

CRITICALLY APPRAISED TOPIC

Wat is de beste cryotherapie-techniek voor de behandeling van actinische keratose en de ziekte van Bowen?

B. Velstra^{*1}, B.D. van Rhijn^{*1}, C.J.G. Sanders²

¹ Aios dermatologie, UMCU, Utrecht

² Dermatoloog, UMCU, Utrecht

* gedeeld 1e auteurschap

Correspondentieadres:

Dr. Berit Velstra

E-mail: b.velstra@umcutrecht.nl

ACHTERGROND

Actinische keratose (AK) en de ziekte van Bowen zijn veel voorkomende premaligne huidlaesies met kans op progressie naar het invasieve plaveiselcarcinoom (PCC). Incidentiecijfers van deze laesies zijn onbekend omdat ze niet worden bijgehouden in kankerregistraties, maar beide lijken exponentieel toe te nemen.¹

Blootstelling aan ultraviolet licht is een risicofactor voor het ontstaan van AK en de ziekte van Bowen. Deze laesies ontstaan met name op het gezicht, de scalp en de nek.²⁻⁴ Er zijn een aantal redenen om premaligne huidlaesies te behandelen zoals klachten en cosmetiek, maar het meest belangrijk is het risico op het ontwikkelen van een invasief carcinoom. Dit gebeurt in 3-5% bij de ziekte van Bowen.³

Cryotherapie wordt al sinds de tweede helft van de negentiende eeuw gebruikt om (pre)maligne laesies zoals AK, superficiael en nodulair basaalcarcinoom en ziekte van Bowen te behandelen.⁵ De effectiviteit wordt toegeschreven aan de celschade die ontstaat door zowel het vriezen als het ontdooien.⁶ Cryotherapie heeft een aantal gunstige kenmerken: het is gemakkelijk in gebruik, goedkoop en heeft goede cosmetische resultaten. Cryotherapie wordt wereldwijd gebruikt voor de behandeling van AK of de ziekte van Bowen.

Meerdere reviews en richtlijnen ondersteunen het gebruik van cryotherapie voor AK en de ziekte van

Bowen, maar de behandeltechniek (zoals het aantal vries-dooicycli, vriestijd, interval van behandeling en applicatietechniek) is niet gestandaardiseerd.^{3,4}

CASUS

We zagen een 75-jarige vrouw in onze polikliniek met een hardnekkige erythematosquameuze plaque op haar schouder. Histopathologisch onderzoek van het huidbiopt bevestigde onze klinische diagnose de ziekte van Bowen. De therapeutische opties 5-fluorouracil (5-FU) crème, fotodynamische therapie, cryotherapie en chirurgie werden met patiënte besproken. De patiënte gaf de voorkeur aan cryotherapie, die werd uitgevoerd in twee vries-dooicycli met een vriestijd van tien seconden. Naderhand werd aan verschillende dermatologen in onze kliniek gevraagd naar hun cryotherapie-techniek. Zij bleken verscheidene technieken te gebruiken.

VRAAG

Hoe lang moeten laesies bevroren worden bij patiënten met AK en/of PCC in situ (de ziekte van Bowen) en hoeveel vries-dooicycli moeten worden toegepast om de beste respons te verkrijgen?

WAT ZIJN DE AANBEVELINGEN UIT DE LEERBOEKEN, RICHTLIJNEN EN SYSTEMATISCHE REVIEWS?

Actinische keratose

In het leerboek *Dermatology* beschrijven de auteurs dat een vriestijd van 5-7 seconden met een open-spraytechniek de AK elimineert.⁷ De vriestijd kan aangepast worden afhankelijk van de dikte van de laesie en de hoeveelheid vloeibare stikstof die uit de spraytip komt. Selectie van het mondstuk hangt af van de benodigde vriestijd. De auteurs vinden een

enkele vries-dooicyclus voldoende om premaligne laesies te behandelen.

In de Nederlandse richtlijn uit 2010 wordt beschreven dat er een gebrek is aan gecontroleerde trials en dat er geen standaardisering bestaat voor frequentie, duur, intensiteit en temperatuur van het bevroren weefsel (Richtlijn *Actinische dermatose*, versie 15-10-2010, www.nvdv.nl). De effectiviteit van cryotherapie hangt af van de ervaring van de arts en contacttijd van de probe. De richtlijn adviseert voor het behandelen van AK het gebruik van een cryostat en een vriestijd van 10 tot 45 seconden, afhankelijk van de grootte van de laesie en de infiltratie.

In de cochrane review wordt kort de techniek van cryotherapie genoemd, namelijk dat vloeibaar stikstof gebruikt wordt om de epidermis te bevriezen en te vernietigen, waarbij het effect toeneemt bij langere vriestijd.⁸ De auteurs verwijzen naar een prospectief artikel dat verderop beschreven zal worden.⁹

Ziekte van Bowen

In het leerboek *Dermatology* wordt beschreven dat een kleine carcinoma in-situ laesie behandeld kan worden met een enkele vries-dooicyclus en vriestijd van ongeveer 20 seconden.⁷

In de Britse richtlijn uit 2014 wordt een adequate cryotherapiebehandeling als volgt beschreven: een enkele vries-dooicyclus van 30 seconden, twee vries-dooicycli van 20 seconden met een dooitijd, of 3 enkele behandelingen van 20 seconden met een interval van enkele weken.³ Verder wordt vermeld dat cryotherapie redelijk effectief is bij langere vriestijden (recidiefkans < 10% na 12 maanden).

De Nederlandse richtlijn uit 2010 noemt cryotherapie als behandeloptie, maar er wordt geen beschrijving gegeven van de techniek (Richtlijn *Plaveiselcelcarcinoom van de huid*, versie 01-12-2010, www.nvdv.nl).

De cochrane review vermeldt dat bij cryotherapie weefsel bevroren wordt tot -196° C door middel van vloeibare stikstof.¹⁰ De auteurs concluderen dat er zeer weinig kwalitatief goed onderzoek is verricht naar de behandeling van de ziekte van Bowen. Zij noemen het effect van cryotherapie afhankelijk van de ervaring van de clinicus en concluderen dat er verschillen bestaan tussen praktijken.

LITERATUUR SEARCH

In Pubmed werd gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCTs), cohortstudies, case series en case reports (Pubmed) over cryotherapie-technieken. Voor AK werd de volgende zoekstrategie gebruikt:

("Cryotherapy"[Mesh] OR cryotherap*[Title/Abstract] OR cryosurg*[Title/Abstract] OR cryoablat*[Title/Abstract] OR liquid nitrogen[Title/Abstract]) AND ("actinic keratoses"[Title/Abstract] OR "actinic keratosis"[Title/Abstract] OR "keratosis senilis"[Title/Abstract] OR keratosis, actinic[MeSH Terms]). Voor de ziekte van Bowen werd gezocht op ("Cryotherapy"[Mesh] OR cryotherap*[Title/Abstract] OR cryosurg*[Title/

Abstract] OR cryoablat*[Title/Abstract] OR liquid nitrogen[Title/Abstract]) AND ("squamous cell carcinoma in situ"[tiab] OR "bowen's disease"[MeSH Terms] OR "bowen's disease"[Title/Abstract] OR "bowen's carcinoma"[Title/Abstract] OR "bowen's carcinomas"[Title/Abstract]).

We vonden 151 artikelen over AK en 84 artikelen over de ziekte van Bowen, waarvan slechts één cohortstudie met informatie over patiënten met AK relevant was voor onze klinische vraag. Om een compleet overzicht te krijgen hebben wij ook RCTs geïncludeerd waarin cryotherapie werd vergeleken met andere behandelingen.

RESULTATEN

Actinische keratose

Er werden geen RCTs gevonden die verschillende cryotherapie-technieken voor de behandeling van AK vergeleken. Wel vonden we één cohortstudie gevonden waarin verschillende cryotherapie-technieken werden vergeleken. In een klinische, prospectieve multicenter trial, uitgevoerd als onderdeel van een studie waarin het effect van fotodynamische therapie onderzocht werd, evalueerden Thai et al. het effect van cryotherapie als een behandeling voor AK in de perifere dermatologische praktijk.⁹ Geselecteerde laesies werden behandeld met een enkele vries-dooicyclus met vloeibare stikstof die aangebracht werd middels een spray-apparaat. Elk centrum gebruikte een vriestijd naar keuze. De grootte van het mondstuk en de spraytechniek varieerde zodat een uniforme bevriezing van de laesie met een 1-2 mm marge van bevroren weefsel bereikt kon worden. De vriestijd werd gemeten vanaf de vorming van een ijsbal tot de start van het dooien. Na 3 maanden werden behandelde laesies beoordeeld als complete of niet-complete respons. De gemiddelde behandelduur was 13 seconden (95% CI = 12-14 seconden) met een range van 2-90 seconden. Grotere laesies hadden langere vriestijd: laesies met een diameter van 5-10 mm (n = 319) werden 12 seconden bevroren (range 2-90 seconden), 11-20 mm laesies (n = 84) hadden een vriestijd van 16 seconden (2-90 seconden) en laesies groter dan 20 mm (n = 18) 26 seconden (2-60 seconden). 3 maanden na behandeling was er een complete klaring van 67% van de 421 AK, slechts 57% van de patiënten had een complete remissie van alle behandelde laesies. Gemiddeld waren 1/3 van alle behandelde laesies in elke patiënt nog steeds aanwezig bij een follow-upduur van 3 maanden. Kortere vriestijden waren geassocieerd met een slechtere respons ratio. Een vriestijd van minder dan 5 seconden gaf een complete remissie van 39% waarbij een vriestijd van meer dan 5 seconden een complete remissie gaf bij tenminste 69% van de laesies. Vriestijden langer dan 20 seconden resulteerden in 85% complete remissie. De auteurs vonden een proportionele toename in totale genezing bij verlenging van de vriestijd; een voldoende response werd bereikt na 10 seconden, met een piek in de respons bij 20 seconden.

Tabel 1. Gerandomiseerde gecontroleerde studies met cryotherapie als interventie, bij patiënten met actinische keratose.

Eerste auteur, jaar	Populatie	Interventie	Alternatieve behandeling	Wijze van toepassing cryotherapie	Uitkomstmaat, respons na cryotherapie	Opmerkingen
Szeimies ¹¹	Maximaal 10 AK-laesies	Cryotherapie 100 patiënten 332 laesies	PDT-MAL 102 patiënten 367 laesies	Hyperkeratotische laesies vooraf curettage. Twee cycli, spray. Marge 1-2 mm.	Complete laesionale respons na 3 maanden 250/332 (75,3%)	Totale vriestijd 24 +/- 18 sec.
Jorizzo ¹²	≥5 AK's in het gelaat	Placebo, 4 weken later cryotherapie voor resterende AK's 65 patiënten	Topicale 5-FU, 4 weken later cryotherapie voor resterende AK's 70 patiënten	Enkele spray, 1-2 seconden, Cryac apparaat, gemiddelde dooitijd 10 seconden.	Complete respons na 6 maanden: 7,7%	
Morton ¹³	Niet-hyperkeratotische AK's, in gezicht of op schedel, ≥ 3 laesies	Cryotherapie 119 patiënten 743 laesies	MAL-PDT 119 patiënten 758 laesies	Cryotherapie spray, 2 vries-dooicycli, 1-2 mm marge. Gemiddelde vriestijd (totaal van 2 cycli) 16s (±7s)	Laesionale respons week 12: 76,2%. 14 laesies (26,8%) herbehandeld na 12 weken. Laesionale respons week 24: 86,1%	Laesies met incomplete respons werden opnieuw behandeld na 12 weken
Tan ¹⁴	Gebied 50 cm ² , gelaat of schedel 63 patiënten	Cryotherapie + placebo, 2x/week, 8 weken	Cryotherapie + imiquimod, 2x/week, 8 weken	3-5 seconden Data niet toegankelijk	Complete remissie na 12 weken: 76%	Volledige tekst niet toegankelijk
Krawtchenko ¹⁵	>5 histologisch bewezen AK's, gebied max. 50 cm ² op hoofd, nek of coeur	Cryotherapie 25 patiënten	1: 5-FU 24 patiënten 2: imiquimod 26 patiënten	Spray (-196 graden C), 20-40s, tweede sessie binnen 2 weken bij onvolledige respons	Respons na 12 maanden: 7/25 (28%)	
Kaufmann ¹⁶	1343 niet-hyperkeratotische AK's, milde-matige dikte, 98% op extremiteiten, 2% romp/nek	Cryotherapie 121 patiënten	MAL-PDT 121 patiënten	Spray, 2 vries-dooicycli, 1-2 mm marge. Vriestijd afhankelijk van standaard-protocol in elk deelne-mend centrum.	Laesionale respons in week 24: 88% minder laesies	Na 12 weken werden laesies met incomplete respons opnieuw behandeld
Berlin ¹⁷	5-15 AK's op voorhoofd, schedel, of handen	Cryotherapie 277 patiënten	Cryotherapie + diclofenac-natrium 3% gel 244 patiënten	Niet toegankelijk	Laesievrij op dag 135: 32%	Volledige tekst niet toegankelijk
Huyke ¹⁸	<10 AK's	Cryotherapie 14 patiënten	1: topicale betuline-oleogel zdd, 14 patiënten 2: cryotherapie + topicale betuline-oleogel, 14 patiënten	Cryotherapie, spray methode, 20-45 sec, in gelaat 1, op lichaam 2 vries-dooicycli	Laesievrij na 3 maanden: 11/14 (79%)	
Hauschild ¹⁹	Huidtype I-IV, milde-matige AK's (max. 1,8 cm, inter-laesionale afstand ≥1 cm)	Cryotherapie 149 patiënten 692 laesies	1: PDT/5-ALA 2: PDT/placebo	Open spray, 1 cyclus, opzetstukgrootte C. Na ijsvorming vriestijd 5-10 sec	Effectiviteit na 12 weken: - Laesies: 530 /692 (77%) - Patiënten: 66 /126 (52%)	
Jorizzo ²⁰	≥ 10 AK's gelaat	Cryotherapie/imiquimod, 126 patiënten	Cryotherapie/placebo, 121 patiënten	Cryotherapie protocol verschillend per centrum.	?	Volledige tekst niet toegankelijk
Foley ²¹	≥ 10 AK's gelaat/schedel	Cryotherapie (max. 10 laesies per sessie, max. 4 sessies, elke 3 maanden), 36 patiënten, 360 laesies	Imiquimod (3x/week, 3-4 weken, maximaal 2 behandelingen), 35 patiënten	Niet toegankelijk	Complete laesionale remissie: 85% (306/360) Bij herhaalde cryotherapie vaker compleet laesievrij na 12 maanden	Volledige tekst niet toegankelijk
Zane ²²	Huidtype I-IV, geïsoleerde (≤ 4) AK's gelaat/schedel 200 patiënten	CO ₂ -laserablatie	Cryotherapie patiënten 102 (289 AK's, waarvan 9 dun, 184 matig, 96 dik)	Wattenstaaf, 10-20 sec, 1-2 mm marge	Complete remissie na 90 dagen: laesionaal 78,2%. 73/102 patiënten (71,6%) complete remissie. Complete remissie na 12 maanden: 72,6%	Dikkere laesies reageerden significant beter op cryotherapie dan op CO ₂ -laserablatie

Vervolg tabel 1.

Eerste auteur, jaar	Populatie	Interventie	Alternatieve behandeling	Wijze van toepassing cryotherapie	Uitkomstmaat, respons na cryotherapie	Opmerkingen
Berman ²³	4-8 AK's in gebied van 25 cm ² in gezicht of op scalp 329 patiënten	Cryotherapie + 3 weken later 1dd placebo voor 3dg vehicle gel voor 3 dagen	Cryotherapie + 3 weken later 1dd ingenol mebutate 0,015% gel voor 3 dagen	Niet toegankelijk	Laesievrij in week 11: 49,4% Effectiviteit na 12 maanden: 18,5%	Volledige tekst niet toegankelijk
Simon ²⁴	Huidtype I-IV, ≥ 4 en ≤ 10 matig-ernstige hyperkeratotische AK's op het hoofd, Laesies > 1 cm afstand, diameter ≥ 0,5 en ≤ 1,5 cm. Gebied ≤ 25 cm ² .	Cryotherapie, 1 of 2 behandelingen, 3 weken ertussen 33 patiënten 263 laesies	6 weken van eenmaal daags topische 5-FU + 10% salicylzuur 33 patiënten 266 laesies	2 vries-dooicycli, spray, vriesmarge 0.1-0.2 cm. Vriestijd naar keuze onderzoeker.	Compleet laesievrij (histologisch bewezen) op dag 98: 13/33 (41,9%).	Recidief van genezen laesies 6 maanden na behandeling was 84,8%

Ziekte van Bowen

En zijn geen RCTs, cohortstudies, case series of case reports gevonden die de verschillende cryotherapietechnieken vergeleken voor de behandeling van de ziekte van Bowen.

CRYOTHERAPIETECHNIEKEN BESCHREVEN IN RCTS

Actinische keratosis

We vonden 14 RCTs waarbij cryotherapie vergeleken werd met een andere therapie (tabel 1).¹¹⁻²⁴ Samenvattend werden de trials verricht bij volwassenen met een huidtype I-IV volgens Fitzpatrick. Alleen niet-gepigmenteerde laesies werden geïncludeerd; hyperkeratotische laesies werden of voorafgaand aan de cryotherapie voorbehandeld of geëxcludeerd. In de meeste studies werd de spraytechniek gebruikt met 1 of 2 vries-dooicycli, soms herhaald in het geval van onvoldoende respons na een vooraf gespecificeerd interval. De vriestijd varieerde van 1-2 seconden tot 20-45 seconden, met een vriesrand van 1-2 mm buiten de laesie. Uitkomstmaten en follow-upduur – meestal niet langer dan 3-12 maanden – liepen sterk uiteen. Complete remissie na 3 maanden varieerde van 49-79%. Zoals verwacht was de complete remissie in de studie die 1-2 seconden vriestijd gebruikte opvallend laag (7,7% na 6 maanden), wat veel slechter is dan de resultaten van studies met langere vriestijd.¹²

De ziekte van Bowen

We vonden 2 RCTs, beide uitgevoerd door dezelfde onderzoeksgroep (tabel 2).^{25, 26} In deze studies werd een enkele vries-dooicyclus gebruikt van 20 seconden na vorming van een ijsbal, met een marge van ten minste 2 mm. Deze studies toonden complete remissie van 50% na 2 maanden²⁵ en van 86% na 2 maanden.²⁶

COMMENTAAR

Er is een opvallend gebrek aan studies naar het effect van verschillende cryotherapietechnieken op de klinische uitkomst bij patiënten met AK en de

ziekte van Bowen. De keuze voor bepaalde cryotherapietechnieken is niet gebaseerd op systematisch onderzoek met klinische eindpunten, maar wordt vooral bepaald door de ervaring van de behandelaar. Dit zou het verschil in aanbevelingen door de verschillende richtlijnen kunnen verklaren.

In de enige prospectieve studie wordt een toename van compleet herstel bij langere vriestijden beschreven, met een maximale effectiviteit na 20 seconden.⁹ Helaas heeft deze studie enkele grote beperkingen. Zoals ook door de auteurs erkend wordt, kunnen de verschillende technieken in elk centrum bijdragen aan de variabiliteit in de resultaten. Factoren zoals het cryotherapie-instrument, de grootte van het opzetstuk, de toedieningswijze, en de klinische ervaring hebben zeer waarschijnlijk effect op de uitkomst. Een andere potentiële bron van bias is dat de studie verricht werd als onderdeel van een klinische trial waarin cryotherapie vergeleken werd met fotodynamische therapie, en dat daardoor de cryotherapie techniek retrospectief werd geëvalueerd zonder voorafgaande powerberekening of beschrijving van de statistische methode.

Als we ons richten op de data verkregen uit de RCTs zien we dat cryotherapie een acceptabele effectiviteit heeft voor AK (49-79% complete remissie na 3 maanden) en de ziekte van Bowen (86% complete remissie na 3 maanden). Het gebrek aan standaardisering van de cryotherapietechniek en RCT-protocollen doet bovendien de vraag rijzen of cryotherapie als gouden standaardbehandeling wel betrouwbaar is in de vergelijking met andere therapieën, en of de validiteit van deze studies niet beperkt is.

AANBEVELINGEN VOOR DE PRAKTIJK

Het gebrek aan goede studies over verschillende cryotherapietechnieken maken het moeilijk duidelijke aanbevelingen te doen. Hiervoor zijn prospectieve, het liefst gerandomiseerde trials met klinische uitkomstmaten nodig die verschillende cryotherapietechnieken vergelijken. Over het algemeen worden 1 à 2 vries-dooicycli van 10 tot 20 seconden geadviseerd voor de behandeling van AK en de ziekte van

Tabel 2. Gerandomiseerde studies met cryotherapie als interventie, bij patiënten met de ziekte van Bowen.

Eerste auteur, jaar	Populatie	Interventie	Alternatieve behandeling	Wijze van toepassing cryotherapie	Uitkomstmaat, respons na cryotherapie	Opmerkingen
Morton, 1996 ²⁵	Histologische diagnose, ≤ 21 mm, geen eerdere behandeling van een laesie, 19 patiënten, 40 laesies	Cryotherapie, zonodig elke 2 maanden herhaald. 20 laesies	5-ALA PDT, zonodig elke 2 maanden herhaald. 20 laesies	Enkele vries-dooicyclus, spray, 2-3 mm marge. Vriestijd 20 sec.	Laesievrij: - na 2 maanden (50%) - na 4 maanden (80%) - na 6 maanden (100%)	Van de 20 met cryotherapie behandelde laesies zaten 16 op de benen, 3 in het gelaat, en 1 op de hand.
Morton, 2006 ²⁶	Niet-sterk gepigmenteerde ziekte van Bowen, 6-40 mm, gelaat/schedel/nek/romp/extremititeiten	Cryotherapie 82 patiënten 91 laesies	1: MAL PDT 96 patiënten 124 laesies 2: Placebo PDT 17 patiënten 24 laesies 3: 5-FU 30 patiënten 36 laesies	Spray, enkele vries-dooicyclus, 2 mm marge. Vriestijd minimaal 20 sec.	Complete respons van laesies na 3 maanden: 73/85 (86%). Geschatte complete respons van laesies na 12 maanden: 67%	

Bowen, afhankelijk van de grootte en de infiltratie, met een acceptabel resultaat. De karakteristieken van de laesie, alsmede de ervaring van de clinicus bepalen voornamelijk de keuze voor de cryotherapie-techniek. Een praktisch overzicht van vriesduur en aantal vries-dooicycli is recent beschreven in de JEADV.²⁷

LITERATUUR

- Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol* 2012;166:1069-80.
- Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, De Grujil FR, Bouwes Bavinck JN. The influence of painful sunburns and lifetime sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi, and skin cancer. *J Invest Dermatol* 2003;120:1087-93.
- Morton CA, Birnie AJ, Eedy DJ. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) 2014. *Br J Dermatol* 2014;170:245-60.
- de Berker D, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007;156:222-30.
- Arnott J. *On the Treatment of Cancers by the Regulated Application of an Anaesthetic Temperature*. Churchill Livingstone, London, 1851.
- August PJ. Cryotherapy of nonmelanoma skin cancer. *Clin Dermatol* 1995;13:589-92.
- Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. *Dermatology: 2-Volume Set*. 2012.
- Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004415.
- Thai KE, Fergin P, Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, et al. A prospective study of the use of cryosurgery for the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol* 2004;43:687-92.
- Bath-Hextall FJ, Matin RN, Wilkinson D, Leonardi-Bee J. Interventions for cutaneous Bowen's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD007281.
- Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S, Tanew A, Calzavara-Pinton PG, Zane C, et al. Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:258-62.
- Jorizzo J, Weiss J, Furst K, VandePol C, Levy SF. Effect of a 1-week treatment with 0.5% topical fluorouracil on occurrence of actinic keratosis after cryosurgery: a randomized, vehicle-controlled clinical trial. *Arch Dermatol* 2004;140:813-6.
- Morton C, Campbell S, Gupta G, Keohane S, Lear J, Zaki I, et al. Intraindividual, right-left comparison of topical methyl aminolaevulinate-photodynamic therapy and cryotherapy in subjects with actinic keratoses: a multicentre, randomized controlled study. *Br J Dermatol* 2006;155:1029-36.
- Tan JK, Thomas DR, Poulin Y, Maddin F, Tang J. Efficacy of imiquimod as an adjunct to cryotherapy for actinic keratoses. *J Cutan Med Surg* 2007;11:195-201.
- Krawtchenko N, Roewert-Huber J, Ulrich M, Mann I, Sterry W, Stockfleth E. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007;157 Suppl 2:34-40.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.