

Diplomarbeit

Topische Behandlung von Keloiden mit Imiquimod

eingereicht von

Julia Meister

Geb.Dat.: 2. Juli 1983

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut / Klinik für Dermatologie und Venerologie

unter der Anleitung von

Prof. Dr. Daisy Kopera

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

Danksagungen

Mein Dank gilt ganz besonders Frau Univ.-Prof. Dr. Daisy Kopera, die mir bei Problemen immer mit Rat und Tat sofort beiseite stand und mich stets kompetent betreute.

Weiters möchte ich meinen Eltern danken, die mir das Studium überhaupt erst ermöglicht und mich immer unterstützt haben, sowie meinem Mann Matthias, der mich blind versteht.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Keloide sind benigne Bindegewebstumoren, die nach Verletzungen der Hautintegrität entstehen können und Resultat eines gestörten Wundheilungsprozesses sind. Sie können bei Betroffenen nicht nur zu Juckreiz, Schmerzen und Mobilitätseinschränkungen, sondern auch zu psychischen Belastungen führen. Imiquimod, ein Immunmodulator, stellt eine nebenwirkungsarme Möglichkeit dar, die Rezidivhäufigkeit von chirurgisch exzidierten Keloiden zu verringern und deren Auswirkungen zu mildern.

Studienziel:

Im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung ist festzustellen, ob Imiquimod auch als Therapieoption zur Verkleinerung eines Keloids geeignet ist, ohne dieses chirurgisch zu entfernen.

Methoden:

Elf Keloide an elf ProbandInnen wurden 4 Wochen lang 3 mal wöchentlich topisch mit Imiquimod behandelt. Die Ausgangssituation sowie die Ergebnisse wurden fotodokumentiert und die Größenveränderung der Keloide mittels Alginatabdruck und 3D-Volumetrie objektiviert.

Ergebnisse:

73 % der PatientInnen gaben bei der Selbstbeurteilung an eine deutliche Verkleinerung des Keloids wahrgenommen zu haben. Aus Kostengründen wurden nur zwei Alginatabdrücke mittels 3D-Volumetrie ausgewertet. Bei Patient 1 betrug die Volumsreduktion 4,9 %, bei Patient 4 42,2 %.

Schlussfolgerung:

Es zeigt sich, dass Imiquimod nicht nur als adjuvante postoperative Therapiemöglichkeit hilfreich sein kann, sondern auch als Monotherapie zur Verkleinerung von Keloiden beitragen kann.

Abstract

Background:

Keloids are benign mesenchymal tumors, emerging from scar formation after a skin trauma. They result from defective wound healing. Keloids may cause pruritus, pain, reduction of mobility as well as psychological distress. Imiquimod, an immunomodulator, is a therapeutic option with few side effects for the reduction of recurrences after keloid excision and for the alleviation of keloid consequences.

Objective:

The application of imiquimod on keloids should point out its beneficial effect as a monotherapy for the treatment of keloids without surgical excision.

Methods:

Eleven keloids in eleven patients were treated topically with imiquimod 5% creme three times a week for 4 weeks. Photographic documentation was conducted at baseline and at the end of the study. Keloids were also printed in alginate before and after the treatment period. Retrospectively 3D volumetry was utilized for the objectivation of change in keloid size.

Results:

73 % of patients reported a reduction of the size of the keloids in the self assessment. 3D volumetry showed a volume reduction of 4.9 % in patient 1 and 42.2 % in patient 4.

Conclusion:

Imiquimod seems to be effective for the reduction of keloids, not only as a postoperative adjuvant after keloid surgery but also as topical monotherapy.

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	i
Danksagungen	ii
Zusammenfassung	iii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vii
Abbildungsverzeichnis	ix
Tabellenverzeichnis	x
1 Einleitung	1
1.1 Physiologische Wundheilung	1
1.1.1 Stadien der Wundheilung.....	2
1.1.1.1 Inflammatorische Phase.....	2
1.1.1.2 Proliferations- oder Granulationsphase.....	3
1.1.1.3 Umbauphase	4
1.2 Kollagene.....	5
1.3 Matrixmetalloproteinasen	6
1.4 Übersicht über die Wachstumsfaktoren	7
1.5 Folgen einer fehlerhaften Wundheilung.....	8
1.6 Definition und Differenzierung zwischen Keloid und hyper- tropher Narbe	8
1.7 Auswirkungen.....	10
1.8 Pathophysiologie.....	11
1.9 Ätiologie	13
1.10 Keloid-Prävention.....	16
2 Therapie von Keloiden und hypertrophen Narben	17
2.1 Chirurgische Therapie	17
2.2 Druck	18
2.3 Topisches Silikongel (Okklusionstherapie).....	18
2.4 Radiatio	19
2.5 Lasertherapie.....	20
2.6 Corticosteroide.....	21
2.7 5-Fluorouracil	21

2.8 Interferone	22
2.9 Imiquimod	22
2.10 Sonstige	22
3 Imiquimod	23
3.1 Imiquimod bei HPV-induzierten anogenitalen Warzen	25
3.2 Imiquimod bei Molluscum contagiosum.....	26
3.3 Imiquimod beim Basalzellkarzinom	27
3.4 Imiquimod bei Keloiden	28
4 Material und Methoden	35
4.1. Fragestellung und Studiendesign	35
4.2 Verwendete Methoden.....	36
4.2.1 Alginatabdruck	36
4.2.2 3D-Volumetrie mit Infinite Focus.....	36
4.3 Literaturrecherche	36
4.4 Statistische Auswertung.....	37
5 Ergebnisse	38
6 Diskussion	43
7 Bibliographie	46
8 Lebenslauf	52

Abkürzungsverzeichnis

α -SMA	α -Smooth Muscle Actin
APC	Antigen-Presenting Cells, antigenpräsentierende Zellen
AVEN	Apoptosis Caspase Activation Inhibitor
bFGF	basic Fibroblast Growth Factor
CD4	Cluster of Differentiation
COX	Cyclooxygenase
CTGF	Connective Tissue Growth Factor
DFFA	DNA Fragmentation Factor Alpha
DNA	Deoxyribonucleic Acid
ECM	Extracellular Matrix
EGF	Epidermal Growth Factor
FasL	Fibroblast-associated Ligand
FasR	Fibroblast-associated Receptor
FGF	Fibroblast Growth Factor
GMCSF	Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor
HLA	Human Leucocyte Antigen
HPV	Humane Papillomviren
HSP	Hitzeshockprotein, Heat Shock Protein
IFN	Interferon
IL-1	Interleukin-1
KGF	Keratinocyte Growth Factor
LAP	Latency Associated Peptide
LTBP	Latent TGF-beta Binding Protein
MHC	Major Histocompatibility Complex
MIP	Macrophage Inhibitory Protein
MMP	Matrixmetalloproteinase
mRNA	messenger Ribonucleic Acid
MxA-Protein	Myxovirus Resistance Protein A
NF- κ B	Nuclear Factor ' κ -light-chain-enhancer' of activated B-cells
PDGF	Platelet Derived Growth Factor

PDL	Pulsed Dye Laser
PTX3	Pentraxin-related Protein
QoL	Quality of Life
siRNA	small interfering Ribonucleic Acid
SMAD	Sma and Mad related Protein
TAC	Triamcinolon Acetonid
TGF- β	Transforming Growth Factor
Th 1 + 2	T-Helfer
TIMP	tissue inhibitor of metalloproteinases
TLR	Toll Like Receptor
TNF	Tumornekrosefaktor
tPA	Tissue-type Plasminogen Activator
uPA	Urokinase-type Plasminogen Activator
UV	ultraviolett
VEGF	vascular endothelial growth factor

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Keloide auf Körperregionen.....	29
Abbildung 2: Rezidivraten aufgeschlüsselt auf Körperregion und Gesamt	30
Abbildung 3: Literatur-Übersicht Rezidivraten	33
Abbildung 4: Patient 1 vor der Therapie	38
Abbildung 5: Patient 1 nach 4 Wochen Imiquimod-Therapie.....	38
Abbildung 6: Säulendiagramm Beispiele für die Volumenänderung.....	39
Abbildung 7: 3D-Volumetrie von Patient 1 vor der Therapie: 462,5 mm ³	39
Abbildung 8: 3D-Volumetrie von Patient 1 nach der Therapie: 439,7 mm ³	39
Abbildung 9: Patient 4 vor der Therapie	40
Abbildung 10: Patient 4 nach 4 Wochen Imiquimod-Therapie.....	40
Abbildung 11: 3D-Volumetrie von Patient 4 vor der Therapie: 191,7 mm ³	40
Abbildung 12: 3D-Volumetrie von Patient 4 nach der Therapie: 110,8 mm ³	40
Abbildung 13: Säulendiagramm Volumenreduktion in Prozent	41
Abbildung 14: Tortendiagramm Selbstbeurteilung durch die PatientInnen.....	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Wachstumsfaktoren	7
Tabelle 2: Übersichtsvergleich Keloid und hypertrophe Narbe	10

1 Einleitung

Keloide sind gutartige Tumore der Haut, die durch das überschießende Wachstum von Fibroblasten gekennzeichnet sind und als Folge einer abnormen Wundheilung nach einer Verletzung auftreten. Typisch ist, dass sie das Hautniveau überragen und über die Wundgrenzen hinaus wachsen.

Die Mechanismen, die zur Bildung von Keloiden führen, konnten bisher nicht vollständig ergründet werden, jedoch spielt ein Ungleichgewicht zwischen Kollagenproduktion und -abbau eine wichtige Rolle in der Keloidentstehung. Das Therapiespektrum ist groß, und reicht von chirurgischen Methoden über medikamentöse und physikalische Möglichkeiten bis hin zu apparativen Ansätzen. Dennoch ist die Therapie schwierig und erfordert häufig die Kombination verschiedener Maßnahmen, ehe ein für die/den PatientIn zufriedenstellendes Ergebnis erreicht werden kann.

1.1 Physiologische Wundheilung

Um die Entstehung eines Keloids oder einer hypertrophen Narbe zu verstehen, muss erst Bezug auf die physiologische Wundheilung genommen werden.

Im Rahmen der Wundheilung wird zugrunde gegangenes Gewebe nach einer Hautschädigung, die zumindest das Stratum reticulare oder tiefere Schichten betrifft, durch Narbengewebe ersetzt. Dieser Prozess im engeren Sinne ist in der Regel nach ein bis zwei Wochen abgeschlossen und resultiert in einer Narbe. [1] Eine Ausnahme stellt die fötale Wundheilung dar, die bis in späte Stadien der fötalen Entwicklung narbenlos abläuft. Hierbei findet man ein Minimum an

Inflammation, somit keine Myofibroblasten, weniger neutrophile Granulozyten, niedrigere Level von PDGF und verstärkt TGF- β 3, der TGF- β 1 und TGF- β 2 unterdrückt, welche eine wichtige Rolle in der Bildung von hypertrophen Narben und Keloiden spielen. [2] Die Haut enthält beim Fötus noch zu 50-60 % das „fetale“ Typ III Kollagen, während nach der Geburt mit 80-90 % das Typ I Kollagen dominiert. [3] Typ III Kollagen ist mechanisch instabiler als Typ I Kollagen und wird vorwiegend während der frühen Wundheilungsphase exprimiert und im Rahmen der Umbauphase durch Typ I Kollagen ersetzt. Typ III Kollagen bildet ein lockeres Netzwerk aus dünnen Fasern, während das Typ I Kollagen in dicken, dicht gepackten Bündeln vorliegt. [4]

1.1.1 Stadien der Wundheilung

Die Wundheilung läuft in mehreren Stadien ab, die sich gegenseitig überlappen und miteinander interagieren.

1.1.1.1 Inflammatorische Phase

In dieser Phase entwickelt sich über die Koagulationskaskade der Blutgerinnung ein Fibrinkoagulum, welches die Wunde provisorisch verschließt. Dieses enthält neben Plasmabestandteilen (wie zum Beispiel Fibronectin) auch Thrombozyten, die Zytokine freisetzen, welche die Chemotaxis von unspezifischen Immunzellen, wie Makrophagen oder neutrophilen Granulozyten stimulieren. Neutrophile phagozytieren in der Wunde nicht nur Bakterien, sondern produzieren auch die proinflammatorischen Zytokine IL-1 und TNF- α , wodurch Fibroblasten und Keratinozyten aktiviert werden. An ihre Stelle treten nach einigen Tagen die Makrophagen, die übriggebliebene Bakterien und Zell-Detritus eliminieren und außerdem Zytokine sowie Wachstumsfaktoren ausschütten. [1]

Bereits wenige Stunden nach der Gewebeschädigung beginnen Keratinozyten vom Wundrand her einzuwandern. Dazu müssen sich jedoch erst die Hemidesmosomen zwischen den Zellen lösen und neue Adhäsionsmoleküle, die zur Anhaftung an die provisorische Matrix dienen, produziert werden. Dazu

gehören $\alpha 5\beta 1$ (Fibronectin/Tenaskin-Rezeptoren), $\alpha v\beta 6$ (Vitronectin-Rezeptor) und $\alpha v\beta 1$ (Kollagen-Rezeptor). Um wandern zu können, müssen die Zellen die Aktomyosin-Zytoskelette kontrahieren und pseudopodienartige Zellausläufer ausbilden. Um weiter vordringen zu können, müssen die Keratinozyten gewebespezifischen Plasminogenaktivator (tissue-type plasminogen activator, tPA), eine Serinprotease, die Plasminogen direkt in Plasmin umwandelt und so als Aktivator der Fibrinolyse wirkt, und Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA), eine Peptidase, die ebenso die Fibrinolyse stimuliert, sowie Matrix-Metallproteinasen (zur Lyse von Typ I und Typ III Kollagen), exprimieren. Dadurch kann die provisorische Matrix aufgelöst werden. [1]

Anschließend werden Wachstumsfaktoren ausgeschüttet um Migration und Mitose zu ermöglichen. Dazu zählen unter anderem TGF- α und TGF- β aus Thrombozyten, Makrophagen und Keratinozyten, sowie KGF (Keratinocyte Growth Factor) aus aktivierten Fibroblasten. Der Migrationsprozess endet, sobald die Wunde reepithelisiert ist. [1]

1.1.1.2 Proliferations- oder Granulationsphase

Diese Phase beginnt etwa 48-72 Stunden nach der Gewebeschädigung und dauert bis zu sechs Monaten oder einem Jahr an. Fibroblasten wandern unter Einwirkung von Wachstumsfaktoren, vor allem TGF- β , PDGF, Aktivin (TGF- β ähnlich) und CTGF (Connective Tissue Growth Factor) in das Fibrinkoagulum ein und synthetisieren nun Granulationsgewebe, welches aus Prokollagen, Elastin, Proteoglykanen und Hyaluronsäure besteht. Unter Einwirkung von bFGF (Basic Fibroblast Growth Factor) und VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) wachsen dann Blutgefäße in die neugebildete Dermis ein. [1] Ein Teil der Fibroblasten wandelt sich unter Einfluss von TGF- β in Myofibroblasten um, die Myofilamente, wie zum Beispiel α -SMA oder Desmin enthalten, und für die anschließende Wundkontraktion verantwortlich sind. [5] Ist die Wunde nun verschlossen, kehrt ein Teil der Fibroblasten durch Niederregulation der

Wachstumsfaktor-Rezeptoren in den Ruhezustand zurück, während andere der Apoptose, dem programmierten Zelltod, anheim fallen. [1]

1.1.1.3 Umbauphase

Diese Phase kann Monate andauern. In dieser verschwinden Erhabenheit und Rötung der Narbe. [5]

Die kollagene Matrix organisiert sich zu dickeren und besser vernetzten Kollagenfaserbündeln. Proteasen und Proteaseinhibitoren, wie Plasmin, Matrix-metalloproteinasen (MMP), Hyaluronidase und Elastase, sind in den Umbau der extrazellulären Matrix involviert, der von Wachstumsfaktoren, Gewebeinhibitoren von Metalloproteinasen (TIMP) und Ligasen kontrolliert wird. Das anfänglich vorwiegend vorhandene Typ III Kollagen wird in Typ I Kollagen umgebaut, und gleicht sich so dem Verhältnis von normaler, unverletzter Haut an. [2]

Eine Narbe, lat. Cicatrix, ist immer eine bleibende Hautveränderung, ein bindegewebiger Ersatz eines Hautdefekts, dem die Hautfelderung fehlt, und der normalerweise das Hautniveau nicht überragt. Frische Narben sind meist rötlich, im Laufe von Monaten werden sie weiß. Die Epidermis ist verdünnt und die Hautanhangsgebilde, wie Haare, Talg- und Schweißdrüsen fehlen. Außerdem können sowohl Hyper- als auch Hypopigmentierungen auftreten. Durch den veränderten Kollagenfaseraufbau im Vergleich zur normalen Haut – die Bündel liegen im Narbengewebe in strafferer, paralleler Anordnung, während sie in unvernarbter Haut lockerer angeordnet sind – findet man eine verminderte mechanische Belastbarkeit. [6]

1.2 Kollagene

Kollagene sind Faserproteine und die wichtigsten Strukturproteine der Haut und der übrigen Organe. Bisher wurden 28 Typen ganz oder teilweise charakterisiert, die sich durch ihre Primärstruktur und makromolekulare Organisation unterscheiden. Man unterscheidet zwischen fibrillären (interstitiellen) Kollagenen, zu denen die in der Wundheilung wichtigen Typ I und Typ III Kollagene zählen, und nicht-fibrillären Kollagenen, denen Typ IX oder XII angehören. Das Typ I Kollagen ist mit ca. 90 % Anteil das wichtigste Strukturprotein der Haut. [6]

Kollagene werden abgesehen vom Typ IV Kollagen, welches auch in Keratinozyten gebildet wird, ausschließlich in Fibroblasten gebildet. [1]

Die Regulation der Kollagenproduktion kann:

- bei oder nach der Transkription
- bei oder nach der Translation
- oder durch beschleunigten Abbau

erfolgen. Die wesentlichste Regulation erfolgt vermutlich bei der Transkription, wobei TGF- β die stärkste Promotoraktivität hat. [1]

Kollagene stellen die Hauptkomponente der extrazellulären Matrix dar und sind für die Stärke und Elastizität von gesunder Haut und Narbengewebe verantwortlich. [7]

Kollagen Typ I erzeugt typische dicke, dicht gepackte Bündel und findet sich vor allem in Haut, Faserknorpel, Faszien und Sehnen. Es ist zugfest und für die mechanische Belastbarkeit verantwortlich. Der Anteil in normaler Haut liegt

zwischen 80 und 90 %. Kollagen Typ III bildet ein lockeres Netzwerk aus dünnen Fasern, kommt unter anderem in glatter Muskulatur, Arterien, Leber und Lunge vor und macht 10-20 % des Gesamtkollagens in der Haut aus. Es ist mechanisch instabiler und wird vornehmlich während der frühen Wundheilungsphase exprimiert und im Rahmen der Umbauphase durch Kollagen Typ I ersetzt. Das Kollagen in Narben ist biochemisch anders aufgebaut als das in unverletzter Haut. [4]

1.3 Matrixmetalloproteinasen

Matrixmetalloproteinasen werden als Proenzyme von verschiedenen Zellarten, wie Fibroblasten, Keratinozyten, Synovialzellen und neutrophilen Granulozyten gebildet, in den Extrazellularraum ausgeschleust und schließlich durch Abspaltung eines Propeptids aktiviert. [1] Sie können alle Hauptkomponenten der extrazellulären Matrix abbauen. [8]

Die Gewebeinhibitoren von Matrixmetalloproteinasen (TIMP) hemmen die Aktivierung der MMP. [1] Eine unkontrollierte MMP-Aktivität führt zu chronischen Ulzera, während eine Verminderung der Ratio der MMP zu TIMP unter anderem zu Leberzirrhose oder pulmonaler Fibrose führen kann. [9]

1.4 Übersicht über die Wachstumsfaktoren [4]

Übersicht über die Wachstumsfaktoren, die bei der Wundheilung eine Rolle spielen:

Wachstumsfaktor	Produktionsstätte	Wirkungen
PDGF	Makrophagen, Endothelzellen, Thrombozyten	Lockt Makrophagen und Fibroblasten ins Wundgebiet; stimuliert Kollagen- und Proteoglycansynthese
TGF- β	Makrophagen, Lymphozyten, Thrombozyten	Induziert Angiogenese und Kollagenproduktion, inhibiert den Kollagenabbau, lockt Entzündungszellen an
VEGF	Endothelzellen	Induziert Angiogenese
EGF	Makrophagen, Thrombozyten	Stimuliert Keratinozyten- und Fibroblastenproliferation, regt Fibroblasten an Kollagenase zu produzieren um den Kollagenabbau zu verstärken
FGF	Makrophagen, Mastzellen T-Lymphozyten	Induziert Zellmigration und wirkt auf Angiogenese, Reepithelialisierung und Granulation
KGF	Fibroblasten	Stimuliert Proliferation, Migration und Differenzierung von Keratinozyten
Interleukine	Fibroblasten, Keratinozyten, Makrophagen, u.a.	IL-1: induziert TNF- α und IFN- γ , aktiviert Granulozyten und endotheliale Zellen

Table 1: Übersicht über die Wachstumsfaktoren

1.5 Folgen einer fehlerhaften Wundheilung

Eine nicht korrekt ablaufende Wundheilung kann in abnormalen Narben resultieren. Hier unterscheidet man:

- atrophe Narben
- Narbenkontrakturen
- hypertrophe Narben
- Keloide [6]

1.6 Definition und Differenzierung zwischen Keloid und hypertropher Narbe

Grundsätzlich stellt ein Keloid eine benigne Proliferation von Fibroblasten dar. Es unterscheidet sich von der hypertrophen Narbe dadurch, dass diese innerhalb der Grenzen der ursprünglichen Wunde bleibt, während das Keloid darüber hinaus wächst. Außerdem bildet sich ein Keloid im Gegensatz zur hypertrophen Narbe nicht spontan zurück und hat eine hohe Tendenz nach chirurgischer Exzision zu rezidivieren. [10] In der Literatur finden sich Zahlen von 45-100 %. [11]

In der Histologie zeigen sich ebenfalls einige Unterschiede zwischen Keloiden und hypertrophen Narben. Keloide zeigen verdickte, hyalinisierte Kollagenbündel (das sogenannte „Keloid-Kollagen“, das sich durch generell größere und dickere Kollagenfasern mit loser, irregulärer Anordnung auszeichnet, während in der hypertrophen Narbe die Kollagenbündel parallel zur Epidermis orientiert sind. Bei Keloiden zeigen sich auch horizontale bindegewebige Bänder in der oberen retikulären Dermis und ein prominentes faszienähnliches Band. Eine Expression von α -smooth muscle actin (α -SMA) findet sich sowohl in hypertrophen Narben, als auch in Keloiden. [12, 13, 14]

Rossiello et. al zeigten, dass die Cyclooxygenasen (COX) in der Pathogenese abnormaler Wundheilung involviert sein könnte. Diese Studie stellt dar, dass COX-2 in Keloiden verglichen mit normaler Epidermis und Dermis verstärkt exprimiert wird, da sowohl Endothelzellen als auch Fibroblasten eine Positivität auf COX-2 zeigten. COX-1 scheint hingegen bei der hypertrophen Narbe erhöht zu sein. Eine Downregulation von COX-2 könnte also in der Narbentherapie hilfreich sein. TGF- β 1 scheint auch ein Regulator im COX-Pathway zu sein. Es induziert die Prostaglandinproduktion durch eine Überexpression von COX-1. [14]

Beide Entitäten, sowohl hypertrophe Narben als auch Keloide, zeigen im Vergleich zur normalen Haut eine höhere Vaskularisierung, eine hohe Mesenchymzellendichte, Infiltration von Entzündungszellen und eine verdickte Epidermis. [15] Beide zeigen auch vermehrt okkludierte Mikrogefäße, die aus einem Überschuss an endothelialen Zellen resultieren. [16] Aber nur Keloide zeigen eine erhöhte Fibroblastenproliferationsrate. Die Fibroblasten zeigen sowohl in Keloiden als auch in hypertrophen Narben eine erhöhte Gentranskription von α 1 (I) Prokollagen. Eine erhöhte Ratio von Typ I zu Typ III Kollagen findet man jedoch nur in Keloiden. [17]

Keloide entarten äußerst selten maligne. [18]

	Keloid	Hypertrophe Narbe
Kollagensyntheserate vgl. mit normaler Haut (Richtwert 1)	20-fach	3-fach
Kollagenanordnung	Lose, irregulär	Parallel
Ratio Typ I zu Typ III Kollagen	Erhöht	Normal
Fibroblasten: Fibronectin Biosyntheserate	4-fach	1:1
TGF- β	Überproduktion	Normal
Prokollagen Typ I Bildung	Vermehrt	Normal
MMP	Vermindert	Normal
Cyclooxygenasen	COX-2 vermehrt	COX-1 vermehrt
Kollagen Typ I mRNA	Erhöht	Erhöht
Kollagen Typ III mRNA	Erhöht	Erhöht
Kollagen Typ IV mRNA [19]	Erhöht	Normal
Kollagen Typ VI [20]	Erhöht	Normal

Tabelle 2: Übersichtsvergleich Keloid und hypertrophe Narbe

1.7 Auswirkungen

Keloide beeinträchtigen nicht nur durch physische Beschwerden, wie Juckreiz, Schmerzen oder Mobilitätseinschränkungen die betroffenen PatientInnen, sondern auch durch psychische Auswirkungen vor allem bei sehr großen oder gut sichtbaren Keloiden. Dazu zählen Stigmatisierung und reduziertes Selbstwertgefühl. Sozialer Rückzug und Depression bis zu Suizidgedanken sind die Folge. [21]

In einer Studie untersuchten Balci et al. [21] jeweils 3 Gruppen mit 48 PatientInnen mit stigmatisierenden Hautveränderungen in Bezug auf die Lebensqualität (QoL = Quality of Life). Die eine Gruppe litt an Keloiden, die zweite an Psoriasis und die

dritte war die gesunde Kontrollgruppe. Der DLQI reicht von 0 (beste Lebensqualität) bis 30 (schlechteste Lebensqualität) und zeigte in dieser Studie, dass die von Keloiden betroffenen Patienten, und die von Psoriasis betroffenen eine ähnliche Einschränkung in der Lebensqualität aufwiesen.

1.8 Pathophysiologie

Im Keloid ist die Kollagensynthese etwa 20-fach höher als in normaler, unvernarbter Haut und 3-fach höher als bei der hypertrophen Narbe. Die Ratio von Typ I zu Typ III Kollagen ist ebenfalls erhöht, da die vorhin erwähnte Downregulation von Typ I Kollagen ineffizient ist. Weiters findet sich in keloidalen Fibroblasten eine 4-fach höhere Fibronectin-Biosyntheserate als in unauffälligen Narben und normaler Haut.

TGF- β fördert die Chemotaxis von Fibroblasten zur Wunde. Wurde der Defekt repariert, wird die Aktivität von TGF- β normalerweise eingestellt. In Keloidgewebe passiert dieser Schritt nicht, wodurch TGF- β überproduziert wird und durch normale autokrine Regulationsmechanismen kaum reguliert werden kann. [5] TGF- β erhöht die Kollagenproduktion und die Expression von Integrinen, und senkt die Expression von Metalloproteinasen. [22] Erhöhte Aktivität von Fibronectin und Proteoglycanen, wie Biglycan und Versican, die an Kollagenfibrillen binden, beeinflussen die Architektur der extrazellulären Matrix. [23] Diese Vorgänge führen zu einem abnormalen Aufbau derselben.

TGF- β wird in normalem Gewebe von den meisten Zellen in seiner latenten Form produziert (large latent complex), welche nicht-kovalent an das processed dermic N-terminale Propeptid – auch LAP genannt – und kovalent an das latente TGF- β -Bindungsprotein (LTBP) gebunden sind. Die Enzymtransglutaminase aktiviert TGF- β durch Crosslinking von LTBP. [23]

Es zeigt sich in keloidalen Fibroblasten eine erhöhte Expression von TGF- β 1 und β 2 Liganden, TGF- β Rezeptoren I und II, sowie eine erhöhte Phosphorylierung von SMAD3, einem intrazellulären TGF- β Signalmolekül. Eine TGF- β -Überproduktion findet man auch bei anderen fibrösen Erkrankungen wie der pulmonalen Fibrose, Leberzirrhose, Glomerulonephritis oder Sklerodermie. [24] Der SMAD-Pathway spielt eine grundlegende Rolle in der Regulation der Kollagensynthese. SMADs sind notwendig, um die TGF- β abhängige Stimulation zu mediiieren. Gao et al. [25] haben in vitro eine Downregulation von SMAD2 mit siRNA (short interfering RNA) erreicht. Der signifikante Abfall der mRNA Level erfolgte dosis- und zeitabhängig. Die mRNA Level von Typ I und Typ III Prokollagen wurden ebenfalls gesenkt.

HSP47, ein kollagen-spezifisches molekulares Chaperon, welches während Faltung, Zusammenbau und Transport vom endoplasmatischen Retikulum vorübergehend mit Prokollagen reagiert, ist in Keloiden, ebenso wie bei Leberzirrhose oder pulmonaler Fibrose, hochreguliert. [26]

Gleichzeitig weisen keloidale Fibroblasten eine größere Anzahl an Wachstumsfaktorrezeptoren auf und antworten auch intensiver auf einige Wachstumsfaktoren (TGF- β , PDGF). [5] Man findet beispielsweise höhere Level an PDGF- α -Rezeptoren, die zu einer verstärkten Antwort auf den Einfluss von PDGF führen. [2] Des Weiteren scheinen die Fibroblasten verstärkt Fibronectin und Typ I Prokollagen zu produzieren – dies führt zu einer erhöhten Ratio von Typ I zu Typ III Kollagen. [16] Außerdem haben Fibroblasten eine verminderte Fähigkeit Prokollagen-Polypeptide abzubauen und brauchen weniger Wachstumsfaktoren um zu proliferieren. [2] Es zeigen sich 4-5-fach erhöhte Spiegel von PDGF-Rezeptoren, wobei PDGF synergistisch mit TGF- β wirkt. [17] Die PDGF-Familie besteht aus 4 Protein-Untereinheiten, die durch Bindung an die zwei PDGF-Rezeptorproteine und Aktivierung deren Tyrosinkinaseaktivität auf die Zellen wirken. [23]

Keloidale Fibroblasten zeigen in Keloiden auch eine erhöhte mitogene Aktivität. Während sie in normaler Haut in ihrer ruhenden Form vorzufinden sind, zeigen sie in hypertrophen Narben und Keloiden die aktive Form, die sich durch prominente Golgi-Komplexe und reichlich endoplasmatisches Retikulum auszeichnen. [16]

Moleküle, die einen Abbau der extrazellulären Matrix (ECM) verursachen würden (zB Matrixmetalloproteinasen [MMP]), werden hingegen in zu geringer Menge synthetisiert und erklären somit die unzureichende Narbenregression. [5]

Ferner scheint es gestörte Apoptosemechanismen zu geben. Dafür spricht die vorliegende Überexpression von Apoptoseinhibitoren wie zB von Apoptose Kaspase Aktivierungsinhibitor (AVEN) und eine Niederregulation von Angiogeneseinhibitor-Genen wie Pentraxin-related Gen (PTX3) am aktiven Rand der Keloide (invasiver Charakter). [2] Somit findet man insgesamt eine gestörte Balance zwischen Zellwachstum und Zelluntergang.

Die Zellen im Zentrum des Keloids proliferieren schneller als die in den peripheren Bereichen, was auf eine stark gestörte Gewebemöostase hinweist. [16]

1.9 Ätiologie

Grundsätzlich findet man Keloide bei PatientInnen, die eine entsprechende genetische Prädisposition dafür haben. Dafür spricht die Häufung des Krankheitsbildes bei gewissen ethnischen Gruppen, zum Beispiel Dunkelhäutigen, Lateinamerikanern, Asiaten. [2,14] Dunkelhäutige sind 5-15 mal häufiger von Keloiden betroffen als Kaukasier. [26] Keloide treten eher vor und nach der Pubertät auf (Altersgipfel 10-30 Jahre), sowie während Schwangerschaften, während in der Menopause eher Regressionen stattfinden. [2, 5] Familiäre Häufung und auch eine Konkordanz bei eineiigen Zwillingen wird beobachtet. [2]

Eine Studie von Brown und Bayat [27] zeigte, dass Träger von spezifischen MHC Allelen, vor allem HLA-DRB1*15, HLA-DQA1*0104, DQB1*0501 und DQB1*0503 ein erhöhtes Risiko haben Keloide zu entwickeln. Keloide scheinen auch mit den HLA-Subtypen B14, B21, BW35, DR5 und DQW3 assoziiert zu sein. [17] Die genetische Prädisposition scheint einflussreicher zu sein als Art, Schwere oder Tiefe der Verletzung, die anatomische Lokalisation, Zugbelastung, Infektionen, Fremdkörperingestion oder andere Umweltfaktoren. [27]

Grundsätzlich muss vor Entstehung des Keloids irgendeine Art von Trauma aufgetreten sein. Sei es eine Verletzung (oder auch Operation), eine Entzündung oder eine Infektion. Auch ein gestörter Metabolismus des Melanozyten-stimulierenden Hormons oder eine p53 Genmutation könnten die Neigung zu Keloiden erklären. [14] Verbrennungen und Verätzungen gehen mit einem höheren Keloidrisiko einher.

Es wird vermutet, dass Keloide auch „spontan“ ohne vorhergehendes Trauma auftreten können, jedoch kommt in den meisten Fällen ein nicht mehr erinnerliches Bagateltrauma als Auslöser in Frage. [14]

Zusätzlich findet man Keloide auch bevorzugt an Körperstellen mit hoher Melanozytendichte (Keloide treten praktisch nie an Handflächen oder Fußsohlen auf). [5]

Es wird vermutet, dass Keloide bevorzugt an Körperstellen mit hoher Hautspannung auftreten, zum Beispiel der Thoraxwand oder der Schulter, andererseits gibt es aber auch eine hohe Anzahl an aurikulären Keloiden, besonders am Ohrläppchen, und gerade dort steht die Haut bekanntermaßen nur

unter geringer Spannung, allerdings liegt dort meist ein Trauma (zum Beispiel Piercing) zugrunde. [2]

Die Spannung an geschädigten Hautarealen und an Wundrändern scheint in der Keloidgenese ebenfalls eine Rolle zu spielen. Narben, die aus gelenksübergreifenden Verletzungen resultieren, haben ebenfalls ein höheres Risiko Keloide zu entwickeln. [5]

Eine weitere Vermutung ist die, dass Keloide auf einer Immunreaktion auf Sebum basieren. Dies wird untermauert von der Tatsache, dass nur Menschen Keloide entwickeln und Menschen auch die einzige Spezies mit echten Talgdrüsen sind. Außerdem treten Keloide vorwiegend an Körperstellen mit einer hohen Talgdrüsendichte (zum Beispiel Brust) auf, und selten dort, wo nur wenige Talgdrüsen vorhanden sind (Handflächen, Fußsohlen). Außerdem haben ethnische Gruppen mit höherer Talgdrüsendichte (Afrikaner, Lateinamerikaner, Asiaten) ein höheres Risiko ein Keloid zu entwickeln als Kaukasier. Es wird auch eine positive Hautreaktion auf intradermales Sebum-Antigen beschrieben. [2, 17]

Erkrankungen, die häufig mit hypertrophen Narben und Keloiden assoziiert sind, sind Akne und Verbrennungen. [2, 12] Bei Akne treten Vernarbungen in Abhängigkeit von Schwere und Dauer der Erkrankung sowie individueller Prädisposition auf. Manchmal entwickeln sich diese erst Jahre nach Abheilung der Akne. [28]

1.10 Keloid-Prävention [5]

Der wichtigste Ansatz, Keloide gar nicht erst entstehen zu lassen, ist natürlich, alle unnötigen Wunden zu vermeiden. Da sich Wunden und Operationen aber nicht immer vermeiden lassen, gibt es einige wichtige Punkte, die ein Operateur beachten sollte:

- alle chirurgischen Wunden möglichst spannungsfrei vernähen
- Inzisionen nicht gelenksübergreifend setzen
- Inzisionen sollen den Hautspannungslinien folgen
- eine atraumatische Nahtechnik anwenden
- effiziente Hämostase
- Wundverschluss mit Eversion der Wundränder
- im Gesicht subkutane Nähte nur dort setzen, wo es nicht anders möglich ist
- das Wundgebiet massieren und einölen (Narbenpflege)

2 Therapie von Keloiden und hypertrophen Narben [5, 29]

2.1 Chirurgische Therapie

Eine chirurgische Intervention ist bei hypertrophen Narben immer dann erste Wahl, wenn die Narbe aus komplizierten (zum Beispiel infizierten) Wunden oder sekundärem (verspätetem) Wundverschluss resultieren.

Ziel ist zum einen die Exzision und dementsprechende Verkleinerung von großen Narben und andererseits durch Z- oder W- Plastik (im Gesichtsbereich) die Richtung der Narbe zu ändern und sie so in Richtung der Hautspannungslinien zu bringen, wodurch die Narbe weniger auffällig wirkt.

Man muss jedoch bedenken, dass nach einem solchen Eingriff nicht alle Wunden primär verschlossen werden können. In derartigen Fällen ist eine autologe Hauttransplantation nötig.

Bei Keloiden würde eine einfache Totalexzision zusätzlich die Kollagensynthese stimulieren, schnelle Rezidivbildung fördern und in einem noch größeren Keloid resultieren. Daher exzidiert man das keloidale Gewebe intramarginal, also innerhalb der Wundränder.

Die Exzision eines Keloids ist immer mit einer hohen Rezidivrate von 45-100 % behaftet [11], daher sollte immer eine adjuvante Therapie erfolgen (zum Beispiel Druck, Corticosteroide).

2.2 Druck

Die Möglichkeit Keloide über Druckanwendung am Wachsen zu hindern, wurde bereits 1835 erstmalig beschrieben. Heute werden Jobst®-Kompressionsbandagen zur monatelangen Kompressionstherapie angemessen. [30]

Es gibt mehrere Theorien, wie sich Druck auf die Keloidentwicklung auswirkt:

- a) Der Blutfluss nimmt ab, wodurch die Produktion von α -2-Makroglobulin sinkt, und der Kollagenase-medierte Kollagenabbau zunimmt.
- b) Der Druck verursacht eine Hypoxie, die zu einer Fibroblastendegeneration und Kollagenabbau führt.
- c) Es kommt zu niedrigeren Level von Chondroitin-4-Sulfat, weswegen der Kollagenabbau angekurbelt wird.
- d) Die Wundhydrierung sinkt, wodurch es zu einer Mastzellstabilisierung kommt, was zu einer sinkenden Neovaskularisierung und Matrixproduktion führt.

Häufig wird die Drucktherapie über Ohrläppchenclips bei Ohrläppchenkeloiden durchgeführt. Damit sollte im Allgemeinen sofort nach der Reepithelialisierung der Wunde begonnen werden und das Hilfsmittel sollte in den ersten 6 Monaten 8-24 Stunden pro Tag getragen werden. Selbstverständlich ist hierbei der Erfolg auch abhängig von der Mitarbeit (Compliance) der PatientInnen.

2.3 Topisches Silikongel (Okklusionstherapie)

Silikongels sollten für mindestens zwei Monate über 12 Stunden pro Tag angewandt werden. Der genaue Wirkmechanismus ist bisher unbekannt. Möglicherweise wirkt das Silikongel über eine bessere Wundhydrierung auf die

Keratinocyten und nimmt so Einfluss auf die Sekretion von Wachstumsfaktoren und die Fibroblastenregulation. So sinkt die Kapillarpermeabilität, die Entzündung wird gebremst und auch die Kollagensynthese nimmt ab. Dabei soll auch die Mastzelldegranulation gebremst werden.

Das Gel zeigt keine Nebenwirkungen. Nachteil ist der relativ hohe Kaufpreis, den die Patientinnen selbst aufwenden müssen, da die Pflichtversicherungen dies nicht vergüten.

2.4 Radiatio

Strahlentherapie kann als Monotherapie eingesetzt werden, ist dann aber nicht besonders effektiv (50-100 % Rezidivrate), es sei denn, es werden hohe Strahlendosen angewandt. Da hohe Dosen aber als Spätfolge nach 15-30 Jahren zu Plattenepithelkarzinomen der Haut führen können, kann eine Bestrahlung lediglich postoperativ als adjuvante Therapie in Betracht gezogen werden. Die Bestrahlung ist in der Lage die lokalen Symptome von Keloiden (Juckreiz, Schmerzen) zu mildern.

Die Strahlentherapie scheint die Apoptose zu induzieren und so hemmend auf die Fibroblastenproliferation zu wirken. Eine übliche Dosierung wäre eine Verabreichung von 3 Gray jeden zweiten Tag über 4-5 Sitzungen oder 5 Gray jeden zweiten Tag über 3 Sitzungen, beginnend am Operationstag oder spätestens innerhalb der ersten 48 Stunden. Eine kombinierte prä- und postoperative Bestrahlung bringt keine Vorteile.

Als Nebenwirkungen werden Hyperpigmentierungen, Strahlendermatitis, und in einigen Fällen strahleninduzierte Malignome beschrieben, weswegen diese Art von Therapie bei Kindern und an Körperregionen mit hohem karzinogenem Potenzial wie Brust oder Schilddrüse nicht angewandt werden soll.

Da die meisten KeloidpatientInnen jung sind und Keloide benigne Läsionen sind, während das Hauptanwendungsgebiet der Strahlentherapie die Malignombekämpfung ist, ist diese Therapieform nicht das Mittel der ersten Wahl unter den möglichen adjuvanten Therapien.

2.5 Lasertherapie

Mehrere Hochenergielasersysteme sind zur Narbenbehandlung herangezogen worden. Mit dem Kohlendioxid-Laser versuchte man Keloide abzuflachen. Der Behandlungserfolg erwies sich aber in den meisten Fällen nicht von Dauer, da es häufig innerhalb weniger Monate zu Rezidiven kam. Mit dem pulsed dye Laser (PDL) konnte vor allem das Erscheinungsbild erythematöser hypertropher Narben bzw. Keloide gebessert werden. Jedenfalls sind bei allen Laseranwendungen mehrere Sitzungen erforderlich. Die unrealistische Erwartungshaltung der Betroffenen ist durch mäßige Behandlungserfolge meist nicht zu erfüllen. Vielversprechende Ergebnisse zeigten Behandlungsversuche mit dem langgepulsten Er:YAG-Laser. Da dies bisher nur an einem kleinen PatientInnenkollektiv getestet wurde, sind kontrollierte klinische Studien erforderlich, um den möglichen Wirkmechanismus zu erforschen, nämlich die Auswirkungen dieser Behandlung auf den Kollagenmetabolismus ohne Beeinträchtigung der Fibroblasten- oder DNA-Replikation.

2.6 Corticosteroide

Corticosteroide sind eine Hauptstütze in der Keloidtherapie. Sie senken die Fibroblastenproliferation, die Kollagen- und Glycosaminoglykansynthese und auch die pro-inflammatorischen Mediatoren. Die Kollagenaseaktivität wird über eine Senkung des α -2-Makroglobulinspiegels gesenkt.

Meist wird hierbei Triamcinolon Acetonid (TAC) verwendet. Das Präparat wird alle 3-6 Wochen direkt in das Keloid und die papilläre Dermis injiziert, dorthin wo die Kollagenase gebildet wird. Als Nebenwirkungen können Gewebeatrophie (vor allem bei Injektion ins subkutane Gewebe), Hypopigmentierung und Teleangiektasien auftreten. Topische Anwendung von Steroiden ist nicht sehr wirksam, da die Eindringtiefe der Substanz begrenzt ist. Nachteil ist die relativ ausgeprägte Schmerzhaftigkeit der intraläsionellen Injektion.

2.7 5-Fluorouracil

Das Zytostatikum 5-Fluorouracil ist ein Pyrimidin-Analogon mit antimetabolischer Aktivität. Es inhibiert die Fibroblastenproliferation und die TGF- β induzierte Expression von Typ I Kollagen [31] und kann mit Corticosteroiden kombiniert werden. Es eignet sich vor allem für kleine, isolierte Keloide.

Ein Nachteil ist, dass die Injektionen schmerzhaft sind (und somit zur Noncompliance führen können) und das Präparat Purpura und wegen seiner Toxizität Ulcera hervorrufen kann.

2.8 Interferone

Die Anwendung von Interferonen stellt eine sehr teure Art der adjuvanten Therapie dar. Typ I und Typ III Kollagen wird von IFN- α und IFN- γ durch eine Reduktion der zellulären mRNA gesenkt. Man injiziert 1 Million Einheiten pro linearen Zentimeter der Wunde direkt nach der chirurgischen Exzision und wiederholt diese Prozedur eine oder zwei Wochen später. PatientInnen mit großen Keloiden sollten mit Paracetamol vorbehandelt werden, um die grippeähnlichen Nebenwirkungen, die Interferone auslösen können, zu unterdrücken.

2.9 Imiquimod

Hierauf soll später eingegangen werden (siehe 3).

2.10 Sonstige

Weitere Präparate die zur Keloidbekämpfung eingesetzt werden können, sind Bleomycininjektionen, Tacrolimus, Methotrexat, Pentoxifyllin, Colchicin und Zink.

3 Imiquimod

Imiquimod ist ein synthetisches Imidazochinolin mit der chemischen Formel (1-[2-methylpropyl]-1H-imidazo[4, 5c]chinolin-4-amin) [32], welches agonistisch auf Toll-like Rezeptoren (vor allem TLR-7 und TLR-8) wirkt. Die Bindung findet an intrazelluläre endosomale TLR-7 und -8 statt, der Signalweg passiert über den TLR-MyD88-Pathway. Toll-like-Rezeptoren sind Komponenten des angeborenen Immunsystems und sind für die Zytokinsynthese verantwortlich. [33, 34]

Imidazochinoline aktivieren lokal eine ganze Reihe an Zytokinen, wie IFN- α , TNF- α , IL-1 α , IL-1 Rezeptor Antagonist, IL-6, IL-9, IL-10, GMCSF, MIP-1 α . [33, 34]

Die antivirale Aktivität von IFN- α wird mediiert durch eine Anzahl von Proteinen inklusive 2',5'-Oligoadenylatsynthetase und das MxA-Protein. [34]

Imiquimod erhöht die Antigenpräsentation und die Ausreifung von Langerhanszellen über den TNF- α und IFN- γ , ebenso wie die Migration zu den regionalen Lymphknoten. Topische Imidazochinoline haben keine direkten Auswirkungen auf T-Zellen oder T-Zell-Zytokine wie IL-2, IL-4 oder IL-5, dennoch findet indirekt eine erhöhte Produktion des Th1-Zytokins IFN- γ , das die zellmedierte Immunantwort unterstützt, statt. Des Weiteren erfolgt die antigenspezifische Proliferation und Differenzierung von B-Lymphozyten und die Expression von Differenzierungsmarkern wie Histokompatibilitätsklasse II und B7.2. [34]

Imiquimod wirkt also sowohl auf das angeborene, als auch auf das erworbene Immunsystem. Was das angeborene Immunsystem anbelangt, so wird die Fähigkeit der Phagozyten gesteigert Pathogene durch Komplementfixation oder durch Bindung an spezifische Rezeptorerkenngsmoleküle zu erkennen,

wodurch dann Systeme wie die Natural Killer Zellen aktiviert werden, welche die Pathogene eliminieren können. Darüber hinaus wird die Fähigkeit der Makrophagen Zytokine und Stickoxid zu sezernieren gesteigert. [33]

Das erworbene Immunsystem ist grundsätzlich dafür zuständig, spezifisch auf gewisse Antigene zu reagieren. So werden über MHC I und II Antigene von antigen-präsentierenden Zellen (APC) präsentiert. Antigen-spezifische Lymphozyten erkennen das Antigen und stimulieren dann die antigen-spezifische Immunantwort. Imidazochinoline aktivieren mindestens vier Typen von antigen-präsentierenden Zellen:

- dendritische Zellen
- Langerhanszellen
- Makrophagen
- B-Lymphozyten

Imiquimod induziert Zytokine, die den TH1-Pathway stimulieren und den TH2-Pathway inhibieren. Dadurch produzieren TH1-CD4 Zellen IL-12 β 2 Rezeptoren, welcher die CD4-Zellen stimulieren IFN- γ und IL-2 freizusetzen und so für ein Immungedächtnis sorgen. IFN- γ und IL-2 sorgen dafür, dass CD8-Zellen stimuliert werden zu zytotoxischen T-Zellen zu differenzieren, die in der Lage sind virusinfizierte sowie Tumorzellen abzutöten.

Die Langerhanszellen, die von Imiquimod aktiviert werden, verfügen über eine erhöhte Mobilität und migrieren in die Lymphknoten, wo sie Antigene an T-Lymphozyten präsentieren. [33]

3.1 Imiquimod bei HPV-induzierten anogenitalen Warzen [35]

Geschätzte 30-50 % der sexuell aktiven Erwachsenen sind mit HPV-Viren infiziert. Aufgrund der Immunlage entwickelt nur etwa 1 % davon genitale Warzen. [36]

Grundsätzlich verlangsamen die ausgeschütteten Zytokine die Virusreplikation. IFN- γ inhibiert aber nicht nur diese, sondern wird auch in die Zellzwischenräume und interstitielle Flüssigkeit sezerniert, und hilft so angrenzende Zellen vor einer Infektion durch HPV zu schützen, bis die spezifische zell-mediierte Immunantwort durch zytotoxische T-Zellen einsetzt.

Die zytotoxischen T-Zellen haben es besonders in nicht-entzündeter Haut schwer, an die virusinfizierten Zellen in der Warze heranzukommen. Hier gäbe es auch die Möglichkeit mit IFN- α zu therapieren. Topisch appliziertes IFN- α ist jedoch zu groß, um in die Warze zu penetrieren, daher muss es injiziert werden, was aber umständlich, im Genitalbereich unangenehm und generell schmerzhaft für die Betroffenen ist. Bei der Injektion gelangt es auch häufig zu tief in die Epidermis, und anstatt HPV-infizierte Keratinozyten zu bekämpfen, wird es vom Körper absorbiert und kann grippeähnliche Symptome auslösen.

Die topische Anwendung von Imiquimod ist daher praktikabler und weniger schmerzhaft. Imiquimod induziert die (2'5')-Oligoadenylatsynthetase, welche die Aktivität von natürlichen Killer Zellen (natural killer cells) aufreguliert. Die Langerhanszellen werden stimuliert die T-Zell-Proliferation zu verstärken. Das Zytokin IL-12 wird stimuliert und IL-4 und IL-5 werden inhibiert. Somit wird die TH1-Antwort verstärkt und die TH2-Antwort unterdrückt.

Es hat sich gezeigt, dass bei der Therapie von Viruspapillomen mit Imiquimod weniger Rezidive folgten. Da Imiquimod dem Körper hilft, HPV zu bekämpfen, so

könnte es den zusätzlichen Benefit haben, krebsvorbeugend zu wirken, da HPV sowohl Zervixkarzinome als auch Hauttumore auslösen kann.

Imiquimod ist somit eine effektive, nicht invasive Alternative zur Stickstoff-Kryotherapie oder der chirurgischen Curettage oder Exzision.

Das Plattenepithelkarzinom zeigt ebenfalls einen engen Zusammenhang mit HPV. Eine Fallstudie von Orengo et al. [37] zeigte, dass Imiquimod erfolgreich beim squamösen in situ Karzinom eingesetzt werden kann.

3.2 Imiquimod bei Molluscum contagiosum [38]

Bei Mollusca contagiosa handelt es sich um eine Viruserkrankung, die durch das Molluscum contagiosum Virus, ein humanes Pockenvirus aus der Familie der Poxviridae, welches sich nur in humanen epidermalen Keratinozyten vermehrt, hervorgerufen wird. Es sind vor allem Kinder davon betroffen.

Die Krankheit äußert sich durch kleine, weiche, genabelte, fleischfarbene Papeln mit 2-6 mm im Durchmesser. Die Genprodukte des Virus inhibieren Chemokine und Apoptosemechanismen. Unbehandelte Läsionen können für zwei Monate bis zwei Jahre persistieren. Auch Reinfektionen sind möglich.

Eine Studie von Skinner zeigte, dass alle Papeln nach topischer Behandlung mit Imiquimod narbenlos abheilten. [38]

3.3 Imiquimod beim Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom ist das häufigste kutane Malignom beim Menschen. [39] Es ist unmittelbar mit der Exposition an UV-Licht assoziiert und setzt nur in äußerst seltenen Fällen Metastasen. Imiquimod kann Basalzellkarzinome nicht nur klinisch, sondern auch histologisch heilen. [40]

Die durch Imiquimod induzierte Ausschüttung von IFN- α führt zu einer verstärkten Expression vom CD95-Rezeptor (FasR) in den Zellen des Basalzellkarzinoms, die dazu normalerweise nicht imstande sind. Diese Expression führt zur Apoptose der Zellen via der CD95 Rezeptor-CD95-Ligand (FasL) Interaktion. Der FasR-CD95 ist Mitglied der TNF-Rezeptor Familie und vermittelt die Apoptose.

Wenn FasR an seinen Liganden FasL bindet, folgt eine Kaskade, inklusive der Caspase-Aktivierung und führt zu DNA-Fragmentation, Zellmembran“blebbing“ und zur Expression von Phagozytose-Signalmolekülen auf der Zelloberfläche.

Der Tumor verhindert normalerweise die FasR Expression, um so die Signalwege für die Apoptose zu blockieren. Allerdings exprimieren die Zellen des Basalzellkarzinoms den FasL, der die antitumorös wirkenden T-Lymphozyten in die Apoptose treibt.

FasR/FasL Interaktionen spielen nicht nur eine Rolle bei der Immunregulation, sondern auch bei der Hautalterung, Infektionen und bei der Krebsentstehung. [40]

3.4 Imiquimod bei Keloiden

Patienten mit Keloiden scheinen niedrige Spiegel von IFN- α , IFN- γ und TNF- β aufzuweisen, eine Tatsache, die eine wichtige Rolle in der Verstärkung der Kollagenproduktion spielen könnte. [41]

Die Mechanismen, die für die Effektivität von Imiquimod bei Keloiden verantwortlich sind, sind noch nicht vollständig geklärt. Imiquimod induziert lokal appliziert die Synthese und Freisetzung von Zytokinen, inklusive Interferonen, TNF- α , sowie die Interleukine 1, 6, 8 und 12. Die dadurch induzierte TH1-Immunantwort scheint sich dämpfend auf die TH2-Immunantwort auszuwirken. Imiquimod ist auch in der Lage sowohl auf die Apoptosemechanismen als auch antiangiogenetisch zu wirken. Durch Induktion der Expression des Gewebeinhibitors von Metalloproteasen kann Imiquimod auch auf die exzessive Bildung von kollagenem Gewebe wirken. [42, 43] IFN- α und IFN- γ sind potente Inhibitoren der Kollagenproduktion. [44]

Imiquimod sollte nicht bei PatientInnen angewendet werden, die schwanger sind oder stillen, oder Organtransplantationen erhalten haben. [45]

Wie effizient Imiquimod in der Keloidtherapie wirkt, wird in der Literatur ambivalent beschrieben:

In der Studie von Cação et al. [10] wurden 9 PatientInnen untersucht, die therapieresistente, stabile (seit 1,5 bis 30 Jahren bestehende) Keloide am Rumpf aufwiesen. Auch diese Keloide wurden nach chirurgischer Exzision über acht Wochen täglich mit Imiquimod behandelt. Die Keloide wurden fotodokumentiert und vermessen, wobei hierzu die Länge und die maximale Breite multipliziert wurden. Die anfänglichen Flächen betragen 90-882 mm² (im Durchschnitt

360 mm²). Alle 9 PatientInnen durchliefen die Studie und in 8 von 9 Keloiden traten Rezidive auf. 7 davon bereits nach 12 Wochen postoperativ. Dies ergibt eine Rezidivrate von 88,9 %. Die beobachtete Endgröße der Keloide betrug 300-1050 mm² (im Durchschnitt 661 mm²). Der Durchschnitt der jeweils ermittelten Größenzunahmen im Vergleich zum Ausgangsbefund betrug 131 %.

Chuangsuwanich et al. [46] untersuchten 45 PatientInnen mit Keloiden, die seit mindestens einem Jahr bestanden und für mindestens zwei Monate therapiefrei waren. 35 PatientInnen (32 w, 3 m) schlossen die Studie ab. 22 der Keloide befanden sich am Ohr, 7 im Rücken/Schulterbereich und 6 an Brust bzw. Hals. (Abb. 1)

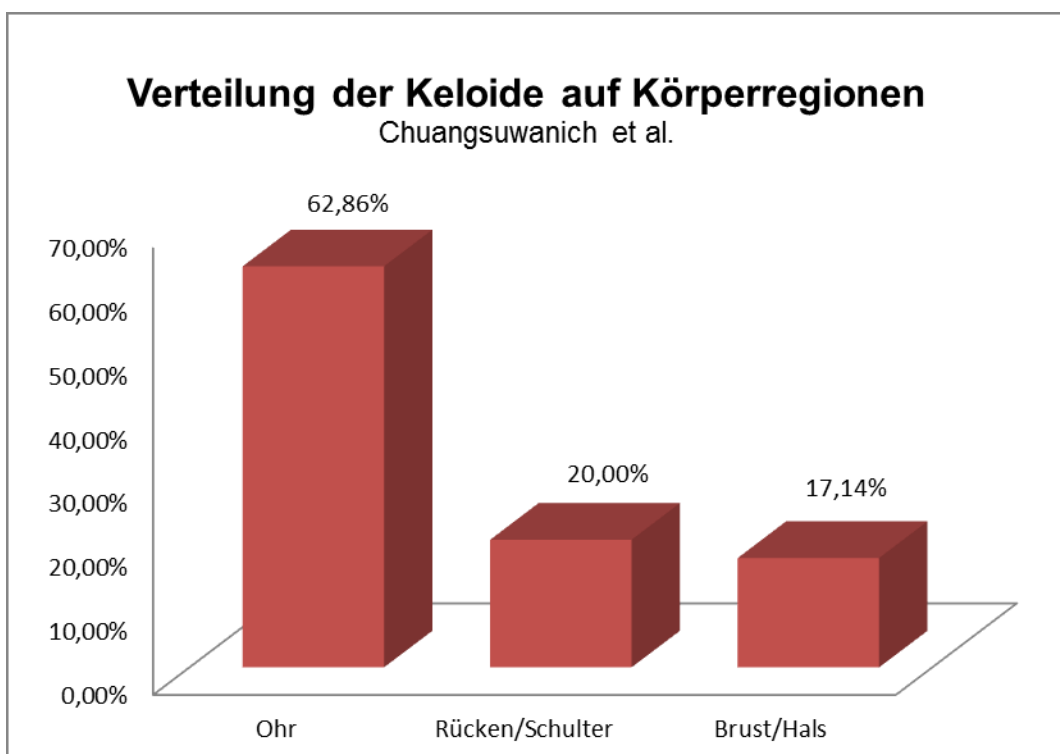


Abbildung 1: Verteilung der Keloide auf Körperregionen

Das Follow-up dauerte 6 bis 9 Monate. Die Keloide wurden chirurgisch exzidiert und danach für 8 Wochen jeden 2. Tag mit Imiquimod behandelt. In zehn Fällen (28,6 %) zeigten sich Rezidive.

Ein Rezidiv befand sich am Ohr (was 4,5 % der Ohr-Keloide entspricht), 4 an Rücken/Schulter (57,1 %) und 5 an Brust/Hals (83,3 %). (Abb. 2)

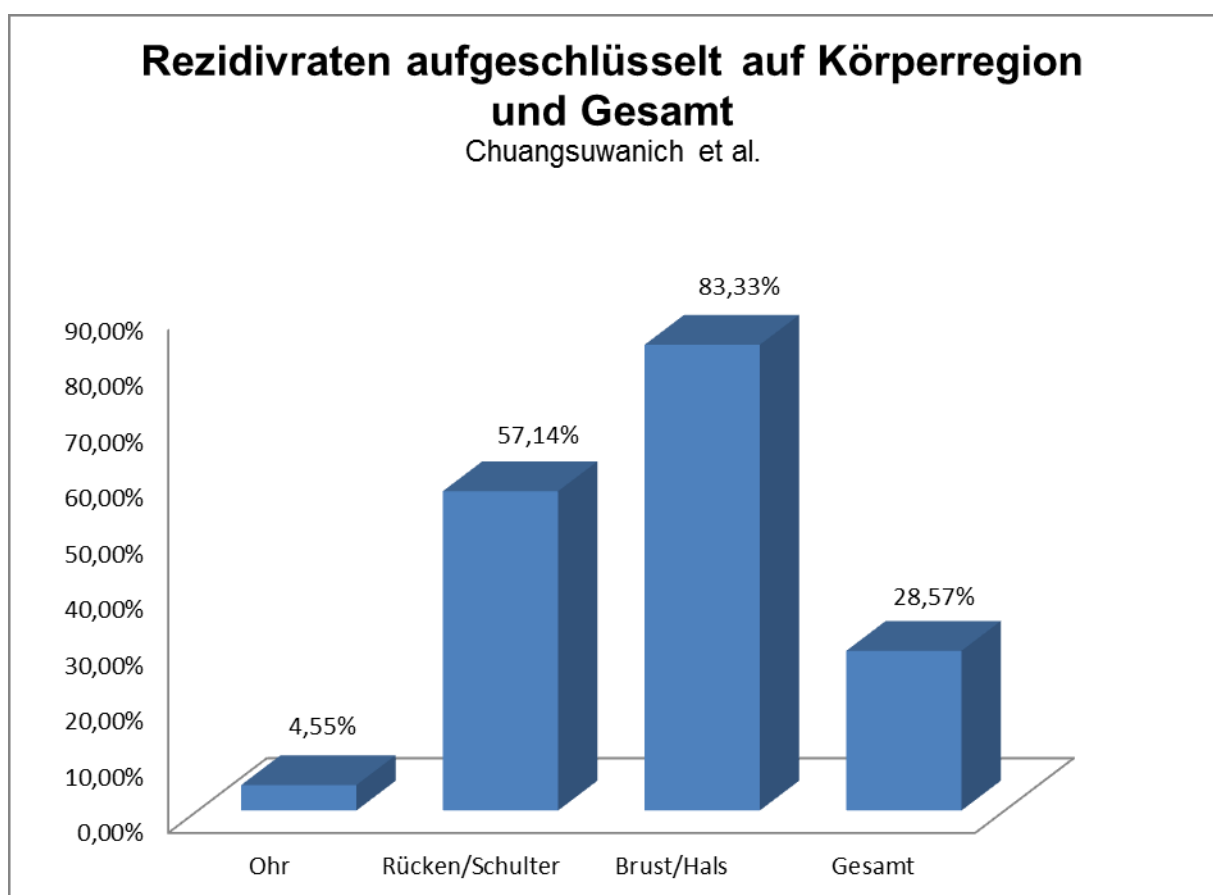


Abbildung 2: Rezidivraten aufgeschlüsselt auf Körperregion und Gesamt

Berman und Kaufman untersuchten in ihrer Studie 13 Keloide bei 12 PatientInnen, zehn PatientInnen gelangten zur Auswertung. Alle einbezogenen Läsionen bestanden seit mindestens einem Jahr und waren für mindestens zwei Monate behandlungsfrei. Die Keloide wurden chirurgisch exzidiert und primär

zweischichtig verschlossen. Ab dem Tag der Exzision wurde Imiquimod täglich für 8 Wochen dünn aufgetragen. Nach 24 Wochen war bei keinem der 11 Keloide bei 10 PatientInnen, die die Studie abschlossen ein Wachstum nachweisbar. Auch wenn man davon ausgeht, dass die zwei PatientInnen, die vorzeitig aus der Studie ausschieden ein Rezidiv entwickelt haben, beträgt die ermittelte Rezidivrate nur 15,4 %. [45, 47]

Malhotra et al. [48] untersuchen 2 Patienten mit 3 bzw. 1 prästernalen Keloiden, die seit mindestens 3 Monaten behandlungsfrei waren. Ein Keloid blieb als Kontrolle unbehandelt. Die Keloide wurden mit Radiofrequenztherapie primär entfernt und postoperativ täglich für 8 Wochen mit Imiquimod behandelt. Alle Keloide begannen bereits nach 10-14 Tagen nach Absetzen der Imiquimodtherapie zu rezidivieren und waren nach 12 Wochen postoperativ gleich groß wie präoperativ.

Stashower et al. [41] untersuchten 4 Patientinnen mit 8 großen Keloiden am Ohr, die in den letzten 6 Monaten keine Therapie erhalten hatten. Die Keloide wurden exzidiert und danach für 6 Wochen 1x täglich mit Imiquimod behandelt und mit einem Okklusionsverband bedeckt. Die Follow-up-Dauer betrug 12 Monate, in dieser zeigte sich kein Rezidiv.

Martin-Garcia et al. [42] untersuchten 8 Keloide am Ohr bei 6 PatientInnen. Die Keloide wiesen eine Größe von 0,15-10,5 cm² auf und bestanden seit 4 Monaten bis 3 Jahren. Alle PatientInnen waren seit mindestens 3 Monaten therapiefrei. Nach Exzision wurde täglich für 8 Wochen Imiquimod aufgetragen, morgens abgewaschen und nach dieser Zeit der Bereich für 16 Wochen nur mit Wasser und Seife gewaschen. Bei PatientInnen, bei denen beidseits am Ohr ein Keloid vorzufinden war, wurde eine Seite mit Imiquimod und die andere mit intraläsionalen Corticosteroiden behandelt. In der Follow-up-Periode von 32-96 Wochen waren an den 8 mit Imiquimod behandelten Keloiden in 3 Fällen Rezidive

aufgetreten, an den 4 mit Corticosteroiden behandelten Keloiden wurden ebenfalls 3 Rezidive festgestellt.

Eine Studie von Berman et al. [49] aus dem Jahr 2009 untersuchte 20 Keloide, die abgetragen und danach entweder mit Imiquimod 5% Creme oder Placebo täglich für 2 Wochen behandelt wurden. Anschließend wurde für einen Monat lang ein 3x wöchentlich gewechselter Okklusionsverband angelegt. Acht PatientInnen der Imiquimod- und 4 PatientInnen der Placebogruppe schlossen die Studie ab. Nach 6 Monaten lag die Rezidivrate der Imiquimod-Gruppe bei 37,5 % (3/8) und in der Placebo-Gruppe bei 75 % (3/4).

Eine Übersicht über die ermittelten Rezidivraten in den vorgestellten Studien wird in Abbildung 3 gegeben.

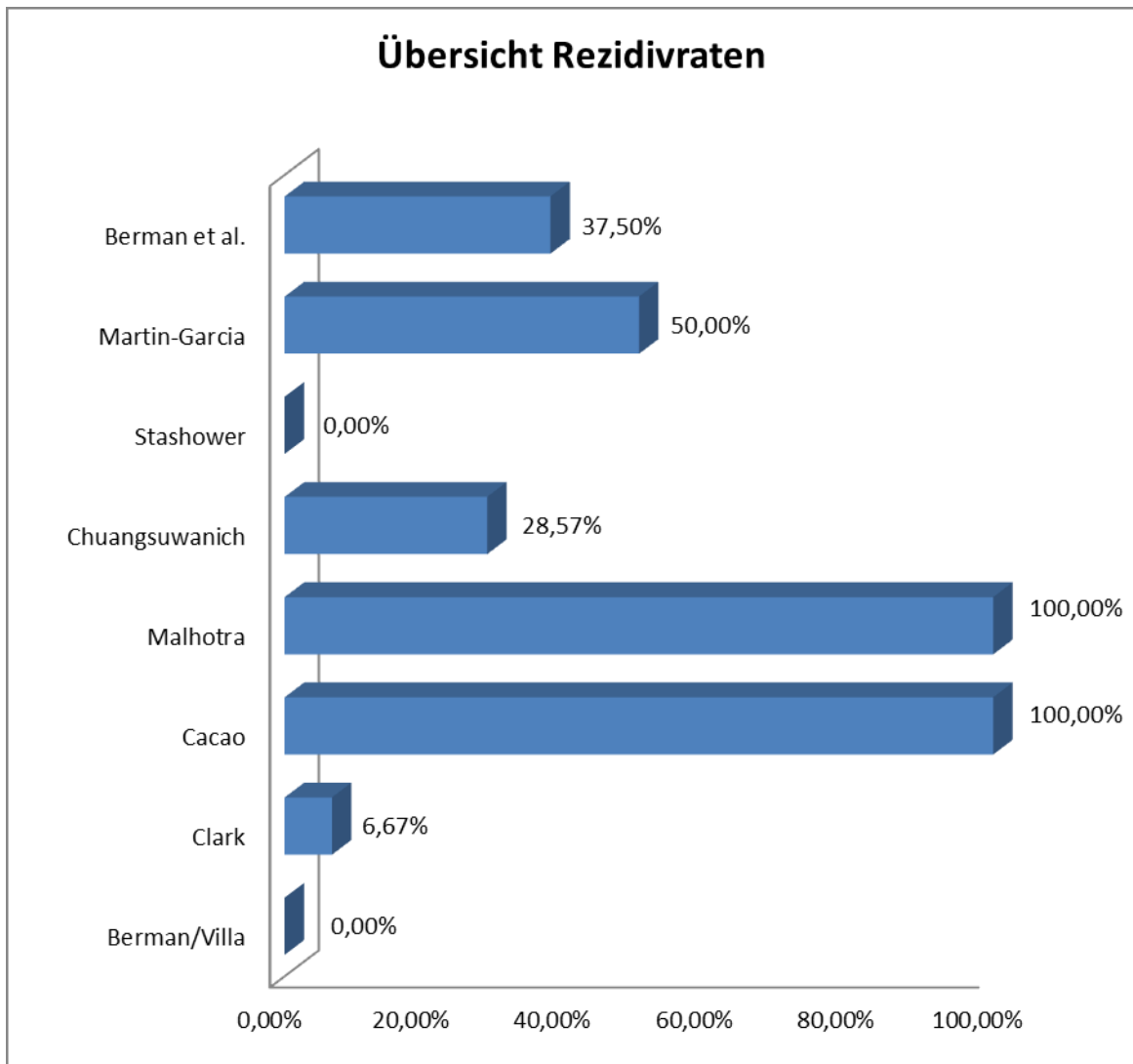


Abbildung 3: Literatur-Übersicht Rezidivraten

Die Nebenwirkungen korrelierten in allen Studien in hohem Maße: Sie beschränkten sich auf lokale Erscheinungen, wie Erytheme, Erosionen, Krustenbildung, Hyperpigmentierungen, brennende Schmerzen und verschwanden nach Absetzen, Pausierung bzw. Verlängerung der Intervalle der Behandlung. Systemische Nebenwirkungen wie Fieber, Kopfschmerz oder Myalgien wurden nicht beschrieben. [10, 42, 46, 47, 48]

Eine Patientin in der Studie von Stashower zeigte eine zervikale Lymphadenopathie, die nach einer Pause und Wiederaufnahme der Imiquimod-Therapie jedoch nicht rezidierte. [41]

Bisher wurde Imiquimod im Zusammenhang mit Keloiden nur nach chirurgischer Exzision als Rezidivprophylaxe eingesetzt.

4 Material und Methoden

4.1. Fragestellung und Studiendesign

Die Wirksamkeit des Immunmodulators Imiquimod 5% Creme soll bei topischer Behandlung von Keloiden untersucht werden. Hierzu wurde eine selbstinitiierte, nicht-randomisierte, unverblindete Anwendungsbeobachtung, die an der Universitätsklinik für Dermatologie in Graz von Universitätsprofessorin Dr. Daisy Kopera 2009 durchgeführt wurde, herangezogen.

Elf ProbandInnen (10 Männer, 1 Frau) mit therapieresistenten Keloiden wurden 3x wöchentlich über 4 Wochen topisch mit Imiquimod 5% Creme behandelt. Vor Beginn der Therapie wurde eine Fotodokumentation durchgeführt sowie ein Alginatabdruck angefertigt. Dasselbe Procedere erfolgte auch 4 Wochen nach Ende der Therapie. Die Alginatabdrücke wurden mit Gips ausgegossen und mittels 3D-Volumetrie ausgemessen, sodass das Volumen der Läsionen sehr exakt festgestellt und damit die Größenänderung der Keloide bestimmt werden konnte.

Die ProbandInnen unterzogen sich vor Beginn der Anwendungsbeobachtung einer klinischen Inspektion und einer Überprüfung der Einschlusskriterien. Sie erteilten schriftlich ihr Einverständnis auf dem dafür vorgesehenen Formular. Die Behandlung wurde den ProbandInnen vor Beginn der Therapie dargelegt.

4.2 Verwendete Methoden

4.2.1 Alginatabdruck [50]

Alginat ist eine Abformmasse, die aus Meeresalgen gewonnen wird. Es wird mit Wasser zu einer irreversibel aushärtenden Paste angerührt. Alginat ist physiologisch unbedenklich und wird vor allem in der Zahnheilkunde routinemäßig für Kieferabformungen verwendet. Damit können Abgüsse von sehr hoher Präzision und Detailtreue erreicht werden.

Nach der vorgenommenen Abformung wird das Alginat als Negativform mit Gips ausgegossen und das endgültige Modell entsteht.

4.2.2 3D-Volumetrie mit Infinite Focus [51]

InfiniteFocus ist ein optisches 3D Mikrokoordinatenmesssystem zur Form- und Rauheitsmessung basierend auf dem Verfahren der Fokus-Variation. Dabei werden zuerst Bilder mit unterschiedlichem Fokus aufgenommen. Danach wird für jeden Bildpunkt die Schärfe auf den einzelnen Bildern bestimmt. Der Punkt mit der besten Schärfe bestimmt die scharf abgebildete Textur. Auch kann mit der Information, auf welcher Entfernung dieser Punkt scharf abgebildet wurde, die Tiefeninformation bestimmt werden und daraus sehr exakt das Volumen errechnet werden.

Diese Methode findet unter anderem in der Medizintechnik, der Mikropräzisionsfertigung und der Schneidkantenmessung von Gewindewerkzeugen Anwendung.

4.3 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgt mittels elektronischer Datenbanken, wie Pubmed, Ovid Medline und Cochrane Library, sowie dermatologischer Fachliteratur und dermatologischen Fachzeitschriften.

4.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Messergebnisse erfolgte mittels OpenOffice.org Calc bzw. MS Office Excel 2010. Zum leichteren Verständnis wurden die Ergebnisse mit diesem Programm mit Hilfe von Diagrammen anschaulich dargestellt.

5 Ergebnisse

Das auszuwertende Patientenkollektiv umfasste 11 ProbandInnen (10 Männer, 1 Frau) mit therapieresistenten Keloiden. Die Keloide waren prästernal, sowie im Schulterbereich lokalisiert. Die Altersverteilung reichte von 18-70 Jahren, das Durchschnittsalter lag bei 44 Jahren.

Aus Kostengründen konnten beispielhaft nur 2 Alginatabdrücke mit 3D-Volumetrie ausgemessen werden.



Abbildung 4: Patient 1 vor der Therapie



Abbildung 5: Patient 1 nach 4 Wochen Imiquimod-Therapie

In folgender Grafik ist die Volumenreduktion der Keloide von Patient 1 und Patient 4 in absoluten Zahlen zu sehen.

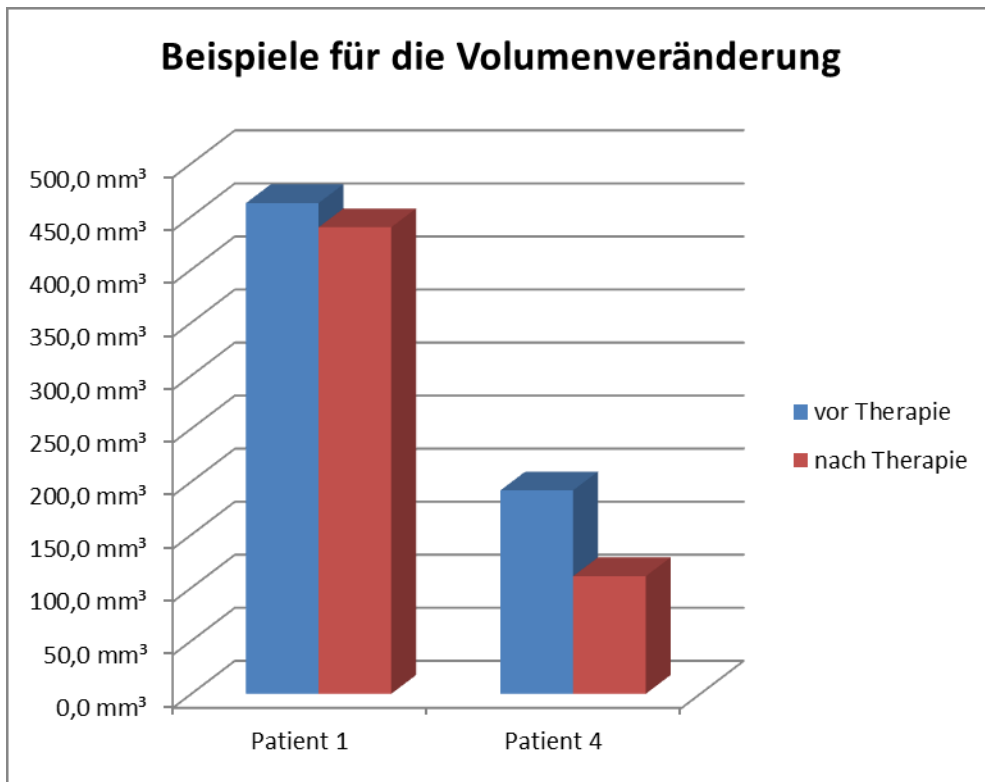


Abbildung 6: Säulendiagramm Beispiele für die Volumenänderung

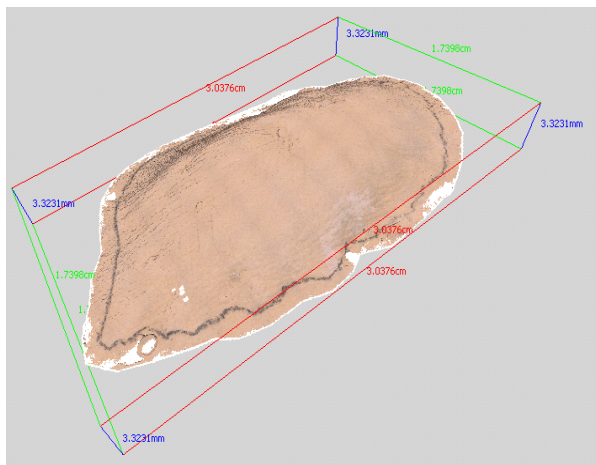


Abbildung 7: 3D-Volumetrie von Patient 1 vor der Therapie: 462,5 mm³

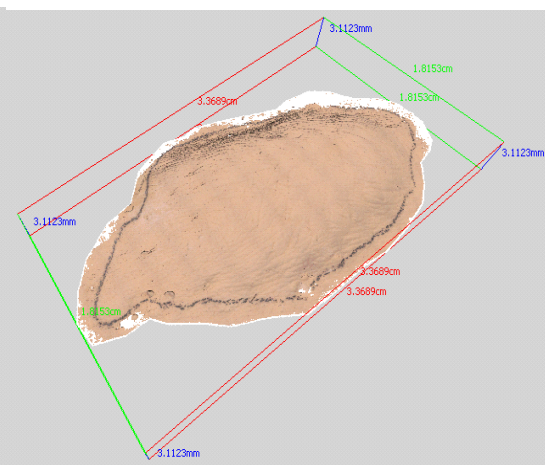


Abbildung 8: 3D-Volumetrie von Patient 1 nach der Therapie: 439,7 mm³

Die Volumenverkleinerung betrug bei Patient 1 22,8 mm³ oder 4,9 %.



Abbildung 9: Patient 4 vor der Therapie



Abbildung 10: Patient 4 nach 4 Wochen Imiquimod-Therapie

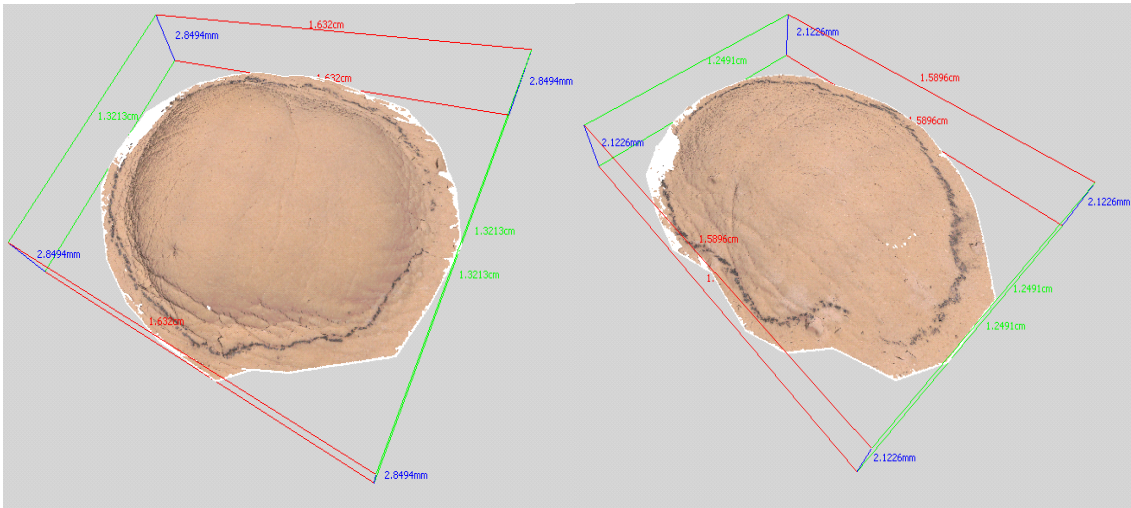


Abbildung 11: 3D-Volumetrie von Patient 4 vor der Therapie: 191,7 mm³

Abbildung 12: 3D-Volumetrie von Patient 4 nach der Therapie: 110,8 mm³

Die Volumenverkleinerung betrug bei Patient 4 81 mm³ oder 42,2 %.

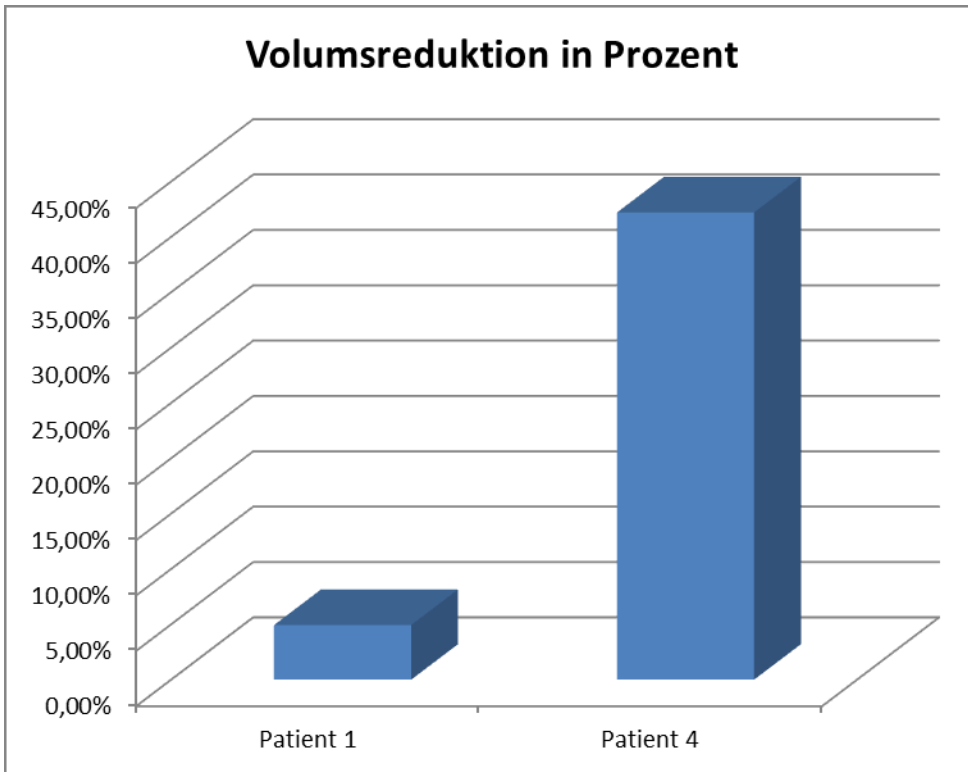


Abbildung 13: Säulendiagramm Volumenreduktion in Prozent

Die PatientInnen haben den Therapieerfolg auch per Selfassessment bewertet (Abb. 14). Hierbei gaben 8 ProbandInnen (72,7 %) an eine deutliche Verkleinerung der Keloide bemerkt zu haben, 3 (27,3 %) gaben an keine Volumenveränderung festgestellt zu haben.

Selbstbeurteilung durch die PatientInnen

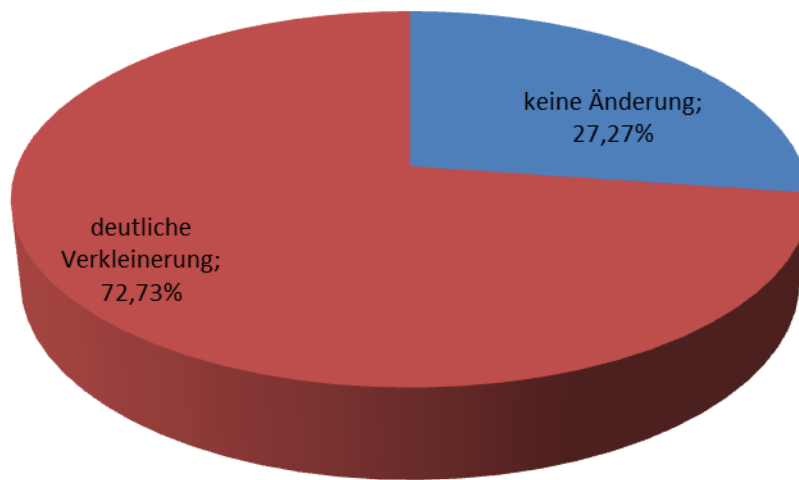


Abbildung 14: Tortendiagramm Selbstbeurteilung durch die PatientInnen

6 Diskussion

Die Behandlungsstandards zur Reduktion von Keloiden gibt es nicht. Die bislang praktizierten Therapieoptionen, wie intraläsional-applizierte Corticosteroide, Okklusionsverbände, Kryochirurgie und Lasertherapie erreichen keine optimalen Ergebnisse. [45] Die chirurgische Exzision ist mit hohen Rezidivraten behaftet, sodass sie nicht empfohlen werden kann. [11] Daher sind adjuvante Therapien obligatorisch. Neue, experimentell in Erprobung stehende Methoden umfassen intraläsional-appliziertes Interferon und Radiofrequenztherapie. Auch die immunmodulatorische Wirkung von Imiquimod könnte als nichtinvasive Maßnahme positive Wirkung zeigen.

Bisher kam Imiquimod als Rezidivprophylaxe nach chirurgischer Exzision von Keloiden zum Einsatz. Die hier dargelegte Anwendungsbeobachtung ist die erste zur Beurteilung der topischen Anwendung von Imiquimod als Monotherapie zur Reduktion von Keloiden ohne vorherige chirurgische Exzision.

Der Erfolg der Keloidtherapie mit Imiquimod wurde in den bisherigen Studien, in denen Imiquimod nach Exzision der Keloide zur Prophylaxe von Rezidiven angewendet wurde, ambivalent beschrieben. Die Rezidivraten reichen von 0-100 %. Weiters schien in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen Rezidivhäufigkeit und Lokalisation der Keloide zu bestehen. Die besten Erfolgsraten zeigten sich bei Keloiden im Ohrbereich, wo die Hautspannung niedrig ist. Schlechter schnitt der Behandlungserfolg bei Läsionen im Rumpfbereich ab.

Imiquimod ist seit 1998 für die Behandlung von anogenitalen virusbedingten Papillomen (*Condylomata acuminata*) erprobt und von EMA und FDA zugelassen.

Klinische Studien haben gezeigt, dass die immunmodulatorische Wirkung von Imiquimod auch zur erfolgreichen Behandlung von frühen Stadien von weißem Hautkrebs geeignet ist. Deshalb wurde es 2004 zur Behandlung von superfiziellen Basaliomen und 2006 zur Therapie von aktinischen Keratosen arzneimittelbehördlich zugelassen. Imiquimod wirkt über agonistische Bindung an intrazelluläre Toll-like-Rezeptoren über induzierte Zytokinausschüttung von Makrophagen auf das angeborene und indirekt über Produktion des Th1-Zytokins IFN- γ sowie Aktivierung und Reifung von B-Lymphozyten auf das erworbene Immunsystem. Es werden verschiedene Zytokine (unter anderem IFN- α , welches antivirale Effekte vermittelt) und somit die Th1-Immunantwort stimuliert, ebenso wie Antigenpräsentation und Ausformung von Langerhans-Zellen, sodass sowohl virusinfizierte Zellen als auch entartete Zellen bekämpft werden können. [40]

Bisher wurde Imiquimod im Zusammenhang mit Keloiden nur nach chirurgischer Exzision als Rezidivprohylaxe angewandt und zeigte unterschiedliche Erfolge die im Abschnitt „Imiquimod“ bereits dargestellt wurden (Abb. 3).

Der Wirkmechanismus von Imiquimod auf Keloide ist nicht geklärt. Vermutlich beeinflusst Imiquimod die Produktion des in Keloiden im Übermaß exprimierten Typ I Kollagens negativ und senkt so die unphysiologisch erhöhte Ratio von Typ I zu Typ III Kollagen. Da Imiquimod TGF- β inhibiert, wie Dytoc et al. erfolgreich bei der Therapie der Morphea darstellen konnten, zeigt dies einen weiteren Mechanismus der Wirksamkeit auf Keloide. [52] Außerdem scheinen PatientInnen mit Keloiden niedrige Levels von IFN- α , IFN- γ und TNF- β aufzuweisen. [41] IFN- α und IFN- γ sind potente Inhibitoren der Kollagenproduktion. [44] Da Imiquimod die Produktion dieser Interferone steigert, würde sich damit die hemmende Wirkung auf die exzessive Kollagenproduktion erklären lassen. Des Weiteren findet man in Keloiden eine Überexpression an Apoptoseinhibitoren. [2] FGFB1 ist aktiviert, während Caspase 8 und 3 in keloidalem Gewebe inaktiviert sind. Nach Anwendung von Imiquimod zeigen sich eine Unterdrückung (Downregulation) von Caspase 3 und eine Erhöhung (Upregulation) von DFFA1 bei den mit Imiquimod

behandelten Patienten. [53] Caspasen spielen bei der Apoptose eine wichtige Rolle. Imiquimod wirkt also direkt auf den Caspase-Signalweg und stimuliert so den Apoptosemechanismus. [54] Darüber hinaus scheint Imiquimod auch antiangiogenetisch zu wirken, wie Sidbury et al. [43] bei Hämangioendotheliomen im Tiermodell, sowie Martínez et al. [55] und Walsh et al. [56] bei juvenilen Hämangiomen festgestellt haben. Bux und Madaree haben in Keloiden sowohl vermehrt okkludierte Mikrogefäße, als auch erweiterte Gefäße nachgewiesen. [57]

Die immunstimulierende Wirkung entsteht durch Interaktion von Imiquimod und Rezeptoren der angeborenen Immunität (TLR 7 und 8). Dadurch kommt es auf Makrophagen und dendritische Zellen zur Aktivierung von NF- κ B und IRF-3 und zur Produktion proinflammatorischer Zytokine (zB IL-12, TNF- α , IFN- α) sowie zur Attraktion IFN- γ produzierender plasmazytoider dendritischer Zellen. [54] IFN- γ ist wie bereits erwähnt ein Inhibitor der Kollagenproduktion.

Die hier geschilderte Anwendungsbeobachtung, in der Imiquimod nicht zur Rezidivprophylaxe nach chirurgischer Exzision, sondern zur Monotherapie therapierefraktärer Keloide eingesetzt wurde, zeigt, dass Imiquimod zur Reduktion der Keloide beitragen kann und vielleicht sogar präventiv eingesetzt werden könnte.

In allen zitierten Untersuchungen, in denen Imiquimod nach chirurgischer Exzision zur Rezidivprophylaxe angewendet wurde, waren die Probandenzahlen niedrig. Randomisierte, placebokontrollierte Studien an größeren Kollektiven sind erforderlich um eine definitive Aussage treffen zu können, in welchem Ausmaß Imiquimod zur Reduktion therapieresistenter Keloide erfolgreich eingesetzt werden kann. Darüberhinaus sollten vor und nach Imiquimodtherapie histologische Untersuchungen von Keloiden und Kollagentypisierung Aufschluss darüber geben, in welcher Weise Imiquimod die Kollagensynthese beeinflusst.

7 Bibliographie

- [1] Fritsch P. *Dermatologie Venerologie: Grundlagen. Klinik. Atlas*. Springer Verlag, 2. Auflage, 2003.
- [2] Seifert O, Mrowietz U. Keloid scarring: Bench and bedside. *Arch Dermatol Res*, 301:259–72, 2009.
- [3] Peter H. Höger. *Kinderdermatologie: Differenzialdiagnostik und Therapie bei Kindern und Jugendlichen*. Schaffauer Verlag, 2. Auflage, 2008
- [4] Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. The basic science of wound healing. *Plast Reconstr Surg*, 117 (Suppl. 7):12–34, 2006.
- [5] Wolfram D, Tzankov A, Pülzl P, Piza-Katzer H. Hypertrophic scars and keloids - a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management. *Dermatol Surg*, 35:171–81, 2009.
- [6] Braun-Falco O, Wolf HH Plewig, G Burgdorf WHC. *Dermatologie und Venerologie*. Springer Verlag, 5. Auflage, 2005.
- [7] Verhaegen PD, van Zuijlen PM, Pennings NM, van Marle J. Differences in collagen architecture between keloid, hypertrophic scar, normotrophic scar, and normal skin: An objective histopathological analysis. *Wound Repair Regen* 17:649-56, 2009
- [8] Laufer S, Gay S, Brune K. *Rheumatische Erkrankungen und Entzündungen: Von den molekularen Grundlagen zur medikamentösen Therapie*. Thieme Verlag, 1. Auflage 2002.
- [9] Ulrich D, Ulrich F, Unglaub F, Piatkowski A. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with different types of scars and keloids. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 63:1015-21, 2010

- [10] Cação FM, Tanaka V, Messina MC. Failure of imiquimod 5% cream to prevent recurrence of surgically excised trunk keloids. *Dermatol Surg*, 35:629–33, 2009.
- [11] Shaffer JJ, Taylor SC, Cook-Bolden F. Keloidal scars: A review with a critical look at therapeutic options. *J Am Acad Dermatol*, 46:63–97, 2002.
- [12] Lee JY, Yang CC, Chao SC, Wong TW. Histopathological differential diagnosis of keloid and hypertrophic scar. *Am J Dermatopathol*, 26:379–384, 2004.
- [13] Louw L. The keloid phenomenon: progress toward a solution. *Clin Anatomy*, 20:3–14, 2007.
- [14] Rossiello L, D’Andrea F, Grella R, Signoriello G, Abbondanza C, De Rosa C et al. Differential expression of cyclooxygenases in hypertrophic scar and keloid tissues. *Wound Rep Reg*, 17:750–7, 2009.
- [15] Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN. Keloid or hypertrophic scar. the controversy: review of the literature. *Ann Plast Surg*, 54:676–80, 2005.
- [16] Luo S, Benathan M, Raffoul W, Panizzon RG, Egloff DV. Abnormal balance between proliferation and apoptotic cell death in fibroblasts derived from keloid lesions. *Plast Reconstr Surg*, 107:87–96, 2001.
- [17] Al-Attar A, Mess S, Kauffman CL, Thomassen JM, Davison SP. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg*, 117:286–300, 2006.
- [18] Murray JC, Pollack SV, Pinnell SR. Keloids: A review. *Am Acad Dermatol*, 4:461-470, 1981.
- [19] Naitoh M, Hosokawa N, Kubotah H. Upregulation of HSP47 and collagen Type III in the dermal fibrotic disease, keloid. *Biochem Biophys Res Commun*, 280:1316-22, 2001.

- [20] Peltonen J, Hsiao LL, Jaakkola S, Sollberg S, Aumailley M, Timpl R et al. Activation of collagen gene expression in keloids: co-localization of type I and VI collagen and transforming growth factor-beta 1 mRNA. *J Invest Dermatol*, 97(2):240-8, 1991.
- [21] Balci DD, Inandi T, Dogramaci CA, Celik E. Dqi scores in patients with keloids and hypertrophic scars: a prospective case control study. *J Dtsch Dermatol Ges*, 7:688–91, 2009.
- [22] Gragnani A, Warde M, Furtado F, Ferreira LM. Topical tamoxifen therapy in hypertrophic scars or keloids in burns. *Arch Dermatol Res*, 302:1–4, 2010.
- [23] Armour A, Scott PG, Tredget EE. Cellular and molecular pathology of hts: basis for treatment. *Wound Rep Reg*, 15:6–17, 2007.
- [24] Chin GS, Liu W, Peled Z. Differential expression of transforming growth factor β receptors I and II and activation of SMAD 3 in keloid fibroblasts. *Plast Reconstr Surg*, 108:423-9, 2001
- [25] Gao Z, Wang Z, Shi Y. Modulation of collagen synthesis in keloid fibroblasts by silencing Smad2 with siRNA. *Plast Reconstr Surg*, 118:1328-37, 2006
- [26] Ogawa R, Akaishi S, Hyakusoku H. Differential and exclusive diagnosis of diseases that resemble keloids and hypertrophic scars. *Ann Plast Surg*, 62:660–64, 2009.
- [27] Brown JJ, Bayat A. Genetic susceptibility to raised dermal scarring. *Br J Dermatol*, 161:8–18, 2009.
- [28] Goodman GJ. Post-acne scarring: a short review of its pathophysiology. *Australas J Dermatol*, 42: 84–90, 2001
- [29] Kelly AP. Medical and surgical therapies for keloids. *Dermatol Ther*, 17:212–18, 2004.
- [30] Tscherne H, Nerlich M, Berger A. *Unfallchirurgie: Weichteilverletzungen und -infektionen. Band 11*. Springer Verlag, 1. Auflage 2002.

- [31] Darougeh A, Asilian A, Shariati F. Intralesional triamcinolone alone or in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. *Clin Exp Dermatol*, 34:219–23, 2007.
- [32] De Mesquita CJ, Leite JA, Fachine FV, de C Rocha JL, Leite JG, Leite Filho JA et al. Effect of imiquimod on partial-thickness burns. *Burns*, 36:97–108, 2010.
- [33] Sauder DN. Imiquimod: modes of action. *Br J Dermatol*, 149 (Suppl. 66):5–8, 2003.
- [34] Hengge UR, Ruzicka T. Topical immunomodulation in dermatology: Potential of toll-like receptor agonists. *Dermatol Surg*, 30:1101–12, 2004.
- [35] Dahl MV. Imiquimod: An immune response modifier. *J Am Acad Dermatol*, 43:1–5, 2000.
- [36] Beutner KR, Spruance SL, Hougham SL, Fox TL, Owens ML, Douglas JM Jr.. Treatment of genital warts with an immune-response modifier (imiquimod). *J Am Acad Dermatol*, 38:230–9, 1998.
- [37] Orengo I, Rosen T, Guill CK. Treatment of squamous cell carcinoma in situ of the penis with 5 imiquimod cream: a case report. *J Am Acad Dermatol*, 47 (Suppl. 4):225–8, 2002.
- [38] Skinner RB. Treatment of molluscum conatgiosum with imiquimod 5% cream. *J Am Arcad Dermatol*, 47:221–4, 2002.
- [39] Butler DF, Parekh, PC Lenis A. Imiquimod 5% cream as adjunctive therapy for primary, solitary, nodular basal cell carcinomas before mohs micrographic surgery: A randomized, doubleblind, vehicel-controlled study. *Dermatol Surg*, 35:24–29, 2009.
- [40] Berman B, Sullivan T, De Araujo T, Nadji M. Expression of fas-receptor on basal cell carcinomas after treatment with imiquimod 5 % cream or vehicle. *Br J Dermatol*, 149 Suppl. 66:59–61, 2003.

- [41] Stashower ME. Successful treatment of earlobe keloids with imiquimod after tangential shave excision. *Dermatol Surg*, 32:380–6, 2006.
- [42] Martín-García RF, Busquets AC . Postsurgical use of imiquimod 5% cream in the prevention of earlobe keloid recurrences: Results of an open-label, pilot study. *Dermatol Surg*, 31:1394–8, 2005.
- [43] Sidbury R, Neuschler N, Neuschler E, Sun P, Wang XQ, Miller R et al. Topically applied imiquimod inhibits vascular tumor growth in vivo. *J Invest Dermatol*, 121:1205–9, 2003
- [44] Jimenez SA, Freundlich B, Rosenbloom J. Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferons. *J Clin Invest*, 74:1112-6, 1984.
- [45] Berman B, Villa A. Imiquimod 5 % cream for keloid management. *Dermatol Surg*, 29:1050-1, 2003
- [46] Chuangsuwanich A, Gunjittisomrarn S. The efficacy of 5% imiquimod cream in the prevention of recurrence of excised keloids. *J Med Assoc Thai*, 90:1363–7, 2007.
- [47] Berman B, Kaufman J. Pilot study of the effect of postoperative imiquimod 5% cream on the recurrence rate of excised keloids. *J Am Acad Dermatol*, 47:209–11, 2002.
- [48] Malhotra AK, Gupta S, Khaitan BK, Sharma VK . Imiquimod 5% cream for the prevention of recurrence after excision of presternal keloids. *Dermatology*, 215:63–5, 2007.
- [49] Berman B, Harrison-Balestra C, Perez OA. Treatment of keloid scars post-shave excision with imiquimod 5% cream: A prospective, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Drugs Dermatol*, 8:455-8, 2009
- [50] Vgl.
<http://static.zahniportal.de/fileadmin/mediensammlung/partner/heraeus/Alginat%20Leitfaden.pdf>

[51] Vgl. <http://www.alicon.com/home/products/InfiniteFocus/InfiniteFocus-Standard-System.de.php>

[52] Dytoc M, Ting PT, Man J, Sawyer D, Fiorillo L. First case series on the use of imiquimod for morphea. *Br J Dermatol*, 153 (4): 815-20, 2005

[53] Jacob SE, Berman B, Nassiri M, Vincek V. Topical application of imiquimod 5 % cream to keloids alters expression genes associated with apoptosis. *Br J Dermatol*, 149 (Suppl 66):62-5, 2003

[54] Marre R, Mertens T, Trautmann M, Zimmerli W. *Klinische Infektiologie: Infektionskrankheiten erkennen und behandeln*. Urban & Fischer Verlag, 2. Auflage, 2007

[55] Martínez MI, Sánchez-Carpintero I, North PE, Mihm MC. Infantile hemangioma. Clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol*, 138:881–4, 2002

[56] Walsh O, Olazarán Z, Gómez M, Salas J, Berman B. Treatment of infantile hemangiomas with short-term application of imiquimod 5% cream. *J Am Acad Dermatol*, 51:639–42, 2004

[57] Bux S, Madaree A. Keloids show regional distribution of proliferative and degenerate connective tissue elements. *Cells Tissues Organs*, 191:213-34, 2010

8 Lebenslauf

Julia Meister
Erzherzog-Johann-Straße 5L
A-8793 Trofaiach
Tel. +43 650 9147492
juliameister83@gmail.com

Staatsangehörigkeit: Österreich
geboren am: 2. Juli 1983
in: Leoben

Schule und Ausbildung

1989-1993	Peter Rosegger Volksschule Trofaiach
1993-1997	Bundesgymnasium Leoben I
1997-2002	Handelsakademie Bruck an der Mur
2002	Matura
Ab 10/2002	Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

Klinische Erfahrung/

Famulaturen

05.07.2004-30.07.2004	Universitätsklinik für Unfallchirurgie LKH Graz
04.07.2005-15.07.2005	Universitätsklinik für Neurochirurgie LKH Graz
18.07.2005-29.07.2005	Allgemeine Innere und Rheumatologische Abteilung, Medizinische Universitätsklinik LKH Graz
10.07.2006-21.07.2006	Universitätsklinik für Orthopädie LKH Graz
24.07.2006-04.08-2006	Universitätsklinik für Unfallchirurgie LKH Graz
19.02.2007-02.03.2007	Universitäts-Augenklinik LKH Graz
09.07.2007-20.07.2007	Vaskuläre und Interventionelle Radiologie,

	Nuklearmedizin, Universitätsklinik für Radiologie, LKH Graz
01.10.2007-07.12.2007	10 Wochen an der Klinischen Abteilung für Nephrologie und Hämodialyse, Medizinische Universitätsklinik LKH Graz im Rahmen des 6. Studienjahres
10.12.2007-21.12.2007	5 Wochen an der Universitätsklinik für
07.01.2007-26.01.2008	Dermatologie LKH Graz im Rahmen des 6. Studienjahres
13.02.2008-12.03.2008	Famulatur mit Schwerpunkt Akupunktur und TCM am 2 nd Afilliated Hospital des Wenzhou Medical College, China
13.03.2008-18.04.2008	5 Wochen in der Lehrarztpraxis Dr. Christian Adam, Trofaiach, im Rahmen des 6. Studienjahres
21.04.2008-30.06.2008	10 Wochen an der Universitätsklinik für Unfallchirurgie im Rahmen des 6. Studienjahres
<i>Sprachen</i>	<i>Sehr gutes Englisch in Wort und Schrift, Französisch und Italienisch Grundkenntnisse</i>
<i>Interessen:</i>	<i>Klettern, Bergsport, Lesen, Modellbau</i>