoloog hervatte zij de behandeling en bracht de crème ook aan op de ontstane bultjes, waarna pijnlijke wonden ontstonden. Ook kreeg zij een dag na de herstart last van koorts. De behandeling werd uiteindelijk gestaakt omdat de pijn op de plaats van behandeling te hevig werd. Behandeling met zilverulfadiazinecrème 1% werd ingezet. De huid herstelde zich.

---

## DISCUSSIE

Lareb ontving vijf meldingen van ernstige lokale huidreacties na lokale applicatie van imiquimodcrème 5%. In drie van deze meldingen werd aangegeven dat de behandelend dermatoloog zich niet bewust was dat de bijwer-

kingen in die ernst konden optreden.

Imiquimod is een imidazoquinoline-amine dat de immunologische reactie oproept en beïnvloedt. Het heeft effect op zowel het aangeboren als het verworven immuunsysteem, leidend tot de afgifte van cytokines en tot T-celactivatie.<sup>4</sup> In sBCC geeft deze doelgerichte immuunrespons samen met apoptose in de BCC-cel aanleiding tot tumordestructie.<sup>1</sup> Als gevolg van een dergelijke ontstekingsreactie kan oedeem optreden, zoals bij patiënt B en C werd gemeld.

Door stimulatie van de immuunrespons komen ernstige lokale huidbijwerkingen voor, maar ook ontstekingsreacties, die gepaard kunnen gaan met koorts. Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving vijf meldingen van patiënten met ernstige lokale huidreacties met mogelijk superinfecties of activatie van latent aanwezige virale infecties na gebruik van imiquimodcrème. Waarom superinfecties of reactivatie van virale infecties zouden kunnen optreden tijdens behandeling met imiquimod is echter niet duidelijk.

Drie systematische reviews beschrijven lokale huidreacties tijdens gebruik van imiquimodcrème. Oldfield *et al.* beschrijven lokale huidreacties bij topicaal gebruik van imiquimodcrème voor de behandeling van sBCC.<sup>1</sup> In een gepoolde analyse van twee gerandomiseerde, dubbelblinde, multicentre trials, gebruikten patiënten met sBCC's imiquimodcrème 5% (n=184) of een vehikel (n=178) vijf dagen per week gedurende zes weken. De prevalentie van ernstige lokale huidreacties in de met imiquimod behandelde groep waren: ongeveer 8% oedeem, circa 13% erosie, ruim 30% erytheem, circa 4% schilfering, circa 6% induratie, 20% korstvorming, circa 6% ulceraties en ongeveer 3% vesikels.

In een systematische review van imiquimod voor actinische keratose beschrijven Hadley *et al.* ernstige lokale bijwerkingen als een percentage van met imiquimod behandelde patiënten. Bijna 30% ervoer erytheem, meer dan 20% had korstvorming, bijna 10% schilfering of een zeer droge huid, meer dan 5% erosie of ulceratie, circa 5% vochtlekage of exsudaat en ongeveer 1% vesikels.<sup>2</sup>

In de officiële productinformatie van imiquimod wordt bij de indicatie genitale wratten aangegeven dat de meeste huidreacties mild tot matig ernstig zijn en herstellen binnen twee weken na staken van de behandeling. In zeldzame gevallen echter zijn bij patiënten die imiquimod in overeenstemming met de gebruiksaanwijzing hebben gebruikt ernstige lokale reacties waargenomen, die behandeld moesten worden en/of tijdelijke invaliditeit veroorzaakten. Wanneer dergelijke reacties zich voordeden aan de meatus urethrae hadden sommige vrouwen problemen bij de urinelozing, waardoor in sommige gevallen een spoedkatheterisatie moest worden uitgevoerd en het aangetaste gebied moest worden behandeld.<sup>3</sup>

In een recente publicatie worden negen patiënten gepresenteerd met ernstige huidbijwerkingen tijdens de behandeling met imiquimodcrème 5%.<sup>5</sup> De auteurs, die een relatie hebben met de fabrikant van imiquimod, geven aan dat na staken in alle gevallen de huid en de onderliggende aandoening zijn genezen.

## CONCLUSIE

Ernstige huidbijwerkingen komen vaak voor bij gebruik van imiquimodcrème. Ze kunnen worden gezien als een farmacologisch effect van het middel. De meldingen die Lareb heeft ontvangen geven weer dat de bijwerkingen onverwacht ernstig waren.

Bij het voorschrijven van imiquimodcrème moet gelet worden op de verschillende doseringsfrequenties en de maximale behandelingsduur van het middel bij de verschillende indicaties: bij sBCC vijfmaal per week gedurende zes weken, bij genitale wratten driemaal per week gedurende maximaal 16 weken en bij actinische keratose eveneens drie maal per week, maar gedurende vier weken.

Het is ook van belang uw patiënten tevoren in te lichten over de huidbijwerkingen die kunnen optreden in de loop van de behandeling.

## LITERATUUR

1. Oldfield V, Keating GM, Perry CM. Imiquimod: in superficial basal cell carcinoma. *Am J Clin Dermatol* 2005; 6:195-200.
2. Hadley G, Derry S, Moore RA. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2006; 126:1251-5.
3. Samenvatting van de productkenmerken Aldara™. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aldara/H-179-PI-nl.pdf>. 24-4-2007.
4. Bilu D, Sauder DN. Imiquimod: modes of action. *Br J Dermatol* 2003; 149 Suppl 66:5-8.
5. Greenberg HL, Cohen JL, Rosen T, Orengo I. Severe reaction to 5% imiquimod cream with excellent clinical and cosmetic outcomes. *J Drugs Dermatol* 2007;6:452-8.

## VERENIGINGSNIEUWS

# De “wormclub” 10 jaar

Refereerclub “de worm” beleeft dit jaar zijn tweede lustrum. De refereerclub werd in 1998 opgericht en bestaat momenteel uit 7 dermatologen uit meerdere ziekenhuizen, zowel academische als perifere ziekenhuizen, in Amsterdam, Utrecht, Hilversum en Beverwijk (zie foto). De naam “worm” verwijst naar een oud-Nederlands woord voor “huidziekte”.

De dermatologen komen elke derde maandag van de maand bij elkaar, met uitzondering van de maanden juli, augustus en december. De refereeravonden zijn alternerend bij een van de leden thuis. Elk jaar wordt er het traditionele “wormdiner” georganiseerd in een goed aangeschreven restaurant in de regio.

Tijdens de “wormavonden” wordt recente literatuur besproken, die door de leden tevoren voorbereid wordt. Dit geeft veel stof tot discussie. Het feit dat de leden hun opleiding in verschillende academische centra doorlopen hebben, geeft deze discussie nog een extra dimensie, daar de meningen nogal eens uit elkaar liggen. Verder worden moeilijke patiënten en therapeutische dilemma's besproken en uiteraard komt ook het DBC-debakel regelmatig aan bod. Tussen de bedrijven door worden ook de

nieuwste roddels in dermatologenland besproken!

Wat ons betreft is een refereerclub een nuttige en gezellige tijdsbesteding, waarbij je vaak meer opsteekt, dan op een (inter)nationaal congres. Het is dan ook jammer, dat er geen accreditatiepunten aan toegekend worden.



Van links naar rechts: Vigfus Sigurdsson, Reina Krijnen, Catherine Verburgh, Koos Sanders, Marion van Gassel, Udo Rijlaarsdam en Bram Preesman.