

Therapieoptionen bei aktinischen Keratosen

Aktinische Keratosen (AK), auch solare Keratosen oder fälschlicherweise aktinische Präkanzerosen genannt, stellen die früheste Form des kutanen Plattenepithelkarzinoms und somit die häufigste Krebsart des Menschen dar. Sie entwickeln sich typischerweise an chronisch UV-exponierten Hautarealen und imponieren klinisch als rötliche, schuppige Plaques.^{1,4} In den aktuellen Leitlinien finden sich keine konkreten Empfehlungen, welche Therapie gewählt werden sollte, sodass diese oftmals von den Präferenzen der Patienten und behandelnden Ärzte abhängig ist. Von Ass. Dr. Teresa Deinlein



■ Aktinische Keratosen gehören zu den häufigsten beobachteten Hautveränderungen chronisch UV-geschädigter Haut. In Regionen mit höherer UV-Einstrahlung beobachtet man eine sehr viel höhere Prävalenz als in Ländern mit einer nur mäßigen UV-Belastung. Konkrete Angaben über die tatsächliche Inzidenz von AK sind zu meist nicht möglich, da AK in den meisten Ländern nicht in einem Tumorregister erfasst werden.

Die höchste Prävalenz aktinischer Keratosen findet man in Australien. Rezente Studien belegen, dass in bestimmten Regionen dieses Landes 40 Prozent der Einwohner an AK leiden.^{1,4} Das Risiko eines Australiers, mit 30 Jahren aktinische Keratosen zu entwickeln, ist vergleichbar mit dem eines 70-jährigen Nord-Europäers.¹

Männer sind von diesem Krankheitsbild häufiger betroffen als Frauen. Laut einer Studie aus Queensland, Australien, zeigten 55 Prozent der Männer im Alter von 30 bis 70 Jahren aktinische Keratosen, aber nur 37 Prozent der Frauen in derselben Altersgruppe. Man führt diese geschlechtsspezifischen Unterschiede auf die höhere berufsbedingte UV-Exposition bei Männern zurück.^{1,3} Eine alternative Theorie liefert eine Metaanalyse, die einen protektiven Effekt von Nicht-Steroidalen anti-inflammatorischen Medikamenten (NSAR) wie Aspirin auf die Entstehung von Plattenepithelkarzinomen vermuten lässt.^{5,22} Da weltweit gut 2,5 Millionen Frauen über Jahrzehnte NSAR wegen monatlicher Menstruationsbeschwerden einnehmen, könnte dieser Effekt die geringere Häufigkeit von AK und Plattenepithelkarzinomen bei Frauen erklären.⁶

Pathogenese

AK bilden sich meistens aufgrund kumulativer UV-Exposition, wobei die UVB-Strahlung (280–320nm) zu einer direkten Schädigung der DNS von Keratinozyten führt. In weiterer Folge entstehen Mutationen im p53-Gen. Diese Mutationen führen zu einem Selektionsvorteil der geschädigten Keratinozyten und zur unkontrollierten Bildung von Zellklonen, aus denen sich dann AK entwickeln.² UVA-Strahlung bewirkt, insbesondere in Kombination mit Psoralen (PUVA-Therapie) photooxidativen Stress, der die DNS indirekt schädigen kann.

Kutane humane Papilloma-Viren (HPV) sind als Ko-Karzinogene in der Transformation von aktinischen Keratosen bekannt. Sowohl kutane als auch genitale HPV-Typen wurden in AK nachgewiesen. Das von HPV exprimierte anti-apoptotisch wirksame virale E6- und E7-Protein scheint für die kanzerogene Wirkung von großer Bedeutung zu sein.²

Röntgenstrahlen und Radioisotope können ebenfalls eine direkte DNS-Schädigung verursachen und so sogenannten „Röntgenkeratosen“ führen.²

Risikofaktoren

Pigmentierung: Personen vom Hauttyp I oder II nach Fitzpatrick mit einer hellen Haar- und Augenfarbe sind dafür prädestiniert im Laufe ihres Lebens aktinische Keratosen zu entwickeln. Zudem neigen sie wesentlich häufiger zu Sonnenbränden, die, durch Mutationen der DNS, eine nicht unerhebliche Rolle in der Pathogenese von AK spielen.^{1,2}

UV-Exposition: Der Zusammenhang zwischen der kumulativen UV-Exposition und der Entwicklung von aktinischen Keratosen ist bewiesen. Zahlreiche Studien belegen, dass das Auftreten von AK stark mit geografischen Parametern wie Höhe und Breitengrad korreliert. So zeigen Personen, die in niedrigeren Breitengraden leben, die höchste Prävalenz von aktinischen Keratosen, da dort die UV-Strahlung am intensivsten und das ganze Jahr über vorhanden ist.^{1,2}

Außerdem wurde nachgewiesen, dass das Risiko aktinische Keratosen zu entwickeln zwei- bis dreimal höher ist, wenn in der Vorgeschichte starke kumulative UV-Einstrahlung und mehrere Sonnenbrände vorhanden waren.^{1,2}

Immunsuppression: Da das Immunsystem eine Schlüsselrolle bei der Tumorgenese der Haut darstellt, führt eine Suppression, endogen oder iatrogen, häufig zur Bildung von aktinischen Keratosen. Organtransplantierte Patienten haben ein etwa 250-fach erhöhtes Risiko AK zu entwickeln (und ein nahezu 100-fach erhöhtes Risiko für invasive Plattenepithelkarzinome).^{1,2}

Alter und Geschlecht: Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko deutlich, an AK zu erkranken. Eine Arbeit aus Großbritannien wies nach, dass die AK-Prävalenz im Alter von über 70 Jahren 34 Prozent bei Männern und 18 Prozent bei Frauen betrug.^{1,2}

Klinische Merkmale

Aktinische Keratosen treten in aller Regel in chronisch licht-exponierten Körperarealen auf. Diese sogenannten Sonnenterrassen der Haut sind zum Beispiel die Kopfhaut, das Gesicht, das Dekolleté, die Unterarme und Handrücken, sowie das Lippenrot (Cheilitis actinica).^{2-4,7} Klinisch imponieren AK als hautfarbene bis rötliche, manchmal rötlich-braune, raue, schuppene Maculae, Papeln oder Plaques. Ihre Größe kann zwischen einigen Millimetern und mehreren Zentimetern variieren. Typischerweise treten sie multipel auf und können im Verlauf größere Regionen betreffen (Feldkanzerisierung).^{2-4,7}

In der Regel verursachen sie keine Beschwerden, obwohl vereinzelt über Juckreiz, Berührungs- und Schmerzempfindlichkeit oder Entzündungszeichen berichtet wurde.⁷ Im Jahr 2007 wurde ein klinisches Klassifikationssystem entwickelt, das aktinische Keratosen in drei Grade einteilt.^{2-4,8}

Grad 1: Leicht palpable AK, die oft kaum sichtbar sind (Abb. 1a)

Grad 2: Gut palpable AK, die gut zu erkennen sind (Abb. 1b)

Grad 3: Sehr dicke und hyperkeratotische AK (Abb. 1c und d)

Dermatoskopische Merkmale

Dermatoskopisch unterscheidet man, in Analogie zur klinischen Klassifikation, drei verschiedene Grade aktinischer Keratosen.

Bei Grad 1 erkennt man auflichtmikroskopisch ein rotes Pseudonetzwerk sowie eine diskrete weiße Schuppung (Abb. 2a).

Das sogenannte „Strawberry-Muster“ charakterisiert Grad 2. Diese Läsionen zeigen einen erythematösen Hintergrund, der von weißlich-gelblichen, keratotischen, teilweise konfluierenden und erweiterten follikulären Öffnungen durchsetzt ist. Die Schuppung nimmt zu und häufig findet man auch kleine Erosionen (Abb. 2b).

Aktinische Keratosen Grad 3 können dermatoskopisch verschiedene Muster zeigen. Einerseits können erweiterte follikuläre Öffnungen, gefüllt mit keratotischen Pfropfen, die sich auf einem schuppigen, weiß bis gelblich erscheinenden Hintergrund abbilden (Abb. 2c), zu sehen sein. Andererseits sieht man auch eine ausgeprägte Hyperkeratose, die wie ein weißlich-gelbes strukturloses Areal imponiert (Abb. 2d). Die diagnostische Sensitivität und Spezifität der Dermatoskopie zur Evaluierung klassischer aktinischer Keratosen liegt bei 98 und 95 Prozent.^{2,3,8}

Histopathologische Merkmale

Die Vermehrung basaler Keratinozyten („Crowding-Phänomen“) und einzelne atypische Keratinozyten zählen zu den frühen histologischen Veränderungen. Im Verlauf finden sich diese atypischen Zellen auch in höheren Epidermislagen, bis schließlich die gesamte Epidermis betroffen ist. Außerdem kommen dyskeratotische Zellen und Mitosen häufig vor. Charakteristisch ist eine alternierende Para- und Orthokeratose („Flaggenzeichen“). Manchmal



Abb. 1: Klinisches Erscheinungsbild von AK Grad I (a), Grad II (b) und Grad III (c, d)

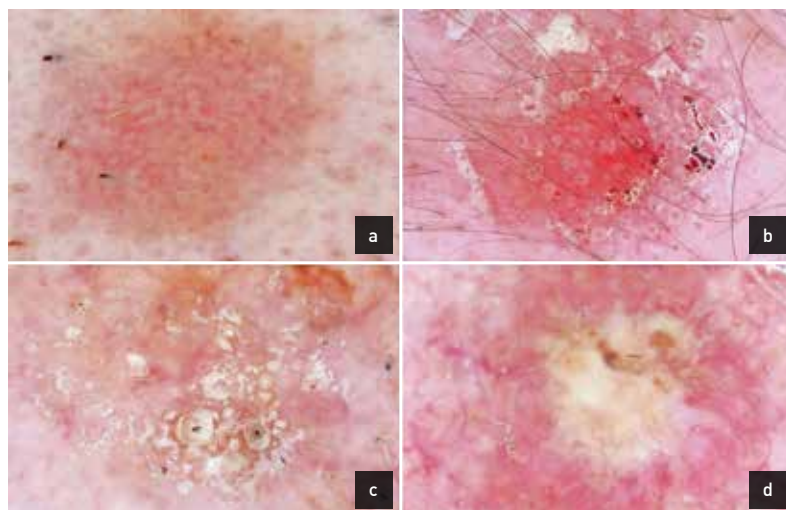


Abb. 2: Dermatoskopische Merkmale von AK Grad I (a), Grad II (b) und Grad III (c, d)

sieht man auch eine atrophe Epidermis mit einem schmalen Stratum corneum oder eine Hyperkeratose beim Cornu cutaneum. In der Dermis liegen häufig eine solare Elastose und lymphozytäre Infiltrate vor.

Aktinische Keratosen werden je nach Ausmaß der keratinozytären Atypien in drei histomorphologische Grade eingeteilt:

Bei Grad 1 finden sich geringe Atypien, die auf die basalen Schichten der Epidermis begrenzt sind. Diffuse Atypien, die die unteren zwei Drittel der Epidermis betreffen sowie alternierende Para- und Orthokeratose, charakterisieren Grad 2. Bei Grad 3 erstrecken sich die Atypien über die gesamte Epidermis. Außerdem findet sich eine erhöhte mitotische Aktivität. Grad 3 keratinozytäre intraepidermale Neoplasien werden gegenwärtig auch als Plattenepithelkarzinom in situ bezeichnet.^{2-4,9}

Therapie

Da aktinische Keratosen in bis zu 16 Prozent in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergehen können, ist die Indikation für eine Behandlung gegeben.¹³ Bei der Therapiewahl sollten folgende Faktoren beachtet werden: Anzahl, Größe, Bestandsdauer und Lokalisation der Läsionen sowie Compliance, Therapieadhärenz und Ko-Morbiditäten der Patienten. Da die meisten Lokaltherapeu- ...



Abb. 3: Mittels der Feldbehandlung werden klinisch sichtbare (Bild links) und subklinische Läsionen behandelt. Dabei wird durch die Behandlung oftmals das echte Ausmaß der aktinischen Schädigung sichtbar (Bild Mitte).



Abb. 4: Klinisches (a) und dermatoskopisches Merkmal (b) einer Grad-II-AK vor Therapiebeginn. Nach erfolgter Therapie sind weder klinisch (c) noch dermatoskopische Merkmale (d) der AK zu sehen, was auf einen guten Therapieerfolg schließen lässt.

... tika zu teils beträchtlichen lokalen Nebenwirkungen führen können, die oft zu Verunsicherung und eventuellem Therapieabbruch bei den Patienten führen, sollten alle Patienten ausführlich über die zu erwartenden Nebenwirkungen aufgeklärt und informiert werden. Bei der Therapie wird zwischen der sogenannten „läsions- oder spotgerichteten“ Therapie einzelner AK und der „feldgerichteten“ Therapie ausgedehnter, befallener Hautareale unterschieden. Letztere wird zur Behandlung klinisch manifester, aber auch subklinischer AK im Rahmen der Feldkanzerisierung eingesetzt^{2-4,10-12} (Abb. 3a-c).

Neben der sicheren nicht-invasiven Diagnostik von AK und deren Abgrenzung von anderen Formen des hellen Hautkrebses, erlaubt die Dermatoskopie aber auch eine einfache und verlässliche Beurteilung des Ansprechens von AK auf topische Therapien. Insbesondere das völlige Verschwinden von dermatoskopischen Merkmalen von AK spricht für eine, auch histologisch nachweisbare, Abheilung der AK (Abb. 4a-d).

„Läsionsgerichtete“ Therapie

Kryotherapie: Die Kryotherapie ist ein häufig verwendetes, physikalisch destruirendes Verfahren, das vor allem in der sogenannten „Spot“-Therapie für einzelne Grad-I-III-AK Anwendung findet. Sie kann mithilfe eines Kältesprays oder in Form einer Kältekontakttherapie ange-

wandt werden. Als Kältemedium dient in der Regel flüssiger Stickstoff (-196°C). Die Behandlungsdauer liegt zwischen 15 und 60 Sekunden; bei großen und tiefen Läsionen kommt häufig ein zweiter Zyklus nach Auftauen des Gewebes zur Anwendung. Bei Bedarf kann im Abstand von zwei bis vier Wochen eine weitere Behandlung durchgeführt werden. Die Effektivität korreliert dabei mit der Behandlungsdauer. Der Vorteil der Kryotherapie liegt vor allem in der relativ einfachen und schnellen Handhabung; zudem ist eine lokale Betäubung meist nicht notwendig.^{2-4,10,13}

Kürettage und operative Entfernung: Bei therapieresistenten Läsionen oder bei Verdacht auf ein invasives Wachstum sollte diese Methode zur histologischen Beurteilung gewählt werden. Meistens wird eine Kürettage mithilfe eines scharfen Löffels oder eine Shave-Exzision mit einem Skalpell durchgeführt. Einige Fallserien berichten über niedrigere Rezidivraten bei Kombination mit einer Elektrokauterisation. Allerdings ist bei dieser Biopsieart oftmals eine genaue histopathologische Diagnose nur eingeschränkt möglich.^{2-4,10}

Ablative Lasertherapie: Zum Einsatz kommen ablativ Lasersysteme wie der CO_2 - oder der Erbium-YAG-Laser. Beide sind sowohl für die Behandlung als von Einzelläsionen als auch für die Therapie einer Feldkanzerisierung bei aktinischen Keratosen Grad I-III geeignet.^{2-4,10}

Interessant ist die Kombination einer läsionsgerichteten Lasertherapie mit topischen, feldgerichteten Substanzen („laser-assisted drug delivery“). Mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass vor allem die Vorbehandlung mit einem ablativen fraktionalem Laser sowohl die Aufnahme der topischen Substanzen in das Gewebe als auch die Abheilungsraten der AK steigerte.²

„Feldgerichtete“ Therapie

5-Fluorouracil 5%: 5-FU ist ein Pyrimidinanalogon, das die RNS- und DNS-Synthese hemmt. Die Applikation von 5-FU sollte zweimal täglich über einen Zeitraum von zwei bis vier Wochen erfolgen. Eine vollständige Abheilung der Läsionen wird gewöhnlich erst nach einem bis zwei Monaten beobachtet. Eine Studie kombinierte eine Kryotherapie mit 5-FU und verglich dieses Therapieregime mit einer Kryotherapie und Placebo über sechs Monate. In der 5-FU-Gruppe zeigte sich ein signifikant stärkerer Rückgang der aktinischen Keratosen.^{2-4,10,11,13}

Eine prominent publizierte rezente, randomisierte klinische Studie untersuchte die Wirksamkeit von vier häufig verwendeten „feldgerichteten“ Therapien (5% Fluorouracil, 5% Imiquimod Creme, Methyl-5-amino-4-oxopentanoat -PDT und 0,015% Ingenolmebutat) im Bereich des Capillitiums bei 624 Patienten. Zwölf Monate nach Behandlungsende konnte gezeigt werden, dass die Therapie mit 5-FU signifikant besser zu einer Reduktion der aktinischen Keratosen geführt hatte als die übrigen Substanzen. So lag die kumulative Wahrscheinlichkeit, kein Therapieversagen zu erleiden, in der 5-FU-Gruppe bei 74,7 Prozent, in der Imiquimod-Gruppe bei 53,9 Prozent, bei einer MAL-PDT bei 37,7 Prozent und in der Ingenolmebutat-Gruppe bei 28,9 Prozent.¹⁰

Niedrig dosiertes 5-FU (0,5%) plus Salicylsäure (10%): Salicylsäure ist eine keratolytisch wirkende Substanz, die

vor allem zur Behandlung von Hyperkeratosen eingesetzt wird. So reduziert es die Hyperkeratosen bei Grad III aktinischen Keratosen und soll die Penetration des niedrig dosierten zytotoxischen 5-FU verbessern.²

Imiquimod: Imiquimod ist ein spezieller TLR-7-Agonist und gehört zur Gruppe der Immune Response Modifier (IRM). Derzeit ist Imiquimod in Form von einer 5% und 3,75% Creme zur Behandlung von AK Grad I und II zugelassen: Imiquimod 5% Creme sollte über einen Zeitraum von vier Wochen jeweils dreimal wöchentlich auf die Läsionen aufgetragen werden. Nach einem Beobachtungszeitraum von weiteren vier Wochen wird das behandelte Areal erneut evaluiert.

Finden sich noch aktinische Keratosen, wird ein weiterer vierwöchiger Behandlungszyklus begonnen. Eine Verlängerung des Behandlungszeitraums über 12 oder 16 Wochen wird nicht empfohlen, da vergleichbare Therapieergebnisse mit einer Behandlung über vier Wochen erzielt wurden.

Imiquimod 3,75% Creme sollte hingegen einmal täglich für zwei Wochen und nach zweiwöchiger Pause nochmals für zwei Wochen täglich angewendet werden und wird üblicherweise bei großflächiger (>25cm²) Feldkanzerisierung eingesetzt.^{2-4,10,11}

Diclofenac in Hyaluronsäuregel: Diclofenac ist ein Acrylsäurederivat, welches die Cyclooxygenasen 1+2 hemmt. Diclofenac ist als 3%iges Gel für aktinische Kera-

tosen Grad I und II zugelassen und die Anwendung erfolgt zweimal täglich für 60 bis 90 Tage. Eine verlängerte Anwendung über sechs Monate zeigte bezüglich einer kompletten Abheilung keine signifikanten Unterschiede (45 Prozent für sechs Monate gegenüber 40 Prozent für drei Monate).^{2-4,10,11}

Photodynamische Therapie: Die photodynamische Therapie (PDT) kann sowohl als Läsions-spezifische als auch als Feldtherapie (in Form einer Tageslicht-PDT) angewendet werden. Es kommt zu einer selektiven Destruktion von Hauttumorzellen durch die Anwendung von photosensibilisierenden Substanzen wie 5-Aminolävulininsäure (ALA) oder Methyl-5-amino-4-oxopentanoat (MAL). Sowohl die konventionelle als auch die Tageslicht-PDT sind für die Behandlung von dünnen oder nicht-hyperkeratotischen und nicht-pigmentierten aktinischen Keratosen im Gesicht oder der Kopfhaut zugelassen.^{2-4,10-12}

Ingenolmebutat: Ingenolmebutat gehört zur Gruppe der Chemotherapeutika und bewirkt durch Zelldestruktion eine Nekrose und eine Neutrophilen-vermittelte Apoptose und ist zur Behandlung von Grad I und II aktinischen Keratosen sowie bei Feldkanzerisierung zugelassen. Bei AK im Gesicht oder der Kopfhaut wird Ingenolmebutat 0,015% Gel an drei aufeinander folgenden Tagen in Folge, bei Läsionen am Rumpf oder den Extremitäten wird Ingenolmebutat 0,05% Gel an zwei aufeinanderfolgenden- ...



Spotgerichtete Therapie von AK

Therapieverfahren	Behandlungsschema	Nebenwirkungen (u.a.)	Läsionsbezogene Abheilungsrate (%)
Kryotherapie	15–60 Sekunden	Schmerzen, Rötung, Ödeme und Blasen	42–88
Kürettage	einmalig	Blutung und Narbenbildung	keine Daten
Ablative Lasertherapie	einmalig	Schmerzen und Rötung	72–91

Quelle: adaptiert nach Literatur 2

Feldgerichtete Therapie von AK

Therapieverfahren	Behandlungsschema	Nebenwirkungen (u.a.)	Läsionsbezogene Abheilungsrate (%)
5-Fluorouracil 5%	2x/Tag max. 4 Wochen	Erythem, Juckreiz, Schmerzen, Ulzerationen	47–94
5-Fluorouracil 0,5% mit Salicylsäure 10%	1x/Tag max. 12 Wochen	Schmerzen, Rötung und Juckreiz	39–99
Imiquimod 5%	1x/Tag an 3 Tagen der Woche für 4 Wochen	Erythem, Erosionen, Ulzerationen, Juckreiz, Schmerzen, Brennen, Gelenk-, Muskel-, Kopfschmerzen und Fieber	45–94
Imiquimod 3,75%	1x/Tag für 2 Wochen – 2 Wochen Pause – 1x/Tag für 2 Wochen	Rötung, Schuppen, Krusten und Erosionen	34–82
3% Diclofenac	2x/Tag für 2–3 Monate	Schmerzen und Rötung	52–81
Photodynamische Therapie	einmalig für 3–4 Stunden	Schmerzen und Rötung	58–94
Ingenolmebutat 0,015% und 0,05%	1x/Tag für 2–3 Tage	Rötung, Schuppen-, Krustenauflagerungen, Pusteln, Erosionen, Ulzerationen	63–100
Chemisches Peeling	einmalig für wenige Minuten	Rötung, Ödeme, Hyperpigmentierung	32

Quelle: adaptiert nach Literatur 2

... den Tagen angewendet. Der Therapieerfolg ist vergleichbar mit bereits etablierten Topika, allerdings liegt der Vorteil von Ingenolmebutat in der wesentlich kürzeren Anwendungsdauer.^{2-4,11}

Chemisches Peeling: Das chemische Peeling ist ein gewebsdestruierendes Verfahren mit Trichloressigsäure, hochprozentigen Alpha-Hydroxy-Säuren oder Zinkchlorid. Die Wirksamkeit dieser Therapie ist abhängig vom verwendeten Medikament. Das chemische Peeling war in dieser Studie aus dem Jahre 2017 einer PDT mit Aminolävulinsäure sowohl bezüglich Effektivität als auch kosmetischem Ergebnis unterlegen.²⁻⁴

Systemische Prophylaxe

Nicotinamid ist ein wasserlösliches Vitamin-B3-Derivat. Bereits in den späten 90er-Jahren konnte an Mäusen gezeigt werden, dass topisches und orales Nicotinamid einer UV-induzierten Immunsuppression und Tumorbildung vorbeugt. Diese Beobachtungen konnten im Jahre 2009 auch an Menschen nachgewiesen werden. 2012 zeigte eine Studie, dass eine orale Therapie mit Nicotinamid im Vergleich zu einem Placebopräparat einerseits zu einer Reduktion vorhandener AK als auch verringerter Bildung neuer AK führte.

Eine rezente, placebokontrollierte Phase-III-Studie untersuchte die Wirksamkeit von oralem Nicotinamid zur Reduktion von Hautkrebs bei Hochrisiko-Patienten (zumindest zwei Formen des hellen Hautkrebses in den letzten fünf Jahren). Sie konnten nachweisen, dass eine orale Nicotinamid-Therapie (500mg, 2x täglich) bei Hochrisikogruppen zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz neuer AK, Basalzellkarzinome (BZK) und Plattenepithelkarzinome (PEK) führte.

Im Detail konnte die Inzidenz von AK um 23 Prozent, die von BZK um 20 Prozent und die Inzidenz von PEK um 30 Prozent innerhalb eines Jahres gesenkt werden. Dass die Inzidenz von BZK und PEK, die Unterschiede in ihrer Entwicklung aufweisen, reduziert werden konnte, liegt möglicherweise daran, dass DNS-Mutationen für ihre Entstehung obligat sind und Nikotinamid wohl die DNS-Reparaturmechanismen verbessert.

Der Effekt von Nikotinamid ist allerdings nach Absetzen der Therapie nicht anhaltend, sodass die Therapie kontinuierlich gegeben werden muss. Diese Ergebnisse unterstreichen einen möglichen vielversprechenden chemopräventiven Effekt von Nicotinamid.¹⁷

Darüber hinaus konnte in einer prospektiven Studie mit 61 Patienten nachgewiesen werden, dass orale Retinoide (10mg/d), ebenso wie lokale Retinoide, zu einer deutlichen Reduktion bestehender aktinischen Keratosen (28 Prozent) führten. Die Therapien wurden gut vertragen und es traten nur milde Nebenwirkungen auf. Da sich orale Retinoide als sehr effektiv und sicher in der Behandlung der Feldkanzerisierung zeigten, könnten sie zukünftig als prophylaktisch eingesetzt werden.^{18,19}

Follow-up

Da aktinische Keratosen auch als Biomarker für ein erhöhtes Hautkrebsrisiko (sowohl für Hautkrebs keratinozytären als auch melanozytären Ursprungs) angesehen werden, sollten Patienten je nach Ausdehnung und Typ der AK mindestens ein- bis zweimal jährlich auf Hautkrebs untersucht werden.^{2-4,13}

Nota bene

Zwei aktuelle pharmakoepidemiologische Studien konnten einen kumulativen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen Hydrochlorothiazid (HCT) und dem Auftreten von nicht-melanozytärem Hautkrebs (Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome) nachweisen.^{20,21} Die photosensibilisierende Wirkung von HCT wird als möglicher Mechanismus hierfür diskutiert. Vor allem bei Patienten, die bereits an nicht-melanozytärem Hautkrebs erkrankt waren, sollte daher der Einsatz von HCT sorgfältig abgewogen werden.

- 1 Green AC, *Dermatology* 2015; 46:1-7
- 2 S3-Leitlinie aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinom der Haut. Leitlinienprogramm Onkologie Dezember 2018
- 3 Zalaudek I, Simonetta P, Moscarella E, Longo C, Zendri E et al., *Clinics in Dermatology* 2014; 32:80-7
- 4 Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H et al., *European Journal of Dermatology* 2008; 18(6):651-9
- 5 Johannesdottir SA, Chang ET, Mehner F, Schmidt M, Olesen AB, Sørensen HAT, *Cancer* 2012; 118(19):4768-76
- 6 Zalaudek I, Argenziano G, *Cancer* 2013; 119(7):1446
- 7 Wheller L, Soyer HP, *Current Problems in Dermatology* 2015; 46:58-63
- 8 Zalaudek I, Argenziano G, *Current Problems in Dermatology* 2015; 46:70-6
- 9 Massone C, Cerroni L, *Current Problems in Dermatology* 2015; 46:64-9
- 10 Peris K, Fargnoli MC, *Current Problems in Dermatology* 2015; 46:108-14
- 11 Philipp-Dormston WG, *Current Problems in Dermatology* 2015; 46:115-21
- 12 Wiegell SR, *Current Problems in Dermatology* 2015; 46:122-8
- 13 Siegel JA, Korgavkar K, Weinstock MA, *Br J Dermatol* 2017; 177(2):350-358
- 14 Jordan M, Ghoreschi K, Eberle FC, *Eur J Dermatol* 2019; 29(1):67-74
- 15 Holzer G, Pinkowicz A, Radakovic S et al., *Br J Dermatol* 2017; 176:1155-1161
- 16 Jansen MHE, Kessels JPHM, Nelemans PJ et al., *N Engl J Med* 2019; 380(10):935-946
- 17 Snaidr VA, Damian DL, Halliday GM, *Exp Dermatol* 2019; 28(1):15-22
- 18 Ianhez M, Fleury LF, Jr, Miot HA, Bagatin E, *An Bras Dermatol* 2013; 88(4):585-93
- 19 Ianhez M, Pinto SA, Miot HA, Bagatin E, *Int J Dermatol* 2019; 58(3):365-373
- 20 Pedersen et al., *J Am Acad Dermatol* 2018; 78:673-681
- 21 Pottgard A, Hallas J, Diesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S, *J Intern Med* 2017; 282:322-331
- 22 Muranushi C, Olsen CM, Pandeya N, Green AC, *J Invest Dermatol* 2015; 135(4):975-983



Ass. Dr. Teresa Deinlein
Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz, E-Mail: teresa.deinlein@medunigraz.at

Offenlegung: Im Zusammenhang mit diesem Artikel bestehen keine Interessenskonflikte.



Ärztlicher Fortbildungsanbieter:
Assoc.-Prof.
Dr. Martin Laimer,
Österreichische Akademie für Dermatologische Fortbildung (OEADF)

Lecture Board:
Priv.-Doz. Dr. Christine Hafner,
OA Dr. Peter Kölblinger

