

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V05210395

Forebyggelse og behandling af keloider

Trine Schønfeldt & Peter Stemann Andersen

Afdeling for Plastikkirurgi og Brandsårsbehandling, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2022;184:V05210395

HOVEDBUDSKABER

- Keloider er patologiske ar defineret ved at vokse ud over arrets naturlige grænser.
- Tilstanden kan være kosmetisk skæmmende med fysiske og psykiske gener.
- Behandling kræver ofte kombination af flere behandlingsmodaliteter, men bedste resultat opnås ved forebyggelse og tidlig intervention.

Keloider er patologisk arvævsdannelse (benigne dermale fibroproliferative nodulære læsioner), som karakteriseres ved at brede sig ud over arrets naturlige grænser. Tilstanden opstår som følge af abnorm sårheling, vokser over tid og har tendens til at recidivere efter behandling. Keloider er et velkendt fænomen efter kirurgisk såvel som traumatisk skade på huden og kan udvikle sig flere år efter et indgreb eller traume. De kan være kosmetisk skæmmende og medfører ikke sjældent smerte, kløe, strikturer, hyperæstesi og psykologisk stress med påvirkning af livskvaliteten [1, 2].

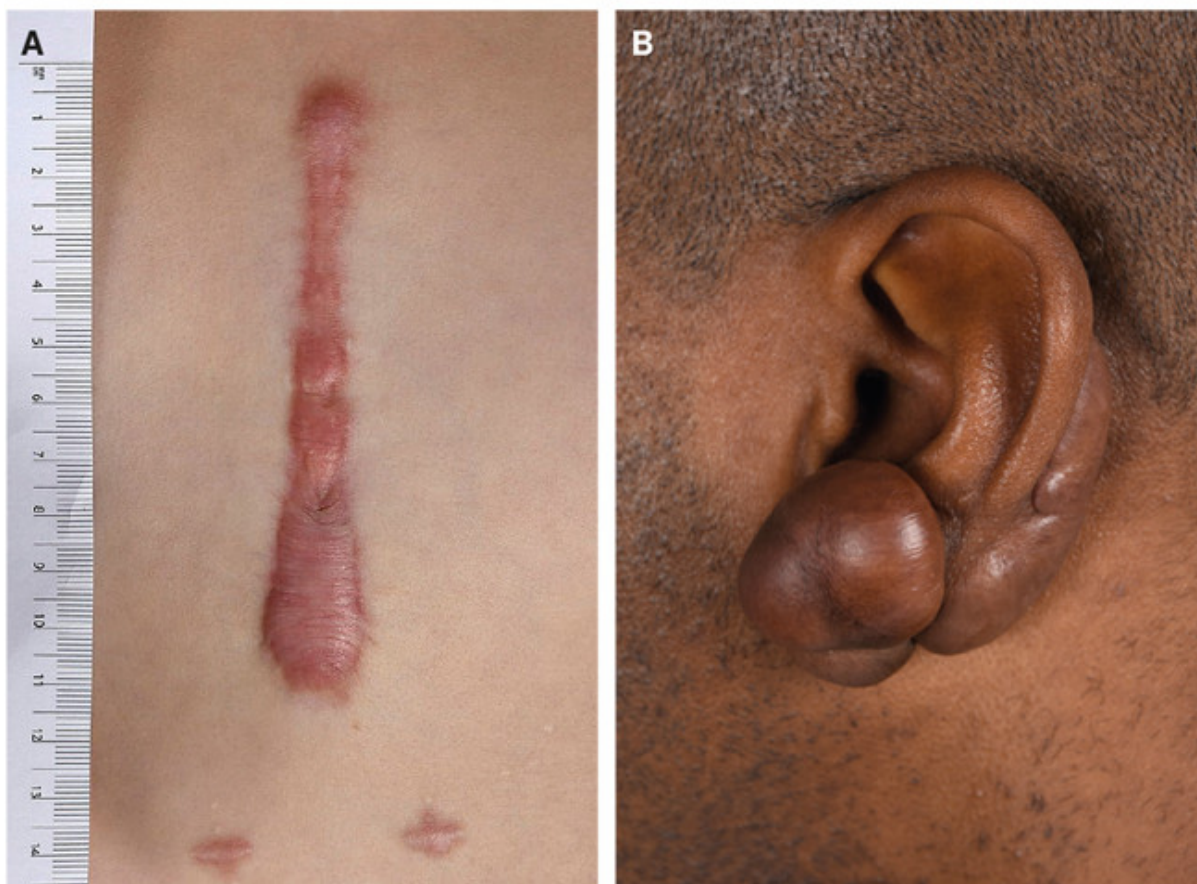
En lang række invasive og noninvasive behandlinger har været forsøgt med varierende resultater. Evidensbaserede internationale retningslinjer mangler, og der er ikke konsensus i håndtering og behandling af disse patienter. Helt afgørende for en succesfuld behandling er dog kendskab til tilstanden med fokus på forebyggelse og tidlig behandling. Hensigten med denne artikel er at belyse tilstandens ætiologi og gennemgå nuværende anbefalinger i forhold til forebyggelse, behandling og henvisning af patienter.

KELOID OG HYPERTROFISK AR – HVAD ER FORSKELLEN?

Sårheling består af en kompleks kaskade af overlappende faser med inflammation, granulationsvævsdannelse og vævsremodellering. Abnorm sårheling kan medføre hypertrofiske ar og keloid, som begge er udtryk for excessiv patologisk arvævsdannelse (**Figur 1**). Tilstandene er ikke histopatologisk forskellige, men adskiller sig i forhold til klinisk præsentation, forløb og behandling (**Tabel 1**). Dog kan det være stort set umuligt at skelne hypertrofiske ar fra keloid i de tidlige faser [3].

Keloider udvikler sig oftest langsomt over måneder med videre progression over tid. De breder sig ud over arrets naturlige grænser, ses som fortykkede, faste ar og regredierer stort set aldrig spontant [3]. Patogenesen er endnu ikke fuldt belyst, men er beskrevet som en excessiv ophobning af kollagen, medieret af en ubalance mellem syntese af kollagen og ekstracellulærmatrix på den ene side og nedbrydning af disse produkter på den anden [4]. Hypertrofiske ar derimod udvikler sig typisk over uger og ses som rødlige, eleverede ar. De vokser ikke ud over det oprindelige sårs naturlige afgrænsning og kan regrediere spontant over måneder til år [3]. Begge tilstande er kun beskrevet hos mennesker og forekommer ikke naturligt hos dyr. Årsagen til dette er ukendt [3].

FIGUR 1 Hypertrofisk ar og keloid. **A.** Hypertrofisk ar over sternum hos niårig pige efter hjertekirurgi. **B.** Keloid på ørelobulus hos 38-årig mand, tidligere forsøgt behandlet med excision.



TABEL 1 Typer af ar.

	Præsentation	Vækstmønster	Årsag
Normale modne ar	Hypo- eller hyperpigmenterede, flade	Kontraheres langsomt over tid og bliver reaktionsløse	Normal heling
Normale umodne ar	Røde, let eleverede, evt. kløe	Omdannes med tiden til et modent reaktionsløst ar	Normal heling
Hypertrofiske ar	Eleverede, kløende, smertefulde, afgrænset af det oprindelige sårs naturlige grænser	Selvlimiterende, oftest spontan regression over år	Øget mekanisk stress, traumatisk vævs-håndtering eller træk på sårrandene
Keloider	Eleverede, kløende, smertefulde, breder sig ud over arrets grænser, invaderer det omkringliggende normale væv	Kontinuerlig vækst, gendannes efter behandling, hvis flere behandlingsmodaliteter ikke anvendes samtidig	Genetisk disposition, kan ses selv efter mindre vævstraume hos prædisponerede individer

EPIDEMIOLOGI

Keloider ses i alle patientgrupper, men er beskrevet hyppigst hos patienter med mørk hudfarve i aldersgruppen 10-30 år [5, 6]. Tilstanden er lige hyppig hos kvinder og mænd, dog med let klinisk overrepræsentation hos kvinder, formodentlig pga. en højere andel af kvinder, som får foretaget piercinger og kosmetiske indgreb [6]. Prædilektionssteder er øreflipper, skuldre, præsternal region, øvre ryg samt huden over led. Spontan

keloiddannelse er beskrevet, men langt hyppigst opstår dette som reaktion efter piercinger, vaccinationer, traumer, brandsår, fremmedlegemereaktioner, akne, insektstik og kirurgiske indgreb [7].

FOREBYGGELSE AF KELOID

Primær forebyggelse af keloid anbefales, da det både er nemmere og giver bedre kosmetisk resultat end sekundær korrektion af abnorme, uskønne ar. Helt essentielt er en grundig anamnese, som afdækker tidligere keloiddannelse i forbindelse med kirurgi, piercinger o.l. samt genetisk disposition. Patienter i risiko for patologisk arvævsdannelse, herunder patienter med tidligere keloidproblematik, bør ses til kontrol inden for 4-8 uger efter operation, gerne tidligere ved traumatiske sår, mhp. vurdering af cicatricen. Ved begyndende tegn til keloiddannelse kan tidlig intervention, og behandling iværksættes.

Hos patienter i særlig høj risiko for keloid bør al unødigt kirurgi undgås. I tilfælde, hvor kirurgi er uopsættelig, kan man forsøge at minimere risikoen for efterfølgende udvikling af keloid ved at optimere sin atraumatiske kirurgiske teknik (Tabel 2). Postoperativt kan silikoneplaster, tidlig intralæsionel steroidinjektion og kompressionsbehandling forsøges som profylakse (se uddybende under behandling).

TABEL 2 Forebyggende tiltag mod patologisk arvævsdannelse – atraumatisk kirurgisk teknik.

Minimering af træk på sårrande ved applicering af passende dybe dermale suturer

Veladapterede og let everterede sårkanter

Anvendelse af hudkrog for at undgå kontusion af sårkanter med pincet

Placering af cicatricen parallelt med hudens naturlige tensionslinjer (Langers linjer)

Grundig hæmostase under operation for at minimere risiko for hæmatom

Prioritering af primær lukning af defekten så hurtigt som muligt, såfremt primær sutur ikke er kontraindiceret

BEHANDLING AF KELOIDER

Behandling af keloider er en terapeutisk udfordring og kan resultere i betydelig forværring. Denne risiko må diskuteres nøje med patienten forud for særligt kirurgisk intervention. Behandlingen er ofte langvarig og smertefuld med flere hospitalsbesøg. Det er derfor vigtigt at sikre, at patienten kan kooperere til behandlingen og har den rette motivation.

Der findes endnu ingen monoterapeutisk behandling, som er effektiv til alle typer af keloid. Det bedste resultat opnås ved at målrette behandlingen i forhold til lokalisation samt ved kombination af flere behandlingsmodaliteter samtidig. I Danmark anvendes både invasive og noninvasive teknikker (Tabel 3). I det følgende vil fordele og ulemper samt potentielle bivirkninger og komplikationer ved behandling gennemgås.

TABEL 3 Behandling af keloid.

Noninvasiv behandling

Silikonebaserede produkter (herunder silikoneplaster)

Kompressionsbehandling (f.eks. øreklips)

Kryoterapi i dermatologisk regi

Invasiv behandling og kombinationsbehandling

Intralæsionel steroidinjektion, evt. i kombination med intralæsionel excision af keloidet

Injektion af 5-fluorouracil (kemoterapeutikum), anvendes ved manglende effekt af intralæsionel steroidinjektion og eventuelt i kombination

Intralæsionel excision med adjuverende strålebehandling, evt. i kombination med samtidig steroidinjektion

Intralæsionel steroidinjektion

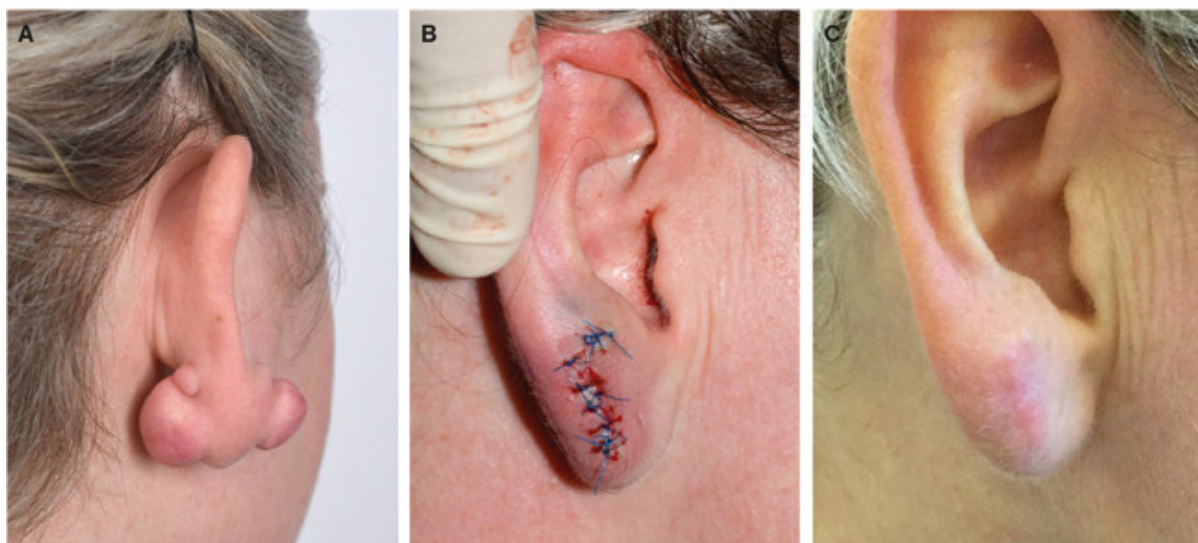
Intralæsionel injektion med kortikosteroider er effektiv til behandling af keloid og anses som førstelinjebehandling. Kortikosteroider virker ved at dæmpe inflammatoriske mediatorer og fremme nedbrydningen af den excessive mængde kollagen ophobet i læsionen [4, 8]. Triamcinoloneacetonid er det hyppigst anvendte steroidpræparat [9, 10]. Der må udvises forsigtighed i forhold til risiko for lokale såvel som systemiske bivirkninger, som særligt ses, hvis forkert dosis og/eller injektionsteknik anvendes. Lokale bivirkninger inkluderer atrofi af huden, smerter, dyspigmentering og telangiektasier [11, 12]. Systemisk påvirkning er set med binyrebarkinsufficiens og suppression af hormonakser [13]. Bivirkningsprofilen kræver opmærksomhed på den akkumulerede dosis givet under behandlingsforløbet.

Triamcinoloneacetonid injiceres langsomt. Da det faste arvæv skaber et højt tryk i sprøjten, anbefales brug af en sprøjte med luer lock-mekanisme. Det kan være en fordel at anvende en lang, tynd kanyle, da en længere del af cikatricen kan nås pr. indstik, og den afgivende mængde bliver lettere at styre. Hvis et større injektionsvolumen ønskes, kan triamcinoloneacetonid fortyndes med lokalanalgetika. Steroidet injiceres jævnt fordelt, midtdermalt i keloidet, for at undgå irreversibel atrofi af epidermis såvel som subcutis [14]. Klinisk kan fejlplacering af injektionen resultere i atrofi af hhv. epidermis eller subcutis med udtyndet væv i kombination med et ubehandlet keloid. Injektionerne er smertefulde og associeret med risiko for diffusion ud i det omkringliggende raske væv. Afhængigt af størrelse og lokalisation injiceres typisk 10-40 mg/ml pr. behandling, og den generelle anbefaling er 2,5-40 mg pr. behandlingssted [14, 15]. Man må dog være opmærksom på den totale administrerede dosis for at undgå systemiske bivirkninger. Typisk gentages behandlingen over flere gange (3-5 behandlinger) med 4-6 ugers mellemrum, men må vurderes fra gang til gang hos den enkelte patient. Effekten er en reduktion af volumen og højde på arret samt nedsat risiko for recidiv. Nogle patienter oplever i tillæg en bedring af kløe- og smertegener, mens det kosmetiske resultat sjældent forbedres markant [10, 16]. Man skal gerne se en bedring allerede efter første behandling. Hvis effekten ikke er indtruffet efter tre gange, bør man ikke fortsætte behandlingerne. Nyopståede og hurtigt voksende keloider responderer bedst på behandling og

udgør endnu en grund til at indsætte med behandling tidligt.

Steroidinjektion kan både anvendes som monoterapi med responsrater angivet til 50-100% [14] samt i kombination med laser, kryoterapi, strålebehandling og intralæsionel excision (Figur 2). Steroidinjektion i kombination med excision givet per- og postoperativt er vist at nedsætte recidivraten til under 50% [17]. Dette skal sammenholdes med nær 100% recidivrate ved excision alene [2].

FIGUR 2 Før- og efterbilleder af keloid på ørelobulus behandlet med intralæsionel excision i kombination med adjuverende strålebehandling.



Silikonebaserede produkter

Arvæv har tilbøjelighed til transepidermal tab af vand, formodentlig pga. nedsat vandbarrierefunktion i stratum corneum [18]. Teorien er, at silikonebaserede produkter virker ved at forhindre transepidermal vandtab og skaber derved hydrering og okklusion af arret. Denne forhindring af dehydrering i stratum corneum begrænser aktiviteten af fibroblaster og derved aflejringen af kollagen, som er hovedproblematikken i patologiske ar. Silikonebaserede produkter findes i flere varianter (geler, cremer, spray, plastre). Hyppigt anvendes silikoneplastre, som består af et semiokklusivt gelbaseret silikonelag med en tæt membran [19]. Plastre kan anvendes forebyggende til alle typer ar, men har i større randomiserede studier vist sig særligt effektive i behandlingen af hypertrofiske ar og tidlig keloid [20]. De skal anvendes i 12-24 timer dagligt i helt op til 12-18 måneder, hvilket kan virke omfattende for patienter.

Kompression

Kompressionsbehandling anvendes primært i kombination med kirurgisk excision til behandlingen af ørekeloid som forebyggelse af recidiv [21]. Teorien bag kompressionsbehandling er en kombination af mekanoreceptorinduceret apoptose af celler i ekstracellulær matrix og trykinduceret iskæmi, hvilket ændrer fibroblasternes aktivitet og nedbryder kollagen [4, 22]. Kompression med øreklips anvendes postoperativt i minimum 12 timer dagligt over en periode på 6-12 måneder. Studier har vist en recidivrate for ørekeloider på blot 5-30% ved anvendelse af dette regime [21, 23]. Behandlingen kan dog være ukomfortabel, og der kan være risiko for vævsnekrose, hvis trykket overstiger 30 mmHg.

Kirurgisk excision i kombination med strålebehandling

Strålebehandling af keloider blev første gang beskrevet i 1906 [24] og anvendes i dag primært som

kombinationsbehandling med kirurgi. Intralæsionel keloid-excision med adjuverende lavdosis strålebehandling har vist gode resultater med recidivrate på blot 2-33% og er mere effektiv end strålebehandling alene [25, 26]. I en metaanalyse af 72 studier om strålebehandling af keloid rapporteredes de laveste recidivrater ved behandling med brachyterapi (15%), røntgenstråler (23%) og elektronstråler (23%). Recidivraten afhang desuden af anatomisk lokalisering, hvor keloider på brystkassen er vist med størst forekomst af recidiv [26].

Strålebehandlingen skal gives inden for 24 timer efter operation for optimal effekt [27, 28]. Stråletype og dosis planlægges præoperativt af stråleoncologen og afhænger af lokalisering, patientens alder samt tykkelse af elementet. Et typisk regime kan være 12-20 Gy i fem fraktioner givet over en uge.

Bivirkninger og komplikationer ved strålebehandling er associeret til stråledosis og kan inddeles i lokale akutte hudreaktioner og senkomplikationer. Akutte hudreaktioner opstår typisk efter en uge og viser sig i form af ødem, nekrose, ulceration, afskalning af hud, erytem og pigmentforandringer. Senkomplikationer kommer efter uger til måneder og inkluderer permanente pigmentforandringer, atrofi, telangiectasi og alopeci [24]. Stråleinduceret cancer er omdiskuteret, men må anses som en langtidsrisiko ved strålebehandling af keloid, om end risikoen er lille med få rapporterede tilfælde i litteraturen. I et review af litteratur publiceret om stråleinduceret cancer relateret til behandling af keloid fra 1901 til 2009 er der rapporteret i alt fem cancertilfælde – alle lokaliseret i den omkringliggende hud [29]. Stråleinduceret cancer efter behandling af keloid kan dog tænkes at være underrapporteret som følge af udfordringer med langtidsopfølgning og associationen til strålebehandlingen.

TIDLIG OPFØLGNING, BEHANDLING OG HENVISNING

Afdelinger og klinikker uden rutine i behandling af keloider kan planlægge tidlig postoperativ vurdering 4-8 uger efter operation hos patienter, som er i risiko for patologisk arvævsdannelse. Ved begyndende tegn kan der opstartes profylaktiske tiltag (silikoneplaster og kompressionsbehandling) samt planlægges tæt kontrolforløb. Med denne strategi sikres tidlig intervention og rettidig henvisning af relevante patienter til specialiseret behandling.

Specialiseret behandling af keloid foregår i dermatologisk og plastikkirurgisk regi med assistance fra stråleoncologer. Ved klinisk manifestation af behandlingskrævende keloid henvises til vurdering i dermatologisk regi med henblik på tidlig behandling. Patienter med udtalt behandlingsrefraktær keloiddannelse kræver mere ekstensiv behandling med kombination af flere behandlingsmodaliteter inkluderende intralæsionel excision. Disse patienter kan henvises direkte til en plastikkirurgisk afdeling eller privatpraktiserende plastikkirurg med henblik på vurdering og eventuel behandling.

Korrespondance *Trine Schönfeldt*. E-mail: trineschonfeldt@gmail.com

Antaget 12. april 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 20. juni 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V05210395

SUMMARY

Prevention and treatment of keloids

Trine Schønfeldt & Peter Stemann Andersen

Ugeskr Læger 2022;184:V05210395

Keloids are pathological scars extending beyond the initial wound's natural borders. The condition occurs as a result of impaired wound healing with excessive collagen deposition. Keloid scars frequently recur, rarely regress, and have a tendency to grow over time. They are aesthetically disfiguring and can be devastating for patients, both physically and emotionally. This review finds that prevention and early intervention are essential for good results. Treatment is often challenging. There are no standardized management guidelines currently available but a combinational therapeutic approach appears to be beneficial.

REFERENCER

1. Bock O, Schmid-Ott G, Malewski P et al. Quality of life of patients with keloid and hypertrophic scarring. *Arch Dermatol Res.* 2006;297:433-8.
2. Sarah M, Siddiqui WJ. Keloid, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507899/> (14. mar 2021).
3. Hu MS, Zielins ER, Longaker MT et al. Plastic surgery. I: Neligan PC, Gurtner GC, red. *Plastic Surgery: Volume 1: Principles.* Elsevier, 2018:196-212.
4. Berman B, Maderal A, Raphael B. Keloids and hypertrophic scars: pathophysiology, classification, and treatment. *Dermatol Surg.* 2017;43 Suppl 1:S3-S18.
5. Alster TS, Tanzi EL. Hypertrophic scars and keloids: etiology and management. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4(4):235-43.
6. Bayat A, Arscott G, Ollier WER et al. Keloid disease: clinical relevance of single versus multiple site scars. *Br J Plast Surg.* 2005;58(1):28-37.
7. Butzelaar L, Niessen FB, Talhout W et al. Different properties of skin of different body sites: the root of keloid formation? *Wound Repair Regen.* 2017;25(5):758-66.
8. Wu WS, Wang FS, Yang KD et al. Dexamethasone induction of keloid regression through effective suppression of VEGF expression and keloid fibroblast proliferation. *J Invest Dermatol.* 2006;126(6):1264-71.
9. Gold MH, McGuire M, Mustoe TA et al. Updated international clinical recommendations on scar management: part 2 – algorithms for scar prevention and treatment. *Dermatol Surg.* 2014;40(8):825-31.
10. Coppola MM, Salzillo R, Segreto F, Persichetti P. Triamcinolone acetonide intralesional injection for the treatment of keloid scars: patient selection and perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2018;11:387-96.
11. Ledon JA, Savas J, Franca K et al. Intralesional treatment for keloids and hypertrophic scars: a review. *Dermatologic Surg.* 2013;39(12):1745-57.
12. Heppt MV, Breuninger H, Reinholz M et al. Current strategies in the treatment of scars and keloids. *Facial Plast Surg.* 2015;31(4):386-95.
13. Finken MJJ, Mul D. Cushing's syndrome and adrenal insufficiency after intradermal triamcinolone acetonide for keloid scars. *Eur J Pediatr.* 2010;169(9):1147-9.
14. Perdanasari AT, Lazzeri D, Su W et al. Recent developments in the use of intralesional injections keloid treatment. *Arch Plast Surg.* 2014;41(6):620-9.
15. Ogawa R, Akaishi S, Izumi M. Histologic analysis of keloids and hypertrophic scars. *Annals of Plastic Surgery.* 2009;62(1):104-5.
16. Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP et al. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide. *Burns.* 2014;40:1255-66.
17. Rosen DJ, Patel MK, Freeman K, Weiss PR. A primary protocol for the management of ear keloids: results of excision combined with intraoperative and postoperative steroid injections. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(5):1395-1400.
18. Suetake T, Sasai S, Zhen YX et al. Functional analyses of the stratum corneum in scars: Sequential studies after injury and comparison among keloids, hypertrophic scars, and atrophic scars. *Arch Dermatol.* 1996;132(12):1453-8.
19. Monstrey S, Middelkoop E, Vranckx JJ et al. Updated Scar Management Practical Guidelines: non-invasive and invasive measures. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67(8):1017-25.

20. Maján JIC. Evaluation of a self-adherent soft silicone dressing for the treatment of hypertrophic postoperative scars. *J Wound Care*. 2006;15(5):193-6.
21. Tanaydin V, Beugels J, Piatkowski A et al. Efficacy of custom-made pressure clips for ear keloid treatment after surgical excision. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(1):115-21.
22. Renò F, Grazianetti P, Cannas M. Effects of mechanical compression on hypertrophic scars: prostaglandin E2 release. *Burns*. 2001;27(3):215-8.
23. Park TH, Rah DK. Successful eradication of helical rim keloids with surgical excision followed by pressure therapy using a combination of magnets and silicone gel sheeting. *Int Wound J*. 2017;14(2):302-6.
24. Ojeh N, Bharatha A, Gaur U, Forde AL. Keloids: current and emerging therapies. *Scars Burn Heal*. 2020;6:2059513120940499.
25. Al-Attar A, Mess S, Thomassen JM et al. Keloid pathogenesis and treatment. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(1):286-300.
26. Mankowski P, Kanevsky J, Tomlinson J et al. Optimizing radiotherapy for keloids: a meta-analysis systematic review comparing recurrence rates between different radiation modalities. *Ann Plast Surg*. 2017;78(4):403-411.
27. Shen J, Lian X, Sun Y et al. Hypofractionated electron-beam radiation therapy for keloids: retrospective study of 568 cases with 834 lesions. *J Radiat Res*. 2015;56(5):811-7.
28. Renz P, Hasan S, Gresswell S et al. Dose effect in adjuvant radiation therapy for the treatment of resected keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;102(1):149-54.
29. Ogawa R, Yoshitatsu S, Yoshida K et al. Is radiation therapy for keloids acceptable? the risk of radiation-induced carcinogenesis. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(4):1196-201.