

Aus der Hautklinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Endogene und exogene Einflüsse auf die Entstehung von kutanen Neoplasien im
Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Gregor Alois Fedorcak
aus Freiburg im Breisgau

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion

12.04.2024

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	II
Tabellenverzeichnis	II
Abkürzungsverzeichnis	III
1 EINLEITUNG	1
2 LITERATURDISKUSSION	2
2.1 HAUTTUMOREN	2
2.1.1 BASALZELLKARZINOM	3
2.1.2 PLATTENEPIHELKARZINOM	6
2.1.3 MALIGNES MELANOM	8
2.2 MEDIKAMENTE	10
2.2.1 BETAREZEPTORENBLOCKER	11
2.2.2 STATINE	13
2.2.3 ACETYLSALICYLSÄURE	14
2.2.4 PROTONENPUMPENINHIBITOREN	15
2.2.5 METFORMIN	16
2.2.6 SCHLEIFENDIURETIKA	17
2.2.7 HYDROCHLOROTHIAZID	19
3 MATERIAL UND METHODIK	21
3.1 DIE GUTENBERG GESUNDHEITSSTUDIE	21
3.1.1 STUDIENZIEL	21
3.1.2 STUDIENTEILNEHMER UND REKRUTIERUNG	21
3.1.3 STUDIENABLAUF UND DURCHFÜHRUNG	22
3.1.4 AUFKLÄRUNG, ETHISCHE ASPEKTE UND DATENSCHUTZ	23
3.2 DEFINITIONEN	26
3.3 STATISTISCHE ANALYSE	26
4 ERGEBNISSE	29
4.1 DEMOGRAPHISCHE DATEN	29
4.1.1 GESCHLECHTERVERTEILUNG	32
4.1.2 ALTERSVERTEILUNG	32
4.1.3 KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN	33
4.1.4 MEDIKATIONEN	35
4.2 UNIVARIABLE REGRESSIONSANALYSE	39
4.3 MULTIVARIABLE REGRESSIONSANALYSE	40
5 DISKUSSION	43
5.1 KORRELATION VON HAUTKREBS UND ALTER	43
5.2 KORRELATION VON HAUTKREBS UND KARDIOVASKULÄRE RISIKOFAKTOREN	46
5.2.1 DIABETES MELLITUS	46

5.2.2	RAUCHEN	48
5.2.3	ARTERIELLE HYPERTONIE	50
5.2.4	DYSLIPIDÄMIE	51
5.3	KORRELATION VON HAUTKREBS UND MEDIKAMENTEN	52
5.3.1	BETAREZEPTORENBLOCKER	52
5.3.2	STATINE	53
5.3.3	ACETYLSALICYLSÄURE	55
5.3.4	PROTONENPUMPENINHIBITOREN	56
5.3.5	METFORMIN	57
5.3.6	SCHLEIFENDIURETIKA	58
5.3.7	THIAZIDE: HYDROCHLOROTHIAZID (HCT)	58
5.3.8	FAZIT UND AUSBLICK	60
6	ZUSAMMENFASSUNG	61
7	LITERATURVERZEICHNIS	63
8	ANHANG	75

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ALTERSSTANDARDISIERTE ERKRANKUNGS- UND STERBERATEN NACH GESCHLECHT, NICHT-MELANOTISCHER HAUTKREBS, DEUTSCHLAND 2006 – 2018/2019, JE 100.000 (ALTER EUROPASTANDARD) (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2021).....	3
ABBILDUNG 2: ALTERSSTANDARDISIERTE ERKRANKUNGS- UND STERBERATEN NACH GESCHLECHT, MALIGNES MELANOM, DEUTSCHLAND 1999 – 2018/2019, PROGNOSE (INZIDENZ) BIS 2022, JE 100.000 (ALTER EUROPASTANDARD) (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2021).....	3
ABBILDUNG 3: PRÄVALENZ UND RANGFOLGE DER VERSCHRIEBENEN MEDIKATION NACH ATC-GRUPPEN UND GESCHLECHT, DEGS1 2008–2011 (KNOPF AND GRAMS, 2013)	11
ABBILDUNG 4: REKRUTIERUNGSVERFAHREN DER GHS (WILD, 2012).....	22
ABBILDUNG 5: DESKRIPTIVE DARSTELLUNG DER GESCHLECHTERVERTEILUNG INNERHALB DER STUDIENPOPULATION.....	32
ABBILDUNG 6: DESKRIPTIVE DARSTELLUNG DER ALTERSVERTEILUNG IN KORRELATION MIT DIAGNOSTIZIERTEN KUTANEN NEOPLASIEEN INNERHALB DER STUDIENPOPULATION.....	33
ABBILDUNG 7: DESKRIPTIVE DARSTELLUNG DER KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN INNERHALB DER STUDIENPOPULATION.....	34
ABBILDUNG 8: DESKRIPTIVE DARSTELLUNG DER KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN IN KORRELATION MIT DIAGNOSTIZIERTEN KUTANEN NEOPLASIEEN INNERHALB DER STUDIENPOPULATION.....	35
ABBILDUNG 9: DESKRIPTIVE DARSTELLUNG DER MEDIKATIONEN INNERHALB DER STUDIENPOPULATION	36
ABBILDUNG 10: DESKRIPTIVE DARSTELLUNG DER MEDIKATIONEN IN KORRELATION MIT DIAGNOSTIZIERTEN KUTANEN NEOPLASIEEN INNERHALB DER STUDIENPOPULATION.....	37
ABBILDUNG 11: ERKRANKUNGSRATEN AN WEIßEM HAUTKREBS NACH GESCHLECHT IN 5 JAHRESABSTÄNDEN IN DEUTSCHLAND JE 100.000 (2017/18) (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2021)	44
ABBILDUNG 12: PRÄVALENZ VON DIABETES MELLITUS BEI ERWACHSENEN IN DEUTSCHLAND, AUFGETEILT NACH ALTER UND GESCHLECHT IN PROZENT (ROBERT-KOCH-INSTITUT, 2019).....	47

Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: UNTERSUCHUNGEN IM STUDIENZENTRUM DER GUTENBERG GESUNDHEITSSTUDIE (WILD ET AL., 2012).....	25
TABELLE 2: VARIABLEN DES COMPUTERASSISTIERTEN INTERVIEWS.....	27
TABELLE 3: BASELINE DER TEILNEHMER DER GUTENBERG GESUNDHEITSSTUDIE	30

TABELLE 4: CHARAKTERISTIKA DER BEVÖLKERUNGSSTICHPROBE JE NACH VORLIEGEN EINER KUTANEN NEOPLASIE	31
TABELLE 5: ALLGEMEINE AUFTRETENSWAHRSCHEINLICHKEIT EINER KUTANEN NEOPLASIE	38
TABELLE 6: UNIVARIABLE REGRESSIONSANALYSE	40
TABELLE 7: MULTIVARIABLE REGRESSIONSANALYSE DER GESAMTEN STUDIEN-TEILNEHMER DER GHS	41
TABELLE 8: MULTIVARIABLE REGRESSIONSANALYSE ALLER WEIBLICHEN STUDIEN-TEILNEHMER	42
TABELLE 9: MULTIVARIABLE REGRESSIONSANALYSE ALLER MÄNNLICHEN STUDIEN-TEILNEHMER	42

Abkürzungsverzeichnis

AMPK	AMP-aktivierte Proteinkinase
ASS	Acetylsalicylsäure
BCC	Basalzellkarzinom
BMI	Body-Mass-Index
COX	Cyclooxygenase
CRP	C-reaktive Protein
DGES1	Gesundheit Erwachsener in Deutschland
GHS	Gutenberg-Gesundheitsstudie
GTP	Guanosintriphosphat
HCT	Hydrochlorothiazid
HDL	High-Density-Lipoprotein
HMGCR	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
HPV	Humanes Papillomvirus
iNOS	Stickstoffmonoxid-Synthase
LDL	Low-Density-Lipoprotein
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinasen
MM	Malignes Melanom
NCC	Na-Cl-Cotransporter
NER	Nukleotidexzisionsreparatur
NKCC	Na-K-2Cl-Cotransporter
NO	Stickstoffmonoxid
PGE2	Prostaglandin E2
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RKI	Robert-Koch-Institut
SCC	Plattenepithelkarzinom
SHH	Sonic-Hedgehog
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

Hautkrebs gehört heutzutage zur häufigsten Tumorentität der hellhäutigen Bevölkerungsgruppe mit einer weltweit steigenden Inzidenz. Dabei wird zwischen dem malignen Melanom und nicht-melanozytärem Hautkrebs unterschieden. Die steigenden Inzidenzraten werden durch eine Vielzahl an Risikofaktoren verursacht, unter anderem durch akkumulierte UV-Exposition, genetische Faktoren und chemische Noxen (Leiter et al., 2014). Gleichzeitig kann in den Industrienationen eine Zunahme bei der Verordnung von verschreibungspflichtigen Medikamenten beobachtet werden, sodass in den letzten 15 Jahren ein Anstieg von über 21% verzeichnet wurde. Der Einsatz von Medikamenten dient als wesentlicher Bestandteil von Therapien bei Erkrankungen. Neben den gewünschten Wirkungen, haben Medikamente jedoch auch unerwünschte Wirkungen und können mitunter karzinogene bzw. antikarzinogene Effekte haben (Schwabe and Ludwig, 2020).

Ein potentieller Einfluss auf die steigende Inzidenz von Hautkrebs durch die Zunahme der Verordnung von verschreibungspflichtigen Medikamenten und ihrer zu Grunde liegenden Komorbiditäten kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Auswertungen erster pharmakoepidemiologischer Registerstudien aus Dänemark lassen einen Zusammenhang von Hydrochlorothiazid, einem Diuretikum, und der erhöhten Inzidenz von nicht-melanozytärem Hautkrebs erkennen (Pedersen et al., 2018, Pottgård et al., 2017). Des Weiteren wird bei diversen Alltagsmedikamenten, wie beispielsweise Statinen, Protonenpumpeninhibitoren, Betarezeptorenblocker und Schleifendiuretika, eine zusätzlich antikarzinogene Wirkung diskutiert. Dabei zeigen erste in vivo beziehungsweise in vitro Daten eine potentielle antiproliferative Wirkung (Bustamante et al., 2019, Liu et al., 2019, Koomen et al., 2007, Walsh et al., 2015). Zusätzlich konnte eine Metaanalyse zeigen, dass die Einnahme von Aspirin, einem Thrombozytenaggregationshemmer, mit einem reduzierten Risiko für die Entwicklung von weißem Hautkrebs einhergeht (Zhu et al., 2015).

Trotz erster wissenschaftlicher Erkenntnisse über potentielle proliferative bzw. antiproliferative Nebenwirkungen von diversen Medikamenten, fehlen größere retrospektive und prospektive Analysen, die einen potentiellen exogenen Einfluss einer Alltagsmedikation, sowie den endogenen Einfluss der zugrundeliegenden

Komorbidität untersuchen. Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit ist es, im Rahmen der prospektiven Gutenberg-Gesundheitsstudie (kurz: GHS) diese Einflüsse auf die Entstehung von kutanen Neoplasien zu untersuchen. Hierfür wurden häufig verschriebene Medikamente wie Betarezeptorenblocker, Statine, Aspirin, Protonenpumpeninhibitoren, Metformin, Schleifendiuretika und Hydrochlorothiazid sowie die dazugehörigen Komorbiditäten untersucht und anhand der Daten des Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie ausgewertet. Insgesamt konnten 15.010 Patienten in die Analyse einbezogen werden, 7426 (49,5%) davon waren Frauen und 7584 (50,5%) Männer. Die Patienten waren zwischen 35 und 74 Jahre alt, der Mittelwert des Alters betrug $55,0 \pm 11,1$ Jahre. 609 (4,1%) hatten Hautkrebs, davon hatten 596 (97,9%) der Patienten einen nicht-melanozytären Hautkrebs und dreizehn (2,1%) ein malignes Melanom.

2 Literaturdiskussion

2.1 Hauttumoren

Kutane Neoplasien zählen weltweit zu den häufigsten malignen Erkrankungen, mit ansteigender Inzidenz (Flohil et al., 2011) und stellen entsprechend eine globale Herausforderung dar, insbesondere Kaukasier in allen sozioökonomischen und demographischen Gruppen sind betroffen. Im allgemeinen treten kutane Neoplasien bei älteren Patienten auf, jedoch konnte im letzten Jahrzehnt ein Trend mit frühzeitigem Erkrankungsbeginn beobachtet werden (Lomas et al., 2012). Zu den häufigsten Neoplasien gehören das Basalzellkarzinom (BCC) und das Plattenepithelkarzinom (SCC), die neben anderen selteneren Hautkrebsarten auch unter dem Überbegriff „weißer“ Hautkrebs zusammengefasst werden, sowie das maligne Melanom (MM), welches umgangssprachlich als „schwarzer“ Hautkrebs bezeichnet wird. BCCs haben das geringste Metastasierungsrisiko, gefolgt von SCCs welche bei bestimmten klinisch-pathologischen Charakteristika auch zu aggressiveren Verläufen neigen können. Die niedrigste Inzidenz besitzt das MM, bei dieser Tumorentität besteht bei Betrachtung dieser drei Entitäten jedoch das größte Metastasierungsrisiko und die höchste Mortalitätsrate (Aigner et al., 2016).

Innerhalb Deutschlands erfasste das Robert Koch-Institut im Jahre 2018, ca. 200.000 Neuerkrankungen des nicht-melanotischen Hautkrebses und etwa 22.400

Neuerkrankungen des malignen Melanoms. Für 2020 wurde die Prognose um rund 35.500 Neuerkrankungen erhöht die steigenden Inzidenzen können Anhand der Abbildung 1 und 2 entnommen werden. Innerhalb der letzten 40 Jahre konnte eine Verfünffachung der Inzidenz kutaner Neoplasien in Deutschland beobachtet werden (Robert-Koch-Institut, 2021).

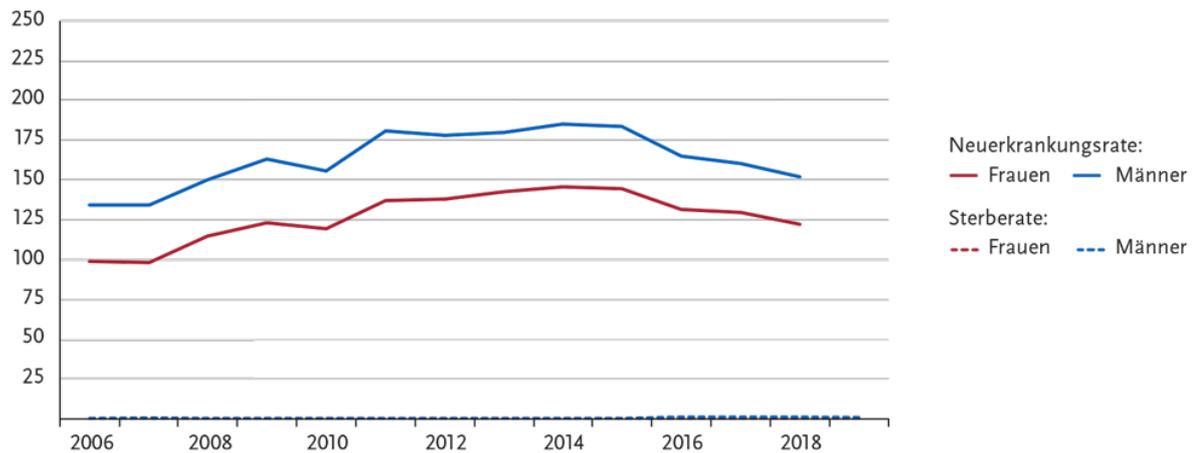


Abbildung 1: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, nicht-melanotischer Hautkrebs, Deutschland 2006 – 2018/2019, je 100.000 (alter Europastandard) (Robert-Koch-Institut, 2021)

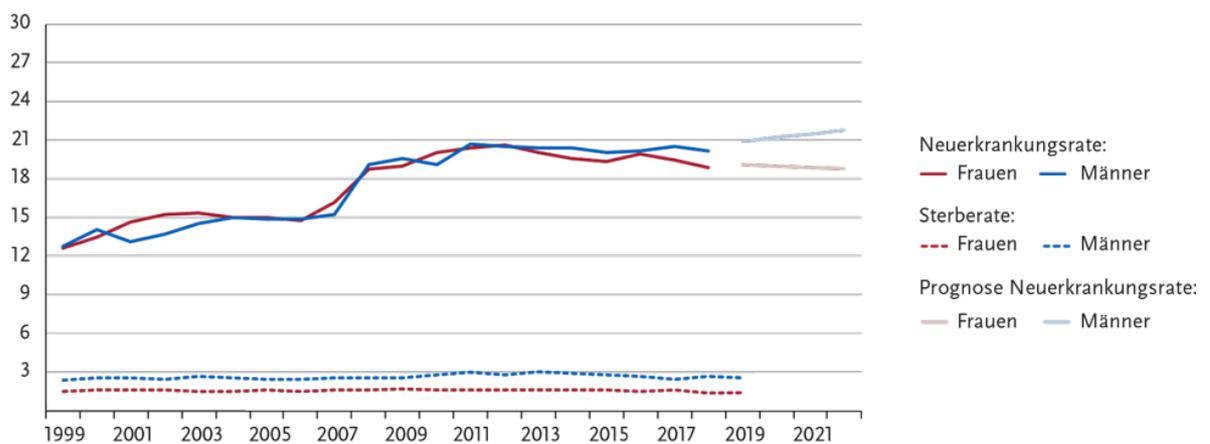


Abbildung 2: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten nach Geschlecht, malignes Melanom, Deutschland 1999 – 2018/2019, Prognose (Inzidenz) bis 2022, je 100.000 (alter Europastandard) (Robert-Koch-Institut, 2021)

2.1.1 Basalzellkarzinom

Das Basalzellkarzinom („basal cell carcinoma“, BCC), das mit steigender Inzidenz in westlichen Industrienationen auftritt, ist ein semimaligner Tumor mit charakteristischem lokal invasivem und destruktivem Wachstum (Diepgen and Mahler,

2002). In Deutschland wird eine Inzidenz von über 200 pro 100.000 Einwohner diskutiert (Robert-Koch-Institut, 2021), wobei aufgrund der fehlenden Erfassung in Krebsregistern und dem klinisch häufigem Auftreten von multiplen BCCs, höchstwahrscheinlich eine deutlich höhere Dunkelziffer besteht (Flohil et al., 2011). Im klinischen Alltag wird ein häufigeres Auftreten von BCCs bei Männern beobachtet (Rudolph et al., 2015). Hinsichtlich des mittleren Erkrankungsalter zeigt sich ein Erkrankungsgipfel bei Männern um das 75. Lebensjahr und bei Frauen um das 73. Lebensjahr (Robert-Koch-Institut, 2021). Prädilektionsstellen sind zu 80% der chronisch lichtexponierte Kopf-Hals-Bereich (Leiter and Garbe, 2008).

Klinisch und histologisch ist das BCC durch ein äußerst heterogenes Erscheinungsbild gekennzeichnet. Am häufigsten tritt das noduläre BCC (ca. 50%), als hautfarbener Nodus mit zentraler Ulzeration oder Atrophie mit perlschnurartigem Randsaum und Teleangiektasien auf, gefolgt vom sklerodermiformen BCC (ca. 25%), eine auf Hautniveau begrenzte Makula mit Teleangiektasien, sowie des superfiziellen BCC (ca. 15%), ein rotbräunlicher Nodus mit zentraler Ulzeration. Seltenerer Formen sind das pigmentierte BCC sowie die ulzerierenden und destruierenden BCCs (Ulkus rodens und terebrans) (Reifenberger, 2018). Ursprung des BCCs sind die Stammzellen in der „bulge region“ des Haarfollikels (Euvrard et al., 2012), entsprechend tritt das BCC nur in behaarten Körperarealen auf (Krüger et al., 1999).

Der bedeutendste Risikofaktor für die Entstehung eines BCCs ist eine chronische UV-Exposition (Rosso et al., 1996). Weitere Risikofaktoren sind Radiotherapien, Arsen- und/oder Teerexposition, sowie exogene oder iatrogene Immunsuppression (Liersch and Schaller, 2014). Des Weiteren wird ein erhöhtes Auftreten im Rahmen verschiedener syndromaler Erkrankungen beobachtet, beispielsweise kommt es beim autosomal-dominantem Gorlin-Goltz-Syndrom bereits im frühen Erwachsenenalter zum Auftreten von BCCs (Reifenberger, 2007).

In Bezug auf die Entstehung von BCCs in Verbindung mit Medikationen wird in der Literatur insbesondere über Thiazide berichtet (Adalsteinsson et al., 2021). Diese sind Fotosensibilisatoren, die abnormale Hautreaktionen auf UV-Strahlen hervorrufen. Die Reaktion wird durch UV-induzierte Dissoziation der Chlorsubstituenten von Thiaziden vermittelt, was zu Reaktionen freier Radikale und der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) führt (Faconti et al., 2019). Untersuchungen haben gezeigt,

dass eine medikamenteninduzierte Fotosensibilisierung der Haut und die anschließende Exposition gegenüber UV-Strahlung das Hautkrebsrisiko erhöhen. Daher besteht die Sorge, dass die Einnahme von Thiaziddiuretika das Hautkrebsrisiko erhöhen könnte. Obwohl einige Beobachtungsstudien den Zusammenhang zwischen Thiazidkonsum und Hautkrebs untersucht haben, waren die Ergebnisse widersprüchlich und der genaue Zusammenhang bleibt umstritten (Shin et al., 2019).

In nahezu allen BCCs lässt sich eine abnorme Aktivität des Sonic-Hedgehog-Signalweges (SHH) nachweisen, der mit einer Apoptoseresistenz in den Keratinozyten vergesellschaftet ist. Der SHH-Signalweg ist beim erwachsenen Menschen für die Regulation der Zellteilung von adulten Stammzellen wichtig. Dabei tritt in ca. 90% eine inaktivierende Mutation im primären Rezeptor Patched des SHH auf (Fan et al., 1997). Seltener kann eine sekundäre Aktivierung des sekundären G-Protein-gekoppelten Rezeptors Smoothed nachgewiesen werden (Lin and Matsui, 2012). Zusätzlich findet sich in ca. 50% der BCCs eine somatische Mutation des TP53-Tumorsuppressorgens. Dadurch kommt es zu einer gestörten Regulation des Zellzyklus, der DNA-Reparaturmechanismen und der Apoptose. Hieraus resultiert schließlich das Tumorwachstum (Bakshi et al., 2017, Reifenberger, 2018).

Aufgrund dieser Erkenntnisse wurde für nicht operable und strahlentherapeutisch zugängliche BCCs die systemische Gabe eines Hedgehog-Signalweg-Inhibitors, wie Vismodegib, als Therapieansatz zugelassen (Sekulic et al., 2012) (Robarge et al., 2009). Als Therapie der Wahl wird die vollständige Exzision mit histologischer Kontrolle der Schnittränder angestrebt. Weitere Therapiemöglichkeiten sind die Strahlentherapie bei lokaler Inoperabilität, sowie für oberflächliche Tumoren lokal destruierende Verfahren wie die Kryochirurgie, ablativ Lasertherapie oder verschiedene topische medikamentöse Therapien. Des Weiteren sind PD1-Inhibitoren für die Therapie bei fortgeschrittenen und metastasierenden Basalzellkarzinomen in Deutschland zugelassen (Zink, 2017).

2.1.2 Plattenepithelkarzinom

Das kutane Plattenepithelkarzinom („squamous cell carcinoma“, SCC) ist ein maligner Tumor und stellt nach dem Basalzellkarzinom den zweithäufigsten Hauttumor dar (Leiter et al., 2017). Innerhalb der letzten 30 Jahre konnte eine Zunahme seiner Inzidenz um das Vierfache beobachtet werden, sodass ca. 20% aller kutanen Neoplasien zum Plattenepithelkarzinom gezählt werden. (Leiter et al., 2020). Mit zunehmendem Alter nimmt das Erkrankungsrisiko zu. Wie auch bei dem BCC, erkranken Männer etwa 2-mal häufiger als Frauen. Ätiologisch werden SCCs zu ca. 95% durch die kumulative UV-Exposition induziert. Entsprechend wurde UV-Strahlung von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) aufgrund der karzinogenen Wirkung zu der ersten Gruppe der etablierten Karzinogene („carcinogenic in humans“) hinzugefügt (El Ghissassi et al., 2009).

Weitere Risikofaktoren stellen Röntgenstrahlen sowie die Exposition chemischer Noxen, wie Arsen oder Teer, dar. Seltener kommt es durch chronisch-entzündliche Hautveränderungen und bestehende Narben zu einer Neuentwicklung eines SCCs (Breuninger et al., 2013). Auch das humane Papillomvirus (HPV) scheint bei der Pathogenese eine wichtige Rolle zu spielen, so wurde eine erhöhte Infektionsrate bei SCC Patienten entdeckt (Kivisaari and Kähäri, 2013).

Das SCC weist eine hohe Tumormutationslast auf, unter anderem führen UV-Strahlen (280-320 nm) zur Induktion einer Mutation des Tumorsuppressorgen p53 (Durinck et al., 2011). Dieses Tumorsuppressorgen hat eine wichtige Funktion in der Regulation des Zellzyklus und induziert die Apoptose mutierter Zellen. Zum einen geschieht es dadurch, dass p53 als Transkriptionsfaktor die Produktion des Enzyms p21 induziert, welches weitere Transkriptionsfaktoren hemmt, wodurch der Zellzyklus gestoppt werden kann. (Harwood et al., 2013). Weitere genetische Veränderungen ziehen die abnorme Aktivierung des Epidermal Growth Factor-Rezeptors nach sich. Ein membranständiger Rezeptor des epidermalen Wachstums, welcher mit Hilfe von mehreren Liganden eine Reihe von Signalkaskaden initiiert. Diese aktivieren letztendlich das Zellwachstum und verhindern die Apoptose der Zelle (Ratushny et al., 2012). Als Folge kommt es zu einer Apoptoseresistenz und anschließend zur unkontrollierten Proliferation entarteter Zellen (Lefort et al., 2007). Daraus resultiert die klinische Manifestation der aktinischen Keratose oder Feldkanzerisierung. Unter Feldkanzerisierung versteht man eine Vielzahl kanzerogener Hautveränderungen, die

von einzelnen Läsionen nicht abgegrenzt werden können. Das klinische Erscheinungsbild des SCC kann stark variieren, präsentiert sich in der Regel als hyperkeratotischer Plaque, mit oder ohne Ulzeration und einem erhabenen Randwall. Die Differenzierung zwischen SCC und der hyperkeratotischen aktinischen Keratose ist nur durch histologische Beurteilung festzustellen (Que et al., 2018). Die Übergangszeit einer aktinischen Keratose in ein SCC wird auf etwa 10-20 Jahre geschätzt, wobei sich nicht mehr als 5-10 % maligne transformieren (Sterry and Stockfleth, 2018).

In der Literatur wird außerdem eine Korrelation zwischen SCC und Alltagsmedikationen wie HCT und Betablockern kontrovers diskutiert (Garrido et al., 2020). Bei einer hochdosierten Einnahme von HCT wurde ein größeres Potential gesehen, ein SCC zu entwickeln, als bei der Einnahme von Betablockern. Jedoch gilt es diese Ergebnisse kritisch zu deuten. Angesichts der immer älter werdenden Bevölkerung und ihrer Polymedikationen zur Behandlung chronischer Krankheiten, ist es nicht auszuschließen, dass nicht nur eine Medikation mit HCT, sondern eine mit mehreren fotosensibilisierenden Medikamenten die Wahrscheinlichkeit erhöhen kann, die Entwicklung eines SCC zu begünstigen (Magnaterra et al., 2023)

Das SCC ist zu 8% rezidivierend und hat eine Metastasierungsrate von 5%, jedoch führen verschiedene Faktoren zu einem erhöhten Risiko (Hillen et al., 2018). Zum einen ist ein großer horizontaler Tumordurchmesser von über 2-4cm von Relevanz, zum anderen tragen ein perineurales Wachstum oder auch eine Lokalisation an Ohr oder Schläfe zu erhöhten Inzidenzen bei. Bei Patienten mit Organtransplantation ist ein 20- bis 50-fach erhöhtes Risiko für ein Rezidiv und/oder eine Metastasierung zu beobachten, entsprechend werden bei immunsupprimierten Patienten häufig aggressivere Krankheitsverläufe beobachtet (Ulrich et al., 2014). Insgesamt ist die Mortalitätsrate beim SCC jedoch gering (Eigentler et al., 2017a).

Als Therapie der ersten Wahl wird eine mikroskopisch kontrollierte Exzision angestrebt (Fu et al., 2016). Sollte eine operative Therapie aufgrund der anatomischen Lokalisation oder des klinischen Allgemeinzustandes nicht möglich sein, kann alternativ eine Radiatio der Neoplasie erfolgen. Bei kleinen Tumoren sind die Ergebnisse der Strahlentherapie vergleichbar mit denen einer konventionellen

Exzision. Bei klinisch manifester Lymphknotenmetastasen sollte eine Lymphknotendissektion durchgeführt werden (Stratigos et al., 2015).

Ein weiterer Therapieansatz ist die EGFR-Inhibition, bei der im off-label use monoklonale Antikörper eingesetzt werden. Jedoch zeigen diese Therapien eine Ansprechrate von 25-45% und sind von kurzer Dauer (Maubec et al., 2011). PD1-Inhibitoren sind ein neuer für die Therapie des fortgeschrittenen nicht resektablen kutanen Plattenepithelkarzinoms in Deutschland zugelassen. Diese aktivieren die Tumorabwehr, indem sie Interaktionen zwischen Antigen-präsentierenden Zellen und T-Lymphozyten inhibieren. Im fortgeschrittenen Tumorstadium sind diese Checkpoint-Inhibitoren, aufgrund der signifikanten Verbesserung des Rezidiv-freien Überlebens als auch des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Chemotherapie oder einer zielgerichteten EGFR-Inhibition, die Therapie der Wahl (Migden et al., 2018).

2.1.3 Malignes Melanom

Das maligne Melanom („malignant melanoma“ MM) ist ein bösartiger, von Melanozyten ausgehender Hauttumor und durch eine ausgeprägte und häufig frühzeitige Neigung zur lymphogenen und/oder hämatogenen Metastasierung gekennzeichnet. Entsprechend zeichnet sich das MM für etwa 90% der Todesfälle der kutanen Neoplasien verantwortlich (Leiter et al., 2014). Die Inzidenz steigt, wie auch bei den anderen kutanen Neoplasien, kontinuierlich an (Ward and Farma, 2017). In Deutschland liegt die Inzidenz bei ca. 10-20 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr und sowie ca. 22.000 melanomspezifischen Todesfällen (Ferlay et al., 2013). Frauen haben ein mittleres Erkrankungsalter von 60 Jahren, wobei Männer im Mittel 8 Jahre später erkranken. Obwohl beide Geschlechter gleichhäufig erkranken, scheinen Männer häufiger am MM zu versterben (Robert-Koch-Institut, 2021). Ätiologisch begünstigen vor allem schwere Sonnenbrände in der Kindheit die Pathogenese (Whiteman et al., 2001). Als weitere Risikofaktoren spielen multiple und dysplastische Nävuszellnävi, ein heller Hauttyp und eine herabgesetzte Immunität sowie genetische Prädisposition eine entscheidende Rolle (Rastrelli et al., 2014).

Die häufigsten und relevantesten Mutationen, die mit der Entwicklung eines MM assoziiert werden, sind Mutationen der Proto-Onkogene BRAF und NRAS, die elementarer Bestandteil der MAPK-Signalkaskade (RAS/RAF/MEK/ERK-

Signalkaskade) sind und durch intermittierende UV-Exposition verursacht werden. Aktivierung der MAPK-Signalkaskade resultiert in der Expression von Proteinen, die für eine vermehrte Zellteilung und -differenzierung verantwortlich sind. Im BRAF-Protein kommt es durch eine Punktmutation zum Austausch der Aminosäure Valin gegen Glutamin oder Lysin. Beim NRAS-Gen, das zur Familie der GTP-bindenden Effektormoleküle gehört, kommt es häufig zu Mutationen im Codon 12 und 13 (Kumar et al., 2003). Die Punktmutationen dieser Gene führt zur konstitutiven Aktivierung des MAPK-Signalwegs. Daraus resultierend wird die Proliferation der Tumorzellen gesteigert. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass nicht nur einzelne Genmutationen für eine maligne Transformation ausreichen. Es bedarf eine Kumulation von Mutationen, beziehungsweise die Beeinträchtigung mehrerer Signalkaskaden, um das Tumorwachstum zu generieren (Roesch and Berking, 2018).

Es wird außerdem diskutiert, ob Medikamente einen potentiellen Einfluss auf die Entstehung von MM haben könnten (Montgomery et al., 2022). So gibt es in der Literatur erste Erkenntnisse, dass blutdrucksenkende Medikamente, die gleichzeitig eine fotosensibilisierende Wirkung haben wie HCT und Betablocker, mit einem erhöhten Risiko einhergehen ein MM zu entwickeln. Insbesondere wird eine erhöhte Inzidenz bei der Einnahme von HCT und der Entwicklung der beiden Subtypen (noduläres und Lentigo-maligna-Melanom) beobachtet (Pottegård, et al., 2018).

Das MM imponiert meist mehrfarbig, in asymmetrischer und unregelmäßiger Form. Das unterschiedliche Auftreten von Größe, Invasionstiefe und Farbe, sowie sekundäre Veränderungen der Oberflächenstruktur, machen die Diagnose zu einer schweren und verantwortungsvollen Aufgabe (Riedmiller-Schraven et al., 2017). Klinisch und histologisch wird das MM in verschiedene Subtypen eingeteilt, hier nach Häufigkeit aufgelistet:

- -das superfiziell spreitende Melanom (60-70%)
- -das noduläre Melanom (15-30%)
- -das Lentigo-maligna-Melanom (5-15%)
- -das akrolentiginöse Melanom (5-10%)

Seltenerer Unterformen sind das amelanotische Melanom, desmoplastische Melanom, Schleimhautmelanom und Uvea-Melanom (Riedmiller-Schraven et al., 2017).

Nach wie vor stellt die chirurgische Exzision den Goldstandard dar. Nach der histologischen Befundung erfolgt eine Nachexzision mit einem Sicherheitsabstand, in Abhängigkeit der jeweiligen Tumordicke (Tumordicke $\geq 2\text{mm} = 1\text{cm}$, Tumordicke $> 2\text{mm} = 2\text{cm}$). Aufgrund der hohen Metastasierungsrate sollte beim MM ab einer Tumordicke $\geq 1\text{mm}$ zudem auch eine Sentinel-Lymphknotenbiopsie durchgeführt werden, um einen Lymphknotenbefall auszuschließen (Eigentler et al., 2017b). Checkpoint-Inhibitoren (anti-PD-1 bzw. anti-CTLA-4 Antikörper) oder BRAF/MEK-Inhibitoren können bei Melanompatienten mit nicht resezierbaren Metastasen sowie als adjuvante Therapiemöglichkeit eingesetzt werden. Im Vergleich zu konventionellen Chemotherapieprotokollen konnte ein verbessertes progressionsfreies Überleben gezeigt werden (Reinhard et al., 2018).

2.2 Medikamente

Arzneimittel sind ein wichtiger therapeutischer Bestandteil zur Linderung, Heilung und Prävention von Krankheiten. Neben ihren gewünschten Wirkungen treten jedoch auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (kurz: UAW) auf, die Krankheitssymptome hervorrufen können und bestehende Krankheiten beeinflussen können. (Blenkinsopp et al., 2007)

Die Studie zur „Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ (DEGS1) von 2008-2011, erfasste die Häufigkeit einer täglichen Medikamenteneinnahme in den letzten 7 Tage im Studienkollektiv. Insgesamt erfolgte eine tägliche Medikation bei 74,7% aller Befragten (63,8% Männer und 85,4% Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren) (Knopf and Grams, 2013), dabei werden die geschlechterspezifischen Differenzen unter anderem durch die Anwendung von Hormonpräparaten erklärt (Knopf et al., 2017). Von den 20.084 erfassten Arzneimitteln der DEGS1 von 2008-2011 waren 71,8% verschreibungspflichtige und 27,7% frei verkäufliche Medikamente, welche zwecks Selbstmedikation eingenommen wurden. Weiterhin konnten Unterschiede in der durchschnittlichen Zahl der konsumierten Präparate beobachtet werden. Während die Teilnehmer zwischen 18 und 29 Jahren im Durchschnitt 0,7 bis 1,6 Präparate einnahmen, erhöhte sich diese bei den Probanden zwischen 70 und 79 Jahren auf 4,7 bis 5,5 Präparate. Aufgrund der erhobenen Daten konnten wertvolle Erkenntnisse auf die Versorgung, die Morbidität und das Anwendungsverhalten gewonnen werden.

Abbildung 3 spiegelt die Prävalenz der 10 häufigsten Medikamente wider (Knopf and Grams, 2013).

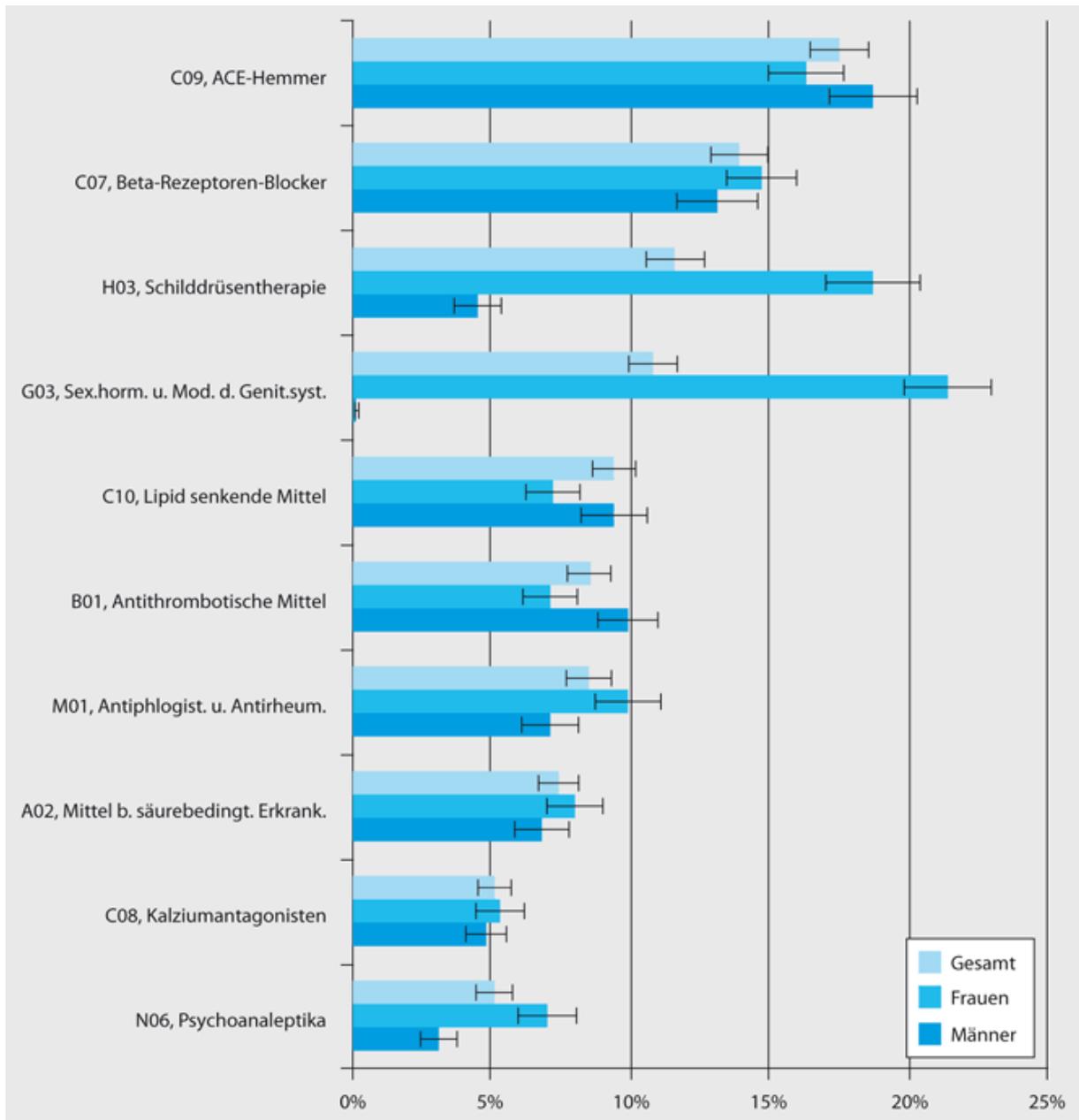


Abbildung 3: Prävalenz und Rangfolge der verschriebenen Medikation nach ATC-Gruppen und Geschlecht, DEGS1 2008–2011 (Knopf and Grams, 2013)

2.2.1 Betarezeptorenblocker

Betarezeptorenblocker werden zur Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten, vor allem bei arterieller Hypertonie, koronaren Herzkrankheiten, tachykarden Herzrhythmusstörungen und chronischer Herzinsuffizienz eingesetzt. Präparate für die Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die in Deutschland am häufigsten

verschriebenen Medikamente. Sowohl 27,2% der Männer als auch 29,5% der Frauen nehmen regelmäßig Betarezeptorenblocker ein (Knopf and Grams, 2013). Zu 95% werden nur Beta1-selektive Rezeptorblocker verschrieben, nichtselektive Blocker sind rückläufig. Betarezeptorblocker hemmen in allen Organen, mit exprimierten adrenergen Betarezeptoren, die Funktion des sympathischen Nervensystems, wobei aufgrund der vermehrten physiologischen Expression der adrenergen Betarezeptoren ihre Wirksamkeit im Herz, der Niere und in der glatten Muskulatur verstärkt ist. Durch die Hemmung der Betarezeptoren im Herzen kommt es zu einer Senkung der Herzkraft und -frequenz. In der Niere wird durch die Hemmung der Betarezeptoren die Sekretion von dem blutdrucksteigernden Enzym, Renin, geschwächt (Lemmer, 2020).

In verschiedenen Tumormodellen konnte eine Assoziation zwischen Zellproliferation und einer damit einhergehenden Krankheitsprogression und vermehrter Expression von Katecholaminen, insbesondere Noradrenalin und Adrenalin, demonstriert werden (Yang et al., 2009). Bei Tumorpatienten konnten erhöhte Serumlevel von Katecholaminen gemessen werden, sodass eine erhöhte Tumorpherationsraten durch eine konsekutive Aktivierung der β -Adrenorezeptoren diskutiert wird (Surman and Janik, 2017). Über Stresshormone aktivierte Betarezeptoren setzen verschiedene Signalkaskaden in Gang, unter anderem die Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS). Diese ist unter normalen Bedingungen in den meisten Zellen nicht vorhanden, wird jedoch bei Entzündungen und malignen Erkrankungen induziert (Kielbik et al., 2019). Die iNOS ist für den intrazellulären Spiegel von Stickstoffmonoxid (NO) zuständig, welches aus L-Arginin synthetisiert wird. NO ist ein freies Radikal, das je nach Konzentration verschiedenen Signaltransduktionswege beeinflussen kann. Basierend auf klinischen und experimentellen Studien könnte eine erhöhte Produktion die Entwicklung von MMs fördern (Sikora et al., 2010). In ersten experimentellen Studien konnte ein hemmender Einfluss auf die Tumorpheritation nach Therapie mit nicht-selektiven β -Rezeptor gezeigt werden (Sikora et al., 2010). Bereits in-vitro konnte ein antiproliferativer Effekt nach Behandlung mit Propanolol, sowohl in murinen als auch humanen Melanomzellen nachgewiesen werden. Beobachtungen deuten darauf hin, dass insbesondere bei Patienten mit metastasierendem MM ein Therapieerfolg bei der Behandlung mit Propanolol zu sehen sein könnte (Vojvodic et al., 2019). Zunächst konnte in-vitro demonstriert werden, dass Betarezeptoren in Melanomzellen und ihrer Mikroumgebung überexprimiert werden. Bei in-vitro-Modellen mit menschlichen Melanomzellen und in-vivo-Tiermodellen, wurde durch das Blockieren der Rezeptoren

ihre zellproliferatorische Funktion gehemmt, entsprechend besteht eine Hypothese, dass Propranolol auch einen hemmenden Einfluss auf die Tumorprogression beim Menschen haben könnte. Es bedarf jedoch weitere randomisierte klinische Studien, um diese Beobachtungen zu bestätigen (Moretti et al., 2013).

2.2.2 Statine

Lipidsenkende Medikation wird durch Evidenz-basierte Leitlinien immer häufiger als präventive Maßnahme bei kardiovaskulären Erkrankungen und bestehender Fettleibigkeit verschrieben, da erhöhte Low-density-Lipoprotein (LDL) und Cholesterinwerte als ein Treiber für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen angesehen werden (FERENCE et al., 2017). Die lipidsenkende Medikation ist auf dem fünften Platz der am häufigsten verschriebenen Medikamente in Deutschland und findet bei Männern eine signifikant höhere Anwendungsrate als bei Frauen (Knopf and Grams, 2013). Zusätzlich wird eine entzündungshemmende Wirkung, durch Hemmung der Sekretion des C-reaktiven Proteins (CRP), diskutiert. Das CRP wird in der Leber bei akuten oder chronischen Entzündungsvorgängen zytokinabhängig gebildet (Nissen et al., 2005). Weitere Studien diskutieren den möglichen anti-metastatischen Effekt von Statinen (Kidera et al., 2010).

Über die kompetitive Hemmung der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMGCR), ein geschwindigkeitsbestimmendes Enzym der Cholesterolsynthese, wird der Cholesterinserumspiegel durch Statine gesenkt (Goldstein and Brown, 1990). Ein möglicher antiproliferativer Effekt von B16-BL6 Melanomzellen wird durch die Inhibition der Rho-GTPase diskutiert, dabei konnte in vivo eine selektive Hemmung mit einer signifikant reduzierten Proliferationsrate und einem damit einhergehenden verbesserten Gesamtüberleben von ca. einem Jahr bei Mäusen des Stammes C57BL/6J mit Lungenkarzinom beobachtet werden (Tsubaki et al., 2015). Auch klinische Studien berichteten über mögliche antikarzinogene Effekte. Zum Beispiel, dass eine langanhaltende Statintherapie mit einem geringeren Melanomrisiko assoziiert sein könnte, eventuell die Tumordicke verringern und die Metastasierung verlangsamen könnte (Jacobs et al., 2011, Farwell et al., 2008, Koomen et al., 2007).

Eine Meta-Analyse konnte ein signifikant geringeres Risiko für Tumorerkrankungen (Prostata-, Lungen-, Dickdarm- und Blasenkarzinom, sowie Melanom) bei Patienten

unter Statin-Medikation feststellen gegenüber Patienten, die ein nicht-lipidsenkendes Antihypertensivum einnahmen (Farwell et al., 2008). In vitro konnte gezeigt werden, dass Statine in kombinierter oder unterstützender Therapie gegen Darmkrebs eingesetzt werden könnten (Jacobs et al., 2011). Weiterhin konnte eine in-vivo-Studie zeigen, dass Patienten, die Statine über einen Zeitraum von 6 Monaten einnahmen, eine verzögerte Metastasierung gegenüber der Kontrollen aufzeigten, sowie eine um 19% verringerte Breslow-Tiefe der Melanome (Koomen et al., 2007). Die Breslow-Tiefe beschreibt hierbei die Tiefe der Ausbreitung der Tumorzellen des Melanoms in das darunterliegende Gewebe.

2.2.3 Acetylsalicylsäure

Acetylsalicylsäure (ASS) ist ein wichtiger Thrombozytenaggregationshemmer. ASS wird unter anderem in der Schmerztherapie, zur Infarkt- und Thromboseprophylaxe angewendet. ASS ist ein nichtopioid-Analgetikum, ist rezeptfrei und seit Jahren wird ein Verordnungsrückgang beobachtet (Böger and Schmidt, 2020). Bezogen auf die Indikation findet ASS in Deutschland eine signifikant höhere Anwendung als ausschließlich antithrombotisches Mittel bei Männern, wohingegen Frauen ASS vermehrt als Analgetikum einsetzen (Knopf and Grams, 2013). Kontraindikation für die Anwendung sind u.a. Magen-Darm-Ulzera, Gerinnungsstörungen oder schwere Leber- und Niereninsuffizienz (Baigent et al., 2009). In verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen wird ein potentiell präventiver Effekt auf die Tumorgenese von verschiedenen Tumorentitäten beobachtet (Bonifazi et al., 2010, Salinas et al., 2010, Ye et al., 2013).

Entzündungen werden als wichtige Co-Faktoren für die Tumorgene von soliden Tumoren, einschließlich kutaner Neoplasien, gehandelt (Coussens et al., 2013). Dabei erfolgt die Sekretion von Entzündungsmediatoren entweder durch Stromazellen, tumorinfiltrierende Leukozyten oder direkt durch Tumorzellen. Einer dieser tumorinduzierender Mediatoren ist Prostaglandin E₂ (PGE₂), das einen positiven Einfluss auf die Angiogenese, Proliferation, Migration und Invasion von Tumorzellen hat (Wang and Dubois, 2010). Die Cyclooxygenase (COX), ein Enzym mit mehreren Isoformen (COX-1, COX-2), ist für die Katalyse von Arachidonsäure in Prostaglandine verantwortlich. Während die COX-1-Expression tendenziell konstitutiv ist, wird die COX-2 bei chronischen, akuten Entzündungen und Krebs hochreguliert (Block, 2005).

ASS hemmt die COX irreversibel, nachfolgend wird die katalytische Produktion von Prostaglandinen gehemmt, wodurch der potentiell hemmende Einfluss von ASS auf u.a. die Tumorangiogenese und -proliferation erklärt wird (Gurpinar et al., 2014). In Bezug auf das MM wurde festgestellt, dass die COX-2 in den meisten MMs überexprimiert wird. Zusätzlich nimmt die COX-2-Expression mit Fortschreiten des Tumors zu und korreliert invers mit dem Überleben der Patienten (Denkert et al., 2001). Da die COX-2 für die Entzündungsregulierung und eventuell auch für das Fortschreiten von malignen Tumoren zuständig ist, konnten COX-2-Inhibitoren als Präventionsmittel gegen verschiedene solide Krebsarten in humanen epidemiologischen Studien und in experimentellen Tiermodellen nachgewiesen werden (Rao and Reddy, 2004). Auch zur Prävention von Hautkrebs durch Aspirin gibt es mehrere Studien. In einer Metaanalyse, bei der 13 Publikationen mit entsprechender Thematik verglichen wurden, konnte kein einheitliches Bild der Ergebnisse beobachtet werden. Zwar unterstützen die Ergebnisse vorhergegangene Beobachtungen, dass die Einnahme von Aspirin mit einem verringertem Risiko für die Entwicklung von weißem Hautkrebs einhergeht. Die Ergebnisse der Meta-Studie müssen aufgrund methodischer Einschränkungen mit Vorsicht betrachtet werden, so waren die Studienpopulationen teils klein oder die Tumorerkrankungen der Teilnehmer wurden nicht vollständig aufgezeichnet (Zhu et al., 2015).

2.2.4 Protonenpumpeninhibitoren

Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) sind die wirksamsten Medikamente zur Hemmung der Magensäureproduktion. In Deutschland ist die Prävalenz der Einnahmerate bei Frauen höher als bei Männern, außerdem steigt mit zunehmenden Alter bei beiden Geschlechtern die Anzahl der verschriebenen PPI-Medikationen (Knopf and Grams, 2013). Sie werden vor allem zur Therapie von Refluxkrankheiten oder Magengeschwüren, aber auch zur Prophylaxe von oberen gastrointestinalen Blutungen bei einer nichtsteroidalen Antiphlogistika-Therapie eingesetzt (Mullin et al., 2009). Trotz des niedrigen Risikoprofils der PPIs, häufen sich die Berichte über unerwünschte Wirkungen einer Langzeittherapie, dabei wird ein erhöhtes Infektionsrisiko und aufgrund verminderter Calciumresorption ein erhöhtes Osteoporoserisiko diskutiert (Dial et al., 2005). Aufgrund des sauren Mikromilieus bei Tumoren, wird den PPIs auch eine antikarzinogene Wirkung zugeschrieben (Harguindey et al., 2009).

PPIs inaktivieren die Protonen-Kalium-Pumpen (H^+/K^+ -ATPase) in den Parietalzellen des Magens irreversibel, ausschlaggebend hierfür ist die Ausbildung einer Disulfidbrücke innerhalb der H^+/K^+ -ATPase, wodurch die Sekretion von Protonen und damit verbundene Entstehung von Salzsäure im Magen gehemmt wird (Shin and Sachs, 2008). Während die Azidität des Magens für viele Medikamente ein potentiell Hindernis ist, da die meisten Medikamenten aufgrund des sauren pH-Wertes inaktiviert werden, werden PPIs erst im sauren Milieu in das aktive Molekül umgewandelt und funktionsfähig (De Milito and Fais, 2005). Bei präklinischen Untersuchungen konnte bestätigt werden, dass PPIs Tumorzellen und Tumoren für die Wirkung von Chemotherapeutika sensibilisieren, außerdem konnte auch eine potente antikanzerogene Wirkung beobachtet werden. Anhand der in-vivo Modulation des pH-Wertes von Tumorzellen, konnten diese Wirkungen beschrieben werden (De Milito et al., 2010). In einer klinischen Studie von Ferrari et al. wurden Menschen mit Osteosarkom zwei Tage vor einer Chemotherapie mit drei verschiedenen Chemotherapeutika PPIs verabreicht. Die Ergebnisse zeigten, dass eine Vorbehandlung mit PPIs die Sensitivität des Chemotherapeutikums beeinflussen. Demnach könnte das Chemotherapeutikum CDP in geringeren Dosen kombiniert mit weiteren antineoplastischen Wirkstoffen werden, um eine gesteigerte chemotherapeutische Toxizität zu erreichen (Ferrari et al., 2013).

2.2.5 Metformin

Metformin gehört zu den oralen Antidiabetika, welche zur Behandlung des Typ-2-Diabetes als Monotherapie eingesetzt wird, da unter Therapie ein geringes Hypoglykämierisiko besteht, sowie eine vermehrte Gewichtsreduktion beobachtet werden kann (Davies et al., 2018). Antidiabetika stehen auf Rang vier der umsatzstärksten Arzneimittelgruppen in Deutschland. Lange Zeit stagnierte die Verordnung von Metformin, jedoch konnte in den letzten zwei Jahren ein Anstieg von 10% beobachtet werden (Freichel and Mengel, 2020).

Metformin hat neben seiner antidiabetischen Wirkung auch ein breites Spektrum an anderen pharmakologischen Eigenschaften. So wurde auch eine lipidsenkende Wirkung entdeckt, die mit einer Reduktion einer Fettleber einhergehen (Solymár et al., 2018). Der Wirkmechanismus von Metformin ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Höchstwahrscheinlich ist die Hemmung der mitochondrialen Atmungskette der Leber,

mit einhergehendem ATP-Abfall und indirekter Stimulation der AMP-Kinase (AMPK) und die Hemmung der Fettsäuresynthese, für die Hemmung der Gluconeogenese durch Metformin bedeutsam, um die primäre antidiabetische Wirkung zu erzielen (Foretz et al., 2019). Darüber hinaus haben neuere Studien gezeigt, dass Metformin einen Effekt auf die Thrombozytenaggregation hat (He, 2020). Es wird vermutet, dass Metformin seine antikanzinogene Wirkung durch eine indirekte systemische und direkte zelluläre Wirkung erzielt. So konnte in einer experimentellen Studie beobachtet werden, dass die systemische Wirkung durch eine Hypoglykämie und die damit verringerte Verfügbarkeit von Glukose als Energielieferant für Krebszellen einhergeht. Auf zellulärer Ebene konnte beobachtet werden, dass auch bei Tumorzellen die mitochondriale Atmungskette gehemmt wird, welche zur Aktivierung der AMPK führt. Um die AMPK-Aktivierung zu regulieren wird das Peutz-Jeghers-Protein (LKB1) benötigt, welches ein Tumorsuppressor ist und eine Rolle bei der Hemmung des Zellwachstums spielen kann (Shaw et al., 2004). Daraus resultierend, kommt es zur Hemmung des mechanistic Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1). Diese Serin/Threonin-Kinase gilt als wichtiger Regulator verschiedener Prozesse und beeinflusst unter anderem das Zellwachstum, die Translation und den Metabolismus. So beeinflusst mTOR die Aktivität des Phosphatidylinositol-3-Kinase/Proteinkinase B-Signalwegs, welcher häufig bei humanen Krebserkrankungen dereguliert ist (Dowling et al., 2011). Entsprechend ist anzunehmen, dass eine durch Metformin hervorgerufene Hypoglykämie zu einer antiproliferativen Wirkung und einer damit einhergehenden antikanzerogenen Wirksamkeit führt. Der in-vivo beobachtete potentiell antiproliferative Effekt konnte in verschiedenen epidemiologischen Studien nicht einheitlich bestätigt werden (Stevens et al., 2012, Kordes et al., 2015).

2.2.6 Schleifendiuretika

Diuretika werden vor allem eingesetzt, um das extrazelluläre Volumen zu vermindern und sind wichtige Bausteine in der Therapie von arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz aber auch Folgen kardialer Insuffizienzen wie Ödeme. Wirkmechanismus der Schleifendiuretika ist die Hemmung der Rückresorption von Natrium und Chlorid in der Niere und die daraus resultierende vermehrte Ausscheidung von Flüssigkeit (Oßwald and Mühlbauer, 2020). In Deutschland zählen Schleifendiuretika zu den häufigsten verordneten Diuretika und werden gleichermaßen bei Männern als auch Frauen zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen eingesetzt (Knopf and Grams, 2013).

Zu den unerwünschten Wirkungen kommt es vor allem durch den diuretischen Effekt, der zu Hypotonie und Hypovolämie führen kann (Offermanns, 2020). In jüngster Zeit haben sich Hinweise verdichtet, dass Schleifendiuretika einen Einfluss auf die Proliferationsrate von entarteten Zellen haben könnte. Erste in-vivo Studien dokumentierten einen inhibitorischen Effekt auf die Proliferationsrate von humanen BSMC (bronchial smooth muscle cells) bei Behandlung mit Furosemid (Iwamoto et al., 2004).

Furosemid ist ein Schleifendiuretikum, welches den Na-K-2Cl-Cotransporter (NKCC) am aufsteigenden Teil der Henle-Schleife im Nierenmark blockiert. Bei einer Hemmung wird die Rückresorption von Natrium und Chlorid behindert und die Urinausscheidung erhöht (Shankar and Brater, 2003). Es wird zwischen zwei Formen des NKCC unterschieden, dem ubiquitärem NKCC1 und dem nierenspezifischen NKCC2. Beide Isoformen werden von Schleifendiuretika gehemmt (Hannaert et al., 2002). Dem NKCC wird durch sein häufiges Vorkommen eine bedeutende Rolle nachgesagt. Der NKCC spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung und beim Wachstum von Zellen, resultierend durch seine Funktion der Zellvolumenregulation. Eine Überexpression von NKCC kann die Zellproliferation induzieren, somit auch bei Tumorzellen. In einer in vitro Studie konnte beobachtet werden, dass das Zellwachstum in schlecht differenzierten Magen-Adenokarzinomzellen durch Furosemid reduziert wird. Im Vergleich zu mäßig differenzierten Magen-Adenokarzinomzellen, hatten diese eine deutlich höhere NKCC1 Expression. Womit anzunehmen ist, dass eine Hemmung der NKCC mit einer positiven Auswirkung auf die Proliferation von Karzinomzellen einhergehen kann (Shiozaki et al., 2006).

In einer in-vitro Studie mit humanen Adenokarzinomzellen wurde die Rolle von Furosemid auf die Zellproliferation untersucht. Diese in-vitro Beobachtungen konnten in einer epidemiologischen Studie, welche den potentiellen Einfluss von Furosemid auf eine reduzierte Sterblichkeitsrate bei Patienten mit Speiseröhren- oder Magenkrebs nicht bestätigt werden (Liu et al., 2019). Kaae et al. fand heraus, dass in einer dänischen Kohorte (älter als 15 Jahre) ein über 20% höheres Risiko für Hautkrebs bei einer langfristigen täglichen Einnahme von Furosemid besteht (Kaae et al., 2010).

2.2.7 Hydrochlorothiazid

Hydrochlorothiazid (HCT) wird meist in Form von Kombinationspräparaten eingesetzt. HCT ist ein Thiazid, welches zur Gruppe der Diuretika gehört und vor allem zur Behandlung der arteriellen Hypertonie verwendet wird. In Deutschland ist in den letzten Jahren ein deutlicher Verordnungsrückgang von knapp 30% zu dokumentieren (Oßwald and Mühlbauer, 2020). Mögliche Ursache für den Rückgang könnten die Ergebnisse von pharmaepidemiologischen Studien aus Dänemark und Taiwan sein, die eine erhöhte Inzidenz von nicht-melanozytärem Hautkrebs in Korrelation mit einer HCT-Einnahme beobachteten (Pedersen et al., 2018, Pottegård et al., 2017, Pottegård et al., 2019).

HCT hemmt überwiegend den Na-Cl-Co-Transporter (NCC), der fast ausschließlich im frühdistalen Tubulus exprimiert wird. Der NCC vermittelt zwischen dem Tubuluslumen und Blut im Nierenmark, den elektroneutralen Transport von Natrium- und Chlorid-Ionen (Duarte and Cooper-DeHoff, 2010). Der kanzerogene Effekt wird auf die fotosensiblen Eigenschaften von HCT zurückgeführt, allerdings haben auch andere Thiazide und Diuretika wie Furosemid diese Eigenschaften (Quintero and Miranda, 2000). Zwei Hauptfaktoren charakterisieren die Fotosensibilität eines Arzneimittels, zum einen das niedrige Molekulargewicht, was mit einem höheren Molekularen Extinktionskoeffizienten einhergeht und aromatische Halogenatome, wie bei HCT. HCT absorbiert UV-Strahlung im UVB-Bereich mit einer Wellenlänge von 280-315nm, daraus resultierend kommt es zur Bildung von freien Radikalen, welche die DNA und andere Bestandteile der Hautzellen schädigen können (Ibbotson, 2018). Bei vielen fotosensibilisierenden Arzneimitteln beschränkt sich die Hautschädigung auf eine akute fototoxische Reaktion der Haut, die nach Absetzen des Medikaments wieder abklingt. Bei HCT geht man davon aus, dass direkte DNA-Schäden und eine chronische Entzündungsreaktion der Haut induziert werden. Bei direkten Schäden an der DNA kann es zu Einzel- oder Doppelstrangbrüchen kommen ohne vorherige Entstehung eines Radikals, z.B. durch Oxidation durch reaktive Sauerstoffspezies oder kovalente Bindungen des fotosensibilisierenden Wirkstoffs mit der DNA. All diese Faktoren spielen für die Karzinogenese eine bedeutende Rolle (Moore, 2002). Aufgrund dieser Erkenntnisse veröffentlichte das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte 2018 einen Rote-Hand-Brief zu HCT, mit dem Hinweis des erhöhten Hautkrebsrisikos bei regelmäßiger HCT-Einnahme. Zudem sollten Patienten

regelmäßig an Hautscreenings zur Hautkrebsprävention teilnehmen. Ein generelles Verordnungsverbot wurde nicht ausgesprochen, jedoch sollte der Einsatz bei jedem Patienten individuell abgewogen werden, vor allem bei Patienten mit bereits diagnostiziertem nicht-melanozytärem Hautkrebs ((BfArM), 2018).

3 Material und Methodik

3.1 Die Gutenberg Gesundheitsstudie

3.1.1 Studienziel

Seit 2007 wird an der Universitätsmedizin in Mainz eine populationsbasierte, prospektive, monozentrische Kohortenstudie durchgeführt. Es werden verschiedene Krankheiten untersucht, wie Herz-Kreislauf-, Krebs-, Augen-, Haut- und Stoffwechsel-Erkrankungen, sowie auf Erkrankungen des Immunsystems und der Psyche. Ziel der Studie ist es, durch Beobachtung der über 15.000 Teilnehmer Risiko-, Einfluss- und Schutzfaktoren der Entwicklung und des Verlaufs von Krankheiten zu identifizieren, sowie für Früherkennung und Prävention dieser zu sorgen. Weiterhin fokussiert sich die Studie auf Erkennung von Faktoren, die den Menschen körperlich und geistig lange gesund halten.

3.1.2 Studienteilnehmer und Rekrutierung

Zielpopulation waren 15.010 Männer und Frauen im Alter von 35 bis 74 Jahren, gleichverteilt und durch Zufallsstichproben ausgewählt, aus der Stadt Mainz und dem Landkreis Mainz-Bingen, gelegen im Bundesland Rheinland-Pfalz. Mit Hilfe des Einwohnermeldeamtes wurden die vordefinierte Personengruppe durch Ziehung mehrerer Teilstichproben ausgewählt. Personen, die physisch oder psychisch nicht in der Lage waren, das Studienzentrum aufzusuchen, sowie Probanden mit unzureichenden Deutschkenntnis, wurden von der Studie aus Machbarkeitsgründen ausgeschlossen.

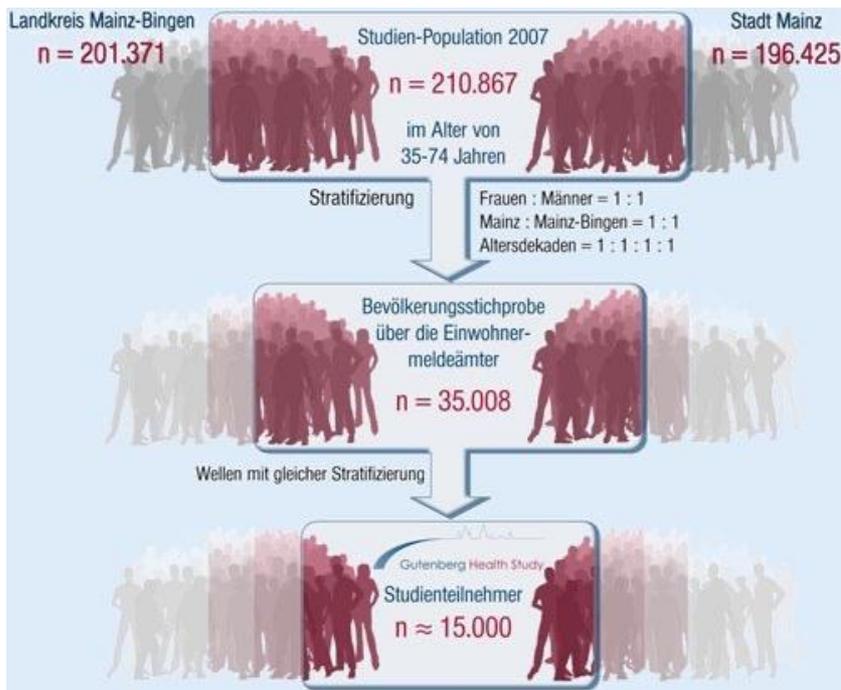


Abbildung 4: Rekrutierungsverfahren der GHS (Wild, 2012).

3.1.3 Studienablauf und Durchführung

Für die Gutenberg-Gesundheitsstudie wurde zwischen 2007 und 2012 eine Basiskohorte von 15.010 Teilnehmern im Alter von 35 bis 74 Jahren rekrutiert. Anfangs wurde bei den Teilnehmern eine detaillierte Basisuntersuchung (Baseline Assessment) durchgeführt. Um Veränderungen ihres Gesundheitszustandes schnellstmöglich zu dokumentieren, wurden die Studienteilnehmer gebeten, Arztbriefe ihrer Krankenhausaufenthalte Briefe an die Gutenberg-Gesundheitsstudie zu schicken und ein Gesundheitstagebuch zu führen, in dem alle gesundheitlichen Veränderungen, die länger als vier Wochen andauerten, festgehalten wurden. Die Studienteilnehmer wurden alle 2,5 Jahre durch standardisierte computergestützte Telefoninterviews (CATI) zu Veränderungen ihres Gesundheitszustands befragt (Follow-up 1). Alle 5 Jahre wurden die Teilnehmer zu einer Nachuntersuchung (Follow-up 2), ähnlich der Basisuntersuchung, ins Studienzentrum eingeladen. Die erste Phase der Gutenberg-Gesundheitsstudie wurde 2017 nach 10 Jahren abgeschlossen. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Arbeit befindet sich die Studie in der zweiten Phase und die Teilnehmer der Basiskohorte durchlaufen derzeit eine dritte Untersuchung im Studienzentrum. Im Rahmen der zweiten Studienphase wurde der Teilnehmerkreis um weitere Altersgruppen erweitert. Die Teilnehmer wurden ab dem 25. Lebensjahr rekrutiert, da erste asymptomatische gesundheitliche Veränderungen so früh wie möglich erkannt werden sollten. Als jüngere Gruppe werden Teilnehmer im Alter

zwischen 25 und 44 Jahren bezeichnet. Auch neue Teilnehmer im Alter zwischen 75 und 85 Jahren wurden gezielt in die Studie einbezogen und Teilnehmer der Basiskohorte wurden nachbeobachtet, um deren Gesundheitszustand bis ins hohe Alter verfolgen zu können. Teilnehmer im Alter von 75–85 Jahren wurden als Seniorenkohorte bezeichnet und bestanden aus Teilnehmern der ursprünglichen Basiskohorte und neu rekrutierten Teilnehmern.

Für die Basisuntersuchung durchliefen die Studienteilnehmer im Studienzentrum mehrere standardisierte medizinische technische Untersuchungen, Befragungen und ein umfassendes Biobanking. Diese wurden mittels einer fünfstündigen Untersuchung durchgeführt, bei der Umwelt- und psychosoziale Faktoren, der Lebensstandard, laborchemische Parameter und genetische Komponenten erfasst wurden (Tabelle 1). Weitere Untersuchungen folgen. Um einheitliche Bedingungen zu schaffen, wurden die Probanden angehalten, eine bestimmte Vorbereitung vor den Tests durchzuführen. So sollten sie acht Stunden vor der Basisuntersuchung nüchtern sein, kein Alkohol getrunken haben sowie auf Sport verzichtet haben. Zwei Stunden vor der Untersuchung sollten sie nicht mehr Rauchen. Die Teilnehmer sollten ihre Medikamente in gewohnter Weise einnehmen, jedoch auf Vitaminsubstitute und Nahrungsergänzungsmittel verzichten

3.1.4 Aufklärung, ethische Aspekte und Datenschutz

Nur mit einer schriftlichen Einverständniserklärung konnten Studienteilnehmer an der GHS teilnehmen. Außerdem wurden sie vor Beginn der Untersuchungen in einem persönlichen Gespräch über den Ablauf und das Ziel der Studie aufgeklärt. Der vertrauliche Umgang mit den gewonnenen Daten und Proben wurde zugesichert. Hierfür bekamen die Studienteilnehmer jeweils eine Studien- wie auch eine Labor-Identifikationsnummer, die in keinem Zusammenhang zueinanderstanden. Außerdem ist es nicht möglich über diese Identifikationsnummern Rückschlüsse auf private Daten zu ziehen. Jedem Teilnehmer wurde genügend Bedenkzeit gegeben, um sich seiner Teilnahme bewusst zu werden. Zudem wurde erklärt, dass die Studienteilnahme freiwillig ist und jederzeit ohne Begründung beendet werden kann. Vor dem Beginn der GHS wurden der Studienablauf und alle geplanten Untersuchungen von einer unabhängigen Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz geprüft und genehmigt. Zudem wurde das Studienprotokoll von dem Datenschutzbeauftragten der

Universitätsmedizin Mainz und dem Datenschutzbeauftragten des Landes Rheinland-Pfalz überprüft. Alle Studienmitarbeiter unterlagen der ärztlichen Schweigepflicht bzw. waren zur Einhaltung des Datenschutzgeheimnisses verpflichtet. Unter Berücksichtigung der ethischen Prinzipien der Deklaration von Helsinki, der Good Clinical Practice und der Good Epidemiological Practice wurde die GHS durchgeführt und ausgewertet (Wild et al., 2012).

Tabelle 1: Untersuchungen im Studienzentrum der Gutenberg Gesundheitsstudie (Wild et al., 2012)

Computerassistiertes persönliches Interview	<ul style="list-style-type: none"> - Soziodemografie - Inanspruchnahme medizinischer Versorgung - Krebsvorsorge - Geschlechtsspezifische Fragen - Medizinische Anamnese – Gesundheit und Erkrankungen - Klassische Risikofaktoren - Erkrankungsspezifische Beschwerden und Pathologie - Familienanamnese - Kinder - Gesundheitsverhalten - Hobbys und Freizeitverhalten - Rauchen, Passivrauchen, Alkoholkonsum - Berufsanamnese - Feinstaub- und Lärmbelastung - Lebenszufriedenheit und Umweltfaktoren - Häusliche Umgebung
Medizinisch technische Untersuchungen	<ul style="list-style-type: none"> - Erfassung der Medikation - Spirometrie - Messung von Kohlenmonoxid in der Alveolarluft - Ruheblutdruck und Ruhepuls - Zahntaschenabstrich - Simultane Bestimmung von flussmediierter Vasodilatation sowie arterieller Steifigkeit mittels Messung der Reaktivität der A. brachialis mittels Ultraschall, Volumenplethysmographie der Digitalarterie mittels Endo-PAT sowie digitaler photoplethysmographischer Pulskurvenanalyse - Neurokardiale Regulation - Verschlussdruckmessung der Beine mit Bestimmung des Ankle-Brachial-Index - Erfassung der aktuellen Wetterdaten - Anthropometrie - Körpertemperatur - Elektrokardiogramm, Rhythmusstreifen - Venöse Blutentnahme mit Bestimmung laborchemischer Routineparameter - Sonographie der Halsschlagadern - Zwei- und dreidimensionale Echokardiographie - Ophthalmologische Untersuchung mit Bestimmung von Visus und Refraktion, Perimetrie (FDT), Fundusfotografie, Pachymetrie, Tonometrie und Spaltlampenuntersuchung
Befragung mittels Fragebögen	<ul style="list-style-type: none"> - Körperliche Aktivität - Persönlichkeit, psychische Erkrankung und seelische Belastung - Alltägliche Belastungen - Soziale Integration - Psychosoziale Belastung am Arbeitsplatz - Lebensereignisse - Visuelle Lebensqualität - Ernährung
Gewinnung von Biomaterialien für das Biobanking	<ul style="list-style-type: none"> - Blutplasma - Blutserum - DNA (isoliert) - RNA (isoliert) - Gewaschene Erythrozyten - Urin - Zahntaschenabstrich

3.2 Definitionen

Kutane Neoplasien, wurden mit Hilfe eines computerassistierten persönlichen Interviews festgestellt. Als Limitation der gewonnenen Daten kann die fehlende Einteilung der verschiedenen Untergruppen gewertet. Es wurden nur die kutanen Neoplasien nach ICD-10 Codierung erfasst, das maligne Melanom der Haut (ICD-10 C43) und der nichtmelanozytäre Hautkrebs (ICD-10 C44). Des Weiteren wurden keine Daten über Einnahmedauer und die Dosierungsfrequenz der Medikamente erhoben. Für die kardiovaskulären Risikofaktoren galten folgende Richtwerte. Raucher waren Teilnehmer die angaben, gelegentlich oder regelmäßig eine oder mehr Zigaretten zu rauchen. Zu den Nicht-Rauchern wurden auch ehemalige Raucher gezählt. Teilnehmer die Bluthochdruckmedikamente einnahmen oder einen systolischen Blutdruck von ≥ 140 mmHg, beziehungsweise einen diastolischen Blutdruck von ≥ 90 mmHg hatten, wurden als Hypertoniker eingestuft. Fettleibigkeit wurde mit einem BMI von ≥ 30 m²/kg bemessen. Als zuckerkrank galten Teilnehmer mit einer ärztlich bestätigten positiven Diagnose oder diejenigen, die bei der Erstuntersuchung einen Nüchternblutzuckerwert von ≥ 126 mg/dl hatten. Eine Dyslipidämie hatten Teilnehmer mit einem LDL/HDL-Quotient $\geq 3,5$ oder wenn dies von einem Arzt bestätigt wurde und lipidsenkende Mittel eingenommen wurden.

3.3 Statistische Analyse

Die statistische Ausarbeitung erfolgte mittels des Statistiksoftwareprogramm „R“, Version 3.6.0 (26.04.2019, R Core Team, Wien, Österreich).

Die Auswertung erfolgte anhand der in Tabelle 2 gelisteten Variablen, die im Rahmen des computerassistierten Interviews von den Studienteilnehmern erhoben wurden. Dabei wurden allgemeine Variablen wie „Alter“, „Geschlecht“, „Rauchen“ sowie spezifische Variablen zum Vorliegen von Komorbiditäten „Adipositas“ (anhand des Body-Mass-Index), „Diabetes mellitus“ oder „Arterielle Hypertonie“ und die dazugehörige Medikation inkludiert.

Tabelle 2: Variablen des computerassistierten Interviews

Variable	Antwort
Geschlecht	1= Männer 2= Frauen
Alter (Jahre)	kontinuierlich
Body-Mass-Index (kg/m ²)	kontinuierlich
Rauchen	1= Nein 2= Ja
Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom	1= Nein 2= Ja
Malignes Melanom	1= Nein 2= Ja
Diabetes mellitus	1= Nein 2= Ja
Arterielle Hypertonie	1= Nein 2= Ja
Hyperlipidämie	1= Nein 2= Ja
Hydrochlorothiazid	1= Nein 2= Ja
Schleifendiuretika	1= Nein 2= Ja
Metformin	1= Nein 2= Ja
Protonenpumpeninhibitoren	1= Nein 2= Ja
Beta-Blocker	1= Nein 2= Ja
Statine	1= Nein 2= Ja
Acetylsalicylsäure	1= Nein 2= Ja

Die kategorialen Variablen wurden jeweils in absoluter und relativer Häufigkeit angegeben, während die stetigen Variablen mit Hilfe von Mittelwerten, inklusive

Standardabweichung und Median dargestellt wurde. Die graphische Aufarbeitung des Datensatzes erfolgte anhand von Balkendiagrammen sowie Boxplots. Im ersten Schritt erfolgte eine rein deskriptive Auswertung der erhobenen Parameter, mit Angabe zur absoluten und relativen Häufigkeit.

Zur Berechnung der Korrelation vom Auftreten kutaner Neoplasien mit unseren vordefinierten endogenen sowie exogenen Parametern wurde die logistische Regressionsanalyse genutzt. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt, somit liegt ein signifikanter Zusammenhang vor, wenn der errechnete p-Wert kleiner als 0,05 ist. Statistisch hoch signifikante Ergebnisse liegen ab einen p-Wert von kleiner als 0,01 vor und höchst signifikante Ergebnisse ab einen p-Wert von kleiner als 0,001. Als abhängige Variable wurde das Vorliegen einer kutanen Neoplasie (Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom und malignes Melanom) mit unabhängigen Variablen wie Rauchen, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Lipidämie in Beziehung gesetzt und untersucht.

In einem zweiten Schritt wurde der Einfluss der Alltagsmedikation mit dem Auftreten von kutanen Neoplasien untersucht, hier wurde abermals das Vorliegen einer kutanen Neoplasie (Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom und malignes Melanom) mit der Einnahme diverser Medikamente korreliert.

Im Rahmen des logistischen Regressionsmodells erfolgte zunächst eine univariable Regressionsanalyse zur Überprüfung eines möglichen Zusammenhanges zwischen unserer abhängigen Variable (kutane Neoplasie) und unabhängigen Variable (endogene und exogene Einflüsse) gefolgt von einem multivariablen Regressionsmodell. Die Ergebnisse der logistischen Regressionsmodelle befinden sich im Ergebnisteil der vorliegenden Promotionsarbeit.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

Die nach geschlechtsspezifischen Merkmalen untersuchte Stichprobe besteht aus insgesamt $n=15.010$ Teilnehmern (Datensatz der Gutenberg Gesundheitsstudie von Oktober 2020), insgesamt zeigte sich eine homogene Geschlechterverteilung mit einem leichtern Übergewicht der männlichen Teilnehmer ($n=7584$, 50,5%) im Vergleich zu den weiblichen Studienteilnehmern ($n=7426$, 49,5%). Das Alter der Teilnehmer betrug zum Zeitpunkt der Datenerfassung im Mittel $55,0 \pm 11,1$, dabei waren die weiblichen Teilnehmer im Durchschnitt etwas jünger (54,8 Jahre) als die männlichen Teilnehmer (55,3 Jahre).

Im Rahmen der Gutenberg-Studie erfolgte unter anderem die Bestimmung des Body-Mass-Index (Gewicht (kg) / Größe (m)²). Dabei war der durchschnittliche Body-Mass-Index der weiblichen Teilnehmer mit 25,7 geringer als der der männlichen Teilnehmer (27,3). Insgesamt gaben 1576 (20,8%) der männlichen Studienteilnehmern täglichen Nikotinkonsum an, bei den weiblichen Studienteilnehmern gaben 18% (1335) täglichen Nikotinkonsum an.

Von den 609 (8,2%) Studienteilnehmer, bei denen eine kutane Neoplasie diagnostiziert wurde, gaben 596 (97,9%) der Studienteilnehmer an, an einem nichtmelanozytären Hautkrebs (ICD-10-Code: C44) erkrankt zu sein und 13 (2,1%) an einem malignen Melanom (ICD-10-Code: C44). Es wurden keine weiteren kutanen Tumorentitäten von den Studienteilnehmern angegeben.

Insgesamt zeigte sich, dass bei den männlichen Studienteilnehmern, die Inzidenz von kardiovaskulären Risikofaktoren im Vergleich zu den weiblichen Studienteilnehmern erhöht ist. Männliche Studienteilnehmer erkrankten häufiger an einer arteriellen Hypertonie (54,6%; $n=4142$) im Vergleich zur weiblichen Studienpopulation (44,8%; $n=3324$). Ebenso zeigte sich ein deutlicher Unterschied beim Vorliegen einer Hyperlipidämie, entsprechend gaben 3257 (43,1%) der männlichen Probanden und nur 1919 (25,9%) der weiblichen Probandinnen an, an einer Hyperlipidämie erkrankt zu sein. 863 (11,4%) der männlichen Studienteilnehmer und 532 (7,2%) der weiblichen Teilnehmer gaben an, an Diabetes Mellitus (Typ 1 und 2) erkrankt zu sein.

Die erhöhte Inzidenz von kardiovaskulären Risikofaktoren in der männlichen Studienpopulation, spiegelte sich auch bei der Einnahme von Medikamenten wider. Wobei Diuretika, Protonenpumpeninhibitoren und Beta-Blocker sehr ähnliche Werte aufwiesen. Beta-Blocker wurden am häufigsten verschrieben. So nahmen 1313 (17,5%) der männlichen und 1224 (16,6%) der weiblichen Teilnehmer Beta-Blocker ein. 13,9% (1019) der Männer bekamen Statine verschrieben, sowie 9,6% (710) der Frauen. 522 (7,1%) der weiblichen und 947 (12,7%) der männlichen Probanden gaben an, Acetylsalicylsäure einzunehmen. Insgesamt waren es 608 (8,2%) der weiblichen und 621 (8,3%) der männlichen Studienteilnehmer, die PPIs einnahmen. Das Antidiabetikum Metformin wurde von insgesamt von 208 (2,8%) Frauen und 356 (4,8%) Männern eingenommen. Zudem gaben 165 (2,2%) der Frauen und 174 (2,3%) der Männer an, Schleifendiuretika einzunehmen. Hydrochlorothiazid wurde von insgesamt 117 (1,6%) Männern und 113 (1,5%) Frauen eingenommen.

Tabelle 3: Baseline der Teilnehmer der Gutenberg Gesundheitsstudie

Allgemeine Daten	Frauen	Männer
Teilnehmer n (%)	7426 (49,5%)	7584 (50,5%)
Alter (Jahre)	54,8	55,3
Body-Mass-Index (kg/m ²)	25,7	27,3
Rauchen	1335 (18,0%)	1576 (20,8%)
Kutane Neoplasien		
Plattenepithelkarzinom, Basalzellkarzinom	272 (3,7%)	324 (4,3%)
Malignes Melanom	7 (0,1%)	6 (0,1%)
Kardiovaskuläre Erkrankungen		
Diabetes mellitus	532 (7,2%)	863 (11,4%)
Arterielle Hypertonie	3324 (44,8%)	4142 (54,6%)
Hyperlipidämie	1919 (25,9%)	3257 (43,1%)
Medikamente		
Hydrochlorothiazid	113 (1,5%)	117 (1,6%)
Schleifendiuretika	165 (2,2%)	174 (2,3%)
Metformin	208 (2,8%)	356 (4,8%)
Protonenpumpeninhibitoren	608 (8,2%)	621 (8,3%)
Beta-Blocker	1224 (16,6%)	1313 (17,5%)
Statine	710 (9,6%)	1019 (13,6%)
Acetylsalicylsäure	522 (7,1%)	947 (12,7%)

Insgesamt wurde bei 609 Studienteilnehmern eine kutane Neoplasie zum Zeitpunkt des Einschlusses in die GHS diagnostiziert. In Bezug auf das Geschlecht wurden bei mehr männlichen als weiblichen Studienteilnehmern (330 (54,2%) zu 279 (45,8%)) eine kutane Neoplasie diagnostiziert. Im Rahmen der deskriptiven Analyse zeigte sich ebenfalls, dass Studienteilnehmer mit kutaner Neoplasie älter (61,0 Jahre) als die Studienteilnehmer ohne kutane Neoplasie (54,8 Jahre) waren. Hinsichtlich des Vorliegens von kardiovaskulären Risikofaktoren und Erkrankungen und einer nachgewiesenen kutanen Neoplasie zeigte sich, dass innerhalb der Studienpopulation bei Rauchern seltener die Diagnose einer kutanen Neoplasie gestellt wurde (12,9% vs 19,7%), während bei Studienteilnehmern mit Hypertonie und Hyperlipidämie vermehrt eine kutane Neoplasie vorlag. Anschließend an diese Beobachtung zeigte sich, dass bei Studienteilnehmern mit diagnostizierter kutaner Neoplasie häufiger eine Medikation mittels u.a. Hydrochlorothiazid, Statine, Metformin oder Protonenpumpeninhibitoren erfolgte, diese Ergebnisse sind jedoch ohne statistische Signifikanz (siehe Tabelle 3).

Tabelle 4: Charakteristika der Bevölkerungsstichprobe je nach Vorliegen einer kutanen Neoplasie

Allgemeine Daten	Teilnehmer ohne kutane Neoplasie	Teilnehmer mit kutaner Neoplasie
Gesamt n (%)	14401 (100%)	609 (100%)
Frauen	7147 (49,6%)	279 (45,8%)
Männer	7254 (50,4%)	330 (54,2%)
Alter (Jahre)	54,8	61,0
Body-Mass-Index (kg/m ²)	26,6	26,6
Rauchen	2833 (19,7%)	78 (12,9%)
Diabetes mellitus	1332 (9,3%)	63 (10,4%)
Arterielle Hypertonie	7111 (49,4%)	355 (58,3%)
Hyperlipidämie	4930 (34,3%)	246 (40,5%)
Medikamente		
Hydrochlorothiazid	219 (1,5%)	11 (1,8%)
Schleifendiuretika	326 (2,3%)	13 (2,1%)
Metformin	538 (3,8%)	26 (4,3%)
Protonenpumpeninhibitoren	1161 (8,1%)	68 (11,2%)
Beta-Blocker	2410 (16,9%)	127 (20,9%)
Statine	1617 (11,3%)	112 (18,4%)
Acetylsalicylsäure	1375 (9,7%)	94 (15,5%)

4.1.1 Geschlechterverteilung

Im Rahmen einer deskriptiven Analyse wurde die Geschlechterverteilung in Bezug auf die Inzidenz einer kutanen Neoplasie dargestellt (siehe Abbildung 4). Insgesamt umfasst unsere Studienpopulation 15.010 Teilnehmer, dabei waren 7426 (49,5%) Frauen und 7584 (50,5%) Männer. Bei 279 (3,7%) der weiblichen Studienteilnehmer und 330 (4,3%) der männliche Studienteilnehmer wurde eine kutane Neoplasie diagnostiziert. Aus den Daten lässt sich weiter entnehmen, dass nur 0,1% der Studienteilnehmer an einem malignen Melanom erkrankten, eine weitere Differenzierung zwischen dem Vorliegen eines Basalzellkarzinoms und Plattenepithelkarzinoms konnte aufgrund der gleichen ICD-10 Codierung nicht erfolgen.

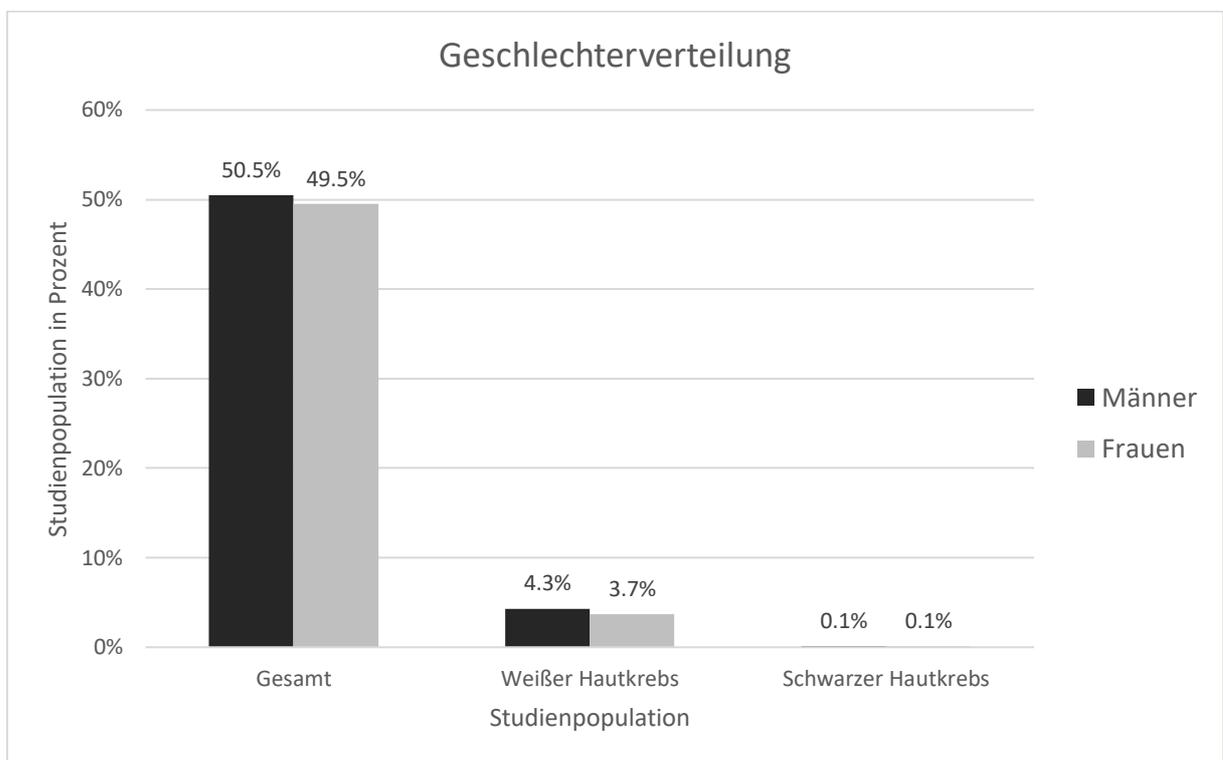


Abbildung 5: Deskriptive Darstellung der Geschlechterverteilung innerhalb der Studienpopulation

4.1.2 Altersverteilung

Die Studienpopulation setzte sich aus Teilnehmern zwischen 35 und 74 Jahren zusammen. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer bei Einschluss in die Gutenberg-Studie betrug im Mittel $55,0 \pm 11,1$ Jahre. Studienteilnehmer mit diagnostizierter kutaner Neoplasie waren $60,7 \pm 9,8$ Jahre alt, während die

Studienpopulation ohne kutane Neoplasie mit $54,8 \pm 11,1$ Jahren jünger war. In unserer Studienpopulation zeigt sich eine Zunahme der Erstdiagnose einer kutanen Neoplasie mit steigendem Alter (siehe Abb. 5). In den Altersgruppen 35 bis 39 Jahre wurde bei 1,6% der Teilnehmer eine kutane Neoplasie diagnostiziert, in der Altersgruppe von 40 bis 44 wiesen 1,2% eine kutane Neoplasie auf. Bei der Teilnehmergruppe im Alter von 45 bis 49 lag die Inzidenz bei 2,7%, bei den 50 bis 54-Jährigen bei 2,6%. Mit weiterem steigendem Alter konnte auch eine weitere Zunahme der Inzidenz an kutanen Neoplasien beobachtet werden. In der Altersgruppe von 55-59 Jahren wurde bei 3,8% eine kutane Neoplasie diagnostiziert. Bei den 60 bis 64-Jährigen waren es 5,2%. Die meisten kutanen Neoplasien wurde bei den Studienteilnehmern zwischen 65 und 69 Jahren diagnostiziert, 7,6%. Die 70 bis 74-Jährigen hatten eine Inzidenz von 7,2%.

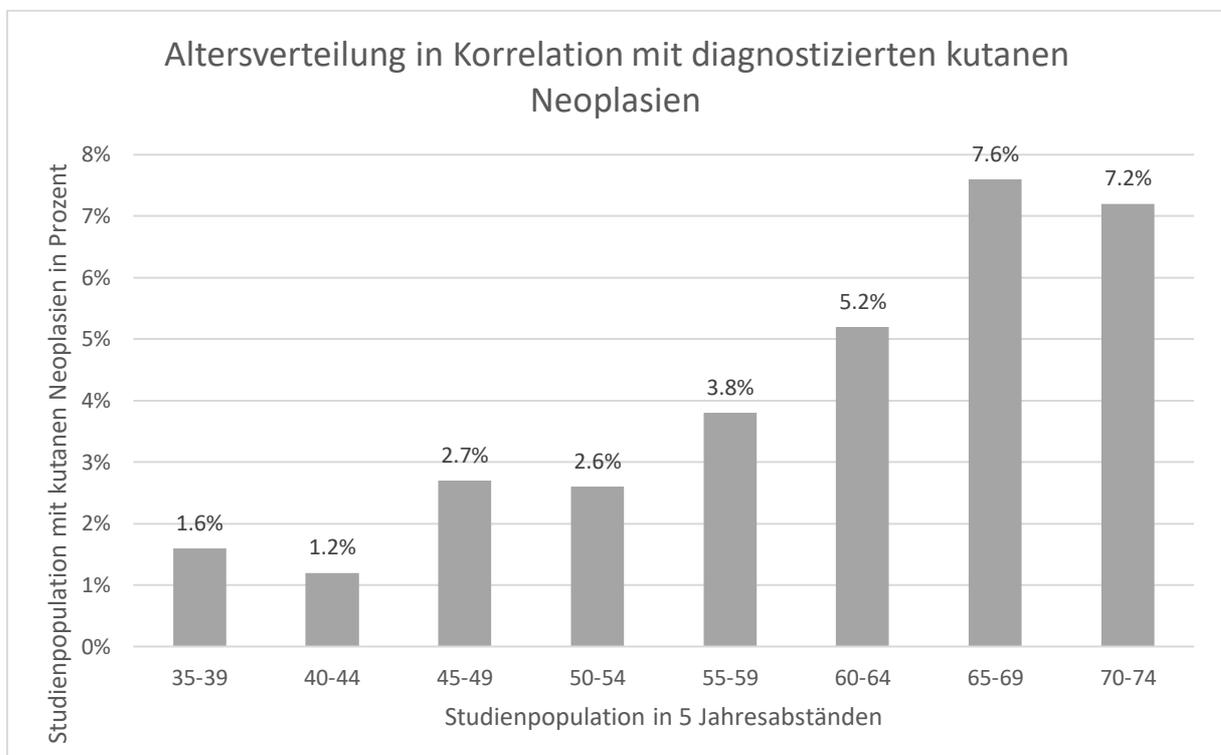


Abbildung 6: Deskriptive Darstellung der Altersverteilung in Korrelation mit diagnostizierten kutanen Neoplasien innerhalb der Studienpopulation

4.1.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Im nächsten Schritt wurde die Korrelation von kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Auftreten von kutanen Neoplasien deskriptiv analysiert. Aufgrund der erhöhten Inzidenz von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung (Hyperlipidämie) und Nikotinkonsum innerhalb der GHS erfolgte eine Analyse mit den

genannten Parametern. Die Inzidenz kardiovaskulärer Risikofaktoren wird in Abhängigkeit des Geschlechts (Abbildung 6) und in Abhängigkeit der Präsenz einer kutanen Neoplasie (Abbildung 7) graphisch dargestellt.

Insgesamt gaben 2911 Teilnehmer einen kontinuierlichen Nikotinkonsum an, davon waren 18% (1335) weibliche Studienteilnehmer und 20,8% (1576) männliche Studienteilnehmer. In der männlichen Studienpopulation zeigte sich ein erhöhtes Auftreten von kardiovaskulären Risikofaktoren. Entsprechend besteht bei 4142 (54,6%) der männlichen Studienteilnehmer eine arterielle Hypertonie, bei 3257 (43,1%) eine Hyperlipidämie und bei 863 (11,4%) ein Diabetes mellitus. Während bei den weiblichen Studienteilnehmern bei 3324 (44,8 %) eine arterielle Hypertonie, bei 1919 (25,9%) eine Hyperlipidämie und bei 532 (7,2%) ein Diabetes mellitus vorliegt.

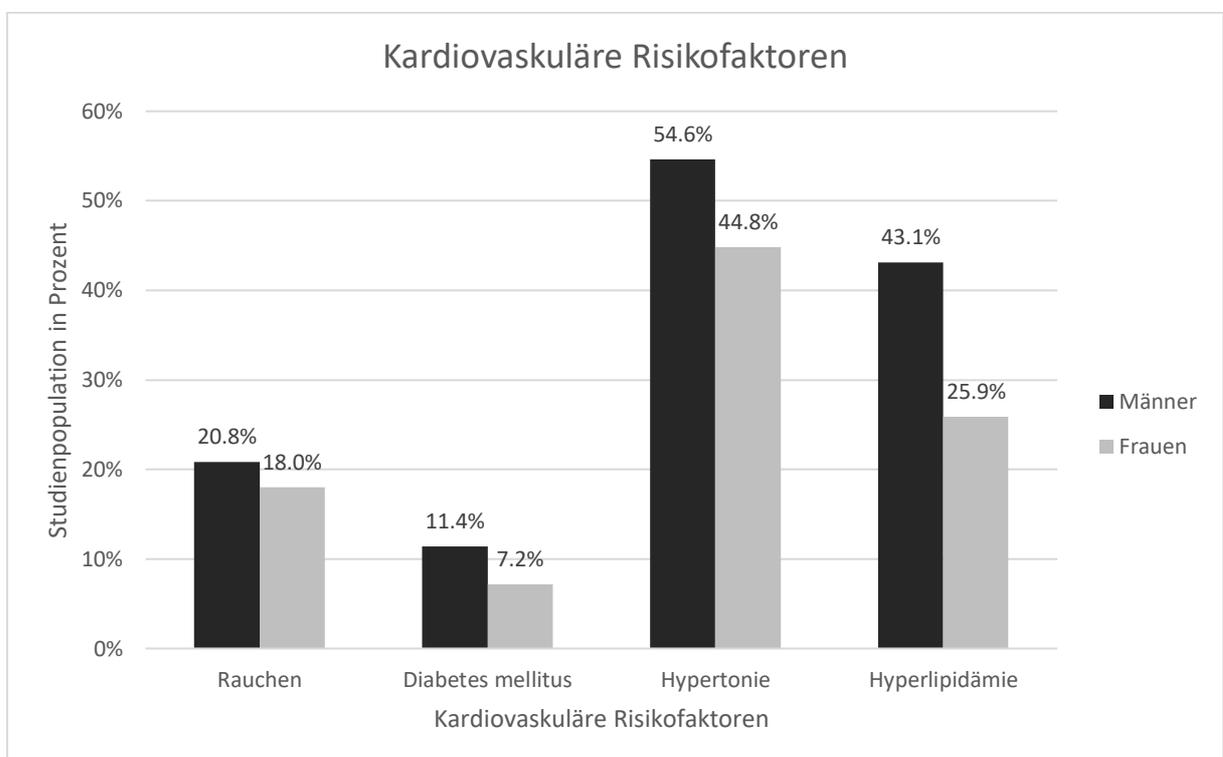


Abbildung 7: Deskriptive Darstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren innerhalb der Studienpopulation

In Bezug auf die Korrelation von bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren und dem Auftreten von kutanen Neoplasien, zeigt sich, dass die Subgruppe der Studienteilnehmer mit kutaner Neoplasie und Nikotinkonsum als Risikofaktor, kleiner war 12,9% (78) als die Vergleichspopulation von den Nikotinkonsumenten ohne kutane Neoplasien 19,7% (2833). Die Anzahl der Studienteilnehmer bei welchen Diabetes mellitus und eine kutane Neoplasie diagnostiziert wurde, war 10,4% (63) und

damit etwas größer als die der Studienteilnehmer ohne kutane Neoplasien die bei 9,3% (1332) lag. Ebenso zeigte sich, dass Studienteilnehmern mit kutaner Neoplasie häufiger eine arterielle Hypertonie (58,3%, 355 Teilnehmer) aufweisen, als die der Vergleichskohorte mit 49,4% (7111). Die Inzidenz bei den Teilnehmern mit Hyperlipidämie und einer kutanen Neoplasie lag bei 40,5% (246) und war damit höher als bei den Teilnehmern, ohne kutaner Neoplasie, welche bei 34,3% (4930) lag.

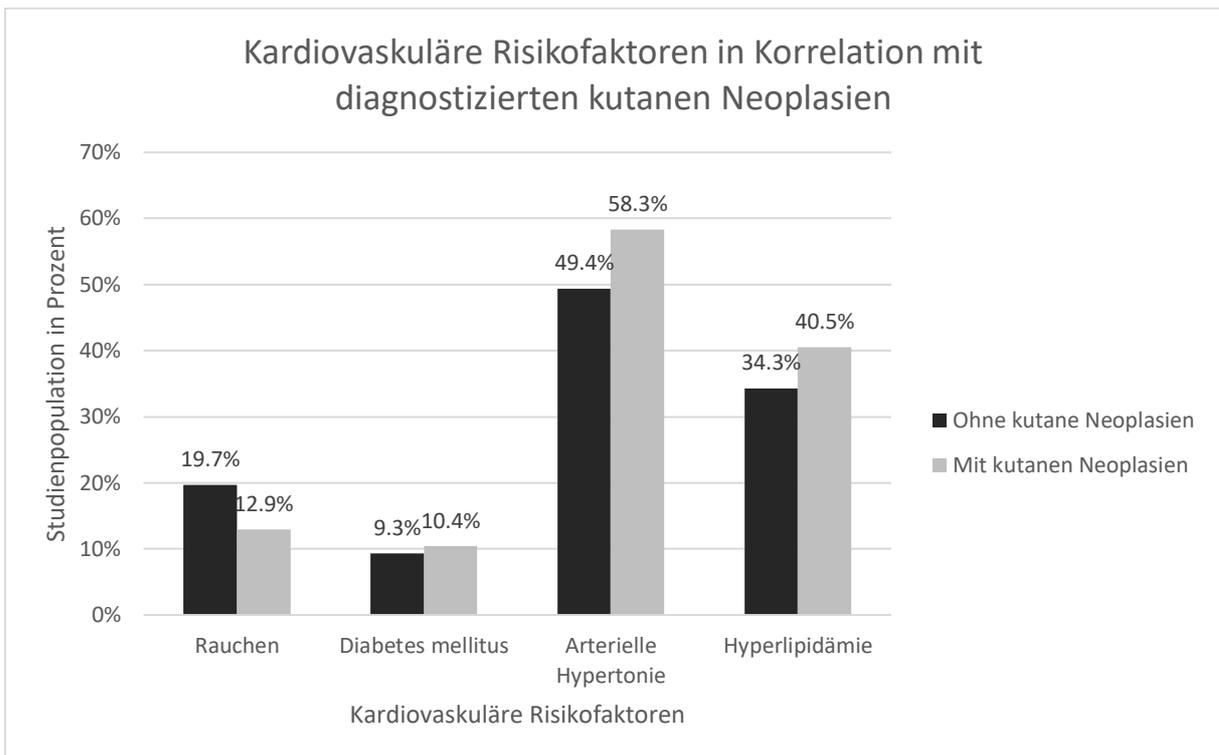


Abbildung 8: Deskriptive Darstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren in Korrelation mit diagnostizierten kutanen Neoplasien innerhalb der Studienpopulation

4.1.4 Medikationen

Die eingenommenen Medikamente unserer Studienpopulation wurden nach Häufigkeit ihrer Einnahme aufgelistet und in Abbildung 8 mit einem Balkendiagramm dargestellt. Insgesamt konnte eine vermehrte Medikation in der männlichen Studienpopulation beobachtet werden.

Die am häufigsten verschriebenen Medikamente in unserer Studienpopulation waren Betarezeptorenblocker (2537 (16,9%)), davon nahmen 1313 (17,5%) männliche und 1224 (16,6%) weibliche Probanden das Medikament ein. Das zweithäufigste verordnete Medikament, das 11,5% der Studienpopulation einnahmen, waren Statine.

Auffallend ist der große Geschlechterunterschied mit 13,6% (1019 Teilnehmer) männlichen Teilnehmern zu 9,6% (710 Teilnehmer) weiblichen Teilnehmern bei dieser Medikation.

Acetylsalicylsäure und Protonenpumpeninhibitoren wurden in etwa gleich häufig eingenommen. 1469 (9,9%) der Teilnehmer nahmen Acetylsalicylsäure zu sich und 1229 (8,3%) Protonenpumpeninhibitoren, wobei bei den Protonenpumpeninhibitoren das Gefälle zwischen Männern und Frauen bei 0,1% lag.

Das Antidiabetikum Metformin nahmen 566 (3,8%) Teilnehmer der Studienpopulation zu sich.

Die Medikamente, Schleifendiuretika und Hydrochlorothiazid nahmen die wenigsten Teilnehmer zu sich, 339 (2,3%) Probanden standen unter Therapie mit Schleifendiuretika und 230 (1,5%) mit Hydrochlorothiazid. Die Verteilung unter den weiblichen und männlichen Studienteilnehmer war bei diesen Medikamenten in etwa gleich.

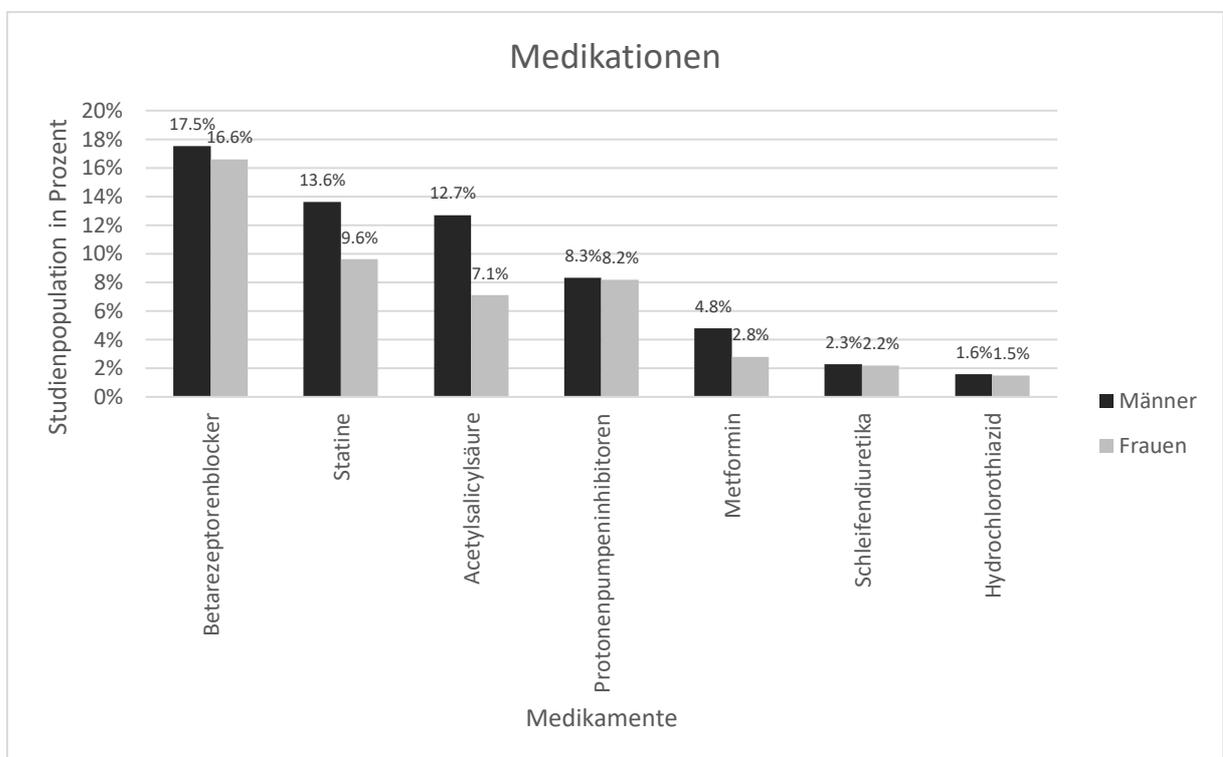


Abbildung 9: Deskriptive Darstellung der Medikationen innerhalb der Studienpopulation

Im nächsten Schritt wurde die Korrelation zwischen den beschriebenen Medikamenten und dem Vorliegen einer kutanen Neoplasie in der Gesamtpopulation untersucht. Die Ergebnisse wurden in der Abbildung 9 in Form eines Balkendiagramms dargestellt.

Es konnte mit Ausnahme der Schleifendiuretika bei allen Medikamenten eine erhöhte Verordnungs-/Einnahmehäufigkeit bei der Studienpopulation mit kutanen Neoplasien im Vergleich zur Gesamtpopulation beobachtet werden.

So nahmen 20,9% (127) der Subgruppe der Teilnehmer mit kutaner Neoplasie Betarezeptorenblocker ein, während nur 16,9% Teilnehmer der Gesamtpopulation unter dieser Medikation stehen. Bei Teilnehmern unter Medikation mit Statinen und einer kutanen Neoplasie lag eine Diskrepanz von 7,1% im Gegensatz zu den Teilnehmern ohne kutaner Neoplasie vor. 15,5% (94) der Subgruppe mit kutaner Neoplasie unter Einnahme von ASS, standen im Vergleich zu 9,7% ohne kutaner Neoplasie.

Die restlichen Subgruppen der Studienpopulation, unter Metformin-, Schleifendiuretika- und HTC-Einnahme, konnten keine größeren prozentualen Abweichungen aufzeigen, wie man Anhand des Balkendiagramms entnehmen kann.

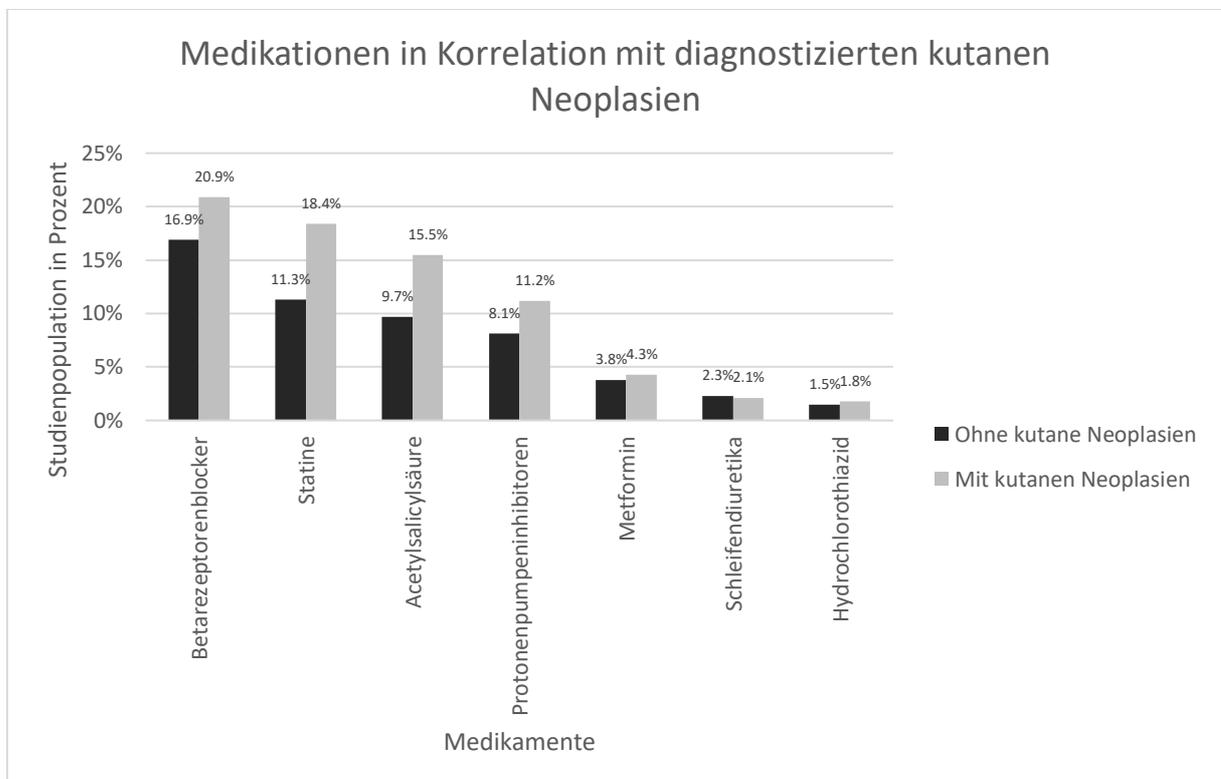


Abbildung 10: Deskriptive Darstellung der Medikationen in Korrelation mit diagnostizierten kutanen Neoplasien innerhalb der Studienpopulation

Die Auftretenswahrscheinlichkeit einer kutanen Neoplasie in der Gesamtpopulation liegt bei 4,05%. Bei einer gleichmäßigen Risikoverteilung müssten 101,5 Patienten unter einem Hautkrebs leiden, entsprechend zeigte sich eine 25% größere Wahrscheinlichkeit der Erkrankung (s. Tabelle 4).

Tabelle 5: Allgemeine Auftretenswahrscheinlichkeit einer kutanen Neoplasie

	Teilnehmer Gesamt	Teilnehmer mit Hautkrebs	Allgemeines Risiko einer Kutanen Neoplasie (n)	Über- oder Untererkran- kung (%)
Gesamt n (%)	15010 (100%)	609 (100%)	-	-
Rauchen	2911 (19,4%)	78 (12,9%)	116	-32,75%
Diabetes mellitus	1395 (9,3%)	63 (10,4%)	56	12,5%
Arterielle Hypertonie	7466 (49,8%)	355 (58,3%)	299	18,72%
Hyperlipidämie	5176 (34,6%)	246 (40,5%)	207	18,84%
Medikamente				
Hydrochlorothiazid	230 (1,5%)	11 (1,8%)	9	22,22%
Schleifendiuretika	339 (2,3%)	13 (2,1%)	14	-7,14%
Metformin	564 (3,8%)	26 (4,3%)	23	13,04%
Protonenpumpeninhibitoren	1229 (8,3%)	68 (11,2%)	49	38,77%
Beta-Blocker	2537 (17,1%)	127 (20,9%)	102	24,5%
Statine	1729 (11,6%)	112 (18,4%)	69	62,31%
Acetylsalicylsäure	1469 (9,9%)	94 (15,5%)	59	59,32%

Bei der Population mit Hauttumoren und verschriebenen Statinen lag bei 18,4% (112) der Teilnehmer eine kutane Neoplasie vor, während 11,3% (1617) der Studienteilnehmer unter gleicher Medikation keine kutanen Neoplasien hatten. Bei einer gleichmäßigen Risikoverteilung erkrankten 69 Patienten an einer kutanen Neoplasie, in unserer Kohorte wurde jedoch bei 112 Patienten eine kutane Neoplasie diagnostiziert. Entsprechend konnte eine Übererkrankung von 62% beobachtet werden.

Die Subgruppe der Teilnehmer unter Einfluss von ASS und diagnostizierter kutaner Neoplasie lag bei 15,5% (94). Wohingegen 9,7% (1375) der Studienpopulation unter ASS-Einnahme keine kutanen Neoplasien aufwiesen. Auch hier konnte eine Übererkrankung von 59% beobachtet werden.

Die Subgruppen der Teilnehmer unter Einfluss von HTC, Metformin, PPIs und Betablockern wiesen alle eine Übererkrankung zwischen 13% und 39% auf. Bei den

Teilnehmern mit kardiovaskulären Risiken, konnte - außer bei den Rauchern - eine Übererkrankung zwischen 13% und 19% beobachtet werden.

Einzig bei den Subgruppen der rauchenden Teilnehmer und derjenigen unter Einfluss von Schleifendiuretika konnte eine Untererkrankung beobachtet werden. So lag bei den Rauchern eine Untererkrankung von 33% vor und bei den Patienten unter Einnahme von Schleifendiuretika eine Untererkrankung von 7%.

4.2 Univariable Regressionsanalyse

Die Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse sind in Tabelle 5 dargestellt. Verglichen werden dabei die relevanten Risikofaktoren und Medikationen zwischen den Studienteilnehmer mit kutanen Neoplasien und den Studienteilnehmern ohne kutane Neoplasien.

Die Risikofaktoren Alter ($p < 0,0001$), Rauchen ($p < 0,0001$) und arterielle Hypertonie ($p < 0,0001$) zeigen eine statistisch signifikante Abhängigkeit. Außerdem zeigen die von uns ausgewählten Medikamenten, Acetylsalicylsäure ($p < 0,0001$) und Statine ($p < 0,0001$) statistisch signifikante Werte. Der kardiovaskuläre Risikofaktor Hyperlipidämie weist auch eine Signifikanz ($p = 0,0023$) auf. Auch Betablocker ($p = 0,013$) und PPIs ($p = 0,010$) zeigen eine Signifikanz. Bei den Faktoren Geschlechtern, BMI und Diabetes mellitus sowie für die Medikamente Metformin, Schleifendiuretika und HTC konnte keine statistische Signifikanz beobachtet werden.

Tabelle 6: Univariable Regressionsanalyse

Univariable Regressionsanalyse	Teilnehmer Gesamt	Teilnehmer ohne Hautkrebs	Teilnehmer mit Hautkrebs	p-Wert
Gesamt n (%)	15010 (100%)	14401 (100%)	609 (100%)	-
Frauen	7426 (49,5%)	7147 (49,6%)	279 (45,8%)	0,069
Alter (Jahre)	55,0	54,8	61,0	<0,0001
Body-Mass-Index (kg/m ²)	26,6	26,6	26,6	0,85
Rauchen	2911 (19,4%)	2833 (19,7%)	78 (12,9%)	<0,0001
Diabetes mellitus	1395 (9,3%)	1332 (9,3%)	63 (10,4%)	0,35
Arterielle Hypertonie	7466 (49,8%)	7111 (49,4%)	355 (58,3%)	<0,0001
Hyperlipidämie	5176 (34,6%)	4930 (34,3%)	246 (40,5%)	0,0023
Medikamente				
Hydrochlorothiazid	230 (1,5%)	219 (1,5%)	11 (1,8%)	0,61
Schleifendiuretika	339 (2,3%)	326 (2,3%)	13 (2,1%)	1,00
Metformin	564 (3,8%)	538 (3,8%)	26 (4,3%)	0,51
Protonenpumpeninhibitoren	1229 (8,3%)	1161 (8,1%)	68 (11,2%)	0,010
Beta-Blocker	2537 (17,1%)	2410 (16,9%)	127 (20,9%)	0,013
Statine	1729 (11,6%)	1617 (11,3%)	112 (18,4%)	<0,0001
Acetylsalicylsäure	1469 (9,9%)	1375 (9,7%)	94 (15,5%)	<0,0001

4.3 Multivariable Regressionsanalyse

Die Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse der logistischen Regression, es wurden kardiovaskulären Risikofaktoren und Medikamente aus der vorhergegangenen univariablen Regressionsanalyse verglichen. Aufgrund der Größe der Stichproben der Gesamtpopulation und der Tumorerkrankungen ist zu erwarten, dass eine multivariable Regressionsanalyse bei einem multifaktoriellem Krankheitsgeschehen wie einer Tumorerkrankung, keine statistisch signifikanten Ergebnisse hervorbringen kann. Ein signifikantes Ergebnis konnte jedoch beim Alter mit einer Odds Ratio von 1,671 und einem p-Wert von <0,0001 nachgewiesen werden. In der weiteren multivariablen Regressionsanalyse zeigten sich keine weitere Signifikanz für die angenommenen endogenen und exogenen Risikofaktoren (siehe Tabelle 6).

Tabelle 7: Multivariable Regressionsanalyse der Gesamten Studienteilnehmer der GHS

Gesamt	Odds Ratio	Unterer 95% Konfidenzintervall	Oberer 95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter (Jahre)	1,671	1,479	1,890	<0,0001
Body-Mass-Index (kg/m ²)	0,982	0,961	1,004	0,12
Rauchen	0,824	0,621	1,078	0,17
Diabetes mellitus	0,985	0,653	1,435	0,94
Arterielle Hypertonie	0,998	0,808	1,234	0,99
Hyperlipidämie	0,931	0,734	1,174	0,55
Medikamente				
Hydrochlorothiazid	0,810	0,361	1,564	0,57
Schleifendiuretika	0,544	0,239	1,071	0,11
Metformin	0,841	0,460	1,501	0,56
Protonenpumpeninhibitoren	1,079	0,785	1,453	0,63
Beta-Blocker	0,862	0,664	1,071	0,26
Statine	1,311	0,962	1,783	0,085
Acetylsalicylsäure	1,143	0,853	1,515	0,36

Nachfolgend wurde mittels multivariabler Regressionsanalyse der geschlechterspezifische Einfluss auf das Auftreten von kutanen Neoplasien untersucht. Zusammenfassend zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten kutaner Neoplasien und dem Alter der weiblichen Studienpopulation, während sich für die weiteren Risikofaktoren und Medikamente keine statistische Abhängigkeit darstellen konnte. Nachfolgend werden die von uns ausgewählten Risikofaktoren und Medikamente bei den weiblichen Teilnehmern, in der Tabelle 7 aufgelistet.

Tabelle 8: Multivariable Regressionsanalyse aller weiblichen Studienteilnehmer

Frauen	Odds Ratio	Unterer 95% Konfidenzintervall	Oberer 95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter (Jahre)	1,498	1,253	1,794	<0,0001
Body-Mass-Index (kg/m ²)	0,971	0,943	0,999	0,051
Rauchen	0,708	0,453	1,063	0,11
Diabetes mellitus	1,190	0,638	2,056	0,56
Arterielle Hypertonie	1,028	0,750	1,408	0,86
Hyperlipidämie	1,118	0,772	1,588	0,54
Medikamente				
Hydrochlorothiazid	0,910	0,273	2,259	0,86
Schleifendiuretika	0,683	0,231	1,620	0,44
Metformin	0,690	0,238	1,781	0,46
Protonenpumpeninhibitoren	1,221	0,781	1,841	0,63
Beta-Blocker	0,892	0,610	1,285	0,55
Statine	1,418	0,890	2,258	0,14
Acetylsalicylsäure	1,170	0,730	1,817	0,50

Bei Betrachtung der multivariablen Regressionsanalyse der männlichen Studienpopulation wird ersichtlich, dass erneut das Alter als einziger Risikofaktor ein statistisch signifikantes Ergebnis aufweist, welches anhand der Tabelle 8 beschrieben wird. Die weiteren Werte sind statistisch unauffällig.

Tabelle 9: Multivariable Regressionsanalyse aller männlichen Studienteilnehmer

Männer	Odds Ratio	Unterer 95% Konfidenzintervall	Oberer 95% Konfidenzintervall	p-Wert
Alter (Jahre)	1,815	1,531	2,157	<0,0001
Body-Mass-Index (kg/m ²)	0,997	0,962	1,031	0,84
Rauchen	0,935	0,642	1,330	0,72
Diabetes mellitus	0,814	0,467	1,332	0,44
Arterielle Hypertonie	0,977	0,733	1,306	0,87
Hyperlipidämie	0,825	0,601	1,119	0,22
Medikamente				
Hydrochlorothiazid	0,731	0,221	1,791	0,55
Schleifendiuretika	0,392	0,094	1,093	0,12
Metformin	0,987	0,460	2,068	0,97
Protonenpumpeninhibitoren	0,942	0,587	1,443	0,79
Beta-Blocker	0,842	0,585	1,195	0,35
Statine	1,209	0,798	1,824	0,37
Acetylsalicylsäure	1,140	0,779	1,646	0,49

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie mit einer Studienpopulation von 15.010 aus dem Datensatz von Oktober 2020 untersucht und analysiert. In der Literatur wurde bereits durch Pedersen et al. ein vermehrtes Auftreten von nicht-melanozytären Hautkrebs unter einer Medikation mit Thiaziden beschrieben, bei der Kontrollstudie wurden Fälle von nicht-melanozytären Hautkrebs mit der kumulativen Einnahme von HCT verglichen. Die Kontrollpersonen wurden nach Alter und Geschlecht in einem Verhältnis von 1:20 gematcht. Mithilfe der bedingten logistischen Regression berechneten sie die Odds Ratio (OR) für BCC und SCC in Verbindung mit der Verwendung von HCT. Ebenso beschreiben erste Metaanalysen und Registerstudien einen potentiellen protektiven Effekt für die Entwicklung von kutanen Neoplasien bei einer langjährigen Einnahme von beispielsweise Metformin (Tseng, 2018), jedoch bisher ohne abschließende Bewertung. In dieser Studie wurde eine Population von 16.237 Personen, die Metformin regelmäßig oder gar nicht einnehmen untersucht. Es konnte herausgefunden werden, dass die Hautkrebs-Inzidenz von Personen, die Metformin regelmäßig einnehmen mit 45,49 pro 100.000 Personen deutlich geringer liegt, als die der Personen ohne Metformin-Einnahme (83,90). Somit steht die Metformin-Einnahme mit einer Verringerung des Hautkrebs-Risikos in Zusammenhang. Entsprechend ist es Ziel der vorliegenden Promotionsarbeit, eine mögliche Korrelation zwischen dem Auftreten von kutanen Neoplasien mit endogenen und exogenen Risikofaktoren der Studienteilnehmer der Gutenberg-Gesundheitsstudie zu untersuchen.

5.1 Korrelation von Hautkrebs und Alter

In unserer prospektiven Studie zeigte sich sowohl in der univariablen als auch in der multivariablen Regressionsanalyse eine statisch signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von kutanen Neoplasien und dem Alter der Studienteilnehmer. Entsprechend nimmt das Alter unter allen potentiellen Risikofaktoren einen wesentlichen Stellenwert ein. Einhergehend mit unseren Beobachtungen zeigt sich, ebenfalls übereinstimmend mit den Referenzwerten des Robert-Koch-Instituts, dass mit steigendem Alter die Inzidenz von diagnostizierten kutanen Neoplasien zunimmt.

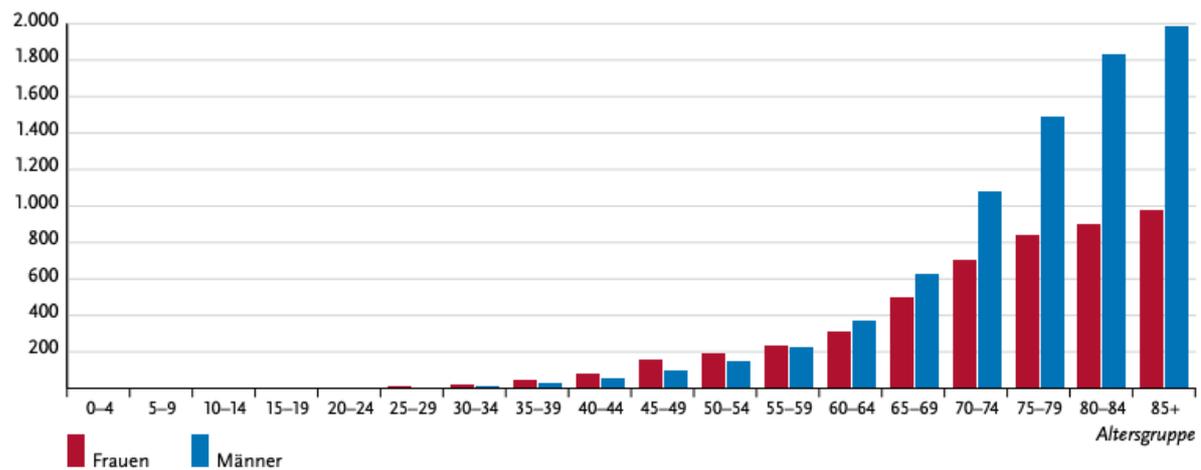


Abbildung 11: Erkrankungsrate an weißem Hautkrebs nach Geschlecht in 5 Jahresabständen in Deutschland je 100.000 (2017/18) (Robert-Koch-Institut, 2021)

Aufgrund der Angabe von Mittelwert und Standardabweichung der Erkrankungsrate an weißem Hautkrebs in der deutschen Bevölkerung, wurden zur besseren Vergleichbarkeit statt Median und Quartil ebenfalls Mittelwert und Standardabweichung für die vorliegende Studie verwendet, obwohl keine Normalverteilung der Ergebnisse vorliegt.

Allerdings lässt sich das mittlere Erkrankungsalter aufgrund erheblicher struktureller Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven nicht direkt vergleichen. Im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie liegt das mittlere Erkrankungsalter bei $60,7 \pm 9,8$ Jahren, während in der deutschen Gesamtpopulation das mittlere Erkrankungsalter bei 74,5 Jahren ist (Robert-Koch-Institut, 2021). Ausschlagend für den Unterschied im mittleren Erkrankungsgipfel zwischen dem Patientenkollektiv der GHS und der Gesamtpopulation ist, dass der Studieneinschluss in die GHS gemäß Protokoll nur bis zum 75. Lebensjahr möglich war.

Vereinbar mit den publizierten Ergebnissen des RKI (Robert-Koch-Institut, 2021) sowie einer frühen Kohortenstudie aus Queensland (Green et al., 1988) und einer weiteren epidemiologischen Studie (Gordon, 2013), konnten wir im Kollektiv der GHS ebenfalls eine Zunahme der Inzidenz von kutanen Neoplasien mit steigendem Alter beobachten, insgesamt konnten wir ab dem 65. Lebensjahr eine signifikante Zunahme in der Inzidenz der kutanen Neoplasien beobachten.

In dieser Untersuchung zeigt sich, dass mit steigendem Lebensalter eine signifikante Zunahme von kutanen Neoplasien, insbesondere von nicht-melanozytären Neoplasien

besteht. Ausschlaggebend hierfür ist in den meisten Fällen eine chronische UV-B Akkumulation, die eine Mutation des Tumorsuppressorgens p53 durch eine Transition von Cytidin zu Thymidin induziert. Daraus resultierend kommt es zu einem Funktionsverlust von p53 und zu einer unkontrollierten Proliferation entarteter Zellen. Des Weiteren führt langjährige UV-Exposition zu einer vermehrten Aktivität des Ras-Onkogen und damit einhergehend zu einer permanenten Aktivierung des Signalwegs und somit zu einer gesteigerten Zellproliferation. Für beide Mutationen ist eine langjährige UV-Akkumulation notwendig, sodass ein vermehrtes Auftreten von nicht-melanozytären Neoplasien im höheren Alter erklärbar ist.

Zusätzlich wird die immunsuppressive Wirkung einer langjährigen UV-Strahlung als weiterer Risikofaktor für die Entstehung von kutanen Neoplasien diskutiert. Ausschlaggebend hierfür ist ein Funktionsverlust der Langerhans-Zellen in der Epidermis, der zu einer vermehrten Aktivierung von immunsuppressiven regulatorischen T-Zellen und Sekretion von immunsuppressiven Zytokinen (u.a. Interleukin-10) führt, sodass entartete, epidermale Zellen der Überwachung des angeborenen Immunsystems durch zunehmend inaktivierte zytotoxische T-Zellen entgehen (Weinberg and Weinberg, 2006).

Während es beim Alterungsprozess vor allem zu einer abnehmenden Zell- und Gewebefunktion kommt, werden kutane Neoplasien und andere Krebsentitäten durch die unkontrollierte zelluläre Proliferation verursacht. Die verschiedenen Verbindungen zwischen Alterung und DNA-Beschädigungen einerseits, sowie onkogenen Veränderungen andererseits wird bei Erkrankungen, bei denen Defekte in der Nukleotidexzisionsreparatur (NER) zugrunde liegen, besonders deutlich. Um helixstrukturverändernde DNA-Schäden zu beheben, die durch UV-Bestrahlung induziert werden, wird der NER benötigt. Die Struktur der DNA-Doppelhelix wird vor allem durch kurzwellige UV-Strahlen induzierte Cyclobutanpyrimidindimere (CPD) und 6-4-Pyrimidin-Pyrimidon-Photoprodukte (6-4PP) verändert und stellt dadurch Hindernisse sowohl für RNA- als auch für DNA-Polymerasen dar. 6-4PPs können sehr effektiv durch NER repariert werden, jedoch kommt es häufiger zum Persistieren der CPD im Genom, da diese nur ineffizient von der NER erkannt werden. Aufgrund dieser gehäuften genomischen Schäden, können diese Ereignisse eine bedeutsame Rolle in der Krebsentstehung darstellen (Heikenwälder and Heikenwälder, 2019).

Entsprechend wird deutlich, dass aufgrund einer langjährigen UV-Akkumulation und der damit einhergehenden prokanzerogenen Mutationen ein vermehrtes Auftreten von kutanen Neoplasien in höherem Alter erklärt werden kann. Die Aufklärung und Präventionsmaßnahmen haben somit eine große Bedeutung, die Menschen im Alter vor dem Risiko von Hautkrebs zu schützen.

5.2 Korrelation von Hautkrebs und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die Ergebnisse unserer prospektiven Studie zeigen, dass ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko in der Teilnehmerpopulation der GHS vorliegt. Die Korrelation zwischen dem Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren und Auftreten von kutanen Neoplasien wird in der Literatur divers diskutiert. Einerseits wird die fotosensibilisierende Wirkung einer anti-hypertensiven Therapie als mögliche Ursache diskutiert, andererseits wird die vermehrte Sekretion von VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) als möglicher Treiber einer malignen Entartung angesehen (Rapsomaniki et al., 2014). Den möglichen Zusammenhang zwischen VEGF und nicht-melanozytärem Hautkrebs wurde in einer Fall-Kontroll-Studie diskutiert. Hierbei wurden 70 Patienten mit nicht-melanomzytärem Hautkrebs und 161 gesunde Kontrollen auf einen single nucleotide polymorphism (SNP) im VEGF-Gen (*VEGF-A rs3025029T*) untersucht. Es konnte herausgefunden werden, dass die Häufigkeit dieses Polymorphismus bei den Patienten dieser Studie höher lag als bei den Kontrollen. Entsprechend stellt eine systemische Therapie mit VEGF-Inhibitoren eine Therapieoption in der Therapie des metastasierten Plattenepithelkarzinoms da (Scola et al., 2022).

5.2.1 Diabetes mellitus

Aus den Daten der GHS geht hervor, dass die Prävalenz bei Diabetes mellitus (Typ 1 und 2) bei 7,2% der weiblichen Teilnehmer und 11,4% der männlichen Teilnehmer liegt. Diese Ergebnisse decken sich auch mit den Daten des Robert Koch-Institut, die eine Prävalenz von 9,2% in Deutschland angibt (Robert-Koch-Institut, 2019).

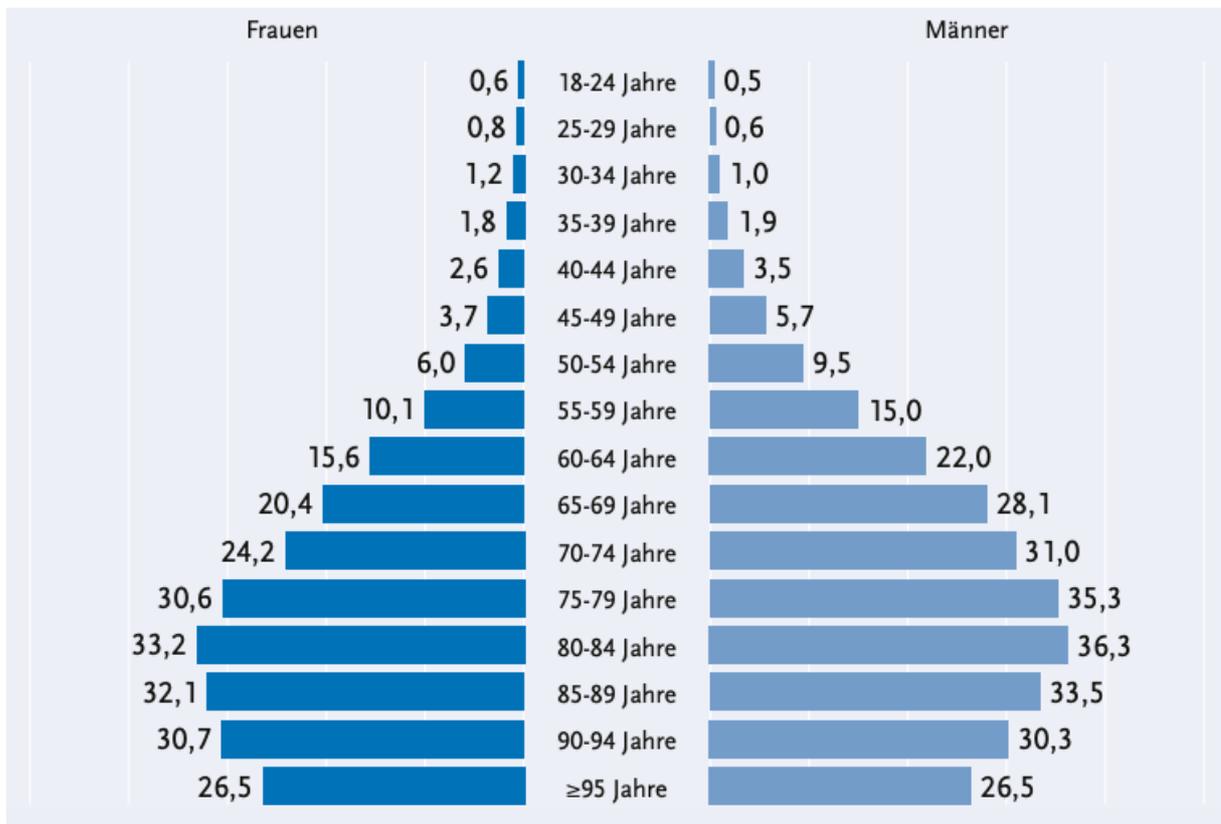


Abbildung 12: Prävalenz von Diabetes mellitus bei Erwachsenen in Deutschland, aufgeteilt nach Alter und Geschlecht in Prozent (Robert-Koch-Institut, 2019)

Obgleich in der Literatur von einem erhöhten Risiko für bestimmte Krebsarten bei Vorliegen eines Diabetes mellitus diskutiert wird, insbesondere des Pankreas- und Leberkarzinoms (Giovannucci et al., 2010), waren die Ergebnisse der GHS ohne statistische Signifikanz. Es konnte jedoch der Trend beobachtet werden, dass die Teilnehmer der GHS mit bestehendem Diabetes mellitus, häufiger eine kutane Neoplasie entwickeln. Ein weiterer Trend, ohne statistische Signifikanz, fand sich für weibliche Studienteilnehmer, die im Vergleich zu männlichen Probanden ein etwas höheres Risiko für die Entstehung einer kutanen Neoplasie aufwiesen. Es wurden jedoch keine ähnlichen Beobachtungen in der Literatur gefunden.

Als möglichen Mechanismus für den karzinogenen Effekt von Diabetes mellitus, wird die kontinuierliche Hyperglykämie oder der hohe Serumspiegel von Insulin in Betracht gezogen. Kontinuierliche Hyperglykämie kann zum Wachstum maligner Zellen beitragen und der hohe Serumspiegel des Insulins erhöht nachweislich die zelluläre Proliferation und die Aktivierung der onkogenen Wachstumsfaktor-Rezeptoren, IGF-1 (Insulin-like growth factor 1), welche eine maligne Zelltransformation induzieren können (Wojciechowska et al., 2016).

Bei einer taiwanesischen Kohortenstudie, konnte bei der Studienpopulation der über 60-jährigen Teilnehmer, ein vermehrtes Auftreten von kutanen Neoplasien, bei bestehendem Diabetes mellitus im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Diabetes, beobachtet werden (Tseng et al., 2016). Jedoch gibt es auch eine Kohortenstudie, bei der ein gegensätzliches Ergebnis beobachtet werden konnte, bei der die Studienpopulation mit vorhandenem Diabetes mellitus keine Assoziation zu nicht-melanozytärem Hautkrebs hatte (Wotton et al., 2011). Grund für die widersprüchlichen Ergebnisse können unterschiedliche Umweltfaktoren und Ethnien sein, da nicht nur diese, sondern auch Lebensstil-Risikofaktoren wie Adipositas und körperliche Inaktivität, mit dem Risiko in Verbindung stehen, einen Diabetes mellitus oder eine kutane Neoplasie zu begünstigen (Garg et al., 2014).

5.2.2 Rauchen

Die Ergebnisse unserer prospektiven Analyse der GHS zeigen einen Nikotinkonsum bei knapp 40% der Studienpopulation. Ein Zusammenhang zwischen vermehrtem Auftreten verschiedener Tumorentitäten und langjährigem Tabakkonsum ist seit langem bekannt so ist Rauchen der Hauptrisikofaktor für Lungenkarzinome, insbesondere dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) (Mackenbach et al., 2017). Im Rahmen der deskriptiven Analyse zeigt sich ein vermindertes Auftreten von kutanen Neoplasien in der Subkohorte der Raucher. In der nachfolgenden univariablen Regressionsanalyse konnte bei Rauchern ebenfalls eine signifikante Reduktion des Auftretens von kutanen Neoplasien ($p < 0,0001$) beobachtet werden. Eine weitere Differenzierung zwischen dem Auftreten eines Basalzellkarzinoms oder Plattenepithelkarzinoms ist aufgrund der gleichen ICD-10 Codierung nicht möglich.

Eine mögliche Assoziation zwischen dem Auftreten einer kutanen Neoplasie und Rauchen wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Während langjähriger Tabakkonsum ein etablierter Risikofaktor für die Entwicklung von diversen Tumorentitäten ist, liegen unterschiedliche Studienergebnisse in Bezug auf die Kausalität zwischen Rauchen und einem erhöhten Risiko für kutane Neoplasien vor. Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen bei Tabakkonsum wurde von Song et al. in einer prospektiven Studie und Meta-Analyse beschrieben, sodass bereits ein kontinuierlicher

Nikotinkonsum als Risikofaktor für Plattenepithelkarzinome der Lippe definiert wurde (Moore et al., 1999, Song et al., 2012). Interessanterweise zeigte sich zusätzlich ein vermindertes Auftreten von Melanomen bei männlichen Rauchern, während in der UK Million Women Study ein erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome und vermindertes Auftreten von Basalzellkarzinomen beschrieben wurden. In einer in 2020 publizierten Meta-Analyse von 15 Kohortenstudien konnte ebenfalls ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms bei vermindertem Auftreten von Basalzellkarzinomen und Melanomen beobachtet werden (Arafa et al., 2020).

In einer Fall-Kontroll-Studie wurde außerdem nachgewiesen, dass auch die Anzahl der gerauchten Zigaretten pro Tag und die Anzahl der Jahre, die sogenannten *pack years* (Pro Tag gerauchte Zigarettenpackungen x Anzahl der Raucherjahre), einen wesentlichen Einfluss auf ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer kutanen Neoplasie hat (Rollison et al., 2012).

Der karzinogene Effekt von Rauchen wird direkt und indirekt vermittelt, Tabakrauch enthält karzinogene Stoffe wie Nitrosamine, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe ungesättigte Aldehyde und phenolische Verbindungen, zusätzlich wird ein vermehrtes Auftreten von Mutationen des Tumorsuppressor p53 beobachtet, welcher in Verbindung mit der Karzinogenese von kutanen Neoplasien steht. Das erhöhte Risiko an SCC zu erkranken, kann durch die Schwächung des Immunsystems und die verminderte Hautdurchblutung, die durch den Nikotinkonsum einhergeht, begründet werden (Toh et al., 2010).

Für die gegenteilige Wirkung bei Basalzellkarzinomen und malignen Melanomen konnten keine schlüssigen Erklärungen gefunden werden. Als mögliche Erklärung wird eine Inhibition der Notch-Signalkaskaden in Melanomzellen diskutiert (Thompson and Friedman, 2020). Des Weiteren wird die Suppression von potentiellen Entzündungsreaktionen bei UV-Exposition durch Anlagerung von Nikotin im melaninhaltigem Gewebe als potentiell antikanzerogen diskutiert (De Hertog et al., 2001).

Ein weiterer limitierender Faktor für eine genauere Analyse des Einflusses von Nikotinkonsum auf die Entstehung von kutanen Neoplasien in unserem Kollektiv ist, dass Daten über die Raucheranamnese der Teilnehmer unvollständig sind. In der

GHS-Population wurde die Dauer des Nikotinkonsums nicht nachverfolgt, sowie aufgrund der ICD-10 Codierung keine Differenzierung zwischen BCC und SCC vorgenommen. Entsprechend muss in nachfolgenden Untersuchungen der Einfluss von *pack years* auf die Entwicklung von kutanen Neoplasien in größeren Registerstudien untersucht werden. Dieser Befund ist bemerkenswert, da Raucher neben dem gesundheitsgefährdenden Verhalten des Nikotinmissbrauches häufig auch zu anderem gesundheitsgefährdendem Verhalten, wie z.B. zu einer vermehrten UV-Exposition neigen (Katzke et al., 2015).

5.2.3 Arterielle Hypertonie

Die Daten der GHS zeigen, dass circa die Hälfte der Teilnehmer an arterieller Hypertonie leiden, während die Hypertonieprävalenz der deutschen Gesamtpopulation bei ca. 30% liegt (Koch-Institut, 2014). Häufige Risikofaktoren für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie, wie beispielsweise Adipositas, Diabetes mellitus oder Rauchen werden ebenfalls als Risikofaktoren für die Entwicklung von kutanen Neoplasien diskutiert. Insbesondere die vermehrte Dysregulation des VEGF-Signalweges und eine damit einhergehende Angiogenese werden als Initiator einer malignen Entartung diskutiert. Erste epidemiologische Studien beobachten eine kontinuierliche Inzidenzzunahme bei Patienten mit Neoplasie und arterieller Hypertonie (Stocks et al., 2012). Insbesondere unter der Prämisse, dass potentielle Risikofaktoren wie Adipositas, Diabetes mellitus oder Rauchen sowohl ein Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie als auch einer Neoplasie infrage kommen und eine Adjustierung der Confounder in der Regel nicht erfolgte (Angel-Korman et al., 2022). Nichtsdestotrotz wird ein Kausalzusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und einem erhöhten Neoplasierisiko kontrovers diskutiert (Strohmaier et al., 2013).

In unserer Studienpopulation erkrankten 355 (58.3%) der Teilnehmer sowohl an einer nicht-melanozytären kutanen Neoplasie als auch an einer arteriellen Hypertonie. In der univariablen Regressionsanalyse zeigte sich eine statistische Signifikanz ($p=0,0001$), die jedoch im Rahmen der multivariablen Regressionsanalyse nicht bestätigt werden konnte. In verschiedenen publizierten Kohortenstudien konnte ebenfalls eine Tendenz beobachtet werden, dass eine bestehende arterielle Hypertonie mit einem vermehrten Auftreten von insbesondere nicht-melanozytären Hautkrebs vergesellschaftet war.

Insgesamt konnte jedoch keine statistisch signifikante Kausalität bestätigt werden (Stocks et al., 2012).

Als mögliche prädisponierende Faktoren wird insbesondere die fotosensibilisierende Nebenwirkung der medikamentösen Therapie, insbesondere der Thiazide diskutiert. Insgesamt konnte ein erhöhtes Karzinomrisiko mit steigender Dosis der Thiazid-Einnahme beobachtet werden. Des Weiteren konnte kein Zusammenhang zwischen der Entstehung von weißem Hautkrebs und anderen Diuretika oder Blutdrucksenkern ermitteln werden.

Zusammenfassend konnten wir in unserem Bevölkerungskollektiv eine geringe Zunahme an kutanen Neoplasien bei bestehender arterieller Hypertonie beobachten, wobei eine Kausalität aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz nicht möglich ist. Zusätzlich bestehende Limitationen sind fehlende Daten über die Dauer der bestehenden arteriellen Hypertonie und das zeitliche Auftreten der kutanen Neoplasie (Chow et al., 2010).

5.2.4 Dyslipidämie

Aus den ausgewerteten Daten der GHS geht hervor, dass 34,5% aller Studienteilnehmer an einer Dyslipidämie leiden, die Ergebnisse liegen 6% über den Werten der Gesamtpopulation der Dyslipidämieprävalenz, laut RKI (Scheidt-Nave et al., 2013).

Zu den Fettstoffwechselstörungen gehören unter anderem die Lipoprotein-Überproduktion, also die Erhöhung des Gesamtcholesterins, des Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterins und der Triglyceridkonzentration im Serum, sowie der Mangel an Lipoproteinen, einhergehend mit einer Abnahme der High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterinkonzentration. Abnormale Blutfettwerte sind ein zunehmendes Problem in der Weltbevölkerung. Diese werden unter anderem durch Risikofaktoren wie ungesunde Ernährung, Alkohol und Einnahme von Medikamenten begünstigt. Dyslipidämien gelten als größter Risikofaktor für Atherosklerosen und spielen dadurch auch eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen (Pirillo et al., 2021).

Ein möglicher Zusammenhang zwischen Dyslipidämie und kutanen Neoplasien wurde in der Literatur noch nicht diskutiert, für Brustkrebs konnte bereits ein vermindertes Auftreten bei Patienten mit Dyslipidämie beobachtet werden (Kang et al., 2018). Zudem gibt es eine retrospektive klinische Studie, bei der ermutigende Ergebnisse in Bezug auf Dyslipidämie und einer Abnahme der Inzidenz von Darm- und Prostatakrebs beobachtet werden konnte. Der potentiell protektive Einfluss wird der miteinhergehenden Wirkung der cholesterinsenkenden Medikamente, den Statinen zugeschrieben. Statine hemmen unter anderen das Metastasis-Associated in Colon Cancer 1-Gen (MACC1), welches an den Tumorzellen exprimiert wird. Durch die Hemmung des MACC1 wird die Vermehrung der Tumorzellen unterbunden (Rice et al., 2012).

In unserer Studie erkrankten 246 (40,5%) Teilnehmer an einer Dyslipidämie und an einer kutanen Neoplasie. In der univariablen Regressionsanalyse konnte ein statistisch signifikantes Ergebnis beobachtet werden ($p= 0,0023$), welches in der multivariablen Regressionsanalyse nicht bestätigt werden konnte. Abschließend kann man sagen, dass aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz keine Kausalität zwischen einer vorliegenden Dyslipidämie und kutanen Neoplasien besteht.

5.3 Korrelation von Hautkrebs und Medikamenten

Dieses Kapitel widmet sich der Fragestellung, ob gängige Medikamente einen Einfluss auf Hautkrebs haben können.

5.3.1 Betarezeptorenblocker

In unseren ausgewerteten Daten der GHS erfolgte bei 20,9% (127) der Patienten mit kutanen Neoplasien eine Medikation mit Betarezeptorenblockern. Bei der univariablen Regressionsanalyse konnte ein signifikanter Einfluss einer Betablockertherapie auf die Entstehung von kutanen Neoplasien festgestellt werden ($p= 0,013$), welche mittels multivariabler Regressionsanalyse nicht bestätigt werden konnte.

In der Literatur finden sich widersprüchliche Angaben bezüglich der Korrelation von Betarezeptorblockern und Hautkrebs. So konnte Gandini et al, 2018 in einer Meta-Analyse ein erhöhtes Risiko bei der Einnahme von Betarezeptorenblocker und der

Entwicklung eines malignen Melanoms beobachten (Gandini, 2018). Ergebnisse einer anderen epidemiologischen Studie deuten jedoch darauf hin, dass Betarezeptorenblocker eine Verringerung der Inzidenz aller Krebsarten, einschließlich Hautkrebs, haben könnten (Chang et al., 2015).

Es verdichten sich die Hinweise, dass die Stresshormone Noradrenalin und Epinephrin die Entstehung von diversen Tumorentitäten, einschließlich dem malignen Melanom, beeinflussen. Zudem konnte in einer experimentellen Studie bewiesen werden, dass verschiedene Krebszellen Beta-Adrenozeptoren exprimieren und diese für das Fortschreiten der Krankheit verantwortlich sind. Daher wird vermutet, dass Blocker dieser Rezeptoren das Wachstum von Krebszellen verlangsamen können. In einer Studie, in der 372 Patienten mit malignem Melanom innerhalb von 90 Tagen nach der Melanom-Diagnose mit Betablockern behandelt wurden, konnte eine längere Lebensdauer festgestellt werden, als bei Patienten mit malignem Melanom ohne Betablocker-Einnahme nach der Diagnose. Aus diesem Grund wird vermutet, dass eine Behandlung mit Betarezeptorblocker das Wachstum verschiedener Krebsarten, wie zum Beispiel dem Melanom, verringern können (Lemeshow et al., 2011). Weitere Beweise hierfür liegen jedoch nicht vor.

Aufgrund fehlender zusätzlicher Daten, wie die Dosierung der Betarezeptorblocker, sowie eine genaue Differenzierung der verschiedenen kutanen Neoplasien und der fehlenden statistischen Signifikanz, konnten in unserer Studie keine Kausalität zwischen der Einnahme von Betarezeptorenblockern und kutanen Neoplasien beobachtet werden.

5.3.2 Statine

Die GHS-Studie zeigt, dass 11,6% (1729) aller Studienteilnehmer unter Medikation mit Statinen standen und davon 18,4% (112) eine kutane Neoplasie aufwiesen, während die Ergebnisse der univariablen Regressionsanalyse eine statistische Signifikanz zeigten, konnte diese in der multivariablen Regressionsanalyse nicht bestätigt werden.

In der Literatur wird der Einfluss von Statinen mit einhergehendem erhöhtem Risiko eine kutane Neoplasie zu entwickeln kontrovers diskutiert. So wird ein leicht erhöhtes Risiko von BCC und der Einnahme von Statinen in einer dänischen Populationsstudie

beschrieben (Arnsperg et al., 2015). Dieser Trend ein BCC zu entwickeln, unter längerer Einnahme von Statinen konnte in einer Follow-Up Studie beobachtet werden, allerdings waren nur die männlichen Teilnehmer betroffen (Lin et al., 2018). Bei einer weiteren großen prospektiven Studie aus nur weiblichen Teilnehmern mit 11.555 dokumentierten Fällen von nicht-melanozytärem Hautkrebs, konnte eine erhöhte Inzidenz bei der Einnahme von Statinen beobachtet werden (Wang et al., 2016).

Die Ergebnisse mit einem erhöhtem Risiko unter Statineinnahme einen nicht-melanozytären Hautkrebs zu entwickeln, konnte in einer Meta-Analyse jedoch nicht bestätigt werden (Li et al., 2014). Auch eine weitere Meta-Analyse kann diese Annahme nicht bestätigen (Yang et al., 2017).

Eine Hypothese ist, dass aufgrund der erhöhten Anzahl regulatorischer T-Zellen durch die Statineinnahme und durch eine Hemmung des Ras-Signalwegs, die Entwicklung eines nicht-melanozytären Hautkrebs begünstigt werden könnte. Zusätzlich vermehren sich die Hinweise auf eine erhöhte Inzidenz bei immunsupprimierten Menschen und nicht-melanozytären Hautkrebs. Da Statine eine potenziell immunsuppressive Wirkung haben können, geht damit einher, dass Statinanwender ein höheres Risiko haben könnten an nicht-melanozytären Hautkrebs zu erkranken (Rangwala and Tsai, 2011).

In Bezug auf das Melanom wurden an Zellkulturen und Mausmodellen antiproliferative, proapoptische und immunmodulatorische Effekte von Statinen nachgewiesen. Diese krebshemmenden Eigenschaften können zum einen durch den direkten Effekt des gesenkten Cholesterinspiegels entstehen, aber auch die Hemmung des Mevalonat-Stoffwechselweges scheint einen Einfluss zu haben (Kidera et al., 2010). Im Rahmen einer epidemiologischen Meta-Analyse, konnten diese Beobachtungen bestätigt werden. Entsprechend konnte unter kontinuierlicher Medikation mit Statinen eine verringerte Melanom-Inzidenz beobachtet werden. Allerdings müssen diese Daten mit Vorsicht interpretiert werden, da bei Melanom-Patienten eine Größenzunahme, sowie vermehrte Metastasierung des Tumors beobachtet wurden (Livingstone et al., 2014).

In unserer Studie konnte eine leichte Zunahme an kutanen Neoplasien unter Einnahme von Statinen beobachtet werden. Eine Aussage über eine mögliche Kausalität der Statinmedikation sowie dem Auftreten von kutanen Neoplasien ist

jedoch aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz nichtmöglich. Zusätzlich fehlen in der vorliegenden Patientenerhebung, Daten zur Einnahmedauer oder Dosierung der Statine.

5.3.3 Acetylsalicylsäure

Eine kontinuierliche Medikation mit Acetylsalicylsäure (ASS) erfolgte bei 9,9% der GHS-Teilnehmer, während in der Subpopulation mit kutaner Neoplasie eine vermehrte ASS-Medikation beobachtet werden konnte (15,5% (94)). Eine statistische Signifikanz konnte in der univariablen Regressionsanalyse beobachtet werden, wurde in der multivariablen Regressionsanalyse jedoch nicht bestätigt.

In der Literatur wird widersprüchlich über die antikarzinogene Wirkung von Acetylsalicylsäure berichtet. In der Literatur wird sowohl in Meta-Analysen als auch mittels Fall-Kontroll-Studie die Tendenz dokumentiert, dass unter ASS-Einnahme das Inzidenzrisiko für SCCs verringert ist, wobei die BCC-Inzidenz nicht beeinflusst wird. In einer weiteren Meta-Analyse von Zhu et. al konnte ein antikanzergener Effekt einer ASS-Einnahme nicht bestätigt werden (Zhu et al., 2015). Insgesamt muss jedoch bei der Bewertung der vorliegenden Studien bedacht werden, dass eine Korrelation mit der Therapiedauer und Dosierung nicht erfolgte und eine verhältnismäßig geringe Stichprobengröße untersucht wurde (Zhang et al., 2014).

Als mögliche Ursache für bestehende antikarzinogene Effekte von ASS wird eine Hemmung der Cyclooxygenase-1 (COX-1) und Cyclooxygenase-2 (COX-2) diskutiert. Verschiedene grundlagenwissenschaftliche als auch epidemiologische Studien zeigen, dass die Aktivierung der COX-2 unter anderem durch UVB gesteigert werden kann. Zusätzlich wurde in aktinischen Keratosen eine erhöhte Expression der COX-2 beobachtet, sodass vermutlich COX-2 eine wesentliche Rolle bei der Differenzierung von Keratinozyten spielt. Als mögliche präventive Effekte der spezifischen Hemmung von COX-1 und COX-2 durch ASS in Keratinozyten wird eine verminderte Sekretion von Radikalen und die Induktion der Apoptose diskutiert. Aufgrund dieser Zusammenhänge und der oben genannten Studien, wird die schützende Wirkung von Aspirin bei verschiedenen Krebsarten, unter anderem Hautkrebs, nahegelegt. Es spielen jedoch die Dosis und Einnahmedauer von ASS eine bedeutende Rolle (Pandeya et al., 2019).

Aus den Daten der GHS geht hervor, dass eine leichte Zunahme an kutanen Neoplasien unter ASS-Einnahme vorlag. Aufgrund fehlender statistischer Signifikanz kann keine Korrelation beider Ereignisse bestätigt werden. Um weitere Erkenntnisse zu gewinnen, sollten neue klinische Studien das Krebsstadium, beziehungsweise Präkanzerosen der Haut berücksichtigen.

5.3.4 Protonenpumpeninhibitoren

In unserer Studienpopulation bestand bei 11,6% (68) der Teilnehmer unter Einnahme von PPIs, eine kutane Neoplasie. Die uni- und multivariable Regressionsanalysen zeigten eine Tendenz zum geringeren Auftreten einer kutanen Neoplasie bei Einnahme von PPIs, jedoch ohne statistische Signifikanz. In der Literatur gibt es nur wenige epidemiologische Studien, die einen Zusammenhang mit PPIs und kutanen Neoplasien untersuchen. So konnte in einer isländischen Fall-Kontroll-Studie kein antikanzinogener Effekt von PPIs in Bezug auf das maligne Melanom beobachtet werden (Hálfðánarson et al., 2019).

Ein reduzierter Energiestoffwechsel sowie eine erhöhte Glykolyse in Tumorzellen wird als ein *hallmark of cancer* diskutiert. Dabei kommt es im Rahmen der erhöhten Glykolyse zu einem vermehrten Anfall von Protonen. Der intrazelluläre alkalische pH-Wert wird durch einen erleichterten Transport von Stoffwechselprodukten in die extrazelluläre Umgebung über membrangebundene Transporter und Kanäle aufrechterhalten. Dabei spielen die membrangebundenen vakuolären H⁺-ATPasen eine wesentliche Rolle, entsprechend wird eine erhöhte Expression der membranständigen ATPasen mit einem verlängerten Überleben assoziiert. In verschiedenen zell- und tierbasierten Modellen konnte eine selektive Hemmung der ATPasen durch Protonenpumpeninhibitoren (PPI) eine antikanzerogene Wirkung zeigen. In einer Studie mit Tumorzellkulturen, unter anderem Melanomzellen, konnte nachgewiesen werden, dass PPIs direkte zytotoxische Funktionen auf Krebszellen ausüben. Sie lieferten den Beweis, dass PPIs die Induktion der Apoptose der Zelllinien auslösen können (Qasem et al., 2020).

Aus den Ergebnissen unserer Studie lässt sich keine Kausalität zwischen PPIs und kutanen Neoplasien bestätigen. Es wurden keine Ergebnisse mit statistischer Signifikanz beobachtet.

5.3.5 Metformin

In der Population mit kutanen Neoplasien, bestand bei 4,3% (26) aller Teilnehmer eine Metformin-Therapie. Die Ergebnisse der univariablen und multivariablen Regressionsanalyse zeigte bei allen Studienteilnehmern eine Odds Ratio unter eins, jedoch ohne statistische Signifikanz. In der Literatur wird der Einfluss von Metformin auf kutane Neoplasien kontrovers diskutiert. Im Rahmen einer retrospektiven taiwanesischen Studie konnte ein verringertes Hautkrebsrisiko bei Metformintherapie beobachtet werden (Tseng, 2018). Weitere in-vitro-Untersuchungen zeigten eine proliferationshemmende Wirkung von Metformin auf das Wachstum bei SCCs dokumentieren (Chaudhary et al., 2012). Andererseits zeigte eine Meta-Analyse von sechs epidemiologischen-klinischen Studien, keinen Einfluss der ASS-Therapie auf die Inzidenz von kutanen Neoplasien (Chang et al., 2021).

Die mögliche antikarzinogene Wirkung von Metformin wird der Hemmung der Zellproliferation, der Förderung der Apoptose und der Blockierung des Tumorwachstum durch die Beeinflussung mehrerer zellulärer Signalwege, zugeschrieben (Suwei et al., 2022). Beim malignen Melanom wird durch die von Metformin aktivierte AMP-Kinase, die p53-Tumorsuppressor-Signalkaskade aktiviert, ein Tumorsuppressor der bei 60% aller Tumoren aufzufinden ist. Es fördert dadurch die Anti-Krebs-Signalisierung. Beim SCC wird ein Transkriptionsfaktor gehemmt, somit wird die Anfälligkeit für einen Zelltod erhöht (Reddi et al., 2014).

Die Ergebnisse unserer Studie wiesen keine Signifikanzen auf. Dies kann zum einen an der geringen Datenmenge liegen, zum anderen fehlten weitere Daten wie Einnahmedauer, Einnahmedosis oder Angaben zum Lebensstil.

5.3.6 Schleifendiuretika

Unter den Teilnehmern der GHS nahmen 2,3% (339) Schleifendiuretika ein, von diesen hatten 11 Teilnehmer eine kutane Neoplasie. Weder die multivariable Regressionsanalyse, noch die univariable Regressionsanalyse konnten statistisch signifikante Ergebnisse aufzeigen. In der Literatur fanden sich nur wenige Studien, die sich mit dem Zusammenhang von Schleifendiuretika und kutanen Neoplasien auseinandersetzten. In einer retrospektiven Studie konnte beobachtet werden, dass Teilnehmer die Schleifendiuretika einnahmen, mit einem erhöhten Risiko, ein BCC zu entwickeln, assoziiert waren (Ruiter et al., 2010).

In einer weiteren dänischen bevölkerungsbasierten Kohortenstudie, in der fotosensibilisierende Medikamente in Bezug auf kutane Neoplasien untersucht wurden, konnte eine leicht erhöhte Tendenz, unter der Langzeiteinnahme von Furosemid ein SCC zu entwickeln, beobachtet werden (Kaae et al., 2010).

Da man eine Korrelation von der Langzeiteinnahme von fotosensibilisierenden Medikamenten und der Entwicklung einer kutanen Neoplasie erwarten kann, liegt es nahe, dass das Risiko steigt, je länger die Einnahmedauer und höher die Einnahmedosis ist.

Aufgrund der geringen Studienteilnehmer, unter Medikation mit Schleifendiuretika, konnten keine aussagekräftigen Ergebnisse beobachtet werden.

5.3.7 Thiazide: Hydrochlorothiazid (HCT)

1,5% (230) der Studienteilnehmer der GHS nehmen Thiazide ein. Bei 11 dieser Teilnehmer konnte zusätzlich eine kutane Neoplasie diagnostiziert werden. Die Ergebnisse der uni- und multivariablen Regressionsanalyse waren ohne statistisch signifikante Aussagekraft.

Ähnlich wie Schleifendiuretika besitzen Thiazide ein fotosensibilisierendes Potenzial (Diffey and Langtry, 1989).

Ursächlich hierfür ist, dass Thiazide sowohl UVA- als auch UVB-Strahlung absorbieren können, sodass direkte DNA-Schäden und eine chronische Entzündungsreaktion der Haut induziert werden können. Bei direkten Schäden an der DNA kann es zu Einzel-

oder Doppelstrangbrüchen kommen ohne vorherige Entstehung eines Radikals. All diese Faktoren spielen für die Karzinogenese eine bedeutende Rolle, entsprechend wird die Korrelation zwischen HCT und kutanen Neoplasien kontrovers diskutiert. So beobachtete Pedersen et al., 2018 in einer Fall-Kontroll-Studie eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der hochdosierten Einnahme von HCT (>50 000 mg) und nicht-melanozytärem Hautkrebs, insbesondere beim SCC. Die Teilnehmer der Studie waren zwischen 57 und 85 Jahren alt. In einer Meta-Analyse, die 15 Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien zwischen 2008 und 2022 mit insgesamt über 17.848.313 Teilnehmern berücksichtigte, die eine Korrelation von kutanen Neoplasien und der Einnahme von HCT untersuchten, kam zu dem Ergebnis, dass die Einnahme von HCT mit einem erhöhtem Risiko einhergeht, einen nicht-melanozytären Hautkrebs, insbesondere ein SCC, aber auch ein Melanom zu entwickeln (Shao et al., 2022).

Um aussagekräftige Ergebnisse präsentieren zu können, waren die Daten der GHS zu gering, außerdem fehlten weitere Parameter wie Einnahmedauer und Einnahmedosis.

5.3.8 Fazit und Ausblick

Statistische Untersuchungen von endogenen und exogenen Einflüssen auf die Entstehung von kutanen Neoplasien im Patientenkollektiv der Gutenberg-Gesundheitsstudie zeigten ein signifikant höheres Hautkrebs-Risiko in einer univariablen Regressionsanalyse bei Teilnehmern, welche Statine und ASS einnahmen. Weiterhin sind statistische Tendenz zu einem höheren Risiko einer Hautkrebs-Erkrankung bei der Einnahme von PPIs und Beta-Blockern festzustellen. Das im Verhältnis zur Gesamtpopulation geringen Teilnehmeranzahl mit Hautkrebs stellt eine Limitation bei der Betrachtung der univariable Regressionsanalyse dar. Die multivariable Regressionsanalyse hingegen zeigt keine statistischen signifikanten Ergebnisse bei der Einnahme von HCT, Schleifendiuretika, Metformin, PPIs, Beta-Blockern, Statinen und ASS. Ein signifikant höheres Risiko einer Hautkrebs-Erkrankung geht hier mit steigendem Alter einher. Dies kann ebenfalls durch zahlreiche Studien belegt werden.

Das Studienkollektiv beinhaltete 609 Teilnehmer mit Hautkrebs, was einem Anteil von nur ca. 4% der Gesamtpopulation entspricht. Ein möglicher Ansatz zur genaueren Untersuchung exogener Einflüsse auf die Entstehung von Hautkrebs wäre eine Vergrößerung der Gruppen der Teilnehmer mit Hautkrebs und Nutzung eines Medikaments, sowie eine genauere Erfassung der Einnahmedauer und Dosierung dieser. Zudem wäre ein Vergleich der Teilnehmer mit Hautkrebs, die ein Medikament einnahmen mit denen, die keine Medikamente einnahmen sinnvoll, um mögliche Einflüsse dieser auf die Hautkrebs-Entstehung aufzuzeigen. Diese Gruppe wurde in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt.

Weiterhin beschränkt sich die untersuchte Population auf das Einzugsgebiet der Stadt Mainz und des Landkreises Mainz-Bingen, wodurch regionale Unterschiede (UV-Belastung, Schadstoffbelastung etc.) nicht berücksichtigt wurden.

Da die Raucheranamnese durch die GHS nicht vollständig erfasst wurden, konnte der Einflussfaktor Rauchen nur mit den vorliegenden Daten eingeschätzt werden. So könnten weitere umfassendere Studien zur Untersuchung des Einflusses von Nikotin-Konsum auf die Entstehung von Hautkrebs durchgeführt werden.

6 Zusammenfassung

Ziel dieser Promotionsarbeit war es im Rahmen der Gutenberg-Gesundheitsstudie, die Korrelation zwischen dem Auftreten von kutanen Neoplasien und der Einnahme der am häufigsten verschriebenen Medikamente zu untersuchen und diesbezüglich bekannte Risikofaktoren zu bestätigen und gegebenenfalls weitere unbekannte Faktoren, um Screening-Konzepte entwickeln und planen zu können.

Die Gutenberg-Gesundheitsstudie ist eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie (N=15.010). Die Prävalenz von kutanen Neoplasien im Patientenkollektiv der GHS wurde anamnetisch mittels eines Fragebogens erfasst. Mittels logistischer Regressionsanalysen betrachteten wir die Zusammenhänge zwischen der Prävalenz von kutanen Neoplasien und möglichen assoziierte Risikofaktoren.

Von allen Studienteilnehmer waren 7426 (49,5%) Frauen und 7584 (50,5%) Männer. Die Probanden waren zwischen 35 und 74 Jahre alt, der Mittelwert des Alters betrug $55,0 \pm 11,1$. 609 (4,1%) aller Befragten wiesen einen Hautkrebs auf, davon hatten 596 (97,9%) einen nicht-melanozytären Hautkrebs und dreizehn (2,1%) ein malignes Melanom. Aufgrund der erhöhten Inzidenz von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung (Hyperlipidämie) und Nikotinkonsum, wurden diese Risikofaktoren in unserer Analyse besonders betrachtet. Zudem wurden die am häufigsten eingenommenen Medikamente untersucht.

Die Auswertung der Ergebnisse der populationsbasierten GHS ergab keine aussagekräftigen Erkenntnisse. Eine mögliche Korrelation, der am häufigsten eingenommenen Medikamente und Hautkrebs, konnte nicht bestätigt werden. Auch wenn teilweise eine Tendenz, wie in der Literatur beispielsweise bei Betablockern beschrieben wird, beobachtet wurde.

Ein möglicher Grund, keine statistisch signifikanten Ergebnisse in der multivariablen Regressionsanalyse beobachten zu können, sind die geringen Teilnehmerzahlen mit kutaner Neoplasie, die unter Einnahme der von uns ausgewählten Medikamente standen.

Einzig der Risikofaktor Alter steht in einem signifikanten Zusammenhang mit dem Hautkrebs. Dies entspricht den bereits publizierten Daten und unterstützt die Aussagekraft.

Abschließend muss angeführt werden, dass eine Limitation der erhobenen Daten vorliegt. Es lässt sich keine Aussage über die Gesamtpopulation treffen, da die Studienteilnehmer aus einem regional begrenzten Bereich gewählt wurden. Des Weiteren wurden die Daten aus einem begrenzten zeitlichen Rahmen betrachtet und beinhalteten nicht alle Altersklassen.

Da bei der vorliegenden Arbeit verschiedene Parameter ausgelassen wurden, die nachweislich das Hautkrebsrisiko senken beziehungsweise erhöhen können, wie der Hauttyp oder die UV-Exposition, wird die Aussagekraft weiterhin beschränkt.

7 Literaturverzeichnis

- (BFARM), B. F. A. U. M. 2018. Rote-Hand-Brief zu Hydrochlorothiazid (HCT) – Risiko von nichtmelanozytärem Hautkrebs (Basalzellkarzinom [Basaliom]; Plattenepithelkarzinom der Haut [Spinaliom]). *Rote-Hand-Brief*, 1-6.
- AIGNER, K. R., STEPHENS, F. O., ALLEN-MERSH, T., HORTOBAGYI, G., KHAYAT, D., PICKSLEY, S. M., SUGARBAKER, P., TAGUCHI, T. & THOMPSON, J. F. 2016. Hautkrebs. In: AIGNER, K. R. & STEPHENS, F. O. (eds.) *Onkologie Basiswissen*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- ANGEL-KORMAN, A., RAPOPORT, V. & LEIBA, A. 2022. The Relationship between Hypertension and Cancer. *Isr Med Assoc J*, 24, 165-169.
- ARAFI, A., MOSTAFA, A., NAVARINI, A. A. & DONG, J.-Y. 2020. The association between smoking and risk of skin cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes & Control*, 31, 787-794.
- ARNSPANG, S., POTTEGÅRD, A., FRIIS, S., CLEMMENSEN, O., ANDERSEN, K. E., HALLAS, J. & GAIST, D. 2015. Statin use and risk of nonmelanoma skin cancer: a nationwide study in Denmark. *Br J Cancer*, 112, 153-6.
- BAIGENT, C., BLACKWELL, L., COLLINS, R., EMBERSON, J., GODWIN, J., PETO, R., BURING, J., HENNEKENS, C., KEARNEY, P. & MEADE, T. 2009. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 373, 1849-1860.
- BAKSHI, A., CHAUDHARY, S. C., RANA, M., ELMETS, C. A. & ATHAR, M. 2017. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. *Molecular Carcinogenesis*, 2543-2557.
- BLENKINSOPP, A., WILKIE, P., WANG, M. & ROUTLEDGE, P. A. 2007. Patient reporting of suspected adverse drug reactions: a review of published literature and international experience. *Br J Clin Pharmacol*, 63, 148-56.
- BLOCK, K. I. 2005. Inflammation, COX-2 inhibitors, and cancer. *Integr Cancer Ther*, 4, 3-4.
- BÖGER, R. H. & SCHMIDT, G. 2020. Analgetika. In: SCHWABE, U. & LUDWIG, W.-D. (eds.) *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- BONIFAZI, M., GALLUS, S., BOSETTI, C., POLESEL, J., SERRAINO, D., TALAMINI, R., NEGRI, E. & LA VECCHIA, C. 2010. Aspirin use and pancreatic cancer risk. *Eur J Cancer Prev*, 19, 352-4.
- BREUNINGER, H., EIGENTLER, T., BOOTZ, F., HAUSCHILD, A., KORTMANN, R. D., WOLFF, K., STOCKFLETH, E., SZEIMIES, R. M., ROMPEL, R., GARBE, C. & GRABBE, S. 2013. Brief S2k guidelines--Cutaneous squamous cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges*, 11 Suppl 3, 37-45, 39-47.
- BUSTAMANTE, P., MIYAMOTO, D., GOYENECHÉ, A., DE ALBA GRAUE, P. G., JIN, E., TSERING, T., DIAS, A. B., BURNIER, M. N. & BURNIER, J. V. 2019. Beta-blockers exert potent anti-tumor effects in cutaneous and uveal melanoma. *Cancer medicine*, 8, 7265-7277.
- CHANG, A., YEUNG, S., THAKKAR, A., HUANG, K. M., LIU, M. M., KANASSATEGA, R.-S., PARSA, C., ORLANDO, R., JACKSON, E. K., ANDRESEN, B. T. & HUANG, Y. 2015. Prevention of skin carcinogenesis by the β -blocker carvedilol. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*, 8, 27-36.
- CHANG, M. S., HARTMAN, R. I., XUE, J., GIOVANNUCCI, E. L., NAN, H. & YANG, K. 2021. Risk of Skin Cancer Associated with Metformin Use: A Meta-Analysis

- of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. *Cancer Prevention Research*, 14, 77.
- CHAUDHARY, S. C., KURUNDKAR, D., ELMETS, C. A., KOPELOVICH, L. & ATHAR, M. 2012. Metformin, an antidiabetic agent reduces growth of cutaneous squamous cell carcinoma by targeting mTOR signaling pathway. *Photochem Photobiol*, 88, 1149-56.
- CHOW, W. H., DONG, L. M. & DEVESA, S. S. 2010. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*, 7, 245-57.
- COUSSENS, L. M., ZITVOGEL, L. & PALUCKA, A. K. 2013. Neutralizing tumor-promoting chronic inflammation: a magic bullet? *Science*, 339, 286-91.
- DAVIES, M. J., D'ALESSIO, D. A., FRADKIN, J., KERNAN, W. N., MATHIEU, C., MINGRONE, G., ROSSING, P., TSAPAS, A., WEXLER, D. J. & BUSE, J. B. 2018. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 41, 2669-2701.
- DE HERTOGE, S. A., WENSVEEN, C. A., BASTIAENS, M. T., KIELICH, C. J., BERKHOUT, M. J., WESTENDORP, R. G., VERMEER, B. J. & BOUWES BAVINCK, J. N. 2001. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol*, 19, 231-8.
- DE MILITO, A., CANESE, R., MARINO, M. L., BORGHI, M., IERO, M., VILLA, A., VENTURI, G., LOZUPONE, F., IESSI, E., LOGOZZI, M., DELLA MINA, P., SANTINAMI, M., RODOLFO, M., PODO, F., RIVOLTINI, L. & FAIS, S. 2010. pH-dependent antitumor activity of proton pump inhibitors against human melanoma is mediated by inhibition of tumor acidity. *Int J Cancer*, 127, 207-19.
- DE MILITO, A. & FAIS, S. 2005. Tumor acidity, chemoresistance and proton pump inhibitors. *Future Oncol*, 1, 779-86.
- DEL BARCO, S., VAZQUEZ-MARTIN, A., CUFÍ, S., OLIVERAS-FERRAROS, C., BOSCH-BARRERA, J., JOVEN, J., MARTIN-CASTILLO, B. & MENENDEZ, J. A. 2011. Metformin: multi-faceted protection against cancer. *Oncotarget*, 2, 896-917.
- DENKERT, C., KÖBEL, M., BERGER, S., SIEGERT, A., LECLERE, A., TREFZER, U. & HAUPTMANN, S. 2001. Expression of cyclooxygenase 2 in human malignant melanoma. *Cancer Res*, 61, 303-8.
- DIAL, S., DELANEY, J. A., BARKUN, A. N. & SUISSA, S. 2005. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community-acquired *Clostridium difficile*-associated disease. *Jama*, 294, 2989-95.
- DIEPGEN, T. L. & MAHLER, V. 2002. The epidemiology of skin cancer. *British Journal of Dermatology*, 146, 1-6.
- DIFFEY, B. L. & LANGTRY, J. 1989. Phototoxic potential of thiazide diuretics in normal subjects. *Arch Dermatol*, 125, 1355-8.
- DOWLING, R. J., GOODWIN, P. J. & STAMBOLIC, V. 2011. Understanding the benefit of metformin use in cancer treatment. *BMC Med*, 9, 33.
- DUARTE, J. D. & COOPER-DEHOFF, R. M. 2010. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 8, 793-802.
- DURINCK, S., HO, C., WANG, N. J., LIAO, W., JAKKULA, L. R., COLLISSE, E. A., PONS, J., CHAN, S. W., LAM, E. T., CHU, C., PARK, K., HONG, S. W., HUR, J. S., HUH, N., NEUHAUS, I. M., YU, S. S., GREKIN, R. C., MAURO, T. M., CLEAVER, J. E., KWOK, P. Y., LEBOIT, P. E., GETZ, G., CIBULSKIS, K., ASTER, J. C., HUANG, H., PURDOM, E., LI, J., BOLUND, L., ARRON, S. T., GRAY, J. W., SPELLMAN, P. T. & CHO, R. J. 2011. Temporal dissection of tumorigenesis in primary cancers. *Cancer Discov*, 1, 137-43.

- EIGENTLER, T. K., LEITER, U., HÄFNER, H. M., GARBE, C., RÖCKEN, M. & BREUNINGER, H. 2017a. Survival of Patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: Results of a Prospective Cohort Study. *J Invest Dermatol*, 137, 2309-2315.
- EIGENTLER, T. K., MÜHLENBEIN, C., FOLLMANN, M., SCHADENDORF, D. & GARBE, C. 2017b. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms - Update 2015/2016, Kurzversion 2.0. *J Dtsch Dermatol Ges*, 15, e1-e41.
- EL GHISSASSI, F., BAAN, R., STRAIF, K., GROSSE, Y., SECRETAN, B., BOUVARD, V., BENBRAHIM-TALLAA, L., GUHA, N., FREEMAN, C., GALICHET, L. & COGLIANO, V. 2009. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol*, 10, 751-2.
- EUVRARD, S., MORELON, E., ROSTAING, L., GOFFIN, E., BROCARD, A., TROMME, I., BROEDERS, N., DEL MARMOL, V., CHATELET, V., DOMPMARTIN, A., KESSLER, M., SERRA, A. L., HOFBAUER, G. F., POUTEIL-NOBLE, C., CAMPISTOL, J. M., KANITAKIS, J., ROUX, A. S., DECULLIER, E. & DANTAL, J. 2012. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med*, 367, 329-39.
- FAN, H., ORO, A. E., SCOTT, M. P. & KHAVARI, P. A. 1997. Induction of basal cell carcinoma features in transgenic human skin expressing Sonic Hedgehog. *Nat Med*, 3, 788-92.
- FARWELL, W. R., SCRANTON, R. E., LAWLER, E. V., LEW, R. A., BROPHY, M. T., FIORE, L. D. & GAZIANO, J. M. 2008. The association between statins and cancer incidence in a veterans population. *J Natl Cancer Inst*, 100, 134-9.
- ERENCE, B. A., GINSBERG, H. N., GRAHAM, I., RAY, K. K., PACKARD, C. J., BRUCKERT, E., HEGELE, R. A., KRAUSS, R. M., RAAL, F. J., SCHUNKERT, H., WATTS, G. F., BORÉN, J., FAZIO, S., HORTON, J. D., MASANA, L., NICHOLLS, S. J., NORDESTGAARD, B. G., VAN DE SLUIS, B., TASKINEN, M. R., TOKGÖZOĞLU, L., LANDMESSER, U., LAUFS, U., WIKLUND, O., STOCK, J. K., CHAPMAN, M. J. & CATAPANO, A. L. 2017. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*, 38, 2459-2472.
- FERLAY, J., STELIAROVA-FOUCHER, E., LORTET-TIEULENT, J., ROSSO, S., COEBERGH, J. W., COMBER, H., FORMAN, D. & BRAY, F. 2013. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*, 49, 1374-403.
- FERRARI, S., PERUT, F., FAGIOLI, F., BRACH DEL PREVER, A., MEAZZA, C., PARAFIORITI, A., PICCI, P., GAMBAROTTI, M., AVNET, S., BALDINI, N. & FAIS, S. 2013. Proton pump inhibitor chemosensitization in human osteosarcoma: from the bench to the patients' bed. *J Transl Med*, 11, 268.
- FLOHIL, S. C., DE VRIES, E., NEUMANN, M., COEBERGH, J.-W. & NIJSTEN, T. 2011. Incidence, prevalence and future trends of primary basal cell carcinoma in the Netherlands. *Acta dermato-venereologica*, 91, 24-30.
- FORETZ, M., GUIGAS, B. & VIOLLET, B. 2019. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*, 15, 569-589.
- FREICHEL, M. & MENGEL, K. 2020. Antidiabetika. In: SCHWABE, U. & LUDWIG, W.-D. (eds.) *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

- FU, T., AASI, S. Z. & HOLLMIG, S. T. 2016. Management of High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Skin. *Curr Treat Options Oncol*, 17, 34.
- GARG, S. K., MAURER, H., REED, K. & SELAGAMSETTY, R. 2014. Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor. *Diabetes Obes Metab*, 16, 97-110.
- GIOVANNUCCI, E., HARLAN, D. M., ARCHER, M. C., BERGENSTAL, R. M., GAPSTUR, S. M., HABEL, L. A., POLLAK, M., REGENSTEINER, J. G. & YEE, D. 2010. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*, 33, 1674-85.
- GOLDSTEIN, J. L. & BROWN, M. S. 1990. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature*, 343, 425-30.
- GORDON, R. 2013. Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors. *Semin Oncol Nurs*, 29, 160-9.
- GREEN, A., BEARDMORE, G., HART, V., LESLIE, D., MARKS, R. & STAINES, D. 1988. Skin cancer in a Queensland population. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 19, 1045-1052.
- GURPINAR, E., GRIZZLE, W. E. & PIAZZA, G. A. 2014. NSAIDs inhibit tumorigenesis, but how? *Clin Cancer Res*, 20, 1104-13.
- HÁLFDÁNARSON, Ó., FALL, K., OGMUNDSOTTIR, M. H., LUND, S. H., STEINGRÍMSSON, E., OGMUNDSOTTIR, H. M. & ZOEGA, H. 2019. Proton pump inhibitor use and risk of breast cancer, prostate cancer, and malignant melanoma: An Icelandic population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 28, 471-478.
- HANNAERT, P., ALVAREZ-GUERRA, M., PIROT, D., NAZARET, C. & GARAY, R. P. 2002. Rat NKCC2/NKCC1 cotransporter selectivity for loop diuretic drugs. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 365, 193-9.
- HARGUINDEY, S., ARRANZ, J. L., WAHL, M. L., ORIVE, G. & RESHKIN, S. J. 2009. Proton transport inhibitors as potentially selective anticancer drugs. *Anticancer Res*, 29, 2127-36.
- HARWOOD, C. A., MESHER, D., MCGREGOR, J. M., MITCHELL, L., LEEDHAM-GREEN, M., RAFTERY, M., CERIO, R., LEIGH, I. M., SASIENI, P. & PROBY, C. M. 2013. A Surveillance Model for Skin Cancer in Organ Transplant Recipients: A 22-Year Prospective Study in an Ethnically Diverse Population. *American Journal of Transplantation*, 13, 119-129.
- HE, L. 2020. Metformin and Systemic Metabolism. *Trends Pharmacol Sci*, 41, 868-881.
- HEIKENWÄLDER, H. & HEIKENWÄLDER, M. 2019. Alter und Krebs. In: HEIKENWÄLDER, H. & HEIKENWÄLDER, M. (eds.) *Krebs - Lifestyle und Umweltfaktoren als Risiko*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- HILLEN, U., LEITER, U., HAASE, S., KAUFMANN, R., BECKER, J., GUTZMER, R., TERHEYDEN, P., KRAUSE-BERGMANN, A., SCHULZE, H. J., HASSEL, J., LAHNER, N., WOLLINA, U., ZILLER, F., UTIKAL, J., HAFNER, C., ULRICH, J., MACHENS, H. G., WEISHAUPT, C., HAUSCHILD, A., MOHR, P., PFÖHLER, C., MAURER, J., WOLFF, P., WINDEMUTH-KIESELBACH, C., SCHADENDORF, D. & LIVINGSTONE, E. 2018. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer*, 96, 34-43.
- IBBOTSON, S. 2018. Drug and chemical induced photosensitivity from a clinical perspective. *Photochem Photobiol Sci*, 17, 1885-1903.

- IWAMOTO, L. M., FUJIWARA, N., NAKAMURA, K. T. & WADA, R. K. 2004. Na-K-2Cl cotransporter inhibition impairs human lung cellular proliferation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 287, L510-4.
- JACOBS, E. J., NEWTON, C. C., THUN, M. J. & GAPSTUR, S. M. 2011. Long-term use of cholesterol-lowering drugs and cancer incidence in a large United States cohort. *Cancer Res*, 71, 1763-71.
- KAAE, J., BOYD, H. A., HANSEN, A. V., WULF, H. C., WOHLFAHRT, J. & MELBYE, M. 2010. Photosensitizing medication use and risk of skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19, 2942-9.
- KANG, C., LEROITH, D. & GALLAGHER, E. J. 2018. Diabetes, Obesity, and Breast Cancer. *Endocrinology*, 159, 3801-3812.
- KATZKE, V. A., KAAKS, R. & KÜHN, T. 2015. Lifestyle and cancer risk. *Cancer J*, 21, 104-10.
- KIDERA, Y., TSUBAKI, M., YAMAZOE, Y., SHOJI, K., NAKAMURA, H., OGAKI, M., SATOU, T., ITOH, T., ISOZAKI, M., KANEKO, J., TANIMORI, Y., YANAE, M. & NISHIDA, S. 2010. Reduction of lung metastasis, cell invasion, and adhesion in mouse melanoma by statin-induced blockade of the Rho/Rho-associated coiled-coil-containing protein kinase pathway. *J Exp Clin Cancer Res*, 29, 127.
- KIELBIK, M., SZULC-KIELBIK, I. & KLINK, M. 2019. The Potential Role of iNOS in Ovarian Cancer Progression and Chemoresistance. *Int J Mol Sci*, 20.
- KIVISAARI, A. & KÄHÄRI, V. M. 2013. Squamous cell carcinoma of the skin: Emerging need for novel biomarkers. *World J Clin Oncol*, 4, 85-90.
- KNOPF, H. & GRAMS, D. 2013. Arzneimittelanwendung von Erwachsenen in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
- KNOPF, H., PRÜTZ, F. & DU, Y. 2017. Arzneimittelanwendung von Erwachsenen in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
- KOCH-INSTITUT, R. 2014. Faktenblatt zu GEDA 2012 - Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell 2012“.
- KOOMEN, E. R., JOOSSE, A., HERINGS, R. M., CASPARIE, M. K., BERGMAN, W., NIJSTEN, T. & GUCHELAAR, H. J. 2007. Is statin use associated with a reduced incidence, a reduced Breslow thickness or delayed metastasis of melanoma of the skin? *Eur J Cancer*, 43, 2580-9.
- KORDES, S., POLLAK, M. N., ZWINDERMAN, A. H., MATHÔT, R. A., WETERMAN, M. J., BEEKER, A., PUNT, C. J., RICHEL, D. J. & WILMINK, J. W. 2015. Metformin in patients with advanced pancreatic cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 16, 839-47.
- KRÜGER, K., BLUME-PEYTAVI, U. & ORFANOS, C. E. 1999. Basal cell carcinoma possibly originates from the outer root sheath and/or the bulge region of the vellus hair follicle. *Arch Dermatol Res*, 291, 253-9.
- KUMAR, R., ANGELINI, S., CZENE, K., SAUROJA, I., HAHKA-KEMPPINEN, M., PYRHÖNEN, S. & HEMMINKI, K. 2003. BRAF mutations in metastatic melanoma: a possible association with clinical outcome. *Clin Cancer Res*, 9, 3362-8.
- LEFORT, K., MANDINOVA, A., OSTANO, P., KOLEV, V., CALPINI, V., KOLFSCHOTEN, I., DEVGAN, V., LIEB, J., RAFFOUL, W., HOHL, D., NEEL, V., GARLICK, J., CHIORINO, G. & DOTTO, G. P. 2007. Notch1 is a p53 target gene involved in human keratinocyte tumor suppression through negative regulation of ROCK1/2 and MRCKalpha kinases. *Genes Dev*, 21, 562-77.
- LEITER, U., EIGENTLER, T. & GARBE, C. 2014. Epidemiology of Skin Cancer. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*. New York, NY: Springer New York.

- LEITER, U. & GARBE, C. 2008. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol*, 624, 89-103.
- LEITER, U., HEPPT, M. V., STEEB, T., AMARAL, T., BAUER, A., BECKER, J. C., BREITBART, E., BREUNINGER, H., DIEPGEN, T., DIRSCHKA, T., EIGENTLER, T., FLAIG, M., FOLLMANN, M., FRITZ, K., GREINERT, R., GUTZMER, R., HILLEN, U., IHRLER, S., JOHN, S. M., KÖLBL, O., KRAYWINKEL, K., LÖSER, C., NASHAN, D., NOOR, S., NOTHACKER, M., PFANNENBERG, C., SALAVASTRU, C., SCHMITZ, L., STOCKFLETH, E., SZEIMIES, R.-M., ULRICH, C., WELZEL, J., WERMKER, K., GARBE, C. & BERKING, C. 2020. S3-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut“ – Kurzfassung, Teil 2: Epidemiologie, chirurgische und systemische Therapie des Plattenepithelkarzinoms, Nachsorge, Prävention und Berufskrankheit. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 18, 400-413.
- LEITER, U., KEIM, U., EIGENTLER, T., KATALINIC, A., HOLLECZEK, B., MARTUS, P. & GARBE, C. 2017. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *J Invest Dermatol*, 137, 1860-1867.
- LEMESHOW, S., SØRENSEN, H. T., PHILLIPS, G., YANG, E. V., ANTONSEN, S., RIIS, A. H., LESINSKI, G. B., JACKSON, R. & GLASER, R. 2011. β -Blockers and survival among Danish patients with malignant melanoma: a population-based cohort study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 20, 2273-2279.
- LEMMER, B. 2020. Betarezeptorenblocker. In: SCHWABE, U. & LUDWIG, W.-D. (eds.) *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- LI, X., WU, X. B. & CHEN, Q. 2014. Statin use is not associated with reduced risk of skin cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 110, 802-7.
- LIERSCH, J. & SCHALLER, J. 2014. Das Basallzellkarzinom und seine seltenen Formvarianten. *Pathologe*, 433-442.
- LIN, B. M., LI, W. Q., CHO, E., CURHAN, G. C. & QURESHI, A. A. 2018. Statin use and risk of skin cancer. *J Am Acad Dermatol*, 78, 682-693.
- LIN, T. L. & MATSUI, W. 2012. Hedgehog pathway as a drug target: Smoothened inhibitors in development. *Onco Targets Ther*, 5, 47-58.
- LIU, P., MCMENAMIN Ú, C., SPENCE, A. D., JOHNSTON, B. T., COLEMAN, H. G. & CARDWELL, C. R. 2019. Furosemide use and survival in patients with esophageal or gastric cancer: a population-based cohort study. *BMC Cancer*, 19, 1017.
- LIVINGSTONE, E., HOLLESTEIN, L. M., VAN HERK-SUKEL, M. P. P., VAN DE POLL-FRANSE, L., JOOSSE, A., SCHILLING, B., NIJSTEN, T., SCHADENDORF, D. & DE VRIES, E. 2014. Statin use and its effect on all-cause mortality of melanoma patients: a population-based Dutch cohort study. *Cancer medicine*, 3, 1284-1293.
- LOMAS, A., LEONARDI-BEE, J. & BATH-HEXTALL, F. 2012. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *British Journal of Dermatology*, 166, 1069-1080.
- MACKENBACH, J. P., DAMHUIS, R. A. & BEEN, J. V. 2017. [The effects of smoking on health: growth of knowledge reveals even grimmer picture]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 160, D869.
- MAUBEC, E., PETROW, P., SCHEER-SENYARICH, I., DUVILLARD, P., LACROIX, L., GELLY, J., CERTAIN, A., DUVAL, X., CRICKX, B., BUFFARD, V., BASSET-SEGUIN, N., SAEZ, P., DUVAL-MODESTE, A. B., ADAMSKI, H., MANSARD,

- S., GRANGE, F., DOMPMARTIN, A., FAIVRE, S., MENTRÉ, F. & AVRIL, M. F. 2011. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol*, 29, 3419-26.
- MIGDEN, M. R., RISCHIN, D., SCHMULTS, C. D., GUMINSKI, A., HAUSCHILD, A., LEWIS, K. D., CHUNG, C. H., HERNANDEZ-AYA, L., LIM, A. M., CHANG, A. L. S., RABINOWITS, G., THAI, A. A., DUNN, L. A., HUGHES, B. G. M., KHUSHALANI, N. I., MODI, B., SCHADENDORF, D., GAO, B., SEEBACH, F., LI, S., LI, J., MATHIAS, M., BOOTH, J., MOHAN, K., STANKEVICH, E., BABIKER, H. M., BRANA, I., GIL-MARTIN, M., HOMSI, J., JOHNSON, M. L., MORENO, V., NIU, J., OWONIKOKO, T. K., PAPADOPOULOS, K. P., YANCOPOULOS, G. D., LOWY, I. & FURY, M. G. 2018. PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*, 379, 341-351.
- MOORE, D. E. 2002. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf*, 25, 345-72.
- MOORE, S., JOHNSON, N., PIERCE, A. & WILSON, D. 1999. The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and aetiology. *Oral Dis*, 5, 185-95.
- MORETTI, S., MASSI, D., FARINI, V., BARONI, G., PARRI, M., INNOCENTI, S., CECCHI, R. & CHIARUGI, P. 2013. β -adrenoceptors are upregulated in human melanoma and their activation releases pro-tumorigenic cytokines and metalloproteases in melanoma cell lines. *Lab Invest*, 93, 279-90.
- MULLIN, J. M., GABELLO, M., MURRAY, L. J., FARRELL, C. P., BELLOWS, J., WOLOV, K. R., KEARNEY, K. R., RUDOLPH, D. & THORNTON, J. J. 2009. Proton pump inhibitors: actions and reactions. *Drug Discov Today*, 14, 647-60.
- NISSEN, S. E., TUZCU, E. M., SCHOENHAGEN, P., CROWE, T., SASIELA, W. J., TSAI, J., ORAZEM, J., MAGORIEN, R. D., O'SHAUGHNESSY, C. & GANZ, P. 2005. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 352, 29-38.
- OFFERMANN, S. 2020. Diuretika. *Pharmakologie und Toxikologie: Von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- OSSWAL, H. & MÜHLBAUER, B. 2020. Diuretika. In: SCHWABE, U. & LUDWIG, W.-D. (eds.) *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- PANDEYA, N., OLSEN, C. M., THOMPSON, B. S., DUSINGIZE, J. C., NEALE, R. E., GREEN, A. C. & WHITEMAN, D. C. 2019. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and keratinocyte cancers: a large population-based cohort study of skin cancer in Australia. *Br J Dermatol*, 181, 749-760.
- PEDERSEN, S. A., GAIST, D., SCHMIDT, S. A. J., HÖLMICH, L. R., FRIIS, S. & POTTEGÅRD, A. 2018. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*, 78, 673-681.e9.
- PIRILLO, A., CASULA, M., OLMASTRONI, E., NORATA, G. D. & CATAPANO, A. L. 2021. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol*, 18, 689-700.
- POTTEGÅRD, A., HALLAS, J., OLESEN, M., SVENDSEN, M. T., HABEL, L. A., FRIEDMAN, G. D. & FRIIS, S. 2017. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med*, 282, 322-331.
- POTTEGÅRD, A., PEDERSEN, S. A., SCHMIDT, S. A. J., LEE, C.-N., HSU, C.-K., LIAO, T.-C., SHAO, S.-C. & LAI, E. C.-C. 2019. Use of hydrochlorothiazide and risk of skin cancer: a nationwide Taiwanese case-control study. *British journal of cancer*, 121, 973-978.

- QASEM, A., KASABRI, V., ABURISH, E., BUSTANJI, Y., AL-HIARI, Y., AL-ABBASI, R., ABU-IRMAILEH, B. & ALALAWI, S. 2020. The Evaluation of Potential Cytotoxic Effect of Different Proton Pump Inhibitors on Different Human Cancer Cell Lines. *Anticancer Agents Med Chem*, 20, 245-253.
- QUE, S. K. T., ZWALD, F. O. & SCHMULTS, C. D. 2018. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J Am Acad Dermatol*, 78, 237-247.
- QUINTERO, B. & MIRANDA, M. 2000. Mechanisms of photosensitization induced by drugs: a general survey. *Ars Pharmaceutica*, 41, 27-46.
- RANGWALA, S. & TSAI, K. Y. 2011. Roles of the immune system in skin cancer. *Br J Dermatol*, 165, 953-65.
- RAO, C. V. & REDDY, B. S. 2004. NSAIDs and chemoprevention. *Curr Cancer Drug Targets*, 4, 29-42.
- RAPSOMANIKI, E., TIMMIS, A., GEORGE, J., PUJADES-RODRIGUEZ, M., SHAH, A. D., DENAXAS, S., WHITE, I. R., CAULFIELD, M. J., DEANFIELD, J. E., SMEETH, L., WILLIAMS, B., HINGORANI, A. & HEMINGWAY, H. 2014. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*, 383, 1899-911.
- RASTRELLI, M., TROPEA, S., ROSSI, C. R. & ALAIBAC, M. 2014. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *In vivo*, 28, 1005-1011.
- RATUSHNY, V., GOBER, M. D., HICK, R., RIDKY, T. W. & SEYKORA, J. T. 2012. From keratinocyte to cancer: the pathogenesis and modeling of cutaneous squamous cell carcinoma. *J Clin Invest*, 122, 464-72.
- REDDI, A., POWERS, M. A. & DELLAVALLE, R. P. 2014. Therapeutic potential of the anti-diabetic agent metformin in targeting the skin cancer stem cell diaspora. *Exp Dermatol*, 23, 345-6.
- REIFENBERGER, J. 2007. Basalzellkarzinom. Molekulare Genetik und ungewöhnliche klinische Manifestationen. *Hautarzt*, 58, 406-11.
- REIFENBERGER, J. 2018. Basalzellkarzinom. In: PLEWIG, G., RUZICKA, T., KAUFMANN, R. & HERTL, M. (eds.) *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- REINHARD, R., GEBHARDT, C. & UTIKAL, J. 2018. Malignes Melanom beim alten und geriatrischen Patienten. In: EBERT, M., HÄRTEL, N. & WEDDING, U. (eds.) *Geriatrische Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- RICE, K. R., KOCH, M. O., CHENG, L. & MASTERSON, T. A. 2012. Dyslipidemia, statins and prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*, 12, 981-90.
- RIEDMILLER-SCHRAVEN, A.-L., HAMM, H. & GOEBELER, M. 2017. Maligne Hauttumoren. In: GOEBELER, M. & HAMM, H. (eds.) *Basiswissen Dermatologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- ROBARGE, K. D., BRUNTON, S. A., CASTANEDO, G. M., CUI, Y., DINA, M. S., GOLDSMITH, R., GOULD, S. E., GUICHERT, O., GUNZNER, J. L., HALLADAY, J., JIA, W., KHOJASTEH, C., KOEHLER, M. F., KOTKOW, K., LA, H., LALONDE, R. L., LAU, K., LEE, L., MARSHALL, D., MARSTERS, J. C., JR., MURRAY, L. J., QIAN, C., RUBIN, L. L., SALPHATI, L., STANLEY, M. S., STIBBARD, J. H., SUTHERLIN, D. P., UBHAYAKER, S., WANG, S., WONG, S. & XIE, M. 2009. GDC-0449-a potent inhibitor of the hedgehog pathway. *Bioorg Med Chem Lett*, 19, 5576-81.
- ROBERT-KOCH-INSTITUT 2019. Diabetes in Deutschland - Bericht der nationalen Diabetes-Surveillance 2019.

- ROBERT-KOCH-INSTITUT 2021. *Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg).*, Berlin.
- ROESCH, A. & BERKING, C. 2018. Melanom. In: PLEWIG, G., RUZICKA, T., KAUFMANN, R. & HERTL, M. (eds.) *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- ROLLISON, D. E., IANACONE, M. R., MESSINA, J. L., GLASS, L. F., GIULIANO, A. R., ROETZHEIM, R. G., CHERPELIS, B. S., FENSKE, N. A., JONATHAN, K. A. & SONDAK, V. K. 2012. Case-control study of smoking and non-melanoma skin cancer. *Cancer Causes & Control*, 23, 245-254.
- ROSSO, S., ZANETTI, R., MARTINEZ, C., TORMO, M. J., SCHRAUB, S., SANCHO-GARNIER, H., FRANCESCHI, S., GAFÀ, L., PEREA, E., NAVARRO, C., LAURENT, R., SCHRAMECK, C., TALAMINI, R., TUMINO, R. & WECHSLER, J. 1996. The multicentre south European study 'Helios'. II: Different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer*, 73, 1447-54.
- RUDOLPH, C., SCHNOOR, M., EISEMANN, N. & KATALINIC, A. 2015. Incidence trends of nonmelanoma skin cancer in Germany from 1998 to 2010. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 13, 788-797.
- RUITER, R., VISSER, L. E., EIJGELSHEIM, M., RODENBURG, E. M., HOFMAN, A., COEBERGH, J. W., NIJSTEN, T. & STRICKER, B. H. 2010. High-ceiling diuretics are associated with an increased risk of basal cell carcinoma in a population-based follow-up study. *Eur J Cancer*, 46, 2467-72.
- SALINAS, C. A., KWON, E. M., FITZGERALD, L. M., FENG, Z., NELSON, P. S., OSTRANDER, E. A., PETERS, U. & STANFORD, J. L. 2010. Use of aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory medications in relation to prostate cancer risk. *Am J Epidemiol*, 172, 578-90.
- SCHEIDT-NAVE, C., DU, Y., KNOPF, H., SCHIENKIEWITZ, A., ZIESE, T., NOWOSSADECK, E., GÖSSWAL, A. & BUSCH, M. 2013. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
- SCHWABE, U. & LUDWIG, W.-D. 2020. Arzneiverordnungen 2019 im Überblick. In: SCHWABE, U. & LUDWIG, W.-D. (eds.) *Arzneiverordnungs-Report 2020*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- SCOLA, L., BONGIORNO, M. R., FORTE, G. I., AIELLO, A., ACCARDI, G., SCRIMALI, C., SPINA, R., LIO, D. & CANDORE, G. 2022. TGF- β /VEGF-A Genetic Variants Interplay in Genetic Susceptibility to Non-Melanocytic Skin Cancer. *Genes (Basel)*, 13.
- SHANKAR, S. S. & BRATER, D. C. 2003. Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. *Am J Physiol Renal Physiol*, 284, F11-21.
- SHAO, S.-C., LAI, C.-C., CHEN, Y.-H., LAI, E. C.-C., HUNG, M.-J. & CHI, C.-C. 2022. Associations of thiazide use with skin cancers: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 20, 228.
- SHAW, R. J., KOSMATKA, M., BARDEESY, N., HURLEY, R. L., WITTERS, L. A., DEPINHO, R. A. & CANTLEY, L. C. 2004. The tumor suppressor LKB1 kinase directly activates AMP-activated kinase and regulates apoptosis in response to energy stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101, 3329-35.
- SHIN, J. M. & SACHS, G. 2008. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep*, 10, 528-34.
- SHIOZAKI, A., MIYAZAKI, H., NIISATO, N., NAKAHARI, T., IWASAKI, Y., ITOI, H., UEDA, Y., YAMAGISHI, H. & MARUNAKA, Y. 2006. Furosemide, a blocker of

- Na⁺/K⁺/2Cl⁻ cotransporter, diminishes proliferation of poorly differentiated human gastric cancer cells by affecting G0/G1 state. *J Physiol Sci*, 56, 401-6.
- SIKORA, A. G., GELBARD, A., DAVIES, M. A., SANO, D., EKMEKCIOGLU, S., KWON, J., HAILEMICHAEL, Y., JAYARAMAN, P., MYERS, J. N., GRIMM, E. A. & OVERWIJK, W. W. 2010. Targeted inhibition of inducible nitric oxide synthase inhibits growth of human melanoma in vivo and synergizes with chemotherapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 16, 1834-1844.
- SOLYMÁR, M., IVIC, I., PÓTÓ, L., HEGYI, P., GARAMI, A., HARTMANN, P., PÉTERVÁRI, E., CZOPF, L., HUSSAIN, A., GYÖNGYI, Z., SARLÓS, P., SIMON, M., MÁTRAI, P., BÉRCZI, B. & BALASKÓ, M. 2018. Metformin induces significant reduction of body weight, total cholesterol and LDL levels in the elderly - A meta-analysis. *PLoS One*, 13, e0207947.
- SONG, F., QURESHI, A. A., GAO, X., LI, T. & HAN, J. 2012. Smoking and risk of skin cancer: a prospective analysis and a meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 41, 1694-705.
- STERRY, W. & STOCKFLETH, E. 2018. Maligne epitheliale Tumoren. In: PLEWIG, G., RUZICKA, T., KAUFMANN, R. & HERTL, M. (eds.) *Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- STEVENS, R. J., ALI, R., BANKHEAD, C. R., BETHEL, M. A., CAIRNS, B. J., CAMISASCA, R. P., CROWE, F. L., FARMER, A. J., HARRISON, S., HIRST, J. A., HOME, P., KAHN, S. E., MCLELLAN, J. H., PERERA, R., PLÜDDEMANN, A., RAMACHANDRAN, A., ROBERTS, N. W., ROSE, P. W., SCHWEIZER, A., VIBERTI, G. & HOLMAN, R. R. 2012. Cancer outcomes and all-cause mortality in adults allocated to metformin: systematic review and collaborative meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetologia*, 55, 2593-2603.
- STOCKS, T., VAN HEMELRIJCK, M., MANJER, J., BJØRGE, T., ULMER, H., HALLMANS, G., LINDKVIST, B., SELMER, R., NAGEL, G., TRETTLI, S., CONCIN, H., ENGELAND, A., JONSSON, H. & STATTIN, P. 2012. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Hypertension*, 59, 802-10.
- STRATIGOS, A., GARBE, C., LEBBE, C., MALVEHY, J., DEL MARMOL, V., PEHAMBERGER, H., PERIS, K., BECKER, J. C., ZALAUDEK, I., SAIAG, P., MIDDLETON, M. R., BASTHOLT, L., TESTORI, A. & GROB, J. J. 2015. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer*, 51, 1989-2007.
- STROHMAIER, S., EDLINGER, M., MANJER, J., STOCKS, T., BJØRGE, T., BORENA, W., HÄGGSTRÖM, C., ENGELAND, A., NAGEL, G., ALMQUIST, M., SELMER, R., TRETTLI, S., CONCIN, H., HALLMANS, G., JONSSON, H., STATTIN, P. & ULMER, H. 2013. Total serum cholesterol and cancer incidence in the Metabolic syndrome and Cancer Project (Me-Can). *PLoS One*, 8, e54242.
- SURMAN, M. & JANIK, M. E. 2017. Stress and its molecular consequences in cancer progression. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 71, 485-499.
- SUWEI, D., YANBIN, X., JIANQIANG, W., XIANG, M., ZHUOHUI, P., JIANPING, K., YUNQING, W. & ZHEN, L. 2022. Metformin inhibits melanoma cell metastasis by suppressing the miR-5100/SPINK5/STAT3 axis. *Cell Mol Biol Lett*, 27, 48.
- THOMPSON, J. F. & FRIEDMAN, E. B. 2020. The intriguing association between smoking and reduced melanoma risk. *Br J Dermatol*, 182, 1080.

- TOH, Y., OKI, E., OHGAKI, K., SAKAMOTO, Y., ITO, S., EGASHIRA, A., SAEKI, H., KAKEJI, Y., MORITA, M., SAKAGUCHI, Y., OKAMURA, T. & MAEHARA, Y. 2010. Alcohol drinking, cigarette smoking, and the development of squamous cell carcinoma of the esophagus: molecular mechanisms of carcinogenesis. *Int J Clin Oncol*, 15, 135-44.
- TSENG, C. H. 2018. Metformin is associated with decreased skin cancer risk in Taiwanese patients with type 2 diabetes. *J Am Acad Dermatol*, 78, 694-700.
- TSENG, H.-W., SHIUE, Y.-L., TSAI, K.-W., HUANG, W.-C., TANG, P.-L. & LAM, H.-C. 2016. Risk of skin cancer in patients with diabetes mellitus: A nationwide retrospective cohort study in Taiwan. *Medicine*, 95, e4070-e4070.
- TSUBAKI, M., TAKEDA, T., KINO, T., OBATA, N., ITOH, T., IMANO, M., MASHIMO, K., FUJIWARA, D., SAKAGUCHI, K., SATOU, T. & NISHIDA, S. 2015. Statins improve survival by inhibiting spontaneous metastasis and tumor growth in a mouse melanoma model. *American journal of cancer research*, 5, 3186-3197.
- ULRICH, C., ARNOLD, R., FREI, U., HETZER, R., NEUHAUS, P. & STOCKFLETH, E. 2014. Skin changes following organ transplantation: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int*, 111, 188-94.
- VOJVODIC, A., VOJVODIC, P., VLASKOVIC-JOVICEVIC, T., SIJAN, G., DIMITRIJEVIC, S., PERIC-HAJZLER, Z., MATOVIC, D., WOLLINA, U., TIRANT, M., THUONG, N. V., FIORANELLI, M. & LOTTI, T. 2019. Beta Blockers and Melanoma. *Open Access Maced J Med Sci*, 7, 3110-3112.
- WALSH, M., FAIS, S., SPUGNINI, E. P., HARGUINDEY, S., ABU IZNEID, T., SCACCO, L., WILLIAMS, P., ALLEGRUCCI, C., RAUCH, C. & OMRAN, Z. 2015. Proton pump inhibitors for the treatment of cancer in companion animals. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*, 34, 93-93.
- WANG, A., STEFANICK, M. L., KAPPAH, K., HEDLIN, H., DESAI, M., MANSON, J. A. E., STRICKLER, H., MARTIN, L., WACTAWSKI-WENDE, J., SIMON, M. & TANG, J. Y. 2016. Relation of statin use with non-melanoma skin cancer: prospective results from the Women's Health Initiative. *British journal of cancer*, 114, 314-320.
- WANG, D. & DUBOIS, R. N. 2010. Eicosanoids and cancer. *Nat Rev Cancer*, 10, 181-93.
- WARD, W. H. & FARMA, J. M. 2017. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy [Internet].
- WEINBERG, R. A. & WEINBERG, R. A. 2006. *The biology of cancer*, WW Norton & Company.
- WHITEMAN, D. C., WHITEMAN, C. A. & GREEN, A. C. 2001. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control*, 12, 69-82.
- WILD, P. S., ZELLER, T., BEUTEL, M., BLETTNER, M., DUGI, K. A., LACKNER, K. J., PFEIFFER, N., MUNZEL, T. & BLANKENBERG, S. 2012. Die Gutenberg Gesundheitsstudie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 55, 824-9.
- WOJCIECHOWSKA, J., KRAJEWSKI, W., BOLANOWSKI, M., KRĘCICKI, T. & ZATOŃSKI, T. 2016. Diabetes and Cancer: a Review of Current Knowledge. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 124, 263-75.
- WOTTON, C. J., YEATES, D. G. & GOLDACRE, M. J. 2011. Cancer in patients admitted to hospital with diabetes mellitus aged 30 years and over: record linkage studies. *Diabetologia*, 54, 527-34.
- YANG, E. V., KIM, S. J., DONOVAN, E. L., CHEN, M., GROSS, A. C., WEBSTER MARKETON, J. I., BARSKY, S. H. & GLASER, R. 2009. Norepinephrine upregulates VEGF, IL-8, and IL-6 expression in human melanoma tumor cell

- lines: implications for stress-related enhancement of tumor progression. *Brain Behav Immun*, 23, 267-75.
- YANG, K., MARLEY, A., TANG, H., SONG, Y., TANG, J. Y. & HAN, J. 2017. Statin use and non-melanoma skin cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Oncotarget*, 8, 75411-75417.
- YE, X., FU, J., YANG, Y., GAO, Y., LIU, L. & CHEN, S. 2013. Frequency-risk and duration-risk relationships between aspirin use and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8, e71522.
- ZHANG, B., LIANG, X., YE, L. & WANG, Y. 2014. No chemopreventive effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on nonmelanoma skin cancer: evidence from meta-analysis. *PloS one*, 9, e96887-e96887.
- ZHU, Y., CHENG, Y., LUO, R.-C. & LI, A.-M. 2015. Aspirin for the primary prevention of skin cancer: A meta-analysis. *Oncology letters*, 9, 1073-1080.
- ZINK, A. 2017. Nichtmelanozytärer Hautkrebs : Pathogenese, Prävalenz und Prävention. *Hautarzt*, 68, 919-928.

8 Anhang

Curriculum Vitae

Gregor Fedorcak



Persönliche Daten

Name: Gregor Alois Fedorcak
Geburtsdatum/-ort: 19.12.1989 / Freiburg im Breisgau
Familienstand: Ledig

Berufserfahrung

04/2023 – bis heute **Dr. med. dent. Holger Scholz / Tagesklinik / Konstanz**
Zahnarzt

08/2021 – 03/2023 **Dr. med. dent. Marco Hosang / Zahnarztpraxis / Flörsheim**
Vorbereitungsassistent

03/2021 – 07/2021 **Dr. med. dent. M.Sc. Carsten Hörr / Zahnarztpraxis / Mainz**
Vorbereitungsassistent

10/2019 – 03/2020 **Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg - Universität / Mainz**
Zahnärztliche Notdienstassistent

06/2013 – 09/2015 **Dr. med. dent. Bernd Eisenmann / Praxislabor / Mengen**
Zahntechniker

09/2011 – 06/2013 **Schlegel Zahntechnik GmbH / Zahntechniklabor / Denzlingen**
Zahntechniker

Studium

10/2015 – 11/2020 **Johannes Gutenberg - Universität / Mainz**
Studium der Zahnmedizin
Promotionsvorhaben an der Hautklinik

01/2020 – bis heute

Ausbildung / Schule

10/2009 – 07/2011 **Kehler Dental Team GmbH / Zahntechniklabor / Kehl**
Ausbildung zum Zahntechniker

08/1996 – 06/2009 **Freie Waldorfschule St. Georgen / Freiburg**
Erwerb der allgemeinen Hochschulreife

Kenntnisse / Interessen

Sprachen: Deutsch / Englisch / Russisch
Hobbys: Sport / Basketball / Kunst / Design / Kultur / Kochen