

Basierend auf der Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft¹

Injektionstherapie bei hypertrophen Narben und Keloiden

Lars-Peter Kamolz*, Barbara Binder**, Gerd Gauglitz***

* Klinische Abteilung für Plastische, Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie, Medizinische Universität Graz

** Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz

*** Abteilung für Ästhetische Dermatologie und Lasermedizin, Ludwig-Maximilians-Universität München

Zusammenfassung

Hypertrophe Narben und Keloide können ästhetisch störend und funktionell einschränkend sein. Eine Option zur Behandlung ist die Injektionstherapie. Die Leitlinie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft gibt Empfehlungen zur Durchführung, die in diesem Beitrag zusammengefasst werden.

Schlüsselwörter: hypertrophe Narbe, Keloid, Injektionstherapie, Leitlinie

Abstract

Hypertrophic scars and keloids can be aesthetically disturbing or functionally impairing. Injection therapy is one treatment option. The guideline of the German dermatological society provides recommendations concerning the execution which are summarized in this article.

Key words: hypertrophic scar, keloid, injection therapy, guideline

Biologische Aspekte der Wundheilung und Narbenbildung

Die physiologische Wundheilung der Haut ist ein komplexer Vorgang mit dem Ziel, die Integrität des verletzten Gewebes wiederherzustellen. Nach dem eigentlichen Wundschluss durch die Epithelialisierung folgt der Umbau des dermalen Granulationsgewebes in eine Narbe und die Anpassung des Ersatzgewebes an die biomechanischen Erfordernisse. Die Dynamik der Wundheilung wird durch das kontrollierte Zusammenspiel zahlreicher Faktoren, Bestandteile der extrazellulären Matrix und unterschiedlicher Zellen koordiniert. Das Narbengewebe unterscheidet sich von der unversehrten Haut durch den Verlust der Hautanhangsgebilde, das Verstärken der Reteleisten, eine veränderte Architektur und Zusammensetzung der extrazellulären Matrixbestandteile und letztlich durch eingeschränkte Elastizität.

Eine Regeneration des verletzten Gewebes (restitutio ad integrum) ist nur bei fetaler Haut möglich. Obwohl in den letzten Dekaden große Fortschritte im Verständnis der molekularen Mechanismen des Heilungs-

prozesses erreicht werden konnten, bleibt weiterhin unklar, warum beim Menschen postnatal keine Regeneration stattfindet, sondern sich in unterschiedlicher Ausprägung stets Narben bilden.

Keloid und hypertrophe Narbe

Keloide und hypertrophe Narben sind gutartige, umschriebene Bindegewebsvermehrungen der Haut. Sie sind das Ergebnis eines gestörten Zusammenspiels zwischen den am Heilungsprozess beteiligten Zytokinen, Zellen und der sie umgebenden Extrazellulärmatrix. Keloide und hypertrophe Narben sind klinisch und histologisch voneinander abgrenzbar (Tab. 1).

Obwohl der Einfluss zahlreicher endogener und exogener Faktoren auf die Ausprägung des Narbengewebes gut beschrieben ist, sind die genauen molekularen Grundlagen der pathologischen Narbenbildung noch nicht genau geklärt. Eine pathologische Narbenbildung ist Ausdruck einer gestörten Wundheilung mit verlängerter und gestörter Entzündungsphase und in der Folge gesteigerter Bildung und reduziertem Abbau der extrazellulären Matrix.

Diese Beobachtungen und Erkenntnisse bilden teilweise die Grundlage für die Entwicklung neuer Therapieansätze. Die Behandlungsbedürftigkeit ergibt sich aus den Symptomen (z. B. Juckreiz, Schmerz), aus funktionellen Beeinträchtigungen (z. B. Kontrakturen) sowie aus ästhetischen/kosmetischen Gründen.

Therapieziele und Qualitätsindikatoren

Die Therapieziele sind individuell festzulegen und sollten sich vor allem an den Beschwerden des Patienten orientieren. Je nach Behandlungsoption sollte nach drei bis

sechs Behandlungen bzw. nach drei bis sechs Monaten Therapie eine deutliche Besserung erzielt werden, zum Beispiel Volumenreduktion um 30 bis 50 Prozent, Symptomreduktion um mehr als 50 Prozent und/oder eine ausreichende Zufriedenheit des Patienten.

Bleibt ein zufriedenstellender Behandlungserfolg aus, wird eine Modifikation der Behandlungsstrategie empfohlen (Kombination/ Umstellung/ Dosiserhöhung).

Mit keiner der derzeit verfügbaren Methoden der Narbentherapie gelingt es, in allen Fällen eine Narbenreduktion bzw. eine Verbesserung der funktionellen und/oder kosmetischen Situation zu erzielen. Die Behandlungsmethode der ersten Wahl kann bei Narben nicht standardisiert werden, da zu viele Variablen bei der Entwicklung und Rückbildung von Narben das Geschehen beeinflussen, zum Beispiel Lokalisation, Alter und Art der Narbe, genetische Disposition usw. Oft ist eine Kombination verschiedener Behandlungsmethoden erforderlich.

Klassifikation und Bewertung des Therapieerfolges

Für den routinemäßigen Einsatz im klinischen Alltag sind vor allem die Dokumentation der Ausdehnung und der Erhabenheit sowie eine Fotodokumentation praktikabel. Zudem sind die Zufriedenheit des Patienten und die Reduktion der Symptome relevant.

Für klinische Studien werden zurzeit vor allem die Vancouver Scar Scale (VSS), die Patient Scar Assessment Scale (POSAS), die visuelle Analogskala (VAS) und die mittel- und hochauflösende B-Bild-Sonografie angewendet. Immer häufiger werden auch objektiverbare Verfahren zur Beurteilung des Behandlungserfolges eingesetzt, zum

	hypertrophe Narbe	Keloid
Ausdehnung	geht nicht über die Narbe hinaus	geht über die ursprüngliche Narbe hinaus
Auftreten	innerhalb von 3 – 6 Monaten nach einer Verletzung	zumeist später als 6 Monate nach Verletzung
Häufigkeit	häufig	selten
Rückbildung	häufig	selten bis nie
Folge	häufig als Folge von vorausgegangenen Verletzungen	Folge von Verletzungen, aber auch bei Akne und Insektenstichen etc.
genetische Faktoren	nicht bekannt	ja

Tab. 1: Unterschiede zwischen hypertropher Narbe und Keloid.

Beispiel 3D-Fotografie mit der Möglichkeit zur Vermessung oder Cutometrie (Abb. 1).

Injektionstherapie bei hypertrophen Narben und Keloiden

Glukokortikosteroide

Glukokortikosteroide reduzieren das exzessive Narbenwachstum durch Verminderung der Kollagensynthese sowie durch Reduktion der Glukosaminoglykansynthese und hemmen die Fibroblastenproliferation. Neben der bekannten antiinflammatorischen Wirkung von Glukokortikosteroiden kommt es auch zur Hemmung der iNOS-Transkription (iNOS: inducible form of NO-Synthase) mit Herabsetzung der Kollagenproduktion in Fibroblasten und Hemmung der Alpha-2-Makroglobulinsynthese, einem Inhibitor der Kollagenase.

Unerwünschte Wirkungen

Die Injektionen sind schmerzhaft. Bei zu tiefer Injektion kann es zu Atrophien der Subkutis, bei zu oberflächlicher Injektion zu Teleangiektasien und Pigmentstörungen

kommen. Weißliche Ablagerungen der Kristallsuspension können auftreten.

Ansprechrare/ Rezidivrate

Die Ansprechraten bei Keloiden liegt bei circa 50 bis 100 Prozent. Die Rezidivrate wird auf etwa 9 bis 50 Prozent beziffert.

Durchführung

Am häufigsten werden Glukokortikosteroide pur, mit NaCl 0,9 % oder Lidocain 1:2 bis 1:4 verdünnt injiziert. Die Injektion wird mit einer Luerlock-Spritze streng intraläsional durchgeführt. Ein Blanching-Effekt (Abblasen) (Abb. 2) des injizierten Gewebes zeigt den Endpunkt der Infiltration an. In etwa drei- bis vierwöchigen Abständen erfolgen bei Bedarf weitere Injektionen. Eine Studie zeigte, dass ein Beginn mit niedriger Konzentration (10 mg/ml) mit einer Steigerung im Verlauf (20 bzw. 40 mg/ml) das Risiko möglicher unerwünschter Wirkungen sowie die Rezidivrate verringern kann. Die intraläsionale Glukokortikosteroid-Injektion wird erleichtert durch eine unmittelbar davor durchgeführte oberflächliche Vereisung

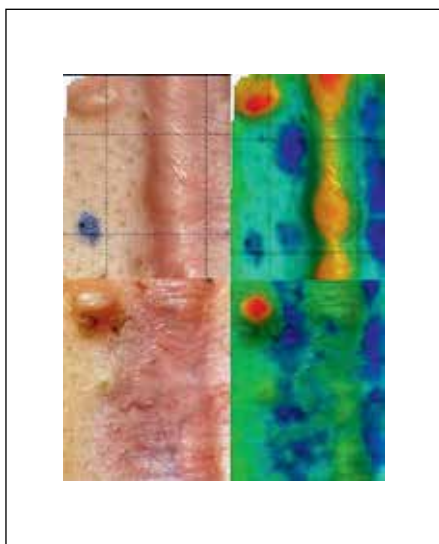


Abb. 1: Darstellung des Therapieeffekts nach Glukokortikosteroid-Injektionstherapie, normal und Falschfarbendarstellung. Rot und gelb: hypertrophe Bereiche. Obere Reihe: vor Therapie, untere Reihe: nach Therapie.

(durch die Entstehung eines Ödems). Bei frisch operierten Narben kann die Behandlung offensichtlich bereits am Tag der Operation ohne Nachteil erfolgen.

Sonstiges

Aus dem Wirkungsmechanismus ergibt sich, dass am besten aktive – also noch hellrote und eventuell auch juckende oder schmerzhafte – Narben erfolgreich behandelt werden können.

Empfehlung Glukokortikosteroide

- Eine Therapie hypertropher Narben und Keloide mit streng intraläsionaler Injektion von Glukokortikosteroiden wird empfohlen.

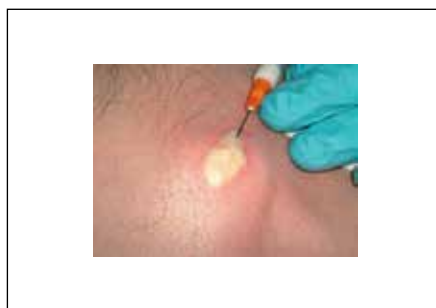


Abb. 2: Blanching-Effekt (Abblassen) der Narbe nach intraläsionaler Injektion.

- Bei hypertrophen Narben und Keloiden wird eine Kombination mit Kryotherapie empfohlen.
- Eine rein topische Anwendung in Form von Cremes oder Salben wird nicht empfohlen.
- Eine Anwendung von Glukokortikosteroid-Injektionen nach operativer Therapie von Keloiden wird empfohlen.
- Eine Anwendung von Glukokortikosteroid-Injektionen postoperativ zur Prophylaxe einer De-novo-Entstehung von hypertrophen Narben oder Keloiden bei Risikopatienten oder bei Prädisposition kann erwogen werden.

5-Fluorouracil

Wirkmechanismus

Seit 1989 wird 5-Fluorouracil (5-FU) besonders in den USA zur Behandlung von Keloiden eingesetzt. 5-FU hemmt als Pyrimidinanalogue die Proliferation der Fibroblasten.

Unerwünschte Wirkungen

Injektionsschmerz, Hyperpigmentierungen, Hautirritationen und Ulzerationen. Als Kontraindikationen werden unter anderem Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Schwangerschaft, Knochenmarksdepression

oder Infektionen genannt. Systemische Nebenwirkungen wurden bisher nicht beobachtet.

Wirksamkeit

Die Ansprechrate bei Keloiden beläuft sich auf circa 50 Prozent. Neuere Studien konnten zeigen, dass auch geringere Konzentrationen von 5-FU in Kombination mit intraläsionalen Glukokortikosteroiden wirksam die Rezidivrate nach chirurgischer Entfernung von Ohrkeloiden verringern können. In einer prospektiven, randomisierten Studie mit zehn Patienten mit unbehandelten hypertrophen oder keloidalen Sternotomie-narben führten alle vier Behandlungsregime (Farbstofflaser, intraläsionales Triamcinolon, intraläsionales 5-FU und Kombination) zu einer signifikanten Verbesserung des Narbenbildes. Signifikante Wirksamkeitsunterschiede zwischen den einzelnen Therapieansätzen fanden sich nicht, wobei sich in der Trimacinolongruppe länger anhaltende unerwünschte Wirkungen zeigten. Die streng intraläsionale Applikation einer Kombination von 5-FU (50 mg/ml) und Triamcinolon-Acetonid (TAC) (40 mg/ml) (1:3) zur Behandlung von Keloiden wurde in einer retrospektiven Arbeit mit entweder 5-FU/TAC/Exzision oder TAC/Exzision in insgesamt 102 Probanden untersucht, wobei sich die Kombination aus 5-FU/TAC/Exzision der Kombination aus TAC/Exzision überlegen zeigte. In einer prospektive Studie mit insgesamt 69 Patienten zeigte sich die Kombination von TAC (40 mg/ml):5-FU (50 mg/ml) 1:9 einmal wöchentlich für zwei Monate streng intraläsional injiziert und teils zusätzlicher Anwendung eines Farbstofflasers der alleinigen wöchentlichen Injektion von TAC 40 mg/ml überlegen. In einer weiteren doppelt verblindeten prospektiven Studie an 40

Patienten mit Keloiden oder hypertrophen Narben zeigten sich nach zwei und drei Monaten unter der Kombination TAC (40 mg/ml) : 5-FU (50 mg/ml) = 1:9 bessere Resultate in Hinblick auf Größenreduktion und Abblassung im Vergleich zur alleinigen Injektion von TAC 40 mg/ml.

Durchführung

Zu Beginn der Behandlung sowie nach vier Injektionen sollte das Blutbild kontrolliert werden. Die Anwendung erfolgt einmal wöchentlich in einer Konzentration von 50 mg/ml und mit einer Gesamtdosis von maximal 50 bis 150 mg pro Behandlung. Es sind bis zu 16 Injektionen möglich.

Sonstiges

Die Behandlung erfolgt *off label*.

Empfehlung 5-Fluorouracil

- Eine Behandlung von hypertrophen Narben mit 5-FU wird nicht empfohlen.
- Eine Behandlung von therapieresistenten Keloiden mit 5-FU kann erwogen werden.
- Zur Prophylaxe einer De-novo-Entstehung von hypertrophen Narben oder Keloiden bei Risikopatienten bzw. als Rezidivprophylaxe nach operativer Therapie wird eine Behandlung mit 5-FU nicht empfohlen.

Interferon

Wirkmechanismus

Interferon (IF) -alpha und -gamma reduzieren die Überproduktion der Kollagen-I/III-Synthese sowie die Produktion von Glykosaminoglykanen in den narbenbildenden Fibroblasten. IF-2b steigert darüber hinaus die Aktivität der Kollagenase und vermindert die Angiogenese.

Unerwünschte Wirkungen

Interferone können leichte grippeähnliche Symptome, leichte Schmerzen sowie Entzündungsreaktionen an der Injektionsstelle hervorrufen.

Ansprechrate/ Rezidivrate

Die Ansprechrate für eine intraläsionale Monotherapie von Interferonen liegt bei etwa 20 bis 66 Prozent sowie bei circa 80 Prozent in Kombination mit TAC. In kontrollierten, prospektiven Studien waren die Injektionen nicht immer signifikant wirksam. Die Studienlage erlaubt derzeit keine sichere Bewertung für die Behandlung von hypertrophen Narben und Keloiden.

Durchführung

Die Injektion von IF-2b erfolgt intraläsional in der Regel als zweimalige Applikation im Abstand von vier bis sieben Tagen. Als Rezidivprophylaxe ist eine Injektion bereits am Operationstag möglich. In einer Kombinationsstudie mit TAC wurden zwei Mal wöchentlich 0,5 Millionen Einheiten IF-2b/cm² in Kombination mit TAC injiziert.

Sonstiges

Interferon hat in Deutschland und Österreich für die Behandlung von Keloiden keine Zulassung (*off label use*). Die Therapie ist kostenintensiv.

Empfehlung Interferon

- Eine Monotherapie von hypertrophen Narben und Keloiden mit Interferonen kann derzeit nicht empfohlen werden.
- Eine Behandlung von Keloiden und hypertrophen Narben mittels Interferonen in Kombination mit TAC kann in Einzelfällen erwogen werden, in denen mit anderen empfohlenen Therapieopti-

onen kein ausreichender Erfolg erzielt werden konnte.

Kalziumkanalblocker, Imiquimod, Bleomycin

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

Um eine funktionelle und ästhetische Verbesserung von hypertrophen Narben und Keloiden zu erzielen, sollten alle konservativen und chirurgischen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft werden. Dabei sollten chirurgische Maßnahmen vorrangig erst nach Narbenreifung erfolgen (Ausnahme: starke und funktionell einschränkende Narben). Vor der Reifung sollte die Narbe intensiv konservativ behandelt werden.

Literatur

1. Deutsche Dermatologische Gesellschaft. Leitlinie: Therapie pathologischer Narben (hypertrophe Narben und Keloide), gültig bis 29.4.2017. Über <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/013-030.html>

Korrespondenzadresse

Univ. Prof. Dr. Lars-Peter Kamolz M.Sc.
Klinische Abteilung für Plastische,
Ästhetische und Rekonstruktive Chirurgie
Universitätsklinik für Chirurgie
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 29, A-8036 Graz
E-Mail:
lars.kamolz@medunigraz.at