

Funktionelle und ästhetische Behandlung von Keloiden

Eine Herausforderung für die konservativen und chirurgischen Therapien

Functional and Aesthetic Treatment of Keloids
A Challenge for the Conservative and Surgical Therapies

Autoren

A. Freuschle¹, J. Brom², K. Hörmann¹, J. D. Schultz¹

Institute

¹ Universitäts-HNO-Klinik Mannheim
² Brom Epithetik, Heidelberg

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1365510>
Online-Publikation: 4.9.2014
Akt Dermatol 2015; 41: 35–43
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

PD. Dr. med.

Johannes D. Schultz
Universitäts-HNO-Klinik
Universitätsmedizin Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1–3
68167 Mannheim
johannes.schultz@medma.
uni-heidelberg.de

Zusammenfassung

▼
Keloide sind das Ergebnis einer Dysbalance zwischen Reparatur und Degradation der Extrazellulärmatrix als Bestandteil der Wundheilung. Sie wachsen tumorähnlich infiltrativ über den ursprünglichen Läsionsrand hinaus und können durch teils groteske Morphologien und damit kosmetische Entstellung für den Patienten eine soziale Stigmatisierung und einen erheblichen Leidensdruck darstellen. Brennen und quälender

Juckreiz sind Teil der klinischen Symptomatologie der Keloidnarben.

Die therapeutische Polypragmasie, die in der Literatur zur Behandlung des Keloids beschrieben wird (u. a. Silikontherapie, Kompressionstherapie, Applikation von Kortikosteroiden, intra- oder extraläsionale chirurgische Exzision, Kryochirurgie, Radiatio), weist auf die enorme Herausforderung für den behandelnden Arzt, insbesondere im Bereich der plastischen Gesichtschirurgie, hin.

Klinik

▼
Keloide treten als erythematöse, tumorös-noduläre Raumforderungen an Prädilektionsarealen mit erhöhter Hautspannung und hoher Dichte von Melanozyten auf. Klassische Prädilektionsstellen sind Körperstellen mit einer erhöhten Hautspannung, wie z. B. an der Brust, den Schultern, Oberarmen, Händen, dem Hals und den Ohren (► **Abb. 1**). Sie können enorme Größen und Formen annehmen. Neben sozialer Stigmatisierung können sie auch zu Funktionseinschränkungen durch Kontrakturen im Bereich der Extremitäten führen. Von hypertrophen Narben unterscheiden sie sich dadurch, dass sie den ursprünglichen Wundrand wulstartig überschreiten und infiltrativ in das gesunde Gewebe hineinwachsen. Je nach Ursache und Lokalisation wird eine Einteilung in vier Untergruppen vorgenommen. Man unterscheidet **posttraumatisch bedingte, aurikuläre, entzündlich-bedingte** und **spontane Keloide**. Die meisten Keloide sind der posttraumatisch bedingten Untergruppe zuzuordnen. Schon kleine, oft nicht erinnerliche Läsionen der Haut durch Verletzungen oder Verbrennungen können zu grotesk geformten Keloiden führen. Hiervon abzugrenzen sind aurikuläre Keloide, häufig nach Piercing oder Otoplastiken. Sie präsentieren sich häufig als glatte, runde, breitbasige Knoten im Bereich der Ohrmuschelrückfläche oder des Lobu-

lus. Entzündliche Dermatitiden wie z. B. nach einer Zostererkrankung oder aknebedingt stellen einen weiteren Subtyp der Keloidätiologie dar. Neben den Versuchen der ätiologischen Klassifikation ist die Pathogenese der spontanen Keloide momentan gänzlich unverstanden. Man vermutet, dass Mikrotraumatisierungen wie z. B. Insektenstiche den Entstehungsprozess eines Keloids induzieren [1]. Klinisch imponieren Keloide als hellrot noduläre Läsionen, häufig sind sie kombiniert mit Teleangiektasien, welche im weiteren klinischen Verlauf abblassen. Spontane Volumenregressionen oder Involutionen werden in der Literatur im Gegensatz zu hypertrophen Narben häufig nicht beschrieben. Die Patienten klagen häufig über Dysästhesien, wie beispielsweise brennende Beschwerden und einen quälenden Juckreiz. Je nach Lokalisation können Keloide auch zu funktionellen Bewegungseinschränkungen führen.

Genetik und Vererbung

▼
Die genetische Disposition scheint bei der Keloidneigung eine große Rolle zu spielen. Das häufigere Auftreten von Keloiden bei dunkelhäutigen Menschen, Untersuchungen an Zwillingstudien und familiäre Häufigkeiten belegen diese Beobachtung [2]. Ein Vergleich der Inzidenz zeigt ein deutlich erhöhtes relatives Risiko für Afroameri-



Abb.1 a Groteske Keloidformen nach Ohrmuschelpiercing. b Keloid an der Handrückseite nach Verbrennung (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. Klemke, Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Dermatologie).

kaner/Asiaten gegenüber Kaukasiern zwischen 4–16% [3,4]. Keloide bei humanem Albinismus wurden bislang nicht beobachtet, was die dermale Pigmentierung als „Risikofaktor“ unterstreicht. Es gibt verschiedene Theorien über die Vererbungsmodi wie autosomal-rezessive Vererbung, autosomal-dominante Vererbung mit unterschiedlich ausgeprägter Expression [5]. In einer Studie von Marneros et al. wurden Stammbäume von 14 Familien über 3–5 Generationen aufgearbeitet. Diese Studien konnten zeigen, dass spontane Genmutationen bei einem Familienmitglied Keloide induzieren, die dann autosomal-dominant mit unterschiedlicher Penetranz sowie variabler Expression weitervererbt werden. Ebenfalls identifizierten Marneros et al. in ihren Untersuchungen die Genloci 2q23 und 7p11 als ätiologisch ursächlich für die Keloiddisposition [6]. Obwohl die Identifikation dieser Genloci nur bei zwei Familien innerhalb des untersuchten Kollektivs detektiert wurde, beleuchtet diese Untersuchung die Bedeutung der genetischen Ätiologie als einer wesentlichen Ursache der Initiation von Keloiden [7]. Zum aktuellen Zeitpunkt sind die genetischen wie epigenetischen Zusammenhänge der individuellen Keloiddisposition noch nicht verstanden und Gegenstand intensiver Forschung.

Epidemiologie

Keloide treten nur beim Menschen auf [8,9], weswegen auch keine Tiermodell-Studien verfügbar sind. Aktuelle Daten zu Prävalenz oder Inzidenz sind nicht verfügbar. Als Manifestationszeitpunkte gelten vorrangig die Adoleszenz (Pubertät und junges Erwachsenenalter) aber auch die Schwangerschaft, weswegen ein hormoneller Einfluss auf die Keloidinitiierung diskutiert wird. Das durchschnittliche Alter der Erstmanifestation eines Keloids beträgt 23 Jahre. Ebenfalls für die hormonelle Beeinflussung spricht, dass sich bei Patientinnen in der Menopause die individuelle Keloidneigung reduziert. In der Literatur werden Fälle beschrieben, in denen sich aus seit Jahren unauffälligen Narben in der Schwangerschaft plötzlich Keloide entwickeln. Es wird vermutet, dass vor allem Östrogen diesbezüglich eine auslösende

Rolle spielt [10, 11]. Frauen und Männer sind gleichermaßen betroffen [12, 14].

Pathophysiologie

Die Haut ist das größte Organ des menschlichen Organismus. Ihre Unversehrtheit garantiert die Funktion des komplexen Organismus und dessen physiologische Abläufe. Nach einer Verletzung der dermalen, anatomischen Kontinuität wird der sequenzielle physiologische Wundheilungsprozess initiiert, der die Organintegrität und die Funktionalität der beschädigten Haut wiederherstellt.

Der physiologische Wundheilungsverlauf unterliegt einer fein regulierten Balance zwischen Synthese und Abbau und initiiert ein Gewebsremodelling mit Reparatur und Regeneration von zellulären wie azellulären Komponenten.

Gerät der Prozess von Synthese und Degradation der extrazellulären Matrixkomponenten aus dem Gleichgewicht, kommt es zu Dysbalancen mit den maximalen Extremvarianten der chronisch offenen Wunde oder der exzessiven Ersatzgewebebildung, der sogenannten hypertrophen Narbe oder der Keloidnarbe. Während die hypertrophe Narbe die ursprünglichen Wundgrenzen einhält und sich meist von der vertikalen Höhe her auf Hautniveau befindet, wächst das Keloid sowohl vertikal als auch horizontal ungehindert über die initialen Grenzen der Läsion hinaus. Hypertrophe Narben können spontan in ein Stadium der Regression verfallen und sich dann komplett zurückbilden (Volumenreduktion/Involution). Keloide hingegen bilden sich nicht spontan zurück. Im Gegenteil, die Rezidivhäufigkeit nach Behandlung ist ausgesprochen hoch. Die Rezidivgefahr dieser benignen Tumore stellt eine therapeutische Herausforderung dar mit dem Ziel einer suffizienten Tumorkontrolle bei Erhalt der Ästhetik und Funktion.

Die Pathogenese der Keloiderkrankung ist bis in ihre Einzelheiten auf molekularem wie zellphysiologischem Niveau noch nicht verstanden. Es gibt eine Vielzahl an Hypothesen, die verschiedene Teilaspekte der Pathogenese beleuchten und auf Postulaten diverser Forschungsergebnisse basieren.

Als Basis dieser Hypothese wird eine permanent stimulierte Kollagenproduktion vermutet, da in Keloidfibroblasten eine 20-mal höhere Kollagenproduktion nachweisbar ist als in gewöhnlichem Narbengewebe. Aber auch ein verminderter Kollagenabbau durch reduzierte Kollagenasesynthese scheint zu bestehen, sodass sich ein erhebliches Ungleichgewicht zwischen Kollagenaufbau und -abbau einstellt [15]. Eine führende Rolle wird hier dem Wachstumsfaktor TGF- β zugeordnet. Es existieren drei Isoformen von TGF- β . Keloidfibroblasten exprimieren im Vergleich zu normalen Fibroblasten vermehrt TGF- β 1 und - β 2, was zur gesteigerten Kollagensynthese und Matrixdeposition führt. Jedoch nicht nur eine Überexpression an TGF- β , auch andere Wachstumsfaktoren wie EGF, VEGF, PDGF und CTGF scheinen eine Rolle zu spielen [16–19].

Ob nun Keloide die Folge einer vermehrten Kollagensynthese oder eines verminderten Abbaus sind oder aus beiden Mechanismen resultieren, ist noch nicht bekannt [12]. Die biomolekularen Zusammenhänge gelten bis dato als ungeklärt [19, 20].

Eine weitere Hypothese geht von einer immunogenen Reaktion aus. Nach einer Traumatisierung der Haut werden Talgpartikel freigesetzt, die eine T-lymphozytäre Reaktion initiieren. Es kommt zu einer inflammatorischen Gewebestruktion und somit zu erhöhter Chemokinfreisetzung. Durch die Gewebe-

destruktion werden wieder Talgpartikel freigesetzt und somit ein „Circulus vitiosus“ in Gang gesetzt. Für diese Hypothese spricht das vermehrte Auftreten von Keloiden in der Pubertät, da hier eine hormonstimulierte, erhöhte Talgproduktion besteht, sowie das Vorkommen von Keloiden an talgdrüsenreichen Hautstellen wie Ohrläppchen, Brust etc. [21, 22].

Die „Hautspannungshypothese“ geht von einer spannungsinduzierten unkontrollierten Bindegewebs- und Fibroblastenproliferation an Prädilektionsstellen mit erhöhter Hautspannung aus. Dies erfolgt durch eine erhöhte Expression der Protoonkogene c-jun, c-fos bcl und eine verminderte Synthese des Tumorsuppressor-Gens p53 [23]. Hierdurch resultiert eine vermehrte Resistenz von Keloid-Fibroblasten gegenüber proapoptischen Signalen und somit eine Resistenz gegen die Initiierung des programmierten Zelltodes. Dieses zellbiologische Verhalten zeigt sehr große Analogie zur Tumorinduktion im Rahmen der Karzinogenese.

Histologie

Histologisch sind Keloide durch eine vermehrte Zelldichte, bestehend aus einer inhomogenen Fibroblastenpopulation und Mastzellen, sowie eine erhöhte Vaskularisierung charakterisiert. Im Gegensatz zu der regelmäßigen Anordnung der Kollagenfasern in „physiologischen“ und hypertrophen Narben zeigen die Kollagenfasern bei Keloiden eine ungeordnete Ausrichtung (Anisotropie). Keloide zeigen initial eine zahlreiche Fibroblastenaggregation und eine vermehrte perizelluläre myxoide Grundsubstanz. Diese Matrix wird sukzessive in verdickte homoklerosierende Kollagenfasern umgewandelt. Elastische Fasern oder Hautanhangsgebilde wie Haare, Schweiß- und Talgdrüsen kommen nicht vor [12, 24].

Therapie

Häufig berichten die Patienten über einen langen frustranen Therapieverlauf mit multiplen lokalen Resektionen und plastischen Defektdeckungen sowie eine Vielzahl an simultanen oder sequenziellen, adjuvanten Therapien ohne Linderung des Leidensdrucks und suffiziente Rezidivprophylaxe.

Durch ihre extrem hohe Rezidivrate und die nicht in toto verstandene Pathogenese gestalten sich die Therapiekonzepte und die damit verbundene Rezidivprophylaxe schwierig. In der Literatur werden eine Vielzahl an therapeutischen Modalitäten beschrieben, die jedoch allesamt eine mehr oder weniger hohe Rezidivrate aufweisen. Eminente Bedeutung scheinen zunehmend die kombinationstherapeutischen Algorithmen zu haben, will man eine erfolversprechende Behandlung implementieren [25].

Eine Therapie ist indiziert, wenn keloidinduzierte funktionelle Beeinträchtigungen, Schmerzen oder starker Juckreiz auftreten oder kosmetische/ästhetische Gründe mit psychischer Alteration vorliegen. Valide Datensätze zur Beurteilung der therapeutischen Effizienz der diversen Behandlungsmethoden, die auf ausreichend großen, klinisch kontrollierten Multizenterstudien basieren, sind in der Literatur aktuell nicht verfügbar. Unterschiedliche internationale Richtlinien zur Behandlung pathologischer Narben verweisen auf verbesserte Ergebnisse durch die Kombination der einzelnen Therapiemodalitäten. Eine standardisierte Therapie der Wahl gibt es in der Behandlung von Narben bzw. Keloiden nicht, da der Behandlungserfolg von vielen Faktoren,

Tab. 1 Therapieoptionen: Übersicht über die konservativen, operativen, multimodalen und experimentellen Therapiemodalitäten.

Etablierte konservative Therapiemodalitäten	
I.	Glukokortikoide
II.	Kryotherapie
III.	Kompressionstherapie
IV.	Radiatio
V.	Silikonexterna
VI.	Lasertherapie
Operative Therapie	
I.	Extra- oder intramarginale Resektion
II.	Defektrekonstruktion mittels Nah- und/oder Fernlappenplastik, Transplantate, Expander
III.	Narbenkorrektur und Reduktion der Hautspannung
IV.	(Ablative und nicht-ablative Lasertherapie)
Multimodale Kombinationstherapien	
Innovativ experimentelle Strategien	
I.	Lokale Chemotherapeutika (5-Fluorouracil, Bleomycin)
II.	Interferon
III.	Kalziumkanalblockade

wie Lokalisation oder Alter, abhängt. An klinisch etablierten Therapieoptionen werden nach den aktuellen deutschen dermatologischen S2k-Leitlinien die Kortikoidinjektion, die Kryotherapie, Druckbehandlung, die chirurgische Exzision, Laserbehandlung, Bestrahlung, Interferontherapie, Silikontherapie und Einbringen von Fluoruracil aufgeführt [26].

Im Folgenden werden die einzelnen Therapiemodalitäten genauer dargestellt, die zur Übersichtlichkeit in drei Gruppen **konservativ**, **chirurgisch** und **multimodal** unterteilt werden (► Tab. 1). Hierbei erfolgt die Beurteilung anhand der dermatologischen S2k-Leitlinie (Stand 04/2012; <http://www.awmf.org>) [27].

Konservative Therapie

▼ Intraläsionale Kortikoidinjektion

Die intraläsionale Kortikoidinjektion hat einen festen Platz in der Behandlung von Keloiden. In der AWMF-Leitlinie wird sie als primäre Therapie entweder als Monotherapie oder in Kombination, z.B. mit der Kryotherapie oder als adjuvante, postoperative Therapie empfohlen. Die Applikation sollte streng intraläsional bis zum Auftreten eines „Bleaching“-Effektes erfolgen. Für eine rein externe, topische Anwendung mit Cremes oder Salben liegt keine Evidenz vor. Die AWMF-Leitlinie empfiehlt daher zur Therapie die intraläsionale Applikation. Die intraläsionale Applikation erfolgt alle 4–6 Wochen für insgesamt 6 Monate. Es werden bei Kindern ab dem 8.–10. Lebensjahr maximal 20 mg, nach dem 18. Lebensjahr maximal 40 mg Triamcinolonacetonid (z.B. Volon-A-Kristallsuspension) – verdünnt mit einem Lokalanästhetikum – appliziert. Erst nach mindestens drei Sitzungen ist ein Effekt zu beurteilen [28]. An Nebenwirkungen können Atrophien der Subkutis, Teleangiektasien und Pigmentstörungen sowie Depositionen der kristalloiden Suspensionpartikel auftreten. Der postulierte Wirkmechanismus der Kortikoidinjektion beruht auf einer Verminderung der Kollagen- und Glukosaminoglykan-Synthese und einer Hemmung der Fibroblastenproliferation. Die Kollagenase-Aktivität wird erhöht und eine antiinflammatorische Wirkung induziert. Dies führt zu einer Einschränkung des exzessiven Narbenwachstums. Obwohl die isolierte, intraläsionale Kortikoidinjektion in der Monotherapie eine Ansprechrate von 50–100% aufweist, treten in 9–50% der Fälle

auch wieder Rezidive auf [12, 29]. Als Primärprophylaxe/Prävention bei Risikopatienten und Disposition kann eine intraläsionale Kortikoidgabe postoperativ erwogen werden.

Kompressionstherapie

Die Kompressionstherapie wird zur Behandlung von Keloiden schon seit dem 16. Jahrhundert angewendet [30]. Die Verminderung des Blutflusses durch die Kompression bewirkt eine lokale Hypoxie, was eine Reduktion der Fibroblastenzahl und der Kollagensyntheseaktivität sowie die Alteration der interkollagenen Kohäsion zur Folge hat. Nach der S2k-Leitlinie ist die Kompressionstherapie nicht als Primärtherapie einzusetzen, sondern als adjuvante Therapie nach chirurgischer Exzision. Wichtig ist, dass der zu applizierende Druck exakt nur auf die Keloidlokalisation wirkt, da sonst mit Druckstellen und -nekrosen zu rechnen ist. Vor allem im Ohrbereich werden bei Verwendung individuell angefertigter Kompressionsschienen gute Ansprechraten beschrieben [31, 32]. Bezüglich der Rezidivrate bei einer alleinigen Kompressionstherapie bei Keloiden kann keine eindeutige Aussage erfolgen, da sich die Nachbeobachtungszeiträume in den meisten Studien nur über wenige Monate erstrecken.

Kryotherapie

Die Kryotherapie wird bei kleinen Keloiden als Monotherapie und bei größeren mit anderen Therapien kombiniert angewendet. Der Wirkmechanismus beruht auf einer Änderung der Mikrozirkulation mit Thrombosierung und ischämischem Zelltod der Keloidfibroblasten. In der Literatur wird bei Monotherapie eine Ansprechrate von 62–64% angegeben [33, 34]. Als kryogenes Agens wird flüssiger Stickstoff angewendet. Hiermit können Temperaturen von je –140 °C bis –190 °C (Gerätetyp-Spezifikation) erreicht werden [28]. Es können Spray- und Kontaktverfahren sowie die intraläsionale Kryotherapie mit Durchflusssonden durchgeführt werden. Unmittelbar nach fokaler Anwendung entwickeln sich Erytheme, Ödeme und bullöse Effloreszenzen, die rupturieren können und dann mit einer nässenden Wunde und Schmerzen einhergehen. Die nächste Behandlungssitzung kann erst nach einigen Wochen (ca. 2–4 Wochen) nach Abheilung der Läsionen durchgeführt werden. Durch die Apoptose der Melanozyten können als Nebenwirkung irreversible Depigmentierungen auftreten. Die Kryochirurgie kann auch bei Kindern angewendet werden und ist für jede Lokalisation geeignet. An der unteren Extremität, vor allem prätibial und im Bereich der Achillessehne, ist die Abheilzeit verlängert. Kontraindikationen bestehen bei Kälteurtikaria, Kryoglobulinämie und Kryofibrinogenämie [12]. Bei der herkömmlichen Methode handelt es sich um die Kontaktkryotherapie. Durch den Auflagedruck kommt es zur Kompression der Gefäße in der Endstrombahn, wodurch der Wärmeentzug aus dem Gewebe verstärkt wird. Eine Weiterentwicklung der Methode, die seit Anfang 2012 angewendet wird, stellt die intraläsionale Kryotherapie dar. Hierbei wird in das Keloid flüssiger Stickstoff eingespritzt oder mittels Sonde durch den Tumor geleitet und dieser somit „von innen vereist“. Vorzüge dieser Applikation sind die nur singuläre Anwendung sowie das Ausbleiben von Pigmentstörungen, da nur obere Hautschichten potenziell zerstört werden [35]. Im klinischen Outcome zeigt sich eine Ansprechrate von ca. 64%. Daten zur Rezidivrate stehen nicht zur Verfügung. Die Kombination mit der intraläsionalen Kortikoidtherapie zeigte in einer Studie von Zoboulis in 80% eine ästhetische Verbesserung und kann daher empfohlen werden [33].

Die AWMF-Leitlinie empfiehlt die Kryotherapie allein oder in Kombination mit Kortikoidapplikation als Therapie bei Keloiden und hypertrophen Narben. Während zur Primärprophylaxe die alleinige Kortikoidinjektion bei Risikopatienten im Einzelfall entschieden werden muss, ist von einer primär kryotherapeutischen Prophylaxe postoperativ bei Risikopatienten abzusehen.

Radiatio

Die Bestrahlung von Keloiden wird kontrovers diskutiert. Obwohl die perkutane Radiatio erfolversprechende Ergebnisse und eine geringe Rezidivrate aufzeigt, besteht eine Ungewissheit bezüglich des karzinogenen Risikos bei niedrig dosierter Strahlentherapie [1]. Durch die Bestrahlung wird eine Inhibition der Fibroblastenproliferation und -differenzierung induziert. Dies führt zu einer Volumenregression des Keloids. In der Literatur wird nach postoperativer Radiatio (Bestrahlungsbeginn 24h nach Exzision des Keloids) eine Rezidivfreiheit von 79–92% angegeben [36–38]. In diesen Studien wird eine Gesamtdosis von 10–20Gy fraktioniert in 2Gy/Tag verwendet. An unerwünschten Nebenwirkungen treten in den ersten Wochen eine lokale Strahlendermatitis und schuppige Hautveränderungen auf, welche sich nach einigen Wochen innerhalb einer Resitutio ad integrum, selten unter Narbenbildung, zurückbilden. Daneben können Hyper-/Depigmentierung und Teleangiektasien als Folge der Radiatio aufgeführt werden.

Im Einzelfall kann eine primäre monotherapeutische Radiatio von Keloiden, gerade nach multiplen frustranen Vorbehandlungen, kritisch erwogen werden. Eine Radiatio nach operativer Therapie zur weiteren Behandlung von Keloiden wird laut AWMF-Leitlinie empfohlen. Eine Bestrahlung zur sekundären Prophylaxe von Keloiden bei Disposition kann nicht empfohlen werden.

Silikonexterna

Der Wirkmechanismus der externen Silikonanwendung ist bislang nicht endgültig geklärt. Nach regelmäßiger Anwendung zeigt sich nach 24 Wochen eine Reduktion von Mastzellen und Fibroblasten. Als Basis dieses Effekts wird die Hydratation des Bindegewebes mit verminderter Durchblutung bzw. Verringerung der Angiogenese postuliert, was eine Verminderung der Kollagensynthese nach sich zieht [39]. Silikonapplikationen können als Gele, Creme, Kissen, Folien etc. angewendet werden. Die Anwendungsdauer beträgt 12–24h/d über 12–24 Wochen. Es handelt sich um eine schmerzfreie, nebenwirkungsarme Therapie mit leichter Anwendbarkeit. Die Effektivität ist aufgrund der geringen Studienlage unklar. Als postoperative Sekundärprophylaxe bei Prädisposition gegenüber Placebo zeigt sie einen schwach signifikanten Vorteil, jedoch bei niedriger Studienqualität [40]. Als additive Therapie nach erfolgter Primärtherapie oder postoperativer Sekundärprophylaxe kann jedoch eine Therapie mit Silikon Gelen und/oder Folien erwogen werden [40].

Lasertherapie

Ablative Lasertherapie

Aufgrund der hohen Absorption der Laserstrahlung in Wasser kommt es zur Vaporisation (CO₂-Laser) oder explosionsartigen Ablation (Er:YAG-Laser) von Gewebe. Da in der Literatur eine hohe Rezidivrate nach ablativer Laserbehandlung angegeben wird, empfiehlt die AWMF-Leitlinie keine ablative Lasermonotherapie [41,42]. In bestimmten Fällen, z.B. bei schmalbasigen großen Keloiden oder zum Debulking, kann eine ablative Laserabtragung in Kombination mit anderen Maßnahmen wie Gluko-

kortikosteroidinjektionen, Kryotherapie, Druckbehandlung oder Radiatio erwogen werden.

Nicht-ablative Lasertherapie

Durch den FDPL-Laser (gepulsten Farbstofflaser) kommt es zur Erhitzung der kleinen Gefäße mit nachfolgender Koagulationsnekrose der Gefäße, die über Hypoperfusion und Hypoxie schließlich zur Regression von pathologischen Narben führen soll. Nach Anwendung entsteht für 7–14 Tage eine Purpura. Es können Bläschen und Krusten auftreten. Bei gleichzeitiger intraläsionaler Glukokortikosteroidinjektion können postoperative Infektionen entstehen. Es kann zu einer subjektiven Besserung des Juckreizes und der Rötung sowie bei frühen Keloiden zu deren Abflachung und Nivellierung der Läsion auf Hautniveau kommen. Die schmerzlindernde Wirkung ist besonders bei Sternotomienarben vorteilhaft. Die Mehrzahl der publizierten Studien zeigt aufgrund fehlender unbehandelter Kontrollen, zu kleiner Fallzahlen, zu kurzer Nachbeobachtungszeit, mangelnder Unterscheidung zwischen hypertrophen Narben und Keloiden oder fehlender Information über Alter und Aktivität der Narben eine ungenügende Evidenzlage, sodass die Behandlung mittels FDPL zur Minderung des Juckreizes und der Rötung von frischen vaskulisierten Narben erwogen werden kann, nicht jedoch als Monotherapie in der Behandlung von Keloiden [43,44,12].

Chirurgische Therapie



Chirurgische Exzision

Die Zielsetzung der chirurgischen Therapie beinhaltet die Reduktion der Tumormasse und der dermalen Zugspannung z.B. durch Z-/W-Plastik oder Transplantate und die Reduktion des Keloidvolumens zur Effizienzsteigerung der adjuvanten Therapie. Die Indikation zur operativen Resektion stellt sich nach frustranter konservativer Therapie sowie, bei individueller Disposition, als obligate Initialtherapie in der Kombination mit einer peri- und postoperativen adjuvanten Therapie zur Senkung der Rezidivrate. Grundsätzlich muss man die Patienten darauf hinweisen, dass bei der chirurgischen Therapie mit einem obligaten Rezidiv gerechnet werden muss, unabhängig von der Radikalität der Resektion. Daher ist eine schonende und möglichst atraumatische Exzision anzustreben unter Nutzung des natürlichen „Gewebeexpanders“ im Rahmen einer intramarginalen Exzision. Dabei stellt eine atraumatische Präparation neben der spannungsfreien Adaptation der Hautränder ein Hauptziel der operativen Resektion dar.

Man kann operativ verschiedene Strategien unterscheiden:

Extramarginale Resektion

Durch die extramarginale Resektion (Resektion außerhalb der Keloidränder bspw. spindelförmige Exzision) entsteht häufig ein Substanzdefekt, der einen spannungsfreien Primärverschluss erschwert oder isogenen Verschluss ohne Gewebettransfer nicht möglich macht. Daher muss eine Rekonstruktion durch Nah- oder Fernlappenplastiken oder Tissue-Expander erfolgen, welche einen sekundären Hebedefekt und somit ein additives Trauma induziert. Nach Studienlage hat diese Strategie eine Rezidivrate von 45–100% zur Folge [45]. Daher wird sie als alleinige Therapie nicht empfohlen, es sollte sich immer eine adjuvante Therapie anschließen.



Abb. 2 a+b Präoperativer Befund; c+d intraoperativer Befund, chirurgische Keloidresektion nach der Filet- oder Shell-Technik; e+f postoperativer Befund.

Intramarginale Resektion

Die intramarginale Resektion verwendet das Keloid als natürlichen Gewebeerweiterer und die Haut über dem Keloid wird ohne Kontinuitätsunterbrechung abgelöst. Die beidseits breitgestielten Hautlappen werden nach Entfernung im Rahmen eines spannungsfreien Wundverschlusses verschlossen. Dies hat den Vorteil, dass es keiner Lappenplastik zur Defektdeckung bedarf und kein Transplantathebungsdefekt induziert wird [11].

An Nebenwirkungen können wie bei allen chirurgischen Eingriffen Wundinfektionen und Wundheilungsstörungen auftreten. Außerdem kann es zu Nekrosen der Lappenplastiken mit Transplantatabstoßungen oder Wunddehiscenzen, insbesondere in Kombination mit perioperativer intraläsionaler Kortisontherapie, kommen.

Die singuläre chirurgische Exzision, ohne adjuvante Therapie, weist eine Rezidivrate von 40–100% auf [20,29,45]. Bezüglich der chirurgischen Methodik (extra- vs. intramarginale Resektion) ist die Datenlage heterogen, was eine abschließende Bewertung aktuell nicht zulässt. Bei großen Keloiden ist eine primär operative Therapie indiziert, bei kleineren Keloiden bedarf es einer Abwägung des Nutzens zum Risiko einer erneuten Traumatisierung, sodass nur nach frustrierender konservativer Therapie die Empfehlung zur operativen Therapie ausgesprochen werden kann.

Multimodale Therapiekonzepte

▼ Sämtliche monotherapeutischen Therapiemodalitäten weisen hohe Rezidivraten auf, sodass eine Kombination aus verschiedenen Therapien notwendig ist, um einen langfristigen Therapieerfolg zu erzielen. So zeigt beispielsweise die Kombination aus chirurgischer Exzision und intraläsionaler Kortikoidtherapie eine Rezidivrate von 0–23% innerhalb von 3–60 Monaten [46,47].

Die chirurgische Exzision mit nachfolgender Kompressionstherapie an Ohrkeloiden (Magnetköpfe, „Oystersplintertechnik“) zeigte nach einem Follow-up von 18 Monaten eine Rezidivrate von 10% [48,49]. Rogowanki et al. haben für aurikuläre Keloide nach chirurgischer Exzision und postoperativer Radiatio („single-fraction“) nach 12 Monaten eine Rezidivrate von 9% bzw. nach 60 Monaten von 16% ermittelt [50].

Van der Kar et al. zeigen jedoch in einer anderen Studie nach chirurgischer Exzision und postoperativer Radiatio (12 Gy in 3–4 Fraktionen) in einem Follow-up von 12 Monaten eine Rezidivrate von 72% [51]. Dies zeigt die starke Diskrepanz der Effizienzdarstellung bzgl. postoperativer Radiatio, weshalb eine sehr zurückhaltende Indikationstellung zur Radiatio angestrebt werden sollte.

In unserer Klinik wird seit einigen Jahren ein multimodales Therapiekonzept angewendet, welches aus drei Therapiesäulen besteht und erfolversprechende Ergebnisse zeigt.

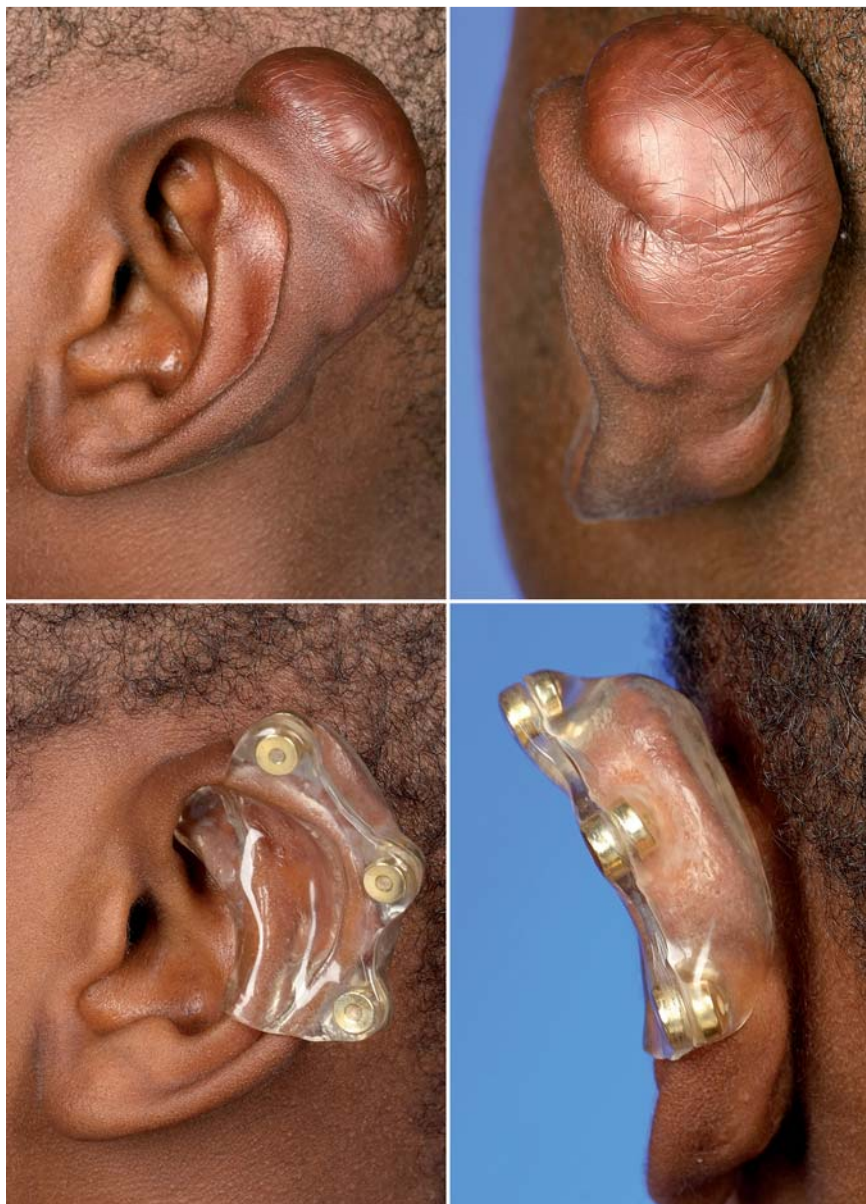


Abb. 3 Oben: Ohrmuschelkeloid links, unten: nach chirurgischer Exzision des Keloids und individuell angepasster Druckschiene.

Zunächst erfolgte eine intramarginale minimalinvasive chirurgische Exzision mittels Filet-Technik. Dabei wird die Haut ohne Kontinuitätsunterbrechung vom Keloid abgelöst, das Keloid exzidiert und die Hautlappen spannungsfrei zur Defektdeckung wieder adaptiert (◉ **Abb. 2**). Nun folgt eine intraläsionale Kortikoidapplikation (40 mg Volon A-Suspension) bis zum Erreichen des Bleaching-Effektes. Diese Applikation wird nun alle 4 Wochen für insgesamt 6 Monate wiederholt. Nach Abschluss der Kortikoidtherapie erfolgt eine nächtliche Kompressionstherapie (mindestens 5 Nächte) mittels individuell angepasster magnetadaptierter Druckschienen (◉ **Abb. 3**). Die erforderliche fokale Kompression wird individuell titriert und optisch kontrolliert, um zum einen Druckstellen und -nekrosen und zum anderen einem erneuten Wachstum des Benignoms vorzubeugen. Ziel der Therapie ist die Entfernung des Keloids unter Wahrung der Ästhetik, die Wiederherstellung der Lebensqualität und die Rezidivprophylaxe. Die Daten werden aktuell publiziert.

Innovative experimentelle Strategien

▼ 5-Fluoruracil

5-Fluoruracil hemmt als Pyrimidinanalogon die Synthese von Fibroblasten-DNA. Die Injektionen sind schmerzhaft und es kann an den Einstichstellen zu Rötungen und Hyperpigmentationen kommen, in seltenen Fällen können sogar Ulzerationen entstehen. Diese treten deutlich abgeschwächt auf, wenn man die Injektionen mit Kortikoiden kombiniert [19]. Eine Injektion erfolgt lokal pro Woche (50 mg/ml, Gesamtdosis 50–150 mg pro Behandlung). Eine Therapie besteht aus bis zu 16 Injektionen. Gupta et al. beschreiben eine Abflachung der Keloide um 50% bei der Hälfte der Patienten [52]. Zur Klärung der Effektivität fehlen bislang jedoch randomisierte, prospektive, plazebokontrollierte Studien. In der S2k-Leitlinie wird die Einbringung von 5-Fluoruracil als Reservetherapie bei therapieresistenten Keloïden erwogen. Als Primärprophylaxe bei Prädisposition eignet sich diese Therapiemethode nicht.

Interferontherapie

Durch die Interferontherapie wird die überschießende Kollagensynthese gehemmt und die Kollagenaseaktivität gesteigert. Es können systemische Nebenwirkungen wie grippeähnliche Symptome und Myalgien sowie Schmerzen an der Injektionsstelle auftreten. Die Ansprechrate einer Monotherapie liegt bei 20% bis 66%. Die Datenlage ist sehr gering, sodass hierfür keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen werden kann [53]. Es gibt keine Zulassung von Interferon lokal für die Keloidtherapie („off-label“). Auch sind die hohen Kosten für Interferon nicht außer acht zu lassen.

Kalziumkanalblockade, Imiquimod (Immunmodulator), Bleomycin

Durch die intraläsionale Gabe von Bleomycin soll die Kollagensynthese vermindert werden und ein erhöhter Kollagenabbau sowie eine Hemmung von TGF- β erfolgen. Nebenwirkungen sind Hyperpigmentierungen sowie Nekrosen. Imiquimod wird topisch als Creme angewendet. Es gehört zu den immunmodulierenden Substanzen und induziert die Bildung von Interferon- α und Tumornekrose-Faktor- α sowie verschiedenen Interleukinen. An Nebenwirkungen können eine lokale Schmerzhaftigkeit und Hyperpigmentierungen auftreten.

Eine Empfehlung für oder gegen die Anwendung von Kalziumkanalblockern, Imiquimod und Bleomycin kann aufgrund der geringen sowie oftmals widersprüchlichen Datenlage aktuell nicht gegeben werden.

Fazit

Die Behandlung von Keloiden stellt aufgrund der hohen posttherapeutischen Rezidivrate eine enorme Herausforderung für den behandelnden Arzt dar. Die Vielzahl der beleuchteten Therapiemöglichkeiten zeigt in ihrer alleinigen Anwendung häufig auf lange Sicht keine suffizienten zufriedenstellenden Ergebnisse. Dies liegt sicher auch daran, dass die komplexe Pathogenese bis ins letzte Detail noch unklar ist. Multimodale Therapiekonzepte scheinen erfolversprechende Ergebnisse zu zeigen. Hierfür sind jedoch noch weitere klinische Studien erforderlich, um diese therapeutischen Ziele für das Wohl unserer Patienten zu realisieren.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Functional and Aesthetic Treatment of Keloids

Keloids are the result of a dysbalance between repair and degradation of the extracellular matrix as a component of woundhealing. They grow bulging excessively over the original scar edges and adopt sometimes bizarre morphologies. Patients can suffer from aesthetic defacement leading to social stigmatization and psychological strain. Dysaesthesia, burning pain and severe itching are elements of the clinical symptomatology of keloids. The therapeutical polypragmasia described in literature as treatment for keloids (including silicon therapy, compression, intralésional corticoids, intra- and extralésional surgical excision, cryotherapy, lasertherapy, radiatio) emphasizes the enormous

challenge for the treating doctor, particularly in facial plastic surgery.

Literatur

- 1 Love PB, Kundu RV. Keloids: an update on medical and surgical treatments. *Journal of drugs in dermatology* JDD 2013; 12: 403–409
- 2 Brown JJ, Ollier W, Arscott G et al. Genetic susceptibility to keloid scarring: SMAD gene SNP frequencies in Afro-Caribbeans. *Experimental dermatology* 2008; 17: 610–613
- 3 Koonin AJ. The Aetiology of Keloids: A Review of the Literature and a New Hypothesis. *South African medical journal/Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 1964; 38: 913–916
- 4 Nemeth AJ. Keloids and hypertrophic scars. *The Journal of dermatologic surgery and oncology* 1993; 19: 738–746
- 5 Marneros AG, Norris JE, Olsen BR et al. Clinical genetics of familial keloids. *Archives of dermatology* 2001; 137: 1429–1434
- 6 Marneros AG, Norris JE, Watanabe S et al. Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 and 7p11. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1126–1132
- 7 Viera MH, Caperton CV, Berman B. Advances in the treatment of keloids. *Journal of drugs in dermatology* JDD 2011; 10: 468–480
- 8 Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM et al. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg* 2006; 117: 286–300
- 9 Robles DT, Moore E, Draznin M et al. Keloids: pathophysiology and management. *Dermatology online journal* 2007; 13: 9
- 10 Brissett AE, Sherris DA. Scar contractures, hypertrophic scars, and keloids. *Facial Plast Surg* 2001; 17: 263–272
- 11 Kim HD, Hwang SM, Lim KR et al. Recurrent Auricular Keloids during Pregnancy. *Arch Plast Surg* 2013; 40: 70–72
- 12 Hackert I, Aschoff R, Sebastian G. [The treatment of keloids]. *Hautarzt* 2003; 54: 1003–1015; quiz 1016–1017
- 13 Bock O, Mrowietz U. [Keloids. A fibroproliferative disorder of unknown etiology]. *Hautarzt* 2002; 53: 515–523
- 14 Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T et al. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med* 2011; 17: 113–125
- 15 Bran G, Sommer U, Meinzer F et al. [Impact of TGF-beta1 antisense on collagen-binding integrins in keloid]. *Hno* 2010; 58: 605–608, 610–612
- 16 Haisa M, Okochi H, Grotendorst GR. Elevated levels of PDGF alpha receptors in keloid fibroblasts contribute to an enhanced response to PDGF. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 560–563
- 17 Kikuchi K, Kadono T, Takehara K. Effects of various growth factors and histamine on cultured keloid fibroblasts. *Dermatology* 1995; 190: 4–8
- 18 Wu Y, Zhang Q, Ann DK et al. Increased vascular endothelial growth factor may account for elevated level of plasminogen activator inhibitor-1 via activating ERK1/2 in keloid fibroblasts. *American journal of physiology Cell physiology* 2004; 286: C905–912
- 19 Shockman S, Paghda KV, Cohen G. Medical and surgical management of keloids: a review. *Journal of drugs in dermatology* JDD 2010; 9: 1249–1257
- 20 Butler PD, Longaker MT, Yang GP. Current progress in keloid research and treatment. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 731–741
- 21 Fong EP, Bay BH. Keloids – the sebum hypothesis revisited. *Medical hypotheses* 2002; 58: 264–269
- 22 Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Effector mechanism of T-cell-mediated immune response. In: *Cellular and Molecular Immunology*. 2nd ed., Philadelphia: WB Saunders; 1994
- 23 Kazeem AA. The immunological aspects of keloid tumor formation. *Journal of surgical oncology* 1988; 38: 16–18
- 24 Kerl HAI, Bayer U. Über die Entstehung und Behandlung pathologischer Narben – Klinische und mikromorphologische Untersuchungen. *Z Hautkr* 1980; 56: 282–300
- 25 Bran GM, Brom J, Hormann K et al. Auricular keloids: combined therapy with a new pressure device. *Arch Facial Plast Surg* 2012; 14: 20–26
- 26 Gupta S, Sharma VK. Standard guidelines of care: Keloids and hypertrophic scars. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77: 94–100
- 27 Nast A, Eming S, Fluhr J et al. German S2k guidelines for the therapy of pathological scars (hypertrophic scars and keloids). *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 747–762
- 28 Baisch A, Riedel F. [Hyperplastic scars and keloids: part II: Surgical and non-surgical treatment modalities]. *Hno* 2006; 54: 981–992; quiz 993–994

- 29 Niessen FB, Spauwen PH, Schalkwijk J et al. On the nature of hypertrophic scars and keloids: a review. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 1435–1458
- 30 Linares HA, Larson DL, Willis-Galstaun BA. Historical notes on the use of pressure in the treatment of hypertrophic scars or keloids. *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries* 1993; 19: 17–21
- 31 Bran GM, Goessler UR, Hormann K et al. Keloids: current concepts of pathogenesis (review). *Int J Mol Med* 2009; 24: 283–293
- 32 Kadouch DJ, van der Veer WM, Mahdavian Delavary B et al. Therapeutic hotline: An alternative adjuvant treatment after ear keloid excision using a custom-made methyl methacrylate stent. *Dermatologic therapy* 2010; 23: 686–692
- 33 Zouboulis CC, Blume U, Buttner P et al. Outcomes of cryosurgery in keloids and hypertrophic scars. A prospective consecutive trial of case series. *Archives of dermatology* 1993; 129: 1146–1151
- 34 Ernst K, Hundeiker M. [Results of cryosurgery in 394 patients with hypertrophic scars and keloids]. *Hautarzt* 1995; 46: 462–466
- 35 Weidmann M, Har-Shai Y. The treatment of keloids and hypertrophic scars through intralesional cryotherapy. *Kosmetische Medizin* 2012; 02: 4–8
- 36 Escarmant P, Zimmermann S, Amar A et al. The treatment of 783 keloid scars by iridium 192 interstitial irradiation after surgical excision. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 1993; 26: 245–251
- 37 Guix B, Henriquez I, Andres A et al. Treatment of keloids by high-dose-rate brachytherapy: A seven-year study. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2001; 50: 167–172
- 38 Sallstrom KO, Larson O, Heden P et al. Treatment of keloids with surgical excision and postoperative X-ray radiation. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery and hand surgery/Nordisk plastikkirurgisk forening [and] Nordisk klubb for handkirurgi* 1989; 23: 211–215
- 39 Berman B, Perez OA, Konda S et al. A review of the biologic effects, clinical efficacy, and safety of silicone elastomer sheeting for hypertrophic and keloid scar treatment and management. *Dermatol Surg* 2007; 33: 1291–1302; discussion 1302–1303
- 40 O'Brien L, Pandit A. Silicon gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane database of systematic reviews* 2006, DOI: 10.1002/14651858.CD003826.pub2: CD003826
- 41 Berman B, Bieleley HC. Adjunct therapies to surgical management of keloids. *Dermatol Surg* 1996; 22: 126–130
- 42 Apfelberg DB, Maser MR, White DN et al. Failure of carbon dioxide laser excision of keloids. *Lasers in surgery and medicine* 1989; 9: 382–388
- 43 Durani P, Bayat A. Levels of evidence for the treatment of keloid disease. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery JPRAS* 2008; 61: 4–17
- 44 Elsaie ML, Choudhary S. Lasers for scars: a review and evidence-based appraisal. *Journal of drugs in dermatology JDD* 2010; 9: 1355–1362
- 45 Mustoe TA, Cooter RD, Gold MH et al. International clinical recommendations on scar management. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110: 560–571
- 46 Music EN, Engel G. Earlobe keloids: a novel and elegant surgical approach. *Dermatol Surg* 2010; 36: 395–400
- 47 Rosen DJ, Patel MK, Freeman K et al. A primary protocol for the management of ear keloids: results of excision combined with intraoperative and postoperative steroid injections. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120: 1395–1400
- 48 Park TH, Seo SW, Kim JK et al. Outcomes of surgical excision with pressure therapy using magnets and identification of risk factors for recurrent keloids. *Plast Reconstr Surg* 2011; 128: 431–439
- 49 Hassel JC, Loser C, Koenen W et al. Promising results from a pilot study on compression treatment of ear keloids. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 2011; 15: 130–136
- 50 Ragoowansi R, Cornes PG, Moss AL et al. Treatment of keloids by surgical excision and immediate postoperative single-fraction radiotherapy. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 1853–1859
- 51 van de Kar AL, Kreulen M, van Zuijlen PP et al. The results of surgical excision and adjuvant irradiation for therapy-resistant keloids: a prospective clinical outcome study. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119: 2248–2254
- 52 Gupta S, Kalra A. Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids. *Dermatology* 2002; 204: 130–132
- 53 Shridharani SM, Magarakis M, Manson PN et al. The emerging role of antineoplastic agents in the treatment of keloids and hypertrophic scars: a review. *Annals of plastic surgery* 2010; 64: 355–361