

**Läkemedel:** Aldara 5% (imikvimod)  
**Företag:** 3M Health Care  
**Godkänt för försäljning:** 1998-09-18  
**Granskat:** 2005-09-04

### Utlåtande från Läksaks expertgrupp för hudsjukdomar

Aldara (imikvimod 5%) är ett nytt intressant immunmodulerande medel för lokalbehandling av anogenitala kondylom och ytliga basaliom. Det är för bägge indikationerna ett andrahandsmedel och pga hög kostnad och frekventa biverkningar tillsvidare främst ett specialistpreparat. Basaliom skall vara biopsiverifierat. Man kan här förvänta ett mycket gott kosmetiskt resultat. Aldara kan bli ett lovande alternativ för behandling av aktiniska keratoser men indikationen är ännu inte godkänd.

# Imikvimod godkänd för behandling av basaliom

## Sammanfattning

Imikvimod (Aldara) tillhör en ny klass topikala immunmodulerande läkemedel. Medlet aktiverar troligen olika typer av lokala immunsvar.

Imikvimod är godkänt för behandling av anogenitala vårtor. Under 2004 har imikvimod även godkänts för behandling av små ytliga basaliom. Vid båda dessa tillstånd har remissionsfrekvenser på cirka 50-80 procent eller mer påvisats i kliniska studier.

## Bakgrund

Imikvimod (Aldara) är den första godkända substansen i en ny klass topikala immunmodulerande läkemedel. Medlet godkändes den 18 september 1998, via den centrala proceduren, av EU-kommissionen för behandling av anogenitala kondylom hos vuxna. Under 2004 har imikvimod i Sverige godkänts också för behandling av små ytliga basaliom.

Genitala vårtor (*Condylomata acuminata*) är en av de vanligaste sexuellt överförbara sjukdomarna i världen. Prevalensen ökar globalt och har beräknats drabba en procent av den sexuellt aktiva befolkningen [1]. Genitala vårtor orsakas av Humant Papiloma Virus (HPV). HPV-infektion är i de flesta fall asymtomatisk. Det finns fler än 20 olika HPV-typer. Mer än 90 procent av synliga genitala vårtor orsakas av HPV-typ 6 och 11 [2], medan typ 16 och 18 är starkt kopplade till cervixcancer. Genitala vårtor orsakar i många fall betydande fysiska obehag såsom inflammation, klåda, sprickbildning och blödningar. Förekomst av synliga vårtor uppfattas ofta som en betydande psykisk stressfaktor, trots att de är benigna till sin natur [3, 4]. Det är inte klarlagt om behandling av vårtor minskar överföring av sjukdomen. Målet med befintlig behandling är främst att kosmetiskt

avlägsna besvärande lesioner [5]. Konventionell behandling av genitala vårtor har främst skett på kliniker och mottagningar, flera besök krävs ofta för framgångsrik behandling. Vedertagen behandling av anogenitala vårtor bygger huvudsakligen på mekanisk eller kemisk destruering av lesioner [6]. Återfallsrisken är ofta hög. Under de senaste åren har behandlingar som patienten själv kan applicera i hemmet blivit vanligare [7]. Det finns tre olika substanser tillgängliga för egenbehandling. Dessa är imikvimod, podophyllotoxin och 5-fluorouracil. Av dessa rekommenderas i USA och Europa endast de två förstnämnda [4].

Imikvimod har även prövats för behandling av flera maligna och premaligna epiteliära tumörer. Här är, bland annat vad det gäller den nyligen godkända indikationen basalcellscancer, den kliniska dokumentationen god. Basalcellscancer är en av de vanligaste formerna av cancer i västvärlden. Under de senaste åren har en ökning av incidensen noterats i vissa studier [8-10]. Det finns flera olika subtyper av basalcellscancer. Den vanligaste formen är nodulär basalcellscancer [11-13]. Kirurgisk behandling eller curettage-electrodesiccation är de vanligaste behandlingsmetoderna idag. De är i de flesta fall effektiva. Många patienter har dock stora eller multipla lesioner som kan göra dessa metoder mer omständliga.

Imikvimod har i mindre kliniska studier framgångsrikt använts för att behandla en mängd olika dermatologiska sjukdomar så som vanliga hudvårtor, molluscum contagiosum, kutana T-cellslymfom, lentigo maligna, Paget's disease, kutan leishmaniasis, kutana metastaser av malignt melanom samt keloider [14]. Värdet av imikvimod vid dessa tillstånd är fortfarande oklart.

## Farmakologiska data

Imikvimod identifierades ursprungligen i ett sökande efter en substans med immunostimulerande egenskaper som skulle kunna användas för att behandla infektion med Herpes simplexvirus. I cellkulturer kunde man se att imikvimod inducerade interferon alpha. Imikvimod är den första och hittills enda substansen i en ny grupp av immunomodulerande läkemedel, imidazokinolinaminer.

Den exakta verkningsmekanismen är inte fullständigt utredd. Flera nyligen publicerade studier visar dock att imikvimod aktiverar olika immunologiska celler genom att binda till så kallade Toll-likareceptorer (TLR) [15]. Toll-likareceptorer spelar en viktig roll vid olika typer av lokala immunsvår hos däggdjur. Det finns till dags dato tio stycken TLR som specifikt kan känna igen substanser så som bland annat polysackarider, lipopeptider och DNA med bakteriellt ursprung. Även viralt RNA känns igen av vissa TLR. Vid bindning av agonist startar TLR en intracellulär signal kaskad som leder till cellaktivering med produktion av inflammatoriska cytokiner. Det har visats att imikvimod specifikt verkar via TLR7 [15]. Det fysiologiska substratet för TLR7 är inte känt.

Imikvimod är en potent aktiverare av immunceller med antivirala och antitumör egenskaper [16-19]. Det är troligt att TLR7 är involverat i kroppens lokala försvar mot virusinfektioner och maligna celler.

Topikal imikvimodbehandling har i genomsnitt visats ha mindre än en procent detekterbar systemisk tillgänglighet. Metabolismen är ofullständigt känd.

## Klinisk prövning

### Prekliniska studier

Imikvimods effekt har studerats i flera olika djurmodeller så som hamster och apa, man kunde här se en immunomodulerande effekt både vid systemisk och topikal administration [16]. Substansen har även visat effekt i flera olika djurmodeller för virusinfektioner och transplanterade tumörer. I marsvin infekterade med Herpes simplexvirus var oralt eller topikalt givet imikvimod skyddande mot infektion. I möss ger imikvimod en ökad överlevnad vid infektion med Rift Valley Fevervirus. Den akuta överlevnaden vid cytomegalovirusinfektion förbättras också både i hamster och mus. Sämre effekter har däremot visats i immunodefekta SCID-möss med papillomavirusinfektion [16]. I möss har också en mängd olika transplanterade tumörer minskat i storlek vid behandling med imikvimod. Därtill har även effekter som adjuvant vid vaccin behandling demonstrerats [20, 21].

Humana fas I- och fas II-studier har visat att den optimala beredningsformen vid topikal administrering är fem procent [16]. Ett mindre antal frivilliga friska försökspersoner, cancerpatienter samt asymtomatiska HIV-infekterade individer har också behandlats med imikvimod peroralt. Imikvimod gavs en gång i veckan. Biverkningarna var dosrelaterade, främst i form av influensaliknande symtom. Doser över 100 mg/dag tolererades i flera fall dåligt. I ett flertal individer sågs en ökning av interferonnivåerna i blod. Ingen klinisk förbättring av underliggande sjukdom kunde ses [16].

### Placebokontrollerade kliniska prövningar (för översikt se tabell 1)

#### *Genitala vårtor*

Fler än 3 000 patienter har ingått i kliniska studier där imikvimods effekt på anogenitala vårtor utvärderats. Cirka 2 000 av dessa individer har fått aktiv substans [5, 22-24]. I dessa kliniska studier åstadkoms en fullständig utläkning hos ungefär 50 procent av alla patienter efter 16 veckors användning. Kvinnor har klart bättre resultat än män, 70 procent mot endast 30 procent utläkning. Jämförande studier med standardbehandling eller alternativ topikal behandling, främst podofyllotoxin, saknas. Det finns studier som tyder på att återfallsfrekvensen kan minskas med imikvimod behandling [25, 26]. Lokala biverkningar i form av erytem, klåda, fjällning och ytliga sår rapporterades i mellan 22-30 procent av patienterna. Rapporter om strikturbildning hos icke-omskurna män, gör att denna patientgrupp skall behandlas med försiktighet.

#### *Basalcellscancer*

Flera kliniska prövningar har utvärderat imikvimods effekt vid behandling av basaliom.

Studie 1. Patienter med basalcellscancer på huvudet, nacken, bålen eller extremiteterna behandlades med imikvimod i olika doser. Studien pågick i 6 veckor. Totalt deltog 99 patienter, 72 män och 27 kvinnor. Av de patienter som behandlades en gång per dag var 88 procent fullständiga responders. De patienter som behandlades två gånger per dag fick en kraftigt ökad mängd biverkningar

varför denna behandlingsarm stängdes. Biverkningarna var lokala och av samma natur som i tidigare studier. I den högsta dosen rapporterade samtliga patienter någon biverkning. I den lägsta dosen med tre behandlingsomgångar per vecka var samma siffra cirka 50 procent [27].

Studie 2. Detta är en placebokontrollerad multicenterstudie från USA av mer eller identisk design som ovan med 128 patienter. Skillnaden var att de fyra behandlingsarmarna med aktiv behandling var 1) två gånger per dag, 2) en gång per dag, 3) en gång per dag fem dagar i veckan, 4) en gång per dag tre dagar i veckan. Resultat och biverkningar var liknande de i studie 1 [28].

Studie 3. En randomiserad multicenterstudie från Europa. Patienterna delades upp i två histologiska subgrupper, som evaluerades som separata prövningar. 93 patienter med ytlig basalcellscancer och 90 patienter med nodulär basalcellscancer ingick i respektive grupp. De fyra behandlingsarmarna var 1) två dagar per vecka utan och 2) med ocklusionsförband samt 3) tre dagar per vecka utan och 4) med ocklusionsförband. I samtliga armar användes imikvimodkräm 5 %. Av de 93 patienterna i gruppen med ytlig basalcellscancer sågs det bästa resultatet i grupperna där behandling skett tre dagar per vecka: 87 procent eller 76 procent för patienter med respektive utan ocklusionsförband. Biverkningarna var dosberoende och huvudsakligen lokala. Även i gruppen med nodulär basalcellscancer sågs det bästa resultatet i grupperna där behandling skett tre dagar per vecka: 65 procent eller 50 procent för patienter med respektive utan ocklusion [29].

Studie 4. En dubbelblind randomiserad multicenter studie från USA inkluderade patienter med verifierad basalcellscancer. Patienterna randomiserades till fyra olika behandlingsregimer med imikvimod 5 %. Studien pågick i sex veckor och patienterna utvärderades vecka 1, 3, 6 samt 4 och 12 veckor efter behandlingsslut. Totalt deltog 724 patienter, 445 män och 279 kvinnor. Den andel patienter som klassificerades som fullständiga responders var i gruppen som behandlades 5 gånger/vecka 75 procent, och i gruppen med behandling 7 gånger/vecka 73 procent. I placeboarmarna var andelen responders mellan två och tre procent. Biverkningarna var huvudsakligen lokala och av samma sort som i tidigare studier. I den högsta dosen rapporterade 64 procent någon biverkning. I den högsta dosen rapporterades även lymfadenopati hos 2,8 procent av deltagarna. Detta var den enda "icke lokala" biverkning som rapporterades av fler än två procent av studiedeltagarna [30].

Utöver dessa studier finns det fyra "openlabel" dositreringsstudier med ett mindre antal patienter som visar på effekt vid behandling av basalcellscancer [31-34].

#### *Aktinisk Keratos*

Imikvimod är, i Sverige, inte godkänt för behandling av aktinisk keratos (AK). AK är dock godkänt som behandlingsindikation av det amerikanska läkemedelsverket (FDA). Ansökan om denna behandlingsindikation för Europa kommer att lämnas in under hösten 2005. Flera kliniska prövningar som visar på en positiv effekt finns publicerade. Aktinisk keratos drabbar framförallt ljushyade individer efter långvarig exponering för ultraviolett ljus. Vid AK ses dysplastiska keratinocyter i hudens översta lager. Incidensen, ökar främst i industriländer med befolkning av nordeuropeiskt ursprung [35]. Incidensen har uppskattat till mellan

11 och 25 procent bland vita på norra hemisfären. I Australien är samma siffror mellan 40 till 60 procent hos individer över 40 års ålder. AK representerar ett förstadium till skivepitelcancer och det är ofta svårt att dra en klar skiljelinje mellan båda dessa tillstånd. Konventionell behandling är vanligen till exempel kryokirurgi, curettage eller topikal 5-fluorouracil. Imikvimod har de senaste åren utvärderats för behandling av AK.

Studie 1: Denna studie är en dubbelblind placebokontrollerad studie från Tyskland. Det behandlade området skulle vara lokaliserat till skalp, panna, nacke, översidan av underarmen eller nacken och fick inte överstiga 20 kvadratcentimeter. Studietiden var 12 veckor med imikvimod 5 % eller placebo. 25 patienter fick aktiv behandling och 11 placebo. Deltagarna behandlade det affekterade området nattetid tre gånger per vecka. Utvärdering skedde vecka 2, 3, 6, 9, 12 samt vecka 14. Patienterna följdes även upp efter ett år. 84 procent (21 av 25) i imikvimodgruppen diagnostiserades kliniskt vara helt fria från AK-lesioner två veckor efter behandlingstidens slut. I placebogruppen blev ingen individ helt fri från AK-lesioner. Vid uppföljning efter ett år hade två av patienterna i imiguimodgruppen fått återfall av AK (en individ uteblev från uppföljning). Imikvimodbehandlade patienter följdes även upp efter 18 månader och två år. Av dessa 25 patienter hade fyra utvecklat nya AK. Efter ett år vara samma siffra fem patienter. Ingen imikvimodbehandlad patient hade utvecklat skivepitelcancer på behandlingsstället efter två år [36]. Alla patienter i imikvimodgruppen fick lokala biverkningar på applikationsstället. Främst var det erytem, fjällande hud, indurationer, vesiklar samt erosion/sår. Biverkningar i placebogruppen förekom i ringa mängd [37].

Studie 2: Den andra studien är en dubbelblind placebokontrollerad studie vid flera center i Australien. Det behandlade området skulle vara lokaliserat till skalp, panna eller kinder och innehålla mellan fem till 15 AK-lesioner. Studietiden var upprepade treveckorsperioder med imikvimod 5 % eller placebo. Deltagarna behandlade det affekterade området tre gånger per vecka. 29 patienter fick aktiv behandling och 10 placebo. Efter 14 veckor diagnostiserades kliniskt 72 procent (21 av 29) ha fått 75 procent reduktion eller mer, av antalet AK. I placebogruppen visade 30 procent (3 av 10) motsvarande förbättring. 90 procent av patienterna i imikvimodgruppen fick lokala biverkningar på applikationsstället, mot 40 procent i placebogruppen. Biverkningspanoramata var likartat det man sett i tidigare studier [38].

Studie 3: Tredje studien är en openlabel-studie vid center i USA. Det behandlade området skulle vara lokaliserat till skalp, panna eller kinder och de var tvungna att innehålla mellan 5 till 20 AK-lesioner. Studietiden var upprepade fyraveckorsperioder med imikvimod 5 %. Deltagarna behandlade det affekterade området tre gånger per vecka. 25 patienter inkluderades i studien. Efter 24 veckor utvärderades alla individer baserat på "intention-to-treat". Bortfall från studien räknades som behandlingsmisslyckande. 72 procent av behandlade områden gick i total remission. En individ som genomförde hela behandlingsserien klassificerades som ett behandlingsmisslyckande. Två individer avbröt behandlingen på grund av biverkningar [39].

Studie 4: Denna studie utfördes vid center i USA. 17 patienter behandlade likartade AK-lesioner på vänster och höger sida av kroppen med placebo

respektive aktiv substans. Studien pågick i åtta veckor med tre behandlingstillfällen per vecka. På imikvimodsidan minskade antalet lesioner i medeltal från 10,1 till 6,2. För placebo var motsvarande siffror 8,1 till 7,6 [40].

Studie 5: I denna dubbelblinda placebokontrollerade multicenterstudie inkluderades patienter med minst 25 kvadratcentimeter sammanhängande AK i ansiktet eller på hårlös skalp. Studietiden omfattade 16 veckors behandling med imikvimod 5 % eller vehikel utan aktiv substans. 215 randomiserades till aktiv substans och 221 till placebo. 13 procent av deltagarna i båda grupperna var kvinnor. Deltagarna applicerade krämen över det affekterade området två gånger per vecka, över natten, med tre dagar mellan varje tillfälle. Utvärdering av säkerhet och effektivitet skedde vecka 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, samt vecka 20 och 24 (efter avslutad behandling). Den primära effektvariabeln var fullständig uppläring av alla AK-lesioner. Som sekundär effektvariabel fanns även 75 procent uppläring, jämfört med baseline. I imikvimodgruppen uppnådde 45 procent (97 av 215) komplett uppläring av AK-lesioner mot 3 procent (7 av 221) i placebogruppen. Denna skillnad var statistiskt signifikant ( $P < 0,001$ ). Skillnaden i partiell uppläring (75 %) var också statistiskt signifikant 59 procent jämfört med 12 procent för placebo. Individer behandlade med imikvimod hade också en signifikant högre frekvens lokala biverkningar i form av klåda (20 % mot 7 %), erytem (18 % mot 2 %), krustbildning (8 % mot 2 %), torr/fjällande hud (7 % mot 3 %), brännande känsla (6 % mot 2 %), blödning (3 % mot 0,5 %) samt erosion/sår (2 % mot 0 %). En individ behandlad med imikvimod avbröt behandlingen på grund av influensaliknande symtom [41].

Studie 6: Sjätte studien utgörs av en dubbelblind placebokontrollerad studie vid 18 center i sex europeiska länder. Det behandlade området skulle vara lokaliserat till hårlös skalp eller ansikte och det skulle var större än 25 kvadratcentimeter samt vara histologiskt verifierat. 147 patienter fick imikvimod 5 % och 139 placebo i 16 veckor. 22 personer i imikvimodgruppen respektive 11 i placebogruppen fullföljde inte behandlingen. Deltagarna behandlade det affekterade området tre gånger per vecka. Utvärdering skedde vecka 1, 2, 4, 8, 12, 16 och 24 (8 veckor efter avslutad behandling). Behandlingseffekter och biverkningar skattades. 57 procent (84 av 147) i imikvimodgruppen diagnostiserades kliniskt och histologiskt vara helt fria från AK lesioner åtta veckor efter behandlingstidens slut. I placebogruppen blev 2 procent (3 av 139) helt fria från AK-lesioner. 46 procent av patienterna i imikvimodgruppen fick lokala biverkningar på applikationsstället, mot 11 procent i placebogruppen. Framst var det erytem, fjällande hud, indurationer, vesiklar samt erosion/sår. Små minskningar i trombocyt- och hemoglobinnivåer kunde ses i imikvimodgruppen [42].



**Tabell 1.** Placebokontrollerade kliniska prövningar (imikvimod kräm 5 %)

	Patienter	Placebo-kontroller	Utläkning	Studietid	Lokala biverkningar	Referens
Genitala vårtor	2000	1000	30 % (män) 70 % (kvinnor)	16 veckor	22-30 %	[5, 22-24]
Basalcellscancer 1	99		88 %	6 veckor	50-100 %	[27]
Basalcellscancer 2	128		87 %	6 veckor	50-100 %	[28]
Basalcellscancer 3a	93		87 %	6 veckor		[29]
Basalcellscancer 3b	90		65 %	6 veckor		[29]
Basalcellscancer 4a	179	181	75 %	6 veckor	64 %	[30]
Basalcellscancer 4b	185	179	73 %	6 veckor	58 %	[30]
Aktinisk keratos 1	25	11	84 %	12 veckor	100 %	[37]
Aktinisk keratos 2	29	10	72 % (75 % utläkning)	3 veckor x flera	90 %	[38]
Aktinisk keratos 3	25		72 %	4 veckor x 2		[39]
Aktinisk keratos 4	17	17	39 % (reduktion)	8 veckor		[40]
Aktinisk keratos 5	215	221	45 %	16 veckor	Ca 20 %	[41]
Aktinisk keratos 6	147	139	57 %	16 veckor	46 %	[42]

### Varningar och försiktighet

Säkerhet och effektivitet har inte utvärderats hos immunosupprimerade patienter. Vissa rapporter har visat på en minskning av vårtstorlek hos HIV-positiva patienter medan andra kliniska prövningar inte visat tillfredsställande effekt hos denna patientgrupp.

Det behandlade hudområdet bör skyddas från solexponering. Det finns inget övertygande stöd från till exempel djurförsök, som stöder att imikvimod skulle öka den carcinogena effekten av UV-strålning men försiktighet rekommenderas ändå. Skadad hud eller hud behandlad med andra läkemedel skall inte behandlas.

För mer detaljerade föreskrifter, se produktresumé för Aldara [45].

### Biverkningar

De vanligaste biverkningarna är lokala reaktioner på applikationsstället så som klåda, brännande känsla, rodnad och irritation. Vissa patienter uppvisar också allmänna symtom så muskel- och huvudvärk, influensaliknande symtom och sjukdomskänsla. Det finns också rapporter om lokal hypopigmentering och hyperpigmentering efter användning av imikvimodkräm. Osäkerhet råder om detta är reversibla reaktioner eller inte.

Sänkning av hemoglobin, antalet vita blodkroppar samt trombocyter har observerats i kliniska prövningar. Den kliniska betydelsen för patienter med normal hematologisk status bedöms vara försumbar. Patienter med låga blodvärden har inte studerats i kliniska prövningar.

För mer detaljerad information, se produktresumé för Aldara.

## Graviditet och amning

Imikvimods påverkan på fosterutvecklingen har studerat på råttor och kaniner. Dräktiga råttor som fick 20 mg/kg/dag peroralt av imikvimod visade en ökad frekvens resorberade foster, minskad fostervikt, försenad benbildning, böjda skelettben. Detta motsvarar åtta gånger den maximala systemiska dos man kan tänka sig att en människa skulle kunna exponeras för med rekommenderade doser. Vid 5 mg/kg/dag kunde inga teratogena effekter ses. Hos kaniner kunde inga effekter detekteras med de doser som prövades. Data från gravida kvinnor saknas [46].

Det är inte känt om imikvimod utsöndras i bröstmjölk.

## Ekonomi/kostnadseffektivitet

En enkel kostnadsjämförelse är inte möjlig att genomföra då likvärdig farmakologisk behandling saknas. Kostnaden för en behandlingsomgång om sex veckor för indikationen ytligt basaliom hos vuxna är 1 731 kronor. Den enda förpackningsstorlek som erbjuds är dock tolv stycken engångspåsar med kräm varför den reella kostnaden för denna behandling blir 2 077 kr.

Jacob Lagercrantz  
ST-läkare

Birgitta Norstedt Wikner  
specialistläkare

Paul Hjemdahl  
professor

Avd för klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

## Referenser

1. Williams P, von Krogh G. The cost-effectiveness of patient-applied treatments for anogenital warts. *Int J STD AIDS* 2003;14(4):228-34.
2. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-6):1-78.
3. Reitano M. Counseling patients with genital warts. *Am J Med* 1997;102(5A):38-43.
4. von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European guideline for the management of anogenital warts. *Int J STD AIDS* 2001;12 Suppl 3:40-7.
5. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, Douglas JM, Jr. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imikvimod). *J Am Acad Dermatol* 1998;38(2 Pt 1):230-9.



6. Phelps WC, Alexander KA. Antiviral therapy for human papillomaviruses: rational and prospects. *Ann Intern Med* 1995;123(5):368-82.
7. Maw R, von Krogh G. The management of anogenital [correction of anal] warts. *Bmj* 2000;321(7266):910-1.
8. Staples M, Marks R, Giles G. Trends in the incidence of non-melanocytic skin cancer (NMSC) treated in Australia 1985-1995: are primary prevention programs starting to have an effect? *Int J Cancer* 1998;78(2):144-8.
9. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50(1):7-33.
10. Miller DL, Weinstock MA. Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(5 Pt 1):774-8.
11. McCormack CJ, Kelly JW, Dorevitch AP. Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma. A possible indicator of differing causes. *Arch Dermatol* 1997;133(5):593-6.
12. Bastiaens MT, Hoefnagel JJ, Bruijn JA, Westendorp RG, Vermeer BJ, Bouwes Bavinck JN. Differences in age, site distribution, and sex between nodular and superficial basal cell carcinoma indicate different types of tumors. *J Invest Dermatol* 1998;110(6):880-4.
13. Jaramillo-Ayerbe F. Cryosurgery in difficult to treat basal cell carcinoma. *Int J Dermatol* 2000;39(3):223-9.
14. Hengge UR, Ruzicka T. Topical immunomodulation in dermatology: potential of toll-like receptor agonists. *Dermatol Surg* 2004;30(8):1101-12.
15. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* 2002;3(2):196-200.
16. Miller RL, Gerster JF, Owens ML, Slade HB, Tomai MA. Imikvimod applied topically: a novel immune response modifier and new class of drug. *Int J Immunopharmacol* 1999;21(1):1-14.
17. Testerman TL, Gerster JF, Imbertson LM, Reiter MJ, Miller RL, Gibson SJ, et al. Cytokine induction by the immunomodulators imikvimod and S-27609. *J Leukoc Biol* 1995;58(3):365-72.
18. Weeks CE, Gibson SJ. Induction of interferon and other cytokines by imikvimod and its hydroxylated metabolite R-842 in human blood cells in vitro. *J Interferon Res* 1994;14(2):81-5.
19. Bernstein DI, Harrison CJ, Tomai MA, Miller RL. Daily or weekly therapy with resiquimod (R-848) reduces genital recurrences in herpes simplex virus-infected guinea pigs during and after treatment. *J Infect Dis* 2001;183(6):844-9.
20. Bernstein DI, Miller RL, Harrison CJ. Adjuvant effects of imikvimod on a herpes simplex virus type 2 glycoprotein vaccine in guinea pigs. *J Infect Dis* 1993;167(3):731-5.
21. Bernstein DI, Harrison CJ, Tepe ER, Shahwan A, Miller RL. Effect of imikvimod as an adjuvant for immunotherapy of genital HSV in guinea-pigs. *Vaccine* 1995;13(1):72-6.
22. Edwards L, Ferenczy A, Eron L, Baker D, Owens ML, Fox TL, et al. Self-administered topical 5% imikvimod cream for external anogenital warts. HPV Study Group. *Human PapillomaVirus. Arch Dermatol* 1998;134(1):25-30.

23. Tyring SK, Arany I, Stanley MA, Tomai MA, Miller RL, Smith MH, et al. A randomized, controlled, molecular study of condylomata acuminata clearance during treatment with imikvimod. *J Infect Dis* 1998;178(2):551-5.
24. Gollnick H, Barasso R, Jappe U, Ward K, Eul A, Carey-Yard M, et al. Safety and efficacy of imikvimod 5% cream in the treatment of penile genital warts in uncircumcised men when applied three times weekly or once per day. *Int J STD AIDS* 2001;12(1):22-8.
25. Kaspari M, Gutzmer R, Kaspari T, Kapp A, Brodersen JP. Application of imikvimod by suppositories (anal tampons) efficiently prevents recurrences after ablation of anal canal condyloma. *Br J Dermatol* 2002;147(4):757-9.
26. Carrasco D, vander Straten M, Tyring SK. Treatment of anogenital warts with imikvimod 5% cream followed by surgical excision of residual lesions. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4 Suppl):S212-6.
27. Marks R, Gebauer K, Shumack S, Amies M, Bryden J, Fox TL, et al. Imikvimod 5% cream in the treatment of superficial basal cell carcinoma: results of a multicenter 6-week dose-response trial. *J Am Acad Dermatol* 2001;44(5):807-13.
28. Geisse JK, Rich P, Pandya A, Gross K, Andres K, Ginkel A, et al. Imikvimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(3):390-8.
29. Sterry W, Ruzicka T, Herrera E, Takwale A, Bichel J, Andres K, et al. Imikvimod 5% cream for the treatment of superficial and nodular basal cell carcinoma: randomized studies comparing low-frequency dosing with and without occlusion. *Br J Dermatol* 2002;147(6):1227-36.
30. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. Imikvimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: results from two phase III, randomized, vehicle-controlled studies. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(5):722-33.
31. Vidal D, Matias-Guiu X, Alomar A. Open study of the efficacy and mechanism of action of topical imikvimod in basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2004;29(5):518-25.
32. Huber A, Huber JD, Skinner RB, Jr., Kuwahara RT, Haque R, Amonette RA. Topical imikvimod treatment for nodular basal cell carcinomas: an open-label series. *Dermatol Surg* 2004;30(3):429-30.
33. Shumack S, Robinson J, Kossard S, Golitz L, Greenway H, Schroeter A, et al. Efficacy of topical 5% imikvimod cream for the treatment of nodular basal cell carcinoma: comparison of dosing regimens. *Arch Dermatol* 2002;138(9):1165-71.
34. Beutner KR, Geisse JK, Helman D, Fox TL, Ginkel A, Owens ML. Therapeutic response of basal cell carcinoma to the immune response modifier imikvimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol* 1999;41(6):1002-7.
35. Coldiron BM. Thinning of the ozone layer: facts and consequences. *J Am Acad Dermatol* 1992;27(5 Pt 1):653-62.
36. Stockfleth E, Christophers E, Benninghoff B, Sterry W. Low incidence of new actinic keratoses after topical 5% imikvimod cream treatment: a long-term follow-up study. *Arch Dermatol* 2004;140(12):1542.
37. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papadopoulos L, Ulrich C, et al. A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imikvimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses. *Arch Dermatol* 2002;138(11):1498-502.

38. Chen K, Yap LM, Marks R, Shumack S. Short-course therapy with imikvimod 5% cream for solar keratoses: a randomized controlled trial. *Australas J Dermatol* 2003;44(4):250-5.
39. Salasche SJ, Levine N, Morrison L. Cycle therapy of actinic keratoses of the face and scalp with 5% topical imikvimod cream: An open-label trial. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4):571-7.
40. Persaud AN, Shamuelova E, Sherer D, Lou W, Singer G, Cervera C, et al. Clinical effect of imikvimod 5% cream in the treatment of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4):553-6.
41. Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D, Lee PK, Tawfik N, Jorizzo J, et al. Imikvimod 5% cream for the treatment of actinic keratosis: results from two phase III, randomized, double-blind, parallel group, vehicle-controlled trials. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(5):714-21.
42. Szeimies RM, Gerritsen MJ, Gupta G, Ortonne JP, Serresi S, Bichel J, et al. Imikvimod 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(4):547-55.
43. Perry CM, Lamb HM. Topical imikvimod: a review of its use in genital warts. *Drugs* 1999;58(2):375-90.
44. Langley PC, Tyring SK, Smith MH. The cost effectiveness of patient-applied versus provider-administered intervention strategies for the treatment of external genital warts. *Am J Manag Care* 1999;5(1):69-77.
45. SPC Aldara. Fass.se [www] Läkemedelsindustriföreningen, LIF. [Uppdaterat 2004-07-13] Hämtat från [http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel\\_produk\\_t.jsp?NplID=19980918000010&DocTypeID=6](http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk_t.jsp?NplID=19980918000010&DocTypeID=6)
46. Aldara. Center for Drug Evaluation and Research [www] FDA [Uppdaterat 2004-03-02] Hämtat från [http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/20723se1-015\\_aldara\\_lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2004/20723se1-015_aldara_lbl.pdf)