

# Kryochirurgische Behandlung aktinischer Keratosen mit evidenz- basierter Übersicht

**D**ie aktinischen Keratosen gehören zum breiten Indikationsspektrum der Kryochirurgie [25]. In den Richtlinien der „American Academy of Dermatology“ zur Versorgung von aktinischen Keratosen wird die Kryochirurgie als das am häufigsten angewandte operative Verfahren zur Behandlung dieser Erkrankung bezeichnet und insbesondere zur Therapie multipler aktinischer Keratosen empfohlen [6]. In die Waagschale fallen zudem das günstige Preis-Leistungs-Verhältnis und die Patientenakzeptanz.

Die Kryochirurgie ist ein physikalisch destruierendes Behandlungsverfahren. Die erwünschte Wirkung bei aktinischen Keratosen beruht auf einer Zerstörung der atypischen Zellen innerhalb der Epidermis [26]. Hierbei kann sowohl mit dem Kontakt- als auch mit dem Sprayverfahren behandelt werden. Als Kälteflüssigkeit dient – je nach erwünschter Wirkungstiefe im Gewebe – Stickoxydul (Kontaktverfahren) oder flüssiger Stickstoff (Kontakt- und Sprayverfahren). Während bei der Behandlung einzelner Läsionen der einfache Gefrierauftauzyklus zum Einsatz kommt, ist das Kryopeeling bei ausgedehnten, disseminierten aktinischen Keratosen zusätzlich zu empfehlen [2]. Die Einzelchirurgie wird beim Sprayverfahren als Kryoabrasion (oberflächliche Gewebedestruktion durch kontinuierliche Bewegung des Spraystrahls in eine bestimmte Richtung über die Läsion; [15]) durchgeführt, nicht jedoch mittels eines auf einen bestimm-

ten Teil der Läsion gerichteten Spraystrahls, was eine tiefe Gewebedestruktion zur Folge hätte. Ohne vorherige örtliche Betäubung wird das Gewebe vereist, was in der Regel vom Patienten trotz des eventuellen lokalen Schmerzes, der postoperativen Schwellung und möglicher Blasenbildung relativ gut toleriert wird. In einer in den USA durchgeführten Studie an 100 Patienten mit aktinischen Keratosen, die mit Kryochirurgie behandelt wurden, waren 88 mit dem angewandten Verfahren sehr

zufrieden [13]. Als dauerhafte Folge kann aus der Kryotherapie eine Vernarbung beziehungsweise eine Hypo- oder Hyperpigmentierung resultieren.

Heute ist die Kryochirurgie in den USA nicht nur das am häufigsten angewandte Verfahren, sondern sie gilt sogar als die Therapie der Wahl [4]. Sucht man nach evidenzbasierten Daten, findet man allerdings nur einzelne gut durchgeführte Studien. Aus diesem Grund berichten wir über eigene Erfahrungen zur kryochirurgi-

Tabelle 1

## Empfehlungsgrad und Evidenzebene einer Therapiestudie [20]

	Empfehlungsgrad	Evidenzebene
A	1a	Übersicht randomisierter, doppelblinder, placebokontrollierter Studien mit hoher Homogenität
	1b	Große, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie mit kleinem Konfidenzintervall
	1c	Eradikation oder Neuerscheinung einer Erkrankung in enger Assoziation mit einem Medikament
B	2a	Übersicht von Kohortenstudien mit hoher Homogenität
	2b	Kohortenstudie oder randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie ohne Nachbeobachtung und mit größeren Konfidenzintervallen
	2c	Studie mit statistisch signifikant unterschiedlicher Wirkung zwischen unterschiedlichen Wirkstoffen
	3a 3b	Übersicht von Fallkontrollstudien mit hoher Homogenität Fallkontrollstudie
C	4	Fallserie (auch Kohortenstudie und Fallkontrollstudie von schlechter Qualität)
D	5	Expertenmeinung



Abb. 1 ▲ Disseminierte aktinische Keratosen am Kapillitium eines 72-jährigen Mannes a vor und b einen Monat nach Kryochirurgie der einzelnen Läsionen mit Kontaktverfahren und Stickoxydul als Gefriermittel (einfacher Gefrierauftauzyklus, 30 s pro Läsion). Vollständige Rückbildung aller Läsionen, ausgezeichnetes kosmetisches Ergebnis

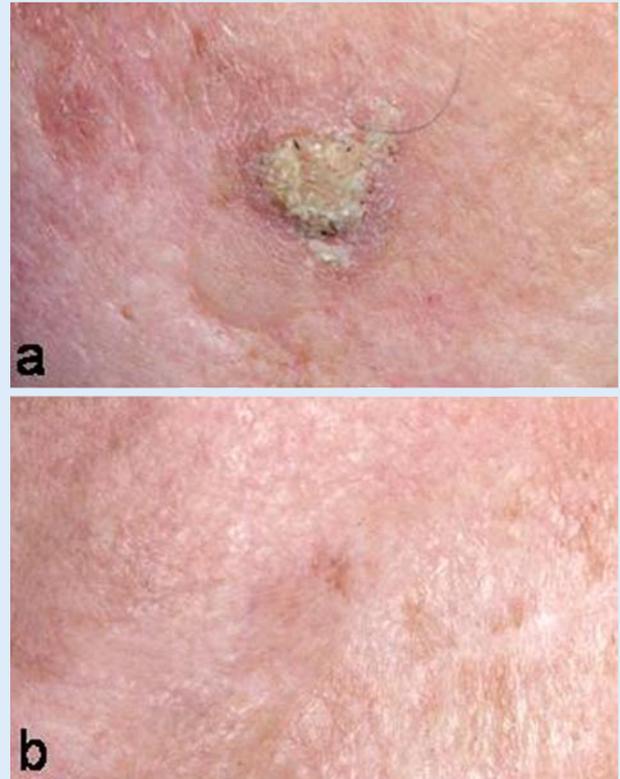


Abb. 2 ▲ Aktinische Keratose an der linken Wange einer 81-jährigen Frau a vor und b 6 Monate nach Kryochirurgie mit Kontaktverfahren und flüssigem Stickstoff als Gefriermittel (einfacher Gefrierauftauzyklus, 30 s). Abheilung mit gutem kosmetischem Ergebnis, leichte Atrophie der Haut

schen Therapie der aktinischen Keratosen und geben einen evidenzbasierten Überblick über die entsprechende Literatur.

### Methodik

Eine Gruppe von 55 Patienten (21 Frauen und 34 Männer) im Durchschnittsalter von 72 Jahren mit insgesamt 99 aktinischen Keratosen wurde nach schriftlichem Einverständnis prospektiv dokumentiert. Der größte Anteil der Läsionen war am Kopf lokalisiert ( $n=86$  (86,9%), davon  $n=64$  im Gesicht,  $n=19$  am Kapillitium und  $n=3$  an den Ohren), 5 Läsionen lagen am Stamm und 8 an den Akren. Kleiner als  $1 \text{ cm}^2$  waren 86% der Läsionen (Mediengröße  $0,38 \text{ cm}^2$ ). Die Keratosen wurden mittels des Kontakt- ( $n=94$ ) oder des Sprayverfahrens ( $n=5$ ) kryochirurgisch behandelt. Bei 75 der mit dem Kontaktverfahren behandelten Läsionen wurde Stickoxydul und bei 19 Stickstoff als Gefriermittel verwendet. Durch einen einfa-

chen Gefrierauftauzyklus wurden 90 aktinische Keratosen therapiert, während für 9 Läsionen (7 mit Stickoxydul und 2 mit Stickstoff) ein doppelter Gefrierauftauzyklus eingesetzt wurde. Die Läsionen mit einem Sicherheitsabstand von 2 mm wurden vollständig eingefroren, dabei betrug die durchschnittliche Behandlungszeit 30 s (15–80 s). Die Nachbeobachtungszeit lag bei einem bis 4 Jahren. Der initiale Behandlungserfolg, das kosmetische Ergebnis, die Rezidivrate und die Nebenwirkungen der kryochirurgischen Therapie wurden ausgewertet. Die statistische Bewertung erfolgte mit Hilfe des Chi-Quadrat- und des Fischer-Exact-Tests. Unterschiede wurden bei einem Wert von  $p < 0,05$  als statistisch signifikant bewertet.

In der evidenzbasierten Übersicht wurden die in die MedLine-Datenbank aufgenommenen und in den Jahren 1945 bis Februar 2004 publizierten Original- und Übersichtsarbeiten über die Therapie von aktinischen Keratosen mittels Kryochirur-

gie sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Hilfe der Suchbegriffe „cryotherapy“, „cryosurgery“, „actinic keratoses“ und „solar keratoses“ herausgesucht. Die Qualität der Studien wurde mit Hilfe der Kriterien von Sackett et al. [20] nach ihrer Evidenzebene (■ **Tabelle 1**) überprüft. Grad-A-Studien sind (große) randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Untersuchungen mit kleinen Konfidenzintervallen (kleiner falsch-positiver und falsch-negativer statistischer Fehler). Sie führen zu einer genauen Beurteilbarkeit des therapeutischen Effekts. Grad-B-Studien sind Kohortenstudien, randomisierte, placebokontrollierte Untersuchungen mit kleiner Patientenzahl (und/oder ohne Nachbeobachtung) und gute Fallkontrollstudien. Solche Untersuchungen unterliegen einem erhöhten Risiko für hohe falsch-positive und/oder falsch-negative statistische Fehler. Auch bei statistischer Signifikanz ist eine sichere Aussage über den therapeutischen Effekt bei Grad-

B-Studien nicht immer möglich. Kleine Kohortenstudien mit weniger als 20 Patienten in jeder Vergleichsgruppe, Fallserien, kleine Fallkontrollstudien und Untersuchungen ohne Randomisierung, Placebokontrolle oder Erblindung werden als Grad-C-Studien bewertet.

### Ergebnisse

Als „ausreichend behandelt“ wurden 96 Läsionen (97%) 2 Monate nach der kryochirurgischen Sitzung beurteilt (■ **Abb. 1, 2**). Lediglich bei 3 Läsionen (2 unter Stickoxydul und eine unter flüssigem Stickstoff) waren Reste der aktinischen Keratosen zu beobachten. Das therapeutische Ergebnis war nicht von der Lokalisation der aktinischen Keratosen abhängig. Das kosmetische Ergebnis war bei 92 erfolgreichen Behandlungen (95,8%) ausgezeichnet (keine sichtbare Narbe oder Pigmentstörung) und bei 4 Behandlungen (4,2%) gut (leicht sichtbare Narbe und/oder sichtbare Pigmentstörung), wobei dies nicht vom eingesetzten Gefriermittel abhängig war (■ **Tabelle 2**).

Alle 96 erfolgreich behandelten Läsionen wurden mindestens ein Jahr nachbeobachtet. Rezidive wurden innerhalb dieses ersten Jahres bei 2 Läsionen (2,1%) nachgewiesen. Über 2 Jahre wurden 38 der 94 rezidivfreien Läsionen nachbeobachtet, wobei 5 Keratosen während des 2. Jahres rezidierten (13,2%). Die durchschnittliche Rezidivrate während der 2 ersten Jahre lag bei 9,0%. Im 3. Jahr rezidierten 2 der 22 nachbeobachteten Läsionen (9,1%) mit einem 3-Jahres-Rezidivdurchschnitt von 11,5%. Im 4. Jahr kam es bei 2 der 11 nachbeobachteten Läsionen (18,2%) zu einem Rückfall mit einem gesamten Rezidivdurchschnitt über 4 Jahre von 15,6% (■ **Tabelle 3**).

Die erfassten Nebenwirkungen waren mild und sind in ■ **Tabelle 4** dargestellt.

Die nach evidenzbasierten Kriterien durchgeführten Studien und ihre Ergebnisse sind aus ■ **Tabelle 5** zu entnehmen.

### Diskussion

Die aktinischen Keratosen stellen fokale epitheliale Karzinome in situ dar, die zumeist durch chronische ultraviolette Strahlung hervorgerufen und als Vorstufe

Hautarzt 2005 · 56:353–358  
DOI 10.1007/s00105-004-0865-6  
© Springer Medizin Verlag 2004

C. C. Zouboulis · H. Röhrs

## Kryochirurgische Behandlung aktinischer Keratosen mit evidenzbasierter Übersicht

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Aktinische Keratosen sind fokale epitheliale Karzinome in situ, die als Vorstufe von Plattenepithelkarzinomen gelten und daher therapiebedürftig sind. In den USA ist die Kryochirurgie das häufigste operative Verfahren zur Behandlung von aktinischen Keratosen und wird als die Therapie der Wahl betrachtet.

**Methoden.** Eigene Ergebnisse der kryochirurgischen Behandlung von aktinischen Keratosen wurden ausgewertet. Darüber hinaus wurden alle in „MedLine“ publizierten Original- und Übersichtsarbeiten über die Therapie aktinischer Keratosen mittels Kryochirurgie recherchiert und nach ihrer Evidenzebene eingeteilt.

**Ergebnisse.** Als „ausreichend behandelt“ wurden 97,0% der Läsionen ( $n=99$ ) 2 Monate nach der Behandlung beurteilt. Lokaler Schmerz während und kurz nach der Sitzung (15%) und Pigmentstörung (5%) wa-

ren die häufigsten Nebenwirkungen. Ein Rezidiv wurde bei 2,1% der Läsionen innerhalb des ersten Nachbeobachtungsjahres und bei 11,5% nach 3 Jahren nachgewiesen. Bei 2 weiteren Monotherapie-Studien wiesen 1,2–9,0% der Läsionen Rezidive nach einem Jahr bzw. 30% nach 3 Jahren auf. Die photodynamische Therapie ist aus der Literatur, nach 3-monatiger Beobachtung, gleich oder besser wirksam als die Kryochirurgie einzustufen. Die Ergebnisse der Kryochirurgie waren stark von den behandelnden Ärzten abhängig.

**Schlussfolgerung.** Die Kryochirurgie ist ein erfolgreiches Verfahren zur Behandlung der aktinischen Keratosen. Die Methode ist der photodynamischen Therapie gleichwertig.

### Schlüsselwörter

Kryotherapie · Aktinische Keratosen · Evidenzbasierte Medizin · Übersicht

## Cryosurgical treatment of actinic keratoses and evidence-based review

### Abstract

**Background.** Actinic keratoses are focal epithelial carcinomas in situ, which are considered precursors of squamous cell carcinoma and must therefore be treated. In the USA, cryosurgery is the most frequent surgical procedure for the treatment of actinic keratoses and considered the treatment of choice.

**Methods.** Our own results of cryosurgical treatment of actinic keratoses were evaluated. Original publications and reviews on the treatment of actinic keratoses with cryosurgery were retrieved from MEDLINE and classified according to their evidence level.

**Results.** Two months after the procedure, 97.0% of the lesions ( $n=99$ ) were considered sufficiently treated. Local pain during and shortly after treatment (15%) and pig-

mentary changes (5%) were the most frequent side effects. Recurrences were detected in 2.1% of the lesions during the 1st year and in 11,5% after 3 years. In 2 further monotherapy studies recurrences occurred in 1,2–9% of the lesions after one year in 30% after 3 years. Literature data suggest that photodynamic therapy is equally or even more effective than cryosurgery after a 3-month follow-up. The cryosurgical results were strongly dependent on the attending physician.

**Conclusions.** Cryosurgery is beneficial in the treatment of actinic keratoses. This method is equivalent to photodynamic therapy.

### Keywords

Cryotherapy · Actinic keratoses · Solar keratoses · Evidence-based medicine · Review

Tabelle 2

**Kosmetisches Ergebnis der kryochirurgischen Behandlung von aktinischen Keratosen**

	Kosmetisches Ergebnis			Signifikanz
	Gut bis ausgezeichnet (n bzw. Fälle in %)	Gut (n bzw. Fälle in %)	Ausgezeichnet (n bzw. Fälle in %)	
Stickoxydul	75 (100%)	4 (5,3%)	71 (94,7%)	ns
Flüssiger Stickstoff	21 (100%)	–	21 (100,0%)	
Insgesamt	96 (100%)	4 (4,2%)	92 (95,8%)	
[22]	80,9% (PDT: 96,3%)			
[9]	51% (PDT: 83%)			

ns nicht signifikant, PDT photodynamische Therapie.

Tabelle 3

**Rezidivrate der aktinischen Keratosen nach Kryochirurgie**

Nachbeobachtungs- zeit (Jahre)	Nachbeobachtete Läsionen n/N	Rezidive		Rezidivdurchschnitt %
		Anzahl	Prozent	
1	96/96	2	2,1	2,1
2	38/94	5	13,2	9,0
3	22/89	2	9,1	11,5
4	11/87	2	18,2	15,6

Tabelle 4

**Nebenwirkungen der kryochirurgischen Behandlung von aktinischen Keratosen im Vergleich zu anderen Verfahren**

Nebenwirkungen in %	Kryochirurgie		PDT	
	Diese Studie	[22]	[22]	[9]
Akute Nebenwirkungen		26	43	
Lokaler Schmerz	15,2	22	42	46,0
Erythem				23,9
Kopfschmerz	2,0			
Juckreiz				2,3
Ödembildung	1,0			8,5
Blasen- und Krustenbildung	100	6	5	3,4
Abschuppung				5,7
Blutung				5,1
Wundinfektion	1,0			
Granuloma pyogenicum	1,0			
Persistierende Nebenwirkungen				
Pigmentstörung	5,1			
Pseudorezidiv	1,0			

PDT photodynamische Therapie.

eines Plattenepithelkarzinoms betrachtet werden [11, 17]. Aktinische Keratosen sind bei gesunden US-Kauasiern vor dem 30. Lebensjahr selten, während sie, abhängig von der kumulativen Sonnenexposition, bei 12–19% (bei niedriger kumulativer Sonnenexposition) bzw. 55% (bei hoher kumulativer Sonnenexposition) der 65- bis 75-Jährigen auftreten [7]. Das Risiko des Übergangs einer aktinischen Keratose zum invasiven Plattenepithelkarzinom variiert stark in den verschiedenen Publikationen (Übersicht in [2, 4, 11, 17]), wobei sich 60% der Plattenepithelkarzinome auf dem Boden einer vorher diagnostizierten aktinischen Keratose entwickeln. Daher sollten letztere therapiert werden.

Hierfür stehen unterschiedliche Behandlungsmethoden zur Verfügung [4, 11]. Als wirksame therapeutische Möglichkeiten stehen die Kryochirurgie, die operative Exzision, die Kürettage, die Dermabrasio, die lokale Applikation von 5-Fluoruracil [12] bzw. Retinoiden und neuerdings die lokale Anwendung von Imiquimod [23] und die photodynamische Therapie zur Verfügung. Auf jeden Fall sind die aktinischen Keratosen eine Indikation zur kryochirurgischen Behandlung [10, 25]. In dieser Studie konnten wir mit verschiedenen kryochirurgischen Verfahren 97% der behandelten Läsionen erfolgreich mit einem guten bis ausgezeichneten kosmetischen Ergebnis therapieren. Ein Vergleich mit anderen Studien zeigte, dass die Ergebnisse stark vom behandelnden Arzt abhängig sind. Während wir 2 Monate nach der Therapie eine Misserfolgsrate von 3% beobachteten, berichten andere – nicht schwerpunktmäßig kryochirurgisch tätige – Gruppen über Misserfolge von 25% bzw. 32% 3 Monate nach der Therapie [9, 22]. Erfahrene Kryochirurgen berichten über Rezidive von 1,2 (bei einzelnen Läsionen) bis 9% (bei multiplen Läsionen) innerhalb eines Jahres [2, 15] bzw. 30% (bei multiplen Läsionen) innerhalb von 3 Jahren [2]. Unsere Daten mit 2% Rezidiven nach einem und 12% nach 3 Jahren bei der Behandlung einzelner Läsionen liegen im gleichen Bereich. Weitere kryochirurgisch tätige Autoren im deutschsprachigen Raum empfehlen die Kryochirurgie bei aktinischen Keratosen [5, 8, 21]. Scholz u. Sebastian [21] berichteten in einer Arbeit, die nicht von der MedLine-Datenbank erfasst wird, über

Tabelle 5

## Evidenzbasierte Darstellung der Ergebnisse der Behandlung von aktinischen Keratosen mit Kryochirurgie

Verfahren	Kälteflüssigkeit	Auftauzeit (s)	Patientenzahl	Läsionenzahl	Rezidive (%)	Nachbeobachtungszeit (Jahre)	Referenz	Evidenzebene
<b>Kryochirurgie als Monotherapie</b>								
Spray	FS	20–45	70	1018	1,2	1–8,5	[15]	4
Spray**	FS	3–15	373	34604	30	0,5–6,5	[2]	4
					3,9	0,5		
					9,0	1		
					18	2 (D)		
					30	3 (D)		
Kontakt	SO	66 (IC 95%: 46–86)	16	16	–	nb	[16]	4
<b>Kryochirurgie im Vergleich zur photodynamischen Therapie (PDT)</b>								
Spray**	FS	24±18	100	348	24,7 <sup>§</sup>	0,25	[22]	2c
PDT			102	384	31,3 <sup>§</sup>	0,25		
Spray*	FS	12±13–26±11	89	421	31,7 <sup>§</sup>	0,25	[9]	2c
PDT			88	360	9,5 <sup>§</sup>	0,25		
Placebo-PDT			23	74	70,5 <sup>§</sup>	0,25		
<b>Im Vergleich (nicht in der MedLine-Datenbank enthalten)</b>								
Kontakt/Spray	SO/FS	30 (15–80)	55	99	3,0 <sup>§</sup>	0,17 (2 Monate)	diese Studie	4
					15,6	1–4		
					2,1	1		
					9,0	2 (D)		
					11,5	3 (D)		
					15,6	4 (D)		
Spray	FS		43	?	–	10	[21]	4

\* Einfacher Gefrierauftauzyklus,

+ Kryopeeling unter Lokalanästhesie, \*\* randomisierte Multicenterstudie – doppelter Gefrierauftauzyklus,

§ nichtausreichende Behandlung nach klinischer Untersuchung, D = durchschnittlich, FS flüssiger Stickstoff, nb nicht berichtet, SO Stickoxydul

die Behandlung von 43 Patienten mit aktinischen Keratosen von flächenhafter Ausdehnung und in Problemlokalisationen. Es kam bei allen Patienten zu rezidivfreier Abheilung der Läsionen bei gutem kosmetischem Ergebnis in einem Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren.

Wir wandten die Kryochirurgie als Monotherapie an. Da es sich bei der aktinischen Keratose um ein Karzinoma in situ handelt, hielten wir es nicht für notwendig, bei manchen Läsionen tiefer wirksame Kryoverfahren anzuwenden. So nutzten wir in der Mehrheit der Fälle (75%) Stickoxydul, während wir bei einem Viertel der Patienten flüssigen Stickstoff eingesetzt haben. Hierbei unterschieden sich die Ergebnisse bezüglich ihres therapeutischen und kosmetischen Ergebnisses nicht. Bei den meisten Läsionen war für eine Heilung ein Einzelgefrierauftauzyklus mit einer Behandlungsdauer von durchschnittlich 30 s ausreichend. Auch von Graham [10] wird ein solches Therapieschema mit

Anwendungszeiten zwischen 10 und 45 s (Stickstoff) empfohlen. Dabei richtet sich die Therapiezeit nach der Größe und Tiefe der Läsion. Zacarian [24] hält einen einfachen Gefrierauftauzyklus über 5 bis 10 s mit Stickstoff im Kontaktverfahren für ausreichend. Bei multiplen Läsionen bevorzugt er die Spraytechnik. Wie Zacarian betrachten Kuflik [14] und Dachów-Siewiéc [3] die einmalige Anwendung einfacher Gefrierauftauzyklen für die Behandlung von aktinischen Keratosen in der Regel als ausreichend. Ernst u. Hundeiker [8] halten die epithelialen Präkanzerosen für eine der Hauptindikationen der Kryochirurgie und empfehlen zur Behandlung der aktinischen Keratosen Doppelgefrierauftauzyklen mit jeweils 10 s Anwendungszeit (Stickstoff) pro Zyklus. Sie verwenden dabei die Spraymethode. Beim Kryopeeling nach Chiarello [2] wird zur Therapie multipler aktinischer Keratosen flüssiger Stickstoff durch die Spraymethode großflächig im gesamten Gesicht bzw. auf beson-

ders geschädigten Arealen nach einer initialen individuellen Behandlung der sichtbaren aktinischen Keratosen angewandt. Das Ziel dieser Methode ist es, ein weiteres Auftreten aktinischer Keratosen herauszuzögern bzw. zu verhindern. Das kosmetische Ergebnis ist in der Regel bei Anwendung von Einzelgefrierauftauzyklen gut bis ausgezeichnet. Ernsthaftige Nebenwirkungen fehlten in unserer Studie. Die obligate Blasen- und Krustenbildung war kurzfristiger Natur, heilte ohne Narbenbildung ab und hinterließ nur gelegentlich eine Hypo- bzw. Depigmentierung. Der bei unseren Patienten häufig aufgetretene Gefrierschmerz war gut zu tolerieren, sodass auf eine Lokalanästhesie verzichtet wurde. Auch Zacarian [24] und Kuflik [14] bezeichnen die Rate der unerwünschten Wirkungen als sehr niedrig. Die Kryochirurgie ist bezüglich der Nebenwirkungen den anderen Behandlungsmethoden überlegen, wie durch Vergleichsstudien belegt wurde ([9, 22]; ■ Tabelle 4).

Wir bevorzugen bei aktinischen Keratosen eine zunächst schonende Anwendung, um Komplikationen, die bei aggressiven Verfahren auftreten könnten [18, 19], zu vermeiden und ein gutes kosmetisches Ergebnis zu erzielen. Aus diesem Grund halten wir die berichteten Kombinationen mit topischem 5-Fluoruracil [1] oder Tretinoin [19] bzw. eine großflächige Kryochirurgie in einer Sitzung [18] nur in einzelnen extremen Fällen für notwendig. Die tangentielle Exzision des exophytisch wachsenden Teils der Läsion mit anschließender Kryochirurgie der Basis [10] ist bei einzelnen stark exophytisch wachsenden Läsionen zu überlegen. Es erscheint uns sinnvoll, großflächige aktinische Keratosen in wiederholten Sitzungen und rezidivierenden Läsionen ggf. erneut zu behandeln.

Die neuerdings eingeführte photodynamische Therapie kann zu einem wirkungsvollen Alternativverfahren zur Behandlung aktinischer Keratosen mit guten therapeutischen und kosmetischen Ergebnissen und hohem Patientenzufriedenheitsgrad entwickelt werden [9, 22]. Im Vergleich zur Kryochirurgie weisen 2 randomisierte Vergleichsstudien bessere oder ähnliche Ergebnisse für die photodynamische Therapie nach, allerdings sind die berichteten Erfolgsdaten für die Kryochirurgie nach Meinung eines erfahrenen Kryochirurgen zu niedrig. Hier liegt ein bedeutender Vorteil der photodynamischen Therapie, da ihre Applikation keine besondere Erfahrung des behandelnden Arztes voraussetzt, während die Ergebnisse der Kryochirurgie von der Erfahrung des Anwenders abhängig sind. Auch das Nebenwirkungsspektrum ist unterschiedlich, wobei lokaler Schmerz, Erythem- und Ödembildung häufiger bei der photodynamischen Therapie und Blasen- und Krustenbildung häufiger bei der Kryochirurgie auftreten (■ **Tabelle 4**). Hier sind weitere randomisierte Studien notwendig, wobei die behandelnden Ärzte in beiden Therapieverfahren vergleichbare Erfahrung besitzen müssen. Vergleichsstudien zwischen Kryochirurgie und 5-Fluoruracil, topischen Retinoiden oder Imiquimod existieren nicht.

Die Kryochirurgie ist bezüglich ihrer therapeutischen Wirksamkeit, des kosmetischen Ergebnisses und der zu erwartenden Nebenwirkungen ein ausgezeichnetes Mittel zur Behandlung der aktinischen Keratosen. Hinsichtlich der Rezidivrate und

der Ökonomie muss bedacht werden, dass sie eine in jeder Hinsicht komplikationsarme und kostengünstige Therapie ist, die beliebig häufig angewandt werden kann. Aus diesem Grund bevorzugen wir bei aktinischen Keratosen zu Gunsten eines ausgezeichneten kosmetischen Ergebnisses eine zunächst schonende Anwendung. Es erscheint uns sinnvoll, rezidivierende Läsionen ggf. erneut zu behandeln.

## Beurteilung

Die Vorteile einer kryochirurgischen Behandlung aktinischer Keratosen sind die hohe Abheilungsrate, das gute kosmetische Ergebnis (bei nichtpigmentierter Haut), die milden Nebenwirkungen und die schnelle Durchführung der Therapie. Als Nachteile gelten die Hypo- und Hyperpigmentierung bei pigmentierten Hauttypen und die Abhängigkeit des Therapieerfolgs vom durchführenden Arzt, wie die sehr unterschiedlichen Ergebnisse der vorliegenden Studien zeigen. Nach den vorliegenden Daten ist diese Methode – bei allerdings unterschiedlichem Nebenwirkungsspektrum – der photodynamischen Therapie gleichwertig.

## Korrespondierender Autor

**Prof. Dr. C. C. Zouboulis**

Klinik und Hochschulambulanz für Dermatologie, Campus Benjamin Franklin der Charité-Universitätsmedizin, Fabeckstraße 60–62, 14195 Berlin  
E-Mail: christos.zouboulis@charite.de

**Interessenkonflikt:** Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen.

## Literatur

1. Abadir DM (1983) Combination of topical 5-fluorouracil with cryotherapy for treatment of actinic keratoses. *J Dermatol Surg Oncol* 9:403–404
2. Chiarello SE (2000) Cryopeeling (extensive cryosurgery) for treatment of actinic keratoses: an update and comparison. *Dermatol Surg* 26:728–732
3. Dachów-Siewiéc E (1990) Treatment of cryosurgery in the premalignant and benign lesions of the skin. In: Breitbart EW, Dachów-Siewiéc E (eds) *Advances in Cryosurgery*. *Clin Dermatol* 8:80–85
4. Dinehart SM (2000) The treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 42:25–28
5. Djawari D, Barsom O (1993) Kryochirurgie – Renaissance einer effektiven Therapie. *Akt Dermatol* 19:322–326

6. Drake LA, Ceilley RI, Cornelison RL et al. (1995) Guidelines of care for actinic keratoses. Committee on Guidelines of Care. *J Am Acad Dermatol* 32:95–98
7. Engel A, Johnson ML, Haynes SG (1988) Health effects of sunlight exposure in the United States: results from the first national health and nutrition examination survey, 1971–4. *Arch Dermatol* 124:72–79
8. Ernst K, Hundeiker M (1998) Stellenwert der Kryochirurgie in der dermatologischen Praxis. *Z Hautkr* 73:8–16
9. Freeman M, Vinciullo C, Francis D et al. (2003) A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 14:99–106
10. Graham GF (1993) Advances in cryosurgery during the past decade. *Cutis* 52:365–372
11. Jeffes EWB III, Tang EH (2000) Actinic keratosis. Current treatment options. *Am J Clin Dermatol* 1:167–179
12. Jorizzo J (2004) Topical treatment of actinic keratosis with fluorouracil: is irritation associated with efficacy? *J Drugs Dermatol* 3:21–26
13. Kalivas J (1996) Cryosurgery of actinic keratoses: the patient's perspective. *Dermatol Surg* 22:486
14. Kuflik EG (1994) Cryosurgery updated. *J Am Acad Dermatol* 31:925–944
15. Lubritz RR, Smolewski SA (1982) Cryosurgery cure rate of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 7:631–632
16. Menéndez Villalva C, Gamarra Mondelo T, Fernández Álvarez R, Núñez Losada C, Pérez García M, Bujan Garmendia S (2003) Crioterapia con óxido nítrico en atención primaria. *Aten Primaria* 31:87–92
17. Oppel T, Korting HC (2004) Actinic keratosis: the key event in the evolution from photoaged skin to squamous cell carcinoma. Therapy based on pathogenetic and clinical aspects. *Skin Pharmacol Physiol* 17:67–76
18. Quaedvlieg PJF, Ostertag JU, Krekels GA, Neumann HAM (2003) Delayed wound healing after three different treatments for widespread actinic keratosis on the atrophic bald scalp. *Dermatol Surg* 29:1052–1056
19. Rongioletti F, Delmonte S, Rossi ME, Strani GF, Rebora A (1999) Erosive pustular dermatosis of the scalp following cryotherapy and topical tretinoin for actinic keratoses. *Clin Exp Dermatol* 24:499–500
20. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB (2001) Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. 2nd edn, Churchill Livingstone, London, pp 169–182
21. Scholz A, Sebastian G (1988) 10-Jahres-Bericht zur Kryotherapie in der Dermatologie. *Z Klin Med* 4:271–274
22. Szeimies RM, Karrer S, Radakovic-Fijan S et al. (2002) Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Am Acad Dermatol* 47:258–262
23. Tran H, Chen K, Shumack S (2003) Summary of actinic keratosis studies with imiquimod 5% cream. *Br J Dermatol* 149 [suppl 66]:37–39
24. Zacarian SA (1994) Cryosurgery in the management of cutaneous disorders and malignant tumors of the skin. *Compr Ther* 20:379–401
25. Zouboulis CC (1998) Cryosurgery in dermatology. *Eur J Dermatol* 8:466–474
26. Zouboulis CC (1999) Principles of cutaneous cryosurgery: An update. *Dermatology* 198:111–117

Hier steht eine Anzeige  
This is an advertisement