

10.5.2 Dermatologie bei Organtransplantierten

von <[Claas Ulrich](#)>

Für viele Patienten mit terminalen Organschäden stellt die Transplantation (Tx) eines Spenderorgans die mittelfristig einzige Therapieoption dar. Weltweit wurden seit 1960 mehr als 1.000.000 Organe transplantiert. Mit der Einführung hochpotenter Immunsuppressiva konnte zudem die Gesamtüberlebenszeit transplantierter Organe fast verdoppelt werden (Hariharan 2000). Heute bilden direkte und indirekte Nebenwirkungen der chronischen Immunsuppression die zentrale Herausforderung im Langzeitüberleben von Transplantat und Patient.

Initial findet sich eine deutlich erhöhte Inzidenz von teils lebensbedrohlichen Infektionserkrankungen. Ab dem dritten bis fünften Jahr nach Transplantation sind neben kardiovaskulären Risiken Tumorerkrankungen die größte vitale Bedrohung für Organtransplantierte. Nach übereinstimmenden internationalen Daten liegen dabei Hauttumoren an erster Stelle.

Epidemiologie

In einer US-amerikanischen Untersuchung der Medicare-Daten von 35.765 erstmalig nierentransplantierten Patienten zeigte sich ein um den Faktor 20 erhöhtes Risiko für Transplantierte, an einem nicht-melanozytären Hauttumor (NMSC) zu erkranken, verglichen mit einer alterskontrollierten Vergleichsbevölkerung (Kasiske 2004). Bei norwegischen und neuseeländischen populationsbasierten Kohortenstudien wurden für Herztransplantierte dramatische NMSC-Inzidenzen publiziert, die beim bis zu 65-fachen des Risikos der nicht-transplantierten Kontrollbevölkerung lagen (Jensen 1999, Hartevelt 1990). Plattenepithelkarzinome treten unter Immunsuppression nicht nur häufiger, sondern auch bereits bei vergleichsweise jüngeren Patienten auf und verhalten sich deutlich aggressiver. Nach Daten der ANZ-Data Registry stellen seit drei Jahren Hauttumoren in Australien und Neuseeland die Haupt-Todesursache bei Organtransplantierten dar (ANZ Data Registry 2005).

Basalzellkarzinome treten bei Transplantierten 10mal häufiger auf (Hartevelt 1990). Während bei Immunkompetenten das Verhältnis der Inzidenzen **Plattenepithelkarzinome**/Basalzellkarzinome bei 1:4 liegt, ist es bei Organtransplantierten umgekehrt (Hardie 1980). Auch die Inzidenz **maligner Melanome** ist in den meisten Untersuchungen bei Organtransplantierten um den Faktor 3-4 erhöht (Jain 1998, Lindelof 2000). Eine Zunahme **melanozytärer Naevi** wird ebenfalls häufig beobachtet. **Kaposi-Sarkome** sind bei Organtransplantierten um den Faktor 84 häufiger als in regionalen Vergleichsgruppen. Auch **Merkelzell-Karzinome** finden sich bei Transplantierten mit erhöhter Inzidenz (Penn 1999). Nur Fallberichte existieren hingegen von kutanen B- und T-Zelllymphomen, atypischen Fibroxanthomen, Angiosarkomen und Leiomyosarkomen (Hafner 1999, Wehrli 1998, Kibe 1997).

Risikofaktoren

Das Auftreten von Hauttumoren nach Transplantation korreliert mit zwei wesentlichen Risikofaktoren:

- Art, Dosierung und Dauer der Immunsuppression
- Aktuelle sowie zurückliegende UV-Exposition - in der internationalen Literatur oft als „Total-Sun-Burden“ bezeichnet (Ramsay 2000, Webb 1997, Dyll-Smith 1995, Roeger 1992)

Darüber hinaus kommt natürlich auch der individuellen Suszeptibilität (Hauttyp 1 und 2 nach Fitzpatrick) eine besondere Bedeutung zu.

Immunsuppression

Neben der direkten oder indirekten Induktion von Hauttumoren durch Immunsuppressiva (Hojo 1999, Kelly 1987) spielt vor allem die Tumorprogression durch Abschwächung der lokalen Immunüberwachung eine Schlüsselrolle (Servilla 1987, Boyle 1984).

Bei Ciclosporin A (CyA) konnte gezeigt werden, dass das Molekül, unabhängig von seiner immunsuppressiven Wirkung, einen direkten tumor-promotenden Effekt aufweist. Neueste Arbeiten konnten eine spezifische UVA-Sensibilisierung der Keratinozyten-DNA von Azathioprin(Aza)-immunsupprimierten Patienten durch Einbau des Aza-Metaboliten 6-Thioguanin zeigen (O'Donovan 2005). Eine Kombination der Immunsuppressiva (Aza und CyA) ist mit einer Erhöhung des Plattenepithelkarzinom-Risikos verbunden (Jensen 1999, Glover 1997). Neuere Immunsuppressiva wie Tacrolimus (Tac) und [Mycophenolat Mofetil](#) (MMF) sowie besonders die kürzlich entwickelten Immunsuppressiva der mTOR-Inhibitor-Gruppe Rapamycin/Sirolimus (Rapa) und Everolimus (Evr) werden zunehmend auch unter dem Fokus einer möglichst geringen Tumorpromotion untersucht beziehungsweise gezielt entwickelt. Die neuartigen mTOR-Inhibitoren um den Wirkstoff Rapamycin sind sogar in Tierversuchen sowie retrospektiven Auswertungen klinischer Studien negativ mit Hauttumoren und Tumorerkrankungen allgemein assoziiert (Guba 2002, Euvrard 2004, Kauffman 2005).

UV-Exposition

UV-Strahlung ist der Schlüsselfaktor für die Induktion und Promotion von Hauttumoren (Bavinck 1993). Über 90% aller nicht-melanozytären Karzinome bei Transplantierten treten in sonnenexponierten Hautarealen auf. Neben der direkt mutagenen Wirkung von UV-Strahlung auf die DNA der Keratinozyten scheinen die zusätzliche Abschwächung der kutanen Immunüberwachung sowie eine mögliche additive systemische Immunsuppression von besonderer Bedeutung zu sein (Kripke 1994, Parrish 1983). Die UV-Strahlung stellt den am einfachsten prophylaktisch und therapeutisch zu beeinflussenden Faktor dar. Eine konsequente Anwendung von qualitativ hochwertigen Sonnenschutzpräparaten (UVB-SPV \geq 25, UVA Schutz gemäß „Australischem Standard“) in Ergänzung zu entsprechendem Verhalten und textilem Sonnenschutz mit UV-dichten Geweben steht also im dermatologischen Fokus der Beratung organtransplantierte Patienten (Naylor 1995, Lucas 2006).

Weitere Faktoren

Viele Organtransplantierte stellen sich mit multiplen Warzen vor, die zumeist ebenfalls in den UV-exponierten Bereichen liegen und dort oftmals mit Hauttumoren vergesellschaftet sind. Quantitative Analysen konnten einen signifikant höheren Nachweis von HPV-DNA in Plattenepithelkarzinomen von Organtransplantierten zeigen als bei Immunkompetenten (Meyer 2003). Generell sind vor Freigabe eines Patienten für die Warteliste zu einer Organtransplantation (Ausnahme alle als HU- (high-urge) klassifizierten Patienten) Malignome und Infektionserkrankungen der Haut nachhaltig zu behandeln.

Aufklärung und Prophylaxe

In vielen Transplantations-Zentren werden Patienten bereits im Rahmen der Grundevaluation vor Aufnahme in die Warteliste dermatologisch untersucht. Aufklä-

ungsmaßnahmen über Strategien zur UV-Expositionsprophylaxe und Hautkrebsfrüherkennung im Rahmen der dermatologischen Evaluationsvisite vor und der Erstvisite nach Transplantation haben sich bewährt. Ergänzend wurde in der Transplantierten-Spezialambulanz am Berliner [Haut-Tumor-Centrum der Charité \(HTCC\)](#) eine dermatologische Aufklärungs- und Präventionsbroschüre speziell für Organtransplantierte entwickelt, die zusammen mit einer kostenlosen Probe hochwertiger, nicht komedogener liposomaler Sonnenschutzcreme (SPF 50, UVA-Schutz nach „Australischem Standard“) den Patienten ausgehändigt wird. Die dermatologische Ganzkörperuntersuchung im Rahmen der jährlichen Durchuntersuchung im Transplantationszentrum wird durch weitere risikogruppen-adaptierte dermatologische Untersuchungen ergänzt. Die Patienten werden dazu angehalten, monatlich ihr gesamtes Hautorgan sowie die Lymphknotenareale selbst zu untersuchen und sich bei auffälligen Veränderungen unverzüglich vorzustellen.

Management invasiver und präinvasiver Hauttumoren bei Organtransplantierten

Präinvasive Hauttumoren – Aktinische Keratosen

Aktinische Keratosen (AK) treten, meist nur histopathologisch erkennbar, häufig im Sinne einer Flächendysplasie auf. Außerdem neigen sie teilweise zu einer rapiden Progredienz. Sie sollten daher vorzugsweise mit modernen Flächentherapieverfahren behandelt werden. Hier stehen der topisch applizierbare Immunmodulator Imiquimod 5%, Diclofenac 3% in Hyaluronsäure 2,5% und die photodynamische Therapie (PDT) zur Verfügung (Dragieva 2004). Vereinzelt, insbesondere hyperkeratotische, langsam wachsende AK können mit herkömmlichen, unspezifisch destruierenden Methoden wie Kryotherapie, Laserung oder Kürettage behandelt werden. Das empfohlene dermatologische Nachsorgeintervall bei Transplantierten mit AK's liegt bei 6 Monaten (Behandlungsdetails der AK siehe Kapitel 1.2.1).

Invasive und metastasierte Hauttumoren

Basalzellkarzinome und Plattenepithelkarzinome sollten histologisch und ggf. auch mikroskopisch kontrolliert exzidiert werden. Superfizielle Basalzellkarzinome können ebenfalls sicher und mit hervorragendem kosmetischen Ergebnis mit Imiquimod 5% Creme behandelt werden. Klinisch als Keratoakanthome imponierende Läsionen werden bei Organtransplantierten als Plattenepithelkarzinom definiert und entsprechend behandelt. Häufig treten Plattenepithelkarzinome bei Transplantierten multifokal und in immer kürzer werdenden Intervallen auf. Ihre Metastasierungsrate wird bei Transplantierten mit 7% beschrieben (Penn 1988, Rowe 1992). Eine Wächterlymphknotenbiopsie bei invasiven Plattenepithelkarzinomen, besonders solchen vom Hoch-Risiko-Typ, wird allgemein angeraten (Carlson 2000). Neben der dermatologischen Kontrolle in 3 Monats-Intervallen und der Flächentherapie von dysplastischen Hautarealen sollte die Umstellung auf weniger Tumor-promotende Immunsuppressiva und, wenn möglich, eine Dosisreduktion der Immunsuppression erfolgen. Eine Spontanremission metastasierter Plattenepithelkarzinome nach Absetzen der Immunsuppression wurde beobachtet (Otley 2001). Das operative und darüber hinausgehende Management (Radiotherapie, Chemotherapie) von malignen Melanomen sowie Merkelzell Karzinomen unterscheidet sich nicht wesentlich von dem Immunkompetenter.

Eine systemische Interferontherapie bei Organtransplantierten ist, mit Ausnahme der Lebertransplantierten (Hepatitis B und C Therapie), mit einem massiv erhöhten Abstoßungsrisiko verbunden (Lippman 1996, Lippman 1992). Für Herz- und Lun-

gen-Transplantierte ist diese Therapie daher kontraindiziert. Auch bei Nierentransplantierten ist eine Interferontherapie kontraindiziert. Ein potenzieller Transplantatverlust wäre bei dieser Transplantiertengruppe jedoch zumindest nicht letal (Wells 2006).

Die nach Organtransplantation auch in unseren Breiten gelegentlich beobachteten Kaposi-Sarkome sind nach neueren Berichten durch Umstellung der Immunsuppression auf mTOR-Inhibitoren gut zu therapieren (Stallone 2005).

Ergänzendes Management bei rezidivierendem Verlauf

Dosisanpassung der allgemeinen Immunsuppression

Die Dosierung der Immunsuppressiva spielt in der Prophylaxe von Tumorrezidiven eine Schlüsselrolle. In einer Studie wurden Patienten mit einer Hoch-Dosis CyA Therapie versus einer Niedrig-Dosis CyA Therapie verglichen. Nach 66 Monaten Follow-up zeigte sich in der Niedrig-Dosis Gruppe eine signifikant niedrigere Tumorinzidenz. Die in dieser Gruppe ebenfalls häufiger aufgetretenen Abstoßungen waren allesamt gut therapierbar und es fanden sich keine Unterschiede in Transplantatfunktion und Überleben zwischen beiden Gruppen (Dantal 1998).

Retinoide

Verschiedene Studien konnten eine Prophylaxe von Plattenepithelkarzinomen bei organtransplantierten Risikopatienten durch Applikation systemischer Retinoide zeigen. Unter Acitretin 30mg/d fand sich bei Nierentransplantierten in nur 6 Monaten ein signifikanter Rückgang der de novo Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen (Bavinck 1995). Auch in einer neueren Studie mit Acitretin-Tagesdosen von 0,3mg/kg KG fanden sich über fünf Jahre signifikant niedrigere Hauttumorraten (McKenna 1999). Auch topisch angewandt haben Retinoide eine gewisse prophylaktische Wirkung im Management UV-geschädigter Hautareale mit AK (Rook 1995, Odom 1998, Thorne 1992, Euvrard 1992).

Ausblick

Die stetig wachsenden Transplantationszahlen sowie steigende Zahlen langzeitüberlebender Patienten werden den gesamtmedizinischen Aufwand in der Betreuung und Nachsorge dieser Patientengruppe weiter erhöhen. Nur ein interdisziplinäres Management unter Einbeziehung einer engagierten Dermatologie wird in der Lage sein, den komplexen Ansprüchen einer modernen Transplantationsmedizin gerecht zu werden.

Literatur

ANZ Data Registry 2005

Bavinck JN, De Boer A, Vermeer BJ, Hartevelt MM, van der Woude FJ, Claas FH, et al. Sunlight, keratotic skin lesions and skin cancer in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 1993; 129:242-9.

Bavinck JN, Tieben LM, Van der Woude FJ, Tegzess AM, Hermans J, ter Schegget J, et al. Prevention of skin cancer and reduction of keratotic skin lesions during acitretin therapy in renal transplant recipients: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1995;13:1933-8.

Boyle J, MacKie RM, Briggs JD, Junor BJ, Aitchison TC. Cancer, warts, and sunshine in renal transplant patients. A case-control study. *Lancet* 1984;1:702-5.

Carlson GW, Murray DR, Greenlee R, Alazraki N, Fry-Spray C, Poole R, et al. Management of malignant melanoma of the head and neck using dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe-guided sentinel lymph node biopsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:433-7.

10. Dermatologie definierter Patientenpopulationen 5

- Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, Giral M, Blancho G, Dreno B, et al. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens. *Lancet* 1998; 351:623-8.
- Dragjeva G, Hafner J, Dummer R, Schmid-Grendelmeier P, Roos M, Prinz BM, Burg G, Binswanger U, Kempf W. Topical photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses and Bowen's disease in transplant recipients. *Transplantation* 2004; 77:115-21.
- Dyall-Smith D, Ross JB. Cutaneous malignancies in renal transplant recipients from Nova Scotia, Canada. *Australas J Dermatol* 1995; 36:79-82.
- Euvrard S, Ulrich C, Lefrancois N. Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin. *Dermatol Surg*. 2004; 30:628-33.
- Euvrard S, Verschoore M, Touraine JL, Dureau G, Cochat P, Czernielewski J, et al. Topical retinoids for warts and keratoses in transplant recipients. *Lancet* 1992; 340:48-9.
- Glover MT, Deeks JJ, Raftery MJ, Cunningham J, Leigh IM. Immunosuppression and risk of non-melanoma skin cancer in renal transplant recipients [letter]. *Lancet* 1997; 349:398.
- Guba M, von Breitenbuch P, Steinbauer M, Koehl G, Flegel S, Hornung M, Bruns CJ, Zuelke C, Farkas S, Anthuber M, Jauch KW, Geissler EK. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med*. 2002; 8:128-35.
- Hafner J, Kunzi W, Weinreich T. Malignant fibrous histiocytoma and atypical fibroxanthoma in renal transplant recipients. *Dermatology* 1999; 198:29-32.
- Hardie IR, Strong RW, Hartley LC, Woodruff PW, Clunie GJ. Skin cancer in Caucasian renal allograft recipients living in a subtropical climate. *Surgery* 1980; 87:177-83.
- Hariharan S, Johnson CP, Bresnahan BA, Taranto SE, McIntosh MJ, Stablein D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 2000; 342:605-12.
- Hartvelt MM, Bavinck JN, Kootte AM, Vermeer BJ, Vandenbroucke JP. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 1990; 49:506-9.
- Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999; 397:530-4.
- Jain AB, Yee LD, Nalesnik MA, Youk A, Marsh G, Reyes J, et al. Comparative incidence of de novo nonlymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using surveillance epidemiologic end result data. *Transplantation* 1998; 66:1193-200.
- Jensen P, Hansen S, Moller B, Leivestad T, Pfofer P, Geiran O, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:177-86.
- Kasike BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2004; 4:905-13.
- Kauffman HM, Cherikh WS, Cheng Y, Hanto DW, Kahan BD. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 2005; 15;80:883-9.
- Kelly GE, Meikle W, Sheil AG. Effects of immunosuppressive therapy on the induction of skin tumors by ultraviolet irradiation in hairless mice. *Transplantation* 1987; 44:429-34.
- Kibe Y, Kishimoto S, Katoh N, Yasuno H, Yasumura T, Oka T. Angiosarcoma of the scalp associated with renal transplantation. *Br J Dermatol* 1997; 136:752-6.
- Kripke ML. Ultraviolet radiation and immunology: something new under the sun—presidential address. *Cancer Res* 1994; 54:6102-5.
- Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000; 143:513-9.
- Lippman SM, Kalvakolanu DV, Lotan R. Retinoids and interferons in non-melanoma skin cancer. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996; 1:219-22.
- Lippman SM, Parkinson DR, Itri LM, Weber RS, Schantz SP, Ota DM, et al. 13-cis-retinoic acid and interferon alpha-2a: effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:235-41.
- Lucas RM, Repacholi MH, McMichael AJ. Is the current public health message on UV exposure correct? *Bull World Health Organ* Jun 2006; 84:485-91.

- McKenna DB, Murphy GM. Skin cancer chemoprophylaxis in renal transplant recipients: 5 years of experience using lowdose acitretin. *Br J Dermatol* 1999; 140:656-60.
- Meyer T, Arndt R, Nindl I, Ulrich C, Christophers E, Stockfleth E. Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients. *Transpl Int.* 2003; 16:146-53.
- Naylor MF, Boyd A, Smith DW, Cameron GS, Hubbard D, Neldner KH. High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia. *Arch Dermatol* 1995; 131:170-5.
- Odom R. Managing actinic keratoses with retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39(Suppl):S74-8.
- O'Donovan P, Perrett CM, Zhang X, Montaner B, Xu YZ, Harwood CA, McGregor JM, Walker SL, Hanaoka F, Karran P. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005 16; 309:1871-4.
- Otley CC, Coldiron BM, Stasko T, Goldman GD. Decreased skin cancer after cessation of therapy with transplant-associated immunosuppressants. *Arch Dermatol* 2001; 137:459-63.
- Parrish JA. Ultraviolet radiation affects the immune system. *Pediatrics* 1983; 71:129-33.
- Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation* 1999; 68:1717-21.
- Penn I, Brunson ME. Cancers after cyclosporine therapy. *Transplant Proc* 1988; 20(Suppl 3):885-92.
- Ramsay HM, Fryer AA, Reece S, Smith AG, Harden PN. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:167-76.
- Roeger LS, Sheil AGR, Disney APS, Mathew TH, Amiss N. Risk factors associated with the development of squamous cell carcinomas in immunosuppressed renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1992; 6:202-11.
- Rook AH, Jaworsky C, Nguyen T, Grossman RA, Wolfe JT, Witmer WK, et al. Beneficial effect of low-dose systemic retinoid in combination with topical tretinoin for the treatment and prophylaxis of premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59:714-9.
- Rowe DE, Carroll RJ, Day CL Jr. Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip. Implications for treatment modality selection. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26:976-90.
- Servilla KS, Burnham DK, Daynes RA. Ability of cyclosporine to promote the growth of transplanted ultraviolet radiation-induced tumors in mice. *Transplantation* 1987; 44:291-5.
- Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, Ranieri E, Gesualdo L, Schena FP, Grandaliano G. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352:1317-23.
- Thorne EG. Long-term clinical experience with a topical retinoid. *Br J Dermatol* 1992; 127(Suppl 41):31-6.
- Webb MC, Compton F, Andrews PA, Koffman CG. Skin tumours posttransplantation: a retrospective analysis of 28 years' experience at a single centre. *Transplant Proc* 1997; 29:828-30.
- Wehrli BM, Janzen DL, Shokeir O, Masri BA, Byrne SK, O'Connell JX. Epithelioid angiosarcoma arising in a surgically constructed arteriovenous fistula: a rare complication of chronic immunosuppression in the setting of renal transplantation. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1154-9.
- Wells JT, Lucey MR, Said A. Hepatitis C in transplant recipients of solid organs, other than liver. *Clin Liver Dis* 2006; 10:901-17.

Zurück zum Inhaltsverzeichnis: [DNO](#)