

# Persistierende Wundheilungsstörungen nach Lokaltherapie von Feldkanzerisierung des Capillitiums mit Imiquimod oder Diclofenac

## Persisting Disturbance of Wound Healing Following Topical Therapy of Field Cancerisation of the Scalp with Imiquimod or Diclofenac

### Autoren

L. Kowalick<sup>1</sup>, E. L. Marcus<sup>1,2</sup>, T. Gradistanac<sup>3</sup>, B. Truhm<sup>1</sup>, B. Kehler<sup>1</sup>, P. Budzisiak<sup>1</sup>, L. Eickenscheidt<sup>1</sup>, J.-M. Pönnighaus<sup>1</sup>, P. von den Driesch<sup>4</sup>

### Institute

Die Institutsangaben sind am Ende des Beitrags gelistet.

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1390877>  
 Online-Publikation: 29.10.2014  
 Akt Dermatol 2015; 41: 50–53  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York  
 ISSN 0340-2541

### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med. habil.**

**Lutz Kowalick**

Klinik für Hautkrankheiten  
 und Allergologie  
 Helios Vogtland-Klinikum  
 Plauen GmbH  
 Postfach 100153  
 08505 Plauen  
[lutz.kowalick@helios-kliniken.de](mailto:lutz.kowalick@helios-kliniken.de)

### Zusammenfassung

Wir berichten über vier Patienten mit 6 bis 33 Monate anhaltenden und therapierefraktären ausgedehnten Erosionen des Capillitiums nach topischer Anwendung von Imiquimod-Creme (3) und/oder Diclofenac-Gel (2) wegen Feldkanzerisierung. Sämtliche Patienten waren männlich und hatten eine ausgeprägte Glatzenbildung im Scheitelbereich im Sinne einer androgenetischen Alopezie Stadium IV mit chronisch aktinischer Schädigung. Bioptisch wurden spinözelluläre Karzinome ausgeschlossen. Bei allen Fällen bestanden Komorbiditäten wie arterielle Hypertonie und Niereninsuffizienz. Intensive Lokaltherapie allein resultierte höchstens in einer Verringerung der

Wundfläche, Spalthauttransplantationen waren zum Teil erfolgreich. Wir glauben, dass die therapiebedingte Zerstörung kleiner Vellushaare in der androgenetischen Alopezie eine Rolle spielt, da diese dann für eine multifokale Epithelisierung nicht mehr als Keratinozytenreservoir zur Verfügung stehen. Auf diese seltene, in unseren Kliniken aber öfter gesehene Nebenwirkung einer Lokaltherapie ausgedehnter aktinischer Keratosen des Capillitiums bei älteren Männern mit Glatzenbildung mit interner Komorbidität sollte geachtet werden. Hemmung der häufig überschießenden Granulationsbildung ist ein wichtiges lokales Behandlungsprinzip. Therapeutische Alternativen sollten bei dieser Patientengruppe erwogen werden.

### Einleitung

In die topische Therapie von aktinischen Keratosen wurden in den letzten Jahren Imiquimod als Immunmodulator und Diclofenac als Apoptose-Induktor eingeführt [1,2]. Insbesondere für Patienten mit multiplen, großflächig konfluierenden aktinischen Keratosen, also mit einer sogenannten Feldkanzerisierung, werden diese Therapieformen empfohlen [3,4]. Besonders nach der Anwendung von Imiquimod, wie auch nach topischer Anwendung von 5-Fluorouracil, aber auch nach anderen zu Erosionen führenden Therapien wie ablativen Lasern treten häufiger Krusten oder Erosionen auf, die üblicherweise binnen weniger Wochen abheilen [1,2]. Wir berichten hier über vier Patienten mit z.T. mehrjährig anhaltenden und therapierefraktären ausgedehnten Erosionen des Capillitiums nach topischer Anwendung von Imiquimod-Creme (3) und/oder Diclofenac-Gel (2) wegen einer solchen Feldkanzerisierung. Ein Missverhältnis zwischen Granulation und Reepithelisierung aufgrund des Fehlens der therapiebedingt zerstörten kleinen Vellushaarfollikel in der androgenetischen Alopezie könnte eine Ur-

sache sein. Für die Auswahl des Therapieverfahrens bei flächiger Feldkanzerisierung sollte man sich dieser Komplikation bewusst sein.

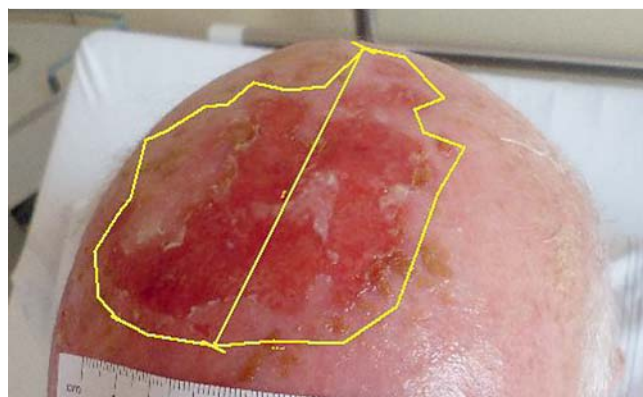
### Fallbeschreibungen

Der erste Fall ist der eines jetzt 90-jährigen Mannes, bei dem es vor 2 ¾ Jahren im Anschluss an eine topische Diclofenac (Solaraze® 3% Gel)-Therapie wegen ausgedehnter aktinischer Keratosen auf dem weitgehend kahlen Capillitium zu einer erosiven Wundheilungsstörung kam. Vor 1 ½ Jahren erfolgte die stationäre Einweisung auch zum Ausschluss eines spinözellulären Karzinoms. Es fanden sich massive, z.T. gelbliche Krusten auf einer 11 × 7 cm großen Fläche im Scheitelbereich. Nach Abtragung der Krusten fand sich eine entsprechende ausgedehnte Erosion, z.T. mit hypertrophen Granulationen. Im Abstrich fand sich das Wachstum von *Pseudomonas aeruginosa*. Nebenbefundlich bestanden eine Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Niereninsuffizienz. Wir führten mehrere Stanzbiopsien aus dem erosiven Areal durch. Hierbei

fand sich kein Hinweis auf Malignität, lediglich Hinweise auf aktinische Schädigung. Wir behandelten systemisch mit Ciprofloxacin und lokal mit Argentum nitricum. Jetzt wurde der Patient mit einem 13 cm durchmessenden Areal mit Erythemen, Erosionen, Hyperkeratosen, serösen und hämorrhagischen Krusten mit unterliegendem Pus und narbigen Anteilen erneut eingewiesen. Vier Biopsien zeigten wiederum eine mittelgradige chronische und fokal floride Entzündung mit ausgeprägter aktinischer Elastose. In einem Biopsat fand sich eine aktinische Keratose ohne Anhalt für Malignität. Im Abstrich fand sich wiederum reichlich *Pseudomonas aeruginosa*. Wir behandelten topisch mit Triamcinolon, Triclosan und Eosin-Lösung 1%ig.

Beim zweiten Fall handelt es sich um einen jetzt 68-jährigen Mann, der mit seit 6 Monaten bestehenden ausgedehnten Pomadenkrusten mit unterliegender putrider Erosion, entstanden im Anschluss an eine Lokaltherapie mit Imiquimod (Aldara® 5% Creme) wegen ausgedehnter aktinischer Keratosen im Bereich des kahlen Scheitels, eingewiesen wurde. Nach Abtragung der Krusten fand sich eine bizarr begrenzte, 7 cm durchmessende Erosion (Abb. 1). Nebenefundlich bestanden eine makrozytäre Anämie und eine Niereninsuffizienz. In sechs Biopsaten fand sich jeweils eine mäßiggradig chronische bis geringgradig floride Entzündung mit Ödem und hochgradiger aktinischer Elastose. Vellushaare waren nicht mehr nachweisbar. Im Abstrich fand sich Wachstum von *Staphylococcus aureus*. Wir behandelten keratolytisch mittels Salizylsäure-Kopfkappe, anschließend mit Eosin-Lösung 1%ig und Salbentüllverbänden.

Der dritte Fall ist ein jetzt 69-jähriger Mann, der mit einer 6 Monate zuvor, vier Wochen nach Beginn einer Lokaltherapie mit Imiquimod (Zyclara® 3,75% Creme), aufgetretenen, 7×5 cm durchmessenden, sauberen Erosion mit zentraler Ulzeration der kahlen Kopfhaut im Scheitelbereich erstmals eingewiesen wurde. Vorbehandelt wurde mit Polyurethanschaumverbänden, Salben und systemischer Antibiose. Nebenefundlich bestanden Lymphopenie, arterieller Hypertonus und eine Niereninsuffizienz. In drei Stanzbiopsien fand sich zentral eine hochgradig granulierende und floride ulzerierende Entzündung mit aktinischer Elastose und zweimal eine aktinische Keratose mit hochgradiger und florider erosiver und ulzerierender Entzündung mit ausgeprägter aktinischer Elastose bzw. mit geringgradiger chronischer Entzündung mit herdförmiger Kalzifikation im Bereich der Haarfollikel ohne Hinweis auf Malignität. Im Abstrich wuchs vereinzelt *Serratia liquefaciens*. Eine epikutane Testung der Standardreihe, der Salbengrundlagen, Arznei-, Desinfektions- und Konservierungsstoffe zeigte sich negativ. Wir führten eine topische Behandlung mit Octenidin-Lösung, Eosin-Lösung 1%ig und Alginat bzw. hydrophoben Saugkompressen durch und gaben systemisch Ciprofloxacin p.o., worunter es zu einer deutlichen Verringerung der Wundfläche kam. Bei erneuter Vorstellung 8 Monate später, also insgesamt 1 ¼ Jahre nach dem Auftreten, fand sich der Defekt allerdings wiederum 7×5 cm durchmessend (Abb. 2). Daraufhin führten wir eine Spalthautdeckung der Wunde in Intubationsnarkose mit Entnahme vom Oberschenkel durch. Bei dieser Gelegenheit wurde eine erneute Stanzbiopsie vom Capillitium entnommen. Histologisch fand sich eine mittelgradige, chronische und fokal erosive Entzündung mit fokaler Hyperkeratose und Rarefizierung der Hautanhangsgebilde sowie massenhaft polarisationsoptisch doppelbrechendem Fremdmaterial mit riesenzelliger Reaktion und aktinischer Elastose ohne Anhalt für Malignität. Im Wundabstrich ließ sich kein Erreger nachweisen. Nach 7 Tagen fand sich das Transplantat komplett angeheilt.



**Abb. 1** Wundfläche nach Wundtoilette bei 68-jährigem Mann, 6 Monate nach Therapie einer Feldkanzerisierung mit Imiquimod 5% Creme.



**Abb. 2** Wundfläche nach Wundtoilette bei 69-jährigem Mann, 15 Monate nach Therapie einer Feldkanzerisierung mit Imiquimod 3,75% Creme.

Der vierte Fall ist der eines jetzt 78-jährigen männlichen Patienten, bei dem vor 4 Jahren ein Malignes Melanom vom SSM-Typ, Stadium IIa der Brust operativ entfernt wurde. Die Sentinel-Lymphknotenbiopsie fand sich negativ. Außerdem wurde zeitgleich ein Basalzellkarzinom der Nase mehrzeitig schnittrandkontrolliert exzidiert. Nebenefundlich fielen multiple aktinische Keratosen des bis auf einen okzipital-temporalen Haarkranz haarlosen Capillitiums auf. An weiteren Nebendiagnosen bestanden: Hyperurikämie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Niereninsuffizienz. Anlässlich einer Nachsorgeuntersuchung 1 Jahr später sahen wir deutlich hyperkeratotische Hautveränderungen am Capillitium unter laufender Diclofenac (Solaraze® 3% Gel)-Therapie. Acht Monate später wurde der Patient mit einer 10×10 cm durchmessenden, z.T. gelblich-schmierig belegten Erosion des Capillitiums erneut stationär eingewiesen. Nach topisch Diclofenac war eine Therapie mit Imiquimod (Aldara® 5% Creme) eingeleitet worden. Hierunter hatte sich 3 Monate zuvor die nicht heilende Erosion gebildet, die unter silberhaltigen Verbänden nicht abheilte. In einer Stanzbiopsie fand sich eine hochgradig granulierende und floride, fokal ulzerierende Entzündung mit ausgeprägter aktinischer Elastose neben flächenhafter Einblutung ohne Hinweis auf Malignität. Im Wundabstrich fanden sich mäßig viel *Staphylococcus aureus* und nach Anreicherung  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken. Wir führten dann eine Lokaltherapie mit Octenidin-Lösung, Eosin-Lösung 1%ig, Fusidinsäure-Gaze und Salbentüllverbänden durch, worunter es zu einer raschen Verkleinerung



**Abb. 3** Wundfläche nach Wundtoilette bei 78-jährigem Mann, 27 Monate nach Therapie einer Feldkanzerisierung mit Diclofenac 3% Gel und anschließend Imiquimod 5% Creme.

des Defektes kam. Jetzt, also ca. 2 ¼ Jahre nach Auftreten der Wundheilungsstörung, wurde der Patient erneut vorstellig mit einem ca. 7 cm durchmessenden, zentralen erosiven Restdefekt (● **Abb. 3**) mit randständigen Krusten umgeben von einem reepithelialisierten, z.T. narbig imponierenden, ca. 3 cm breiten Randsaum. Wir schlugen nunmehr eine Deckung des Restdefektes mittels Spalthauttransplantation vor, die 6 Wochen später in Tumeszenz-Lokalanästhesie mit Entnahme vom Oberschenkel erfolgte. Nach 7 Tagen fand sich das Transplantat komplett angeheilt.

## Diskussion

In die topische Therapie von aktinischen Keratosen wurden in den letzten Jahren Imiquimod als Immunmodulator und Diclofenac als Apoptose-Induktor eingeführt [1,2]. Insbesondere für Patienten mit multiplen, großflächig konfluierenden aktinischen Keratosen, also mit einer sogenannten Feldkanzerisierung, werden diese Therapieformen empfohlen [3,4]. Besonders nach der Anwendung vom Imiquimod, wie auch nach topischer Anwendung von 5-Fluorouracil, treten häufiger Krusten oder Erosionen auf, die üblicherweise binnen weniger Wochen abheilen [5,6]. Erosionen nach topischer Anwendung von Diclofenac sind seltener, wurden aber besonders bei nierentransplantierten Patienten sowie nach 90-tägiger Therapiedauer in 21% der Fälle beschrieben [2,7,8]. Wir berichten hier über vier Patienten mit langanhaltenden und therapierefraktären, ausgedehnten Erosionen und flachen Ulzera nach topischer Anwendung von Imiquimod-Creme (3) und/oder Diclofenac-Gel (2) wegen einer solchen Feldkanzerisierung. Unsere Fälle hatten gemeinsam, dass sämtliche Patienten männlichen Geschlechtes und 68 Jahre oder älter waren, die Wundheilungsstörung immer im Bereich des Scheitels lokalisiert war, alle eine androgenetische Glatzenbildung im Stadium IV mit meist histologisch gesicherter deutlicher aktinischer Elastose aufwiesen, die Defekte mindestens 7 cm durchmaß, die Dauer der Wundheilungsstörung mindestens 6 Monate bestand und alle Patienten unter anderem auch an einem arteriellen Hypertonus und einer Niereninsuffizienz litten. Die demografischen Daten, die Alopezie, der chronische Lichtschaden und die Feldkanzerisierung stehen wahrscheinlich in einem kausalen Zusammenhang. Weitere hier nicht im Einzelnen aufgeführte Fälle sahen wir auch nach tiefreichenden ablativen Lasertherapien. Welche Rolle die Komorbiditäten aber für das Entstehen

der Wundheilungsstörung haben, muss einstweilen offen bleiben, aber beispielweise ist bekannt, dass Patienten u. a. mit arterieller Hypertonie, Nierenerkrankungen oder Diabetes eine signifikant verzögerte Wundheilung und vermehrt Infektionen nach plastischer und rekonstruktiver Chirurgie aufweisen [9].

Wir glauben, dass es durch die Feldkanzerose-Therapie-bedingte Zerstörung der Vellushaarfollikel in der androgenetischen Alopezie zu einem Missverhältnis aus zu schneller Granulationsgewebsbildung und deutlich zu langsamer Epithelisierung kommt, da die Vellushaarfollikel als Ausgangspunkte für eine multifokale Epithelisierung fehlen. Eine früh einsetzende granulationsdämpfende Therapie (z.B. Kortikosteroide, Silbernitrat) ist daher unbedingt sinnvoll.

Die sich bei den großen Wunden stets einstellende sekundäre Besiedelung mit Erregern dürfte ebenfalls ein pathogenetischer Faktor sein, da bakterielle Toxine und die Proteasen der Granulozyten ebenfalls die Reepithelisierung stören oder sogar wieder aufheben können.

Bei der Planung der Behandlung flächiger Feldkanzerosen sollte daher darauf geachtet werden, dass ausreichend gesund erscheinendes Epithel für die Reepithelisierung zur Verfügung steht. Gegebenenfalls kann auch ein zweizeitiges Vorgehen, beispielsweise bei Lasertherapien, sinnvoll sein.

Bei Imiquimod und Diclofenac muss der Patient bei überschießender, erosiver Reaktion auf die Therapie darauf hingewiesen werden, sich kurzfristig wieder vorzustellen, damit die Therapie rechtzeitig unterbrochen werden kann.

Auf diese seltene, aber zumindest in unseren Kliniken jetzt öfter gesehene Komplikation einer ablativen Lokaltherapie ausgedehnter aktinischer Keratosen des Capillitiums, die eben auch durch Imiquimod und/oder Diclofenac entstehen kann, sollte bei älteren Männern mit Glatzenbildung und internen Komorbiditäten geachtet werden. Therapeutische Alternativen, wie die fotodynamische Therapie [10] oder schonende ablativ Lasertherapie in mehreren Sitzungen sollten bei dieser Patientengruppe erwogen werden. Granulationsdämpfung oder auch Spalthauttransplantationen können im Einzelfall die Wundheilung beschleunigen.

## Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Abstract

### Persisting Disturbance of Wound Healing Following Topical Therapy of Field Cancerisation of the Scalp with Imiquimod or Diclofenac

We report on four patients with longstanding refractory extensive erosions of the scalp lasting 6 to 33 months following topical application of imiquimod cream (3) and/or diclofenac gel (2), respectively, because of field cancerisation. All patients were male and had marked bald vertex in sense of stage IV androgenetic alopecia with chronic actinic damage. Spinocellular carcinoma could be ruled out by biopsies. Comorbidities as arterial hypertension or renal insufficiency were present in all patients. Intensive local treatment alone only resulted in decrease of the wound area. Split skin grafts were partly effective. This rare but repeatedly observed unwanted adverse effect of topical ablativ treatment of extended actinic keratosis with imiquimod, diclofe-

nac or other ablative modalities, e. g. laser, in elderly males with bald heads and internal comorbidities should be looked for. We believe that therapy-induced destruction of the small vellus hair follicles in the androgenetic alopecia may play a role since these structures play a role as keratinocyte producers for a multifocal reepithelisation. Local therapeutical inhibition of the hypergranulating tissue is important. For choosing treatment modalities with ablative capacity for ample field cancerisation this problem should be kept in mind in this group of patients.

#### Institute

- <sup>1</sup> Klinik für Hautkrankheiten und Allergologie, Helios Vogtland-Klinikum Plauen
- <sup>2</sup> Klinik für Dermatologie und Venerologie, Helios Klinikum Aue
- <sup>3</sup> Institut für Pathologie der Universität Leipzig
- <sup>4</sup> Klinik für Dermatologie und Allergologie, Klinikum Stuttgart

#### Literatur

- 1 *Lebwohl M, Dinehart S, Whiting D* et al. Imiquimod 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: 714–721
- 2 *Wolf JE, Taylor JR, Tschene E* et al. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2001; 40: 709–713
- 3 *Ulrich C*. Topical treatment of field cancerization. *J Cancer Treat Res* 2009; 146: 439–446
- 4 *Ulrich M, Pellacani G, Ferrandiz C* et al. Evidence for field cancerisation treatment of actinic keratoses with topical diclofenac in hyaluronic acid. *Eur J Dermatol* 2014; 24: 158–167
- 5 *Stockfleht E, Meyer T, Benninghoff B* et al. A randomized, double blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratosis. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1498–1502
- 6 *Hadley G, Derry S, Moore RA*. Imiquimod for actinic keratosis: systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1251–1255
- 7 *Ulrich C, Hackethal M, Ulrich M* et al. Treatment of multiple actinic keratosis with topical diclofenac 3% gel in organ transplant recipients: a series of six cases. *Brit J Dermatol* 2007; 156: S3 40–42
- 8 *Ortonne JP*. Anti-inflammatory vs. inflammatory treatments for actinic keratosis. *J Cosmet Dermatol* 2004; 2: 135–140
- 9 *Miller T, Jeong HS, Davis K* et al. Evaluation of the American Society of Anesthesiologists physical status classification system in risk assessment for plastic and reconstructive surgery patients. *Aesthet Surg J* 2014; 34: 448–456
- 10 *Sotiriou E, Apalla Z, Vrani F* et al. Photodynamic therapy vs. imiquimod 5% cream as skin cancer preventive strategies in patients with field changes: a randomized intraindividual comparison study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; Apr 23. doi: 10.1111/jdv.12538 [Epub ahead of print]