

Kryotherapie bei benignen und malignen Hautläsionen

Indikationen – Kontraindikationen – Komplikationen

Dank ihrer oberflächlichen Lage und Ausdehnung sind einige benigne, prä-maligne und auch maligne Läsionen der Haut einer Behandlung mit Kryotherapie zugänglich. Welche Grundsätze sind dabei zu beachten? Professor Stanislaw Büchner, Basel, und Professor Alfred Eichmann, Zollikerberg, gaben dazu praxisbezogene Auskünfte in einem Workshop am diesjährigen Kongress der FMP in Olten.

Wie Kryotherapie wirkt

«Ziel der Kryotherapie ist es, eine selektive Gewebsnekrose zu setzen, deren Ausmass vom Typ der Läsion abhängt», sagte Professor Büchner einleitend. Dabei kommen mehrere Mechanismen ins Spiel:

- extrazelluläre Eisbildung
- intrazelluläre Eisbildung
- Störung der Integrität der Zellmembran
- Bildung hoher Elektrolytkonzentrationen
- Rekristallisierung während des Auftauprozesses
- Ischämie durch Stase in den kleinsten Gefässen.

Wichtig für die Wirkung ist eine so schnelle Temperatursenkung, dass es gleichzeitig zu einer intra- und extrazellulären Eisbildung kommt. Die in der

Kryotherapie historisch eingesetzten verschiedenen Kühlflüssigkeiten (z.B. Chlorodifluoromethan, Dimethyläther, CO₂, Stickoxid) haben einen Siedepunkt zwischen -24 und -41 °C und kommen allenfalls für benigne Läsionen noch in Betracht. Bei malignen Hautveränderungen wird heute hingegen nur flüssiger Stickstoff (Siedepunkt: -196 °C) verwendet.

Die verschiedenen in der Haut anzutreffenden Zelltypen weisen eine unterschiedliche Empfindlichkeit auf tiefe Temperaturen auf, die es erlaubt, die Kryotherapie relativ selektiv einzusetzen. Melanozyten sind am empfindlichsten (Absterbetemperatur -4 bis -7 °C). Keratinozyten (-20° bis -35 °C) und Fibroblasten (-30 bis -35 °C) sind vergleichsweise kälteresistent, die Absterbetemperatur für Haarfollikel liegt unter -20 °C.

Kryotherapeutische Applikationsmethoden

Grundsätzlich ist zu unterscheiden zwischen offenen und geschlossenen Kälteapplikationstechniken. Zu Ersteren ge-

hören der Kältespray aus kurzer Distanz oder die Kältebüchse, ein Konus, der in angepasster Grösse auf die Läsion aufgesetzt wird und so eine scharf begrenzte Nekrose erzielt. Letzteres ist auch mit der Kryosondentechnik sehr präzise möglich, bei der eine metallische Sonde mit der zu behandelnden Läsion in direkten Kontakt gebracht wird, was vor allem am Auge und im Genitalbereich Vorteile bieten kann.

«Das Ziel der Kryotherapie ist eine selektive Gewebsnekrose, deren Ausmass vom Typ der Läsion abhängt.»

Bei malignen Hautläsionen, die mittels Kryotherapie behandelt werden sollen, ist ein sehr rasches Einfrieren und langsames (spontanes) Auftauen sowie das Erreichen einer Gewebetemperatur von -50 bis -60 °C in allen Regionen des Tumors zu fordern, betonte Professor Büchner. Für die Praxis empfahl der Referent die Anschaffung eines möglichst kleinen Geräts, das auch N₂-sparend ist. Wichtig ist, dass zum Zubehör Düsenaufsätze verschiedener Grösse gehören. Für den bei Praktikern beliebten Histofreezer® sieht Professor Büchner nur benigne Läsionen wie Warzen als mögliche Indikation, warnte aber, dass trotz des relativ hohen Siedepunkts des Kryogens tiefe Nekrosen inklusive Nervenschädigung bekannt sind. Bekannte juristische Fälle mahnen beim Histofreezer, vor allem bei der Anwendung an der Fusssohle, zu besonderer Vorsicht.

**Jahreskongress der FMP:
31. Mai 2007 in Olten**

Tabelle 1: Mögliche Indikationen für die dermatologische Kryotherapie

Benigne Läsionen

- Keloid
- Hämangiom
- Lentiginos
- seborrhoische Keratose
- Warzen

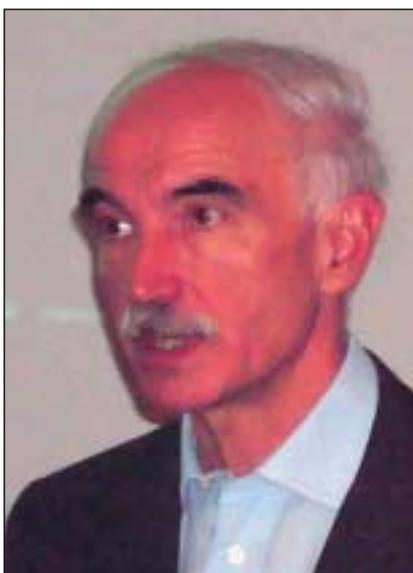
Prä maligne und maligne Läsionen

- aktinische Keratose
- Morbus Bowen
- Erythroplasie Queyrat
- Basalzellkarzinom
- Spindelzellkarzinom

Mögliche Komplikationen

Nach Anwendung einer Kryotherapie erfolgt ein Verlauf mit regelmässiger Abfolge. Zunächst bilden sich Erythem und Ödem, gefolgt von einer Bulla haemorrhagica, die um den zehnten Tag in eine Nekrose übergeht, die abgestossen wird. Letztes Stadium ist dann die Reepithelisierung.

Diese einzelnen Stadien können von vorübergehenden Komplikationen begleitet sein. Bei Kryotherapie im Gesicht zum Beispiel kann es zu massiven Schwel-



Prof. Dr. med. Stanislaw Büchner, Basel

lungen kommen, was dem Patienten vorgängig genau zu erklären ist. Aus der hämorrhagischen Blase können sich gelegentlich auch Blutungen ergeben, weitere Komplikationsmöglichkeiten sind Infektion, hypertrophe Narbenbildung und Nervenverletzungen.

Zu den permanenten Komplikationen einer Kältebehandlung an der Haut gehört der Pigmentverlust, der Monate bis Jahre bis zur Repigmentierung benötigen kann, oft aber auch irreversibel bleibt. Weitere Komplikationen sind eingezogene Gewebedefekte, Narben oder eine Alopezie, die mit der Zeit wieder verschwindet, aber auch bleibend sein kann.

Indikationen der Kryotherapie

Für eine Kryotherapie kommt ein Spektrum benignen und malignen Hauterkrankungen in Betracht (Tabelle 1). Bei der seborrhoischen Keratose kommt man mit dem scharfen Löffel allerdings schneller zum Ziel, bemerkte Professor Büchner.

Eigentliche Domänen der Kryotherapie sind die aktinischen Keratosen und das Basaliom. Bei aktinischen Keratosen, die definitionsgemäss nur in der Epidermis lokalisiert sind, ist keine tiefe Nekrose notwendig. Hier reichen ein einziger Gefrier-Auftau-Zyklus und eine langsame Gefrierungszeit von fünf bis zehn Sekunden. Dieses Kryopeeling bei aktinischen Keratosen erbringt nach einer grösseren Studie mit Rezidivraten von 4 Prozent nach sechs Monaten, 12 Prozent nach einem Jahr und 22 Prozent nach 24 bis 30 Monaten durchaus gute Ergebnisse.

«Flüssiger Stickstoff ist heute das Kryogen der Wahl.»

Eine Alternative zur Kryotherapie stellt die photodynamische Behandlung der aktinischen Keratosen dar. Eine neue Studie verglich die beiden Behandlungsoptionen bei 119 Patienten mit 1501 Läsionen. Die photodynamische Therapie bewirkte nach zwölf Wochen eine Reduktion bei 86,9 Prozent der Läsionen,

Tabelle 2: Kontraindikationen für die dermatologische Kryotherapie

- Tumoren mit unscharfer Begrenzung
- Basalzellkarzinome mit einem Durchmesser > 3 cm
- Spindelzellkarzinome mit einem Durchmesser > 2 cm
- Tumoren mit hoher Rezidivneigung
- Tumoren am freien Rand der Nasenflügel
- Morpheaformes oder sklerosierendes Basalzellkarzinom

die Kältetherapie eine solche bei 76,2 Prozent. Nach 24 Wochen waren die Heilungsraten mit 89,1 und 86,1 Prozent durchaus vergleichbar.

Beim Basalzellkarzinom liegen die Rezidivraten gemäss einer grösseren Serie von Studien zwischen 1982 und 1992 mit 1,6 bis 7,5 Prozent nach mindestens fünf Jahren im Bereich einer guten Chirurgie, wie Professor Büchner ausführte.

Wann ist eine Kryotherapie kontraindiziert?

Kontraindikationen für die Kältebehandlung bestehen bei Tumoren mit unscharfen Grenzen. (Tabelle 2). Bei Basaliomen gilt ein Durchmesser über 3 cm als Kontraindikation, bei Spinaliomen ein solcher von 2 cm. Voraussetzung ist dann ferner, dass es sich um einen histologisch klar diagnostizierten und definierten (gut differenzierten) Tumor handelt dessen Tiefenausdehnung maximal 2 mm beträgt, der also noch als «früh invasiv» gelten kann. Bei Tumoren, deren klinische Grenze schlecht definierbar ist, wozu besonders auch die morpheaformen und sklerotischen Basalzellkarzinome gehören, besteht durch eine nicht ausreichende Kältebehandlung das Risiko der Maskierung und damit der Metastasierung.

Aktinische Keratosen

Professor Alfred Eichmann, Zollikerberg, ging sodann bei den beiden Haupt-

Tabelle 3: Therapieoptionen bei aktinischen Keratosen

- Curettage
- Curettage/Trichloressigsäure 20–35%
- (sanfte) Elektrokoagulation
- CO₂-Laser
- Kryotherapie (flüssiger N₂)
- Röntgenweichstrahlen
- Lokale Chemotherapie: 5-Fluorouracil (Efudix®)
- Lokale Immunotherapie: Imiquimod (Aldara®)
- Photodynamische Therapie

indikationen der Kryotherapie, den aktinischen Keratosen und den Basaliomen, unter Berücksichtigung der praktischen Aspekte etwas mehr ins Detail.

Bei den aktinischen Keratosen ist zwischen vier klinischen Typen zu unterscheiden:

- *erythematischer Typ: roter Fleck, der bei der Palpation als Ausdruck der Verhornungsstörung eine raue Oberfläche («wie Sandpapier») aufweist*
- *hyperkeratotischer Typ*
- *Cornu cutaneum: Sonderform mit einem nicht verhornten Sockel. In diesem lässt sich in 15 bis 20 Prozent ein Spinaliom nachweisen. Hier sollte vor der Therapie eine histologische Untersuchung vorgenommen werden um ein allfälliges Spinaliom nicht zu verpassen.*
- *pigmentierter Typ: Keratosen sehen aus wie Sonnenflecken, haben aber an der Oberfläche eine leichte Hyperkeratose.*

Aktinische Keratosen gelten als prä-maligne Läsionen, die zu einem Spinaliom entarten können. Histologisch sind die Kriterien einer Präkanzerose jedoch nur bei 20 bis 30 Prozent der aktinischen Keratosen erfüllt. Gegenüber Patienten von einem «Vorstadium für Krebs» zu sprechen, führt nur zu unnötiger Verunsicherung. «Das Risiko für eine Entartung

ist umso grösser, je dicker eine Hyperkeratose ist», hielt Professor Eichmann jedoch fest. Als Faustregel kann man dieses Risiko auf 10 bis 20 Prozent innerhalb von 10 bis 20 Jahren beziffern.

Zur Behandlung aktinischer Keratosen steht ein ganze Palette von Optionen bereit (Tabelle 3). Für eine Kürettage empfahl Professor Eichmann besonders die Einmalküretten der Firma Stiefel. Er erinnerte daran, dass Keratosen an der Koriumgrenze tiefergreifende «Füsschen» haben können, die durch 30-prozentige Trichloressigsäure erfasst werden können, was allerdings stark brennt. Röntgenweichstrahlen wird der Dermatologe am ehesten bei ausgedehnten Läsionen in ungefähr der halben Tumordosis einsetzen.

«Gegenüber Patienten bei aktinischen Keratosen von einem «Vorstadium für Krebs» zu sprechen, führt nur zu unnötiger Verunsicherung.»

Für die lokale Chemotherapie mit 5-Fluorouracil (Efudix®) spricht, dass die Therapie schon lange bekannt ist. Allerdings hat die Auswahl und Führung der Patienten grosses Gewicht, wie Eichmann betont: «Man muss massiv behandeln, eine gute Compliance muss sichergestellt sein und es muss ein Vertrauensverhältnis zwischen Patient und Arzt bestehen.» Die Applikation der Salbe soll am Abend unter Okklusivverband erfolgen, und zwar nur jede zweite Nacht. Nach zwei bis drei Wochen (also etwa 12 Anwendungen) bildet sich eine nässende Entzündung, die am Morgen nach der Entfernung des Verbands sichtbar wird. Dies ist der Punkt, um aufzuhören und zu einer antibiotischen Lokalbehandlung (z.B. mit Fucidin®) überzugehen.

Mit Imiquimod (Aldara®) gibt es im Vergleich zu Efudix® deutlich weniger lange Beobachtungszeiträume und die Erfahrung zeigt, dass das Immunmodulans zu stärkeren Reizungen führt.

Basaliome

Auch beim Basaliom sind verschiedene Erscheinungsformen hervorzuheben:

- *knötige, häufiger ulzerierende Basaliome*
- *noduläre oder nodulo-ulzerative Basaliome*
- *Ulcus rodens*
- *Ulcus terebrans*
- *vegetierendes Basaliom*
- *plane, seltener ulzerierende Basaliome*
- *Paget-ähnliches Basaliom (M. Darier)*
- *morpheaartige beziehungsweise keloidiforme Basaliome.*

In der klinischen Erscheinung sind für Basaliome «glasperlenartige» Knötchen am Rand sowie Teleangiektasien typisch. 90 Prozent der Basalzellkarzinome entstehen im Gesicht, und davon sind 90 Prozent periokulär.

Auch in der Basaliomtherapie bestehen verschiedene Behandlungsmöglichkeiten (Tabelle 4). Die Auswahl wird sich nach Grösse, Lokalisation und Histologiebefund richten. Bei Tumoren am inneren Augenwinkel, wo der Tränenkanal verläuft, ist eine Röntgentherapie eine gute Lösung.

Gegenüber Patienten mit Basaliom ist das Wort «Krebs» besser zu vermeiden, sagte Professor Eichmann, denn sie verstehen dann sofort «Metastasen» und geraten in unnötige Angst.



Prof. Dr. med. Alfred Eichmann, Zollikerberg

Tabelle 4: Therapieoptionen beim Basaliom

- Chirurgische Exzision
- Kryotherapie (flüssiger N₂)
- CO₂-Laser
- Röntgenweichstrahlen
- Elektrochirurgie
- (Zytostatika)
- Photodynamische Therapie

Pigmentierte Hautläsionen

Bei pigmentierten Hautveränderungen steht immer die Frage nach einem Melanom im Raum. Als Hilfe bei der Abgrenzung von gewöhnlichen Nävi und Melanomen erinnerte Professor Eichmann an die ABCDE-Regel (Tabelle 5). Vor allem für Nichtdermatologen öfters schwierig sind dysplastische Nävi, die teilweise die Eigenschaften eines Melanoms haben. Wenn nur drei der fünf ABCDE-Kriterien erfüllt erscheinen, muss biopsiert und darf nicht zugewartet werden.

«Zwei Drittel der Melanome entstehen aus gesunder Haut und nicht aus einem Nävus.»

Die melanotische Präkanzerose ist nicht palpabel, tritt am häufigsten (90%) im Gesicht und mit relativ grossem Durchmesser auf. Sie ist kein (harmloser) «Altersfleck», da sie bei ausreichender Exposition schon mit 25 Jahren auftreten kann, mahnte Eichmann. «Patienten mit grossem Pigmentfleck im Gesicht muss der Rat gegeben werden, diesen im Spiegel zu kontrollieren und den Arzt aufzusuchen, wenn der Fleck plötzlich dunkel geworden ist», sagte

Professor Eichmann, und er betonte, dass seit 20 Jahren in Studien gesichert ist, dass eine (Stanz-)Biopsie nicht zu einer Verschlechterung der Prognose führt. Für den Histologen ist bei einer Stanzbiopsie allerdings ein Durchmesser von 4 mm notwendig. Eine Exzisionsbiopsie ist für die Beurteilung besser. Zwei Drittel der Melanome entstehen aus gesunder Haut und nicht aus einem Nävus.

Bei subungualen Melanomen, die eine besonders schlechte Prognose haben da der Tumor von Anfang an in die Tiefe wächst, kann sich die Differenzialdiagnose eines unter dem Nagel gelegenen Hämatoms stellen. Für eine Biopsie empfahl Eichmann die Verwendung von zwei Stanzen unterschiedlichen Durchmessers. Nach Setzen der sogenannten

Tabelle 5: Pigmentierte Hautläsionen: ABCDE-Regel

	Nävus	Melanom-Verdacht/ oder atypischer Nävus
1. A symmetrie	nein	ja
2. B egrenzung	scharf	unscharf
3. C olor (Farbe)	homogen	inhomogen
4. D urchmesser	≤ 5 mm	> 5 mm
5. E rhabenheit	nein	ja

«Gartenhag»-Lokalanästhesie sollte man lang genug (3 bis 5 Minuten) warten bis diese auch wirkt. Dann wird mit dem grösseren Durchmesser (z.B. 6 mm) der Nagel ausgestanzt und abgehoben, worauf sich mit dem kleineren Durchmesser (z.B. 4 mm) die Biopsie aus dem Nagelbett entnehmen lässt. Nach einer Adaptationsnaht kann der Nagelstanz als natürlicher Verband wieder auf die Biopsiewunde gelegt werden. ■

Halid Bas

Wir danken den Referenten für die Durchsicht dieses Berichts.