

# HAUTVERÄNDERUNGEN NACH ORGANTRANSPLANTATION

Eine interdisziplinäre Herausforderung.

Entnommen dem Deutschen Ärzteblatt Nr. 111. Das Literaturverzeichnis finden Sie unter [www.aerzteblatt.de/archiv](http://www.aerzteblatt.de/archiv) oder auf Anforderung bei uns.

Von Claas Ulrich, Renate Arnold, Ulrich Frei, Roland Hetzer, Peter Neuhaus, Eggert Stockfleth.

**H**intergrund: Die in der Transplantationsmedizin eingesetzten Immunsuppressiva führen insbesondere an der Haut zu einer deutlichen Zunahme von Neoplasien. Daten aus deutschen Zentren belegen eine kumulative Inzidenz von nichtmelanozytären Hauttumoren (NMSC) bei Nierentransplantierten von 20,5 %. Daten von mehr als 35 000 Nierentransplantierten in den USA zeigen nach 3 Jahren Immunsuppression eine kumulative NMSC-Inzidenz von über 7 %.

**Methoden:** Basierend auf einer selektiven Literaturrecherche in PubMed werden die Hauttumorinzidenz unter Immunsuppression und Hautinfektionserkrankungen sowie relevante Risikofaktoren dargestellt.

**Ergebnisse:** Das Patientenalter bei der Transplantation, helle Hauttypen, vorherige und fortlaufende Sonnenexposition sowie Art und Dauer der Immunsuppression sind wesentliche Risikofaktoren für die Hauttumorentstehung. Plattenepithelkarzinome (PEC) sind die häufigsten Hauttumoren bei Immunsupprimierten. Darüber hinaus lösen auch das Humane Herpesvirus 8 und das Merkel-

zell-Polyomavirus gehäuft Neoplasien aus. Die chirurgische Entfernung ist die Methode der Wahl. Bei warzenartigen (aktinischen) Keratosen ist das Risiko, im gleichen Hautareal ein PEC zu entwickeln, stark erhöht (Odds Ratio = 18,36; 95%-Konfidenzintervall: 3,03–111). Bei multiplen aktinischen Keratosen kann die photodynamische Therapie oder die Behandlung mit Acitretin erfolgen. Um das Hautkrebsrisiko zu vermindern, sollten Organtransplantierte täglich liposomale Lichtschutzmittel mit einem Lichtschutzfaktor von mindestens 50 auf exponierten Hautarealen verwenden. Zwischen 55 und 97 % der Organtransplantierten weisen Hautinfektionen auf, die in Abhängigkeit der Genese therapiert werden.

**Schlussfolgerungen:** Plattenepithelkarzinome sind wegen der damit einhergehenden erhöhten Morbidität und Letalität posttransplantationem eine der wesentlichen onkologischen Herausforderungen in der Betreuung Organtransplantierten. Strukturierte interdisziplinäre Nachsorgekonzepte ermöglichen eine risikoadaptierte Betreuung dieser Pati-

entengruppen.

Komplikationen durch Tumorerkrankungen und Infektionen stellen in der interdisziplinären Betreuung organtransplantierten Patienten eine wesentliche Herausforderung dar (1, e1–e4). Die Haut repräsentiert mit etwa 2 m<sup>2</sup> Oberfläche das größte Grenzflächenorgan. Sie ist durch reguläre Immunüberwachung in der Lage, ausgedehnte Hautinfektionen sowie bestimmte Hauttumorerkrankungen langfristig zu kontrollieren. Interessanterweise haben die grundlegenden immunologischen Untersuchungen zu Abstoßungsreaktionen, die der britische Wissenschaftler und spätere Nobelpreisträger Peter Medawar an der Haut von Verbrennungspatienten durchführte, die moderne Organtransplantationsmedizin überhaupt erst ermöglicht. Unter anderem durch die Entwicklung immer suffizienterer Immunsuppressiva konnte die durchschnittliche Nierentransplantatüberlebenszeit zwischen den Jahren 1988 und 1996 von 7,9 auf 13,8 bei sogenannten Leichenspenden und von 16,9 auf 35,9 bei Lebendspenden in den USA annähernd verdoppelt werden (2). Als neue, dermatologische

Herausforderung dieses langfristigen Überlebens unter Inhibition der zellulären Immunüberwachung entwickeln sich erhöhte Inzidenzen von Hautinfektionen (55–97 %) (2) und Hauttumoren (3, e3).

Ziel dieser Übersichtsarbeit ist es, die Epidemiologie, Pathophysiologie, Klinik und Therapie der häufigsten Hauterkrankungen nach einer Transplantation darzustellen. Dazu wurden Daten nationaler Patientenregister in den USA und Australien untersucht und pathophysiologisch relevante Risikofaktoren analysiert (1, 2, 4, 5). Eine selektive Literatursuche wurde in der Datenbank PubMed mit verschiedenen Kombinationen von Schlagwörtern recherchiert („skin cancer“ AND „organ transplant“ sowie „infections“ AND „organ transplant“). Zusätzlich wurden die in 10 Jahren interdisziplinärer Transplantationsnachsorge an der Charité und dem Deutschen Herzzentrum Berlin erarbeiteten Algorithmen und Therapien zusammengefasst.

### ***Epidemiologie und Inzidenz maligner Hauttumoren***

In Ermangelung nationaler Tumor-Datenbanken ist die Inzidenz maligner Hauttumoren bei Organtransplantierten in Deutschland allenfalls auf Basis lokaler Zentrumsdaten abschätzbar. Eine Publikation aus der Transplantationsmedizin im Klinikum München Großhadern beschreibt bei 2.419 Patienten, die zwischen 1978 und 2005 ein Transplantat erhalten hatten, eine kumulative Inzidenz von 20,5 % für nichtmelanozytäre Hauttumore und damit eine Erhöhung des relativen Risikos um den Faktor 52,7 (95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 44,79–61,76) (5). Die Auswertung krankenkas-

senbasierter Daten von über 35.000 Nierentransplantierten in den USA zeigte nach 3 Jahren Immunsuppression eine kumulative Inzidenz für nichtmelanozytäre Hauttumoren von über 7 % (1). Verglichen mit der immunkompetenten Allgemeinbevölkerung errechnete sich daraus eine Steigerung des Hautkrebsrisikos um den Faktor 20 (1). In einer australischen Kohortenanalyse der tumorassoziierten Letalität bei Leber-, Lungen- und Herztransplantierten standen nichtmelanozytäre Hauttumoren (NMSC) mit einer Erhöhung der standardisierten Mortalitätsrate (SMR) auf 49,6 (95%-KI: 31,5–74,5) an Platz eins (6). Charakteristischerweise zeigen gerade NMSC wie Basalzellkarzinome (BCC), invasive Plattenepithelkarzinome (PEC) sowie deren In-situ-Vorstufen, die aktinischen Keratosen (AK), bei Organtransplantierten höhere Inzidenzunahmen als bei anderen Tumor-entitäten (5). Hierbei ist es unklar, warum gerade epitheliale Hauttumoren derart von einer Immunsuppression zu profitieren scheinen. Interessanterweise ist zudem bei Organtransplantierten das Verhältnis der Inzidenzen PEC zu BCC mit etwa 4 : 1 umgekehrt unproportional zu der bei Immunkompetenten beobachteten Dominanz des Basalzellkarzinoms (7). Sowohl eine höhere Dosierung der Immunsuppression (Herztransplantierte > Nierentransplantierte > Lebertransplantierte) sowie deren protrahierte Einnahmedauer als auch eine hohe kumulative UV-Exposition (Lebensmittelpunkt in Südeuropa > Nordeuropa) begünstigen dabei eine weitere Verschiebung der Hautkrebsinzidenz zugunsten invasiver PEC (8).

Klinisches Korrelat und Warn-

signal eines signifikanten Risikoanstiegs für PEC sind dabei multiple, warzenartige Hautveränderungen. In einer europäischen Multicenterstudie fand sich ein hochsignifikanter Zusammenhang (Odds Ratio [OR]: 18,36; 95%-KI: 3,03–111) zwischen dem Auftreten warzenartiger Keratosen und PEC im selben Hautareal (9).

Neben dem PEC finden sich auch zwei weitere, in diesem Fall klar virusassoziierte Tumorformen gehäuft unter einer transplantationsassoziierten Immunsuppression. Das mit dem Humanen Herpesvirus 8 (HHV-8) assoziierte, iatrogene Kaposi-Sarkom tritt mit einer Latenz von 2 bis 5 Jahren auf. Es zeichnet sich in regionalen Vergleichsgruppen mit einer um den Faktor 84 gesteigerten Inzidenz im Vergleich zum klassischen Kaposi-Sarkom aus (7, e1). Auch das mit dem onkogenen Merkelzell-Polyomavirus assoziierte Merkelzellkarzinom zeigt unter Immunsuppression eine Inzidenzsteigerung (9, e1, e2).

Obwohl unter Immunsuppression häufig eine Zunahme melanozytärer Nävi beobachtet wird, ist die Inzidenz maligner Melanome bei Organtransplantierten mit dem Faktor 3 bis 4 vergleichsweise gering erhöht (10). Primär kutane Lymphome, wie das B-Zell-Lymphom oder das T-Zell-Lymphom, sind wie Angiosarkome, Leiomyosarkome und atypische Fibroxanthome selten. Genauere Daten über deren Inzidenz liegen nicht vor (11).

### ***Management von Hauttumoren nach Transplantation***

Unter allen Hauttumoren nach Transplantation kommt den Plattenepithelkarzinomen eine besondere Relevanz zu (1, 6, 7). PEC zeigen unter Immunsuppression

nicht nur eine überproportional gesteigerte Inzidenz, sondern auch eine höhere Aggressivität. Diese ist gekennzeichnet durch schnelles Wachstums- und Metastasierungspotenzial sowie histologisch durch die Tendenz zu gefäßinfiltrativem Tumorwachstum und perineuraler Invasion (e1). Zudem treten PEC unter Immunsuppression oft multifokal in den sonnenexponierten Hautarealen auf (Abbildung) (e2). Bis auf seltene



Abbildung: Multiple aktinische Keratosen und Plattenepithelkarzinome bei einem Organtransplantierten

Einzelfälle sind sämtliche invasive Hauttumoren bei Organtransplantierten nur dermatochirurgisch zu sanieren. Bei besonders aggressiven Hauttumoren ist zudem eine Wächterlymphknoten-Biopsie indiziert (12).

Neben der rein chirurgisch-reaktiven Therapie invasiver PEC kommt besonders auch der Eradikation der präinvasiven PEC, sogenannter aktinischen Keratosen (AK), eine Schlüsselrolle zu. Deren Progressionsrate im Verhältnis zu invasiven PEC von etwa 10 % bei Immunkompetenten ist auf über 30 % bei Organtransplantierten erhöht (7). Typischerweise entwickeln sich AK meist an chronisch lichtexponierter Haut, wie der Stirn, an Ohren, Glatze und am Unterarm als sogenannte Flächenkarzinose. Neben den, eher für vereinzelte AK geeigneten, unspezifisch destruierenden Methoden wie der Kryochirurgie mit flüssigem Stickstoff, bieten sich für multipel auftretende AK moderne Flächentherapieverfahren an (13, e5) (Tabelle 1). Bis da-

to liegen nur wenige klinisch kontrollierte Studien zur Flächentherapie aktinischer Keratosen bei Organtransplantierten vor (e6–e16). Die mit Abstand umfangreichsten Untersuchungen zu Effizienz und Therapiesicherheit gibt es dabei für die Photodynamische Therapie (PDT) (e8–e16). So führte die PDT in einer randomisierten kontrollierten Studie (RCT) bei 13 von 17 Patienten zu einer kompletten und bei 3 weiteren zu einer partiellen Remission, wohingegen in der Placebogruppe während der 16-wöchigen Beobachtungszeit keine Besserung verzeichnet wurde (e12). In einer US-amerikanischen Studie an 12 Organtransplantierten mit vorhergehenden multiplen Plattenepithelkarzinomen konnte die Anzahl neu auftretender PEC im Vergleich zum Vorstudienzeitraum durch die zyklische Reapplikation von PDT um 95 % innerhalb von zwei Jahren reduziert werden (e13).

Der eingeschränkte Zulassungsstatus vieler zur AK-Therapie prinzipiell geeigneter Alternativenpräparate bei Organtransplantierten sollte beachtet werden.

Bei Patienten mit ausgeprägten AK oder multiplen PEC werden systemische Retinoide eingesetzt. Bei Nierentransplantierten zeigte sich unter der Therapie mit

Acitretin 30 mg/d in nur 6 Monaten ein signifikanter Rückgang der De-novo-Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen. Zwei von 19 Patienten (11 %) in der Verumgruppe und 9 von 19 im Kontrollarm (47 %) entwickelten ein Plattenepithelkarzinom ( $p = 0,1$ ) (14). Eine nachhaltige Therapie von Hauttumoren bei Organtransplantierten besteht zumeist in der individuell angepassten Kombination verschiedener Therapieansätze (Tabelle 1). Die bei Immunkompetenten dominierenden Basalzellkarzinome (BCC) finden sich bei Transplantierten um den Faktor 10 erhöht und damit proportional deutlich weniger verbreitet als PEC (13). Anders als PEC zeigt das BCC in den meisten Fällen unter Immunsuppression kein aggressiveres Wachstumsverhalten und sollte operativ behandelt werden (15).

### Risikofaktoren für Hautkrebs bei Organtransplantierten

Für das Auftreten aktinischer Keratosen und Plattenepithelkarzinome sowie von Basalzellkarzinomen unter Immunsuppression sind die folgenden Risikofaktoren von zentraler Relevanz:

UV-Strahlung, die sowohl vergangene als auch aktuelle, private wie berufliche Exposition einschließt („kumulative Sonnenex-

Aktinische Keratosen (AK)	Therapie	Plattenepithelkarzinom	Therapie	Basalzellkarzinom (BCC)	Therapie
mild (< 5 AK)	– Sonnenschutz – läsionsadaptierte Therapie einzelner Läsionen (Kryotherapie, Laser, Kurettage) – evtl. Kombination mit Flächentherapie	<b>klinisch wenig aggressiv:</b> – kleine Größe – langsames Wachstum – gut abgegrenzte Ränder – nicht ulzeriert	– Sonnenschutzmaßnahmen – Therapie der Flächenkarzinose (AK) – mikrografisch kontrollierte Exzision – Modifikation der Immunsuppression	<b>superfizielle BCC</b>	– Sonnenschutz – Exzision (histologische Schnitttrandkontrolle) – ggf. PDT
mäßig (< 10 AK/100 cm <sup>2</sup> )	siehe oben, zusätzlich: – Flächentherapie mit PDT – Diolenac in Hyaluronsäure-Gel (bei kleinen Flächen) – evtl. Modifikation der Immunsuppression	<b>klinisch aggressives Wachstum:</b> – große Ausdehnung – schnelles Wachstum – schlecht abgegrenzte Ränder – Ulzeration	siehe oben, zusätzlich: – evtl. Wächterlymphknotenbiopsie – ggf. systemische Retinoide	<b>noduläre und andere BCC</b>	– siehe oben – evtl. Modifikation der Immunsuppression
schwer (> 10 AK/100 cm <sup>2</sup> )	siehe oben, zusätzlich: – Modifikation der Immunsuppression – ggf. systemische Retinoide	<b>histologisch aggressives Wachstum:</b> – gering differenziert – Invasion von subkutanem Fettgewebe – perineurale Invasion	siehe oben, zusätzlich: – evtl. Wächterlymphknotenbiopsie – systemische Retinoide		

AK, aktinische Keratose; BCC, Basalzellkarzinom; PDT, photodynamische Therapie

position“), in Verbindung mit der individuellen Suszeptibilität (heller Hauttyp)

Immunsuppression, abhängig von der Art des Wirkstoffs, Dauer und Dosierung

Eine Modifikation dieser Risikofaktoren durch Sonnenschutzmaßnahmen und die individuelle Auswahl und Dosierung der Immunsuppression stellen zugleich die Basis der Primärprophylaxe von Hauttumoren sowie weiterer Hauterkrankungen Organtransplantiertes dar.

### UV-Exposition

Das Auftreten von mehr als 90 % der Hauttumoren bei Organtransplantierten in UV-exponierten Hautarealen belegt die entscheidende Rolle der UV-Strahlung als Hauptkarzinogen auch unter Immunsuppression (16). Dabei spielen sowohl die direkt mutagene Wirkung der UV-Strahlung auf die DNS des Keratinozyten-Stammzelllagers als auch der indirekte, das Tumorstadium fördernde Effekt (durch die zusätzliche Abschwächung der kutanen und systemischen Immunüberwachung) eine Schlüsselrolle (17). Basierend auf australischen Daten zur protektiven Wirkung von Sonnenschutzmitteln gegen AK, PEC und maligne Melanome gehört die tägliche Anwendung von Lichtschutzmitteln für Immunsupprimierte zu den Standardempfehlungen (17–20, e17–e20). Diese Praxis wird auch durch die Daten einer Fallkontrollstudie an 120 Organtransplantierten der eigenen Ambulanz unterstützt. In dieser Studie wurde jeweils 20 Leber-, Nieren- und Herztransplantierten ein hoch protektives (LSF 50+), liposomales Lichtschutzmittel für 24 Monate zur Verfügung gestellt. Die nach Patientenalter, Transplantat

und Transplantationszeit gematchte Kontrollgruppe erhielt lediglich eine standardisierte Lichtschutzberatung und musste sich ansonsten mit handelsüblichen Sonnenschutzmitteln selbst versorgen. Bei durchschnittlich 5,6 dokumentierten Applikationstagen pro Woche in der Lichtschutzgruppe konnte sowohl eine partielle Remission aktinischer Keratosen (–120 Läsionen versus +82 in der Kontrollgruppe;  $p < 0,01$ ), als auch ein prophylaktischer Effekt gegen invasive PEC [0 versus 8;  $p < 0,01$ ] und BCC (2 versus 9; nicht signifikant) beobachtet werden (18). Da in den meisten Studien handelsübliche Sonnenschutzmittel signifikant unter die mit dem angegebenen Lichtschutzfaktor korrelierende Konzentration von 2 mg/cm<sup>2</sup> unterdosiert werden, sollten die zur Hautkrebsprophylaxe empfohlenen Lichtschutzpräparate über zuverlässige Dosieranleitungen wie Dosierdispenser mit korrespondierenden Anwendungsanleitungen verfügen. Unverständlicherweise übernehmen gesetzliche Krankenversicherungen trotz der erwiesenen Prophylaxewirkung für diese Hoch-Risiko-Population bisher nur in Einzelfällen die Erstattung von wirksamem, medizinischem UV-Schutz.

### Immunsuppression

Einer der wesentlichen Beiträge der Transplantationsmedizin zur Prophylaxe langfristiger Komplikationen einer chronischen Immunsuppression, und damit auch der Hauttumorgenese, ist daher die fortwährende Anpassung der Immunsuppression an die individuell niedrigste mögliche Erhaltungsdosis. Im Follow-up einer Vergleichsstudie zwischen organtransplantierten Patienten mit einer höheren und einer niedriger

dosierte Cyclosporin-Gabe zeigte sich nach 66 Monaten in der Niedrigdosis-Gruppe eine niedrigere Tumorzinzidenz (19 % versus 32 %;  $p < 0,034$ ) (19).

Einige als Immunsuppressiva eingesetzte Wirkstoffe sind in der Lage, Hauttumoren direkt zu induzieren. So sensibilisiert in Zellkulturen Azathioprin (Aza), durch seinen Metaboliten 6-Thioguanin, die Keratinozyten-DNS spezifisch für die langwelligere UVA-Strahlung und führt über Sauerstoffradikale direkt zur Induktion von T-Dimeren in den betroffenen Hautzellen (20). Aufgrund dieser, auch klinisch nachgewiesenen Assoziation mit dem Auftreten multipler PEC und auch Warzen, sollte Aza aus dermatologischer Sicht in modernen Immunsuppressiva-Protokollen durch Mycophenolsäurepräparate oder mTOR-Inhibitoren (mTORi) substituiert werden (21). Neben der de novo Immunsuppression sei hier auch explizit die Umstellung bei langzeittransplantierten Patienten von Aza auf ein moderneres, weniger onkogenes Immunsuppressivum empfohlen (22). Hingegen lässt sich durch Kombination von Cyclosporin-A (CyA) mit mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus oder Everolimus die Anzahl von Hauttumoren im Vergleich zu einer CyA-Monotherapie signifikant reduzieren (22 % versus 39 %, mittlere Zeit bis zum Auftreten von PEC 15 versus 7 Monate;  $p = 0,02$ ) (23). Durch ihren antiproliferativen Effekt bei Tumorzellen sowie die Hemmung der Tumorstromatisierung sind mTORi in diversen retrospektiven sowie prospektiven Studien mit signifikant geringeren Inzidenzen für AK ( $p < 0,0001$ ) und PEC ( $p = 0,0176$ ) verknüpft. Sie sind besonders durch die bis zu komplet-



ten Remissionen gehende Ansprechrate von Kaposi-Sarkomen (21) nach Therapieumstellung bekannt geworden (23–25). In Fällen sehr fortgeschrittener Metastasierung wird bei Nierentransplantierten auch ein Abbruch der Immunsuppression empfohlen. Das bedeutet in den meisten Fällen einen Transplantatverlust (26).

### **Hautinfektionen bei Organtransplantierten**

Zwischen 55 und 97 % der organtransplantierten Patienten leiden an Hautinfektionen (27). Wie bereits bei den Hauttumoren diskutiert, begünstigt die Herabsetzung der T-zellulären Immunantwort unter Immunsuppression durch eine Erleichterung der Invasion und Dissemination besonders schwerere und atypische klinische Verlaufsformen von Hautinfektionen. Auch Infektionen mit selteneren Erregern müssen bei Immunsupprimierten häufiger in Betracht gezogen werden (28).

Bakterielle Infektionen nach Transplantation ähneln denen von immunkompetenten Patienten. Unter temporär höher dosierten Steroidgaben im Kontext von Abstoßungsbehandlungen oder der Frühphase nach einer Transplantation sind akneiforme Follikulitiden und Pusteln häufige Nebenwirkungen in den ersten Monaten einer Immunsuppressionseinleitung (29).

Neben den auch bei immunkompetenten Patienten häufig beobachteten Plantar- und Nagelmykosen stehen die an sich harmlose Pityriasis versicolor sowie mukokutane Kandidosen nach Organtransplantation im Vordergrund (29). Letztere zeigen ihre größte Inzidenz typischerweise im ersten Jahr nach einer Transplantation sowie nach einer Therapie von Abstoßungsreaktionen (28). Von

besonderer klinischer Relevanz sind systemische Mykosen immunsupprimierter Patienten, die sich bei primären Lungeninfektionen durch *Aspergillus*-Spezies oder *Candida albicans* sekundär auch dermatologisch darstellen können (29). Die differenzialdiagnostisch anspruchsvolle Bandbreite der Hauteffloreszenzen reicht dabei von makupapulösen Exanthenen, einzelnen ulzerierten Plaques bis zu schmerzhaften erythematösen Knoten, die disseminiert an Extremitäten und am Stamm auftreten. Die versierte dermatologische Abklärung solcher Hautsymptome ermöglicht in Kombination mit einer Cito-Histologie die frühzeitige und spezifische Diagnostik vieler Pilzpneumonien (29). Ein weiteres Charakteristikum immunsupprimierter Patienten ist das Auftreten seltener Mykosen, die durch *Mucor*- oder *Alternaria*-Spezies, Phäohyphomyzeten oder sogar disseminierte Kryptokokkose ausgelöst werden (28). Bei der systemischen Therapie von Dermatomykosen ist die potenzielle Interaktion mit der immunsuppressiven Medikation zu beachten (28).

Bei den viralen Infektionen mit Hautmanifestation sind die Gruppe der Herpesviren sowie der Humanen Papillomaviren (HPV) von besonderer Relevanz für Organtransplantierte. Bei Patienten ohne Zytomegalie (CMV)-Prophylaxe mit Vala-/Ganciclovir reaktivieren Herpes-Simplex- (HSV) sowie Varizella-Zoster-Viren (VZV) bei 0–30 % der Transplantierten innerhalb der ersten 6 Monate (29). Während sich besonders bei Langzeittransplantierten HSV- und VZV-Reaktivierungen klinisch nahezu analog zu den Befunden Immunkompetenter darstellen, kommt es bei Reaktivie-

rungen unter höheren Immunsuppressiva-Spiegeln (in den ersten Wochen nach Transplantation, Therapie von Abstoßungsreaktionen) vermehrt zu größeren, teilweise nekrotisierenden Läsionen (28, 29). Die besonders bei Primärinfektionen mit VZV oder HSV bestehende Gefahr einer systemischen Ausbreitung mit Pneumonien, Vaskulitiden, Hepatitis und Enzephalitis mit potenziell tödlichem Verlauf sollte durch konsequente virostatistische Frühbehandlung verringert werden (29).

Die durch HPV induzierten *Verrucae vulgares* gehören mit Prävalenzen von 50 % nach einem Jahr und über 90 % nach 5 Jahren zu den häufigsten Hautinfektionen überhaupt nach einer Nierentransplantation (30). Die derzeit verfügbaren Therapieansätze gegen die oft multipel auftretenden, therapierefraktären und rezidivfreudigen *Verrucae* lassen sich in destruirende (Kryotherapie, Laser, Kürettage), extern medikamentöse (Salicyl-5-FU-Lack, Cidofovir, Imiquimod) und systemische Therapieansätze (Retinoide, Umstellung auf mTOR-Inhibitor) unterteilen (31). Im Praxisalltag empfiehlt sich oftmals die Kombination mehrerer Therapieoptionen. Die eingeschränkte Zulassung vieler Therapieverfahren ist zu beachten (31).

### **Patientenführung und Versorgungsstrukturen in Deutschland**

Während die Primäraufgabe der unmittelbaren Transplantation und Verhinderung von Abstoßungsreaktionen durch die Transplantationsmedizin selbst bewältigt werden konnten, wird das weitergehende infektiologische und insbesondere onkologische Management dieser Patientengruppe zunehmend zu einer fach-

übergreifenden Herausforderung. Zur Reduzierung der Letalität, die mit Immunsuppressiva assoziiert ist, sollte besonders der interdisziplinären Diagnostik, Prophylaxe und der Therapie früher Post-Transplantatmalignome eine Schlüsselrolle zukommen. Basierend auf einem 2002 an der Charité und dem Deutschen Herzzentrum Berlin initiierten dermatologischen Nachsorgekonzept (Grafik) konnten inzwischen an weiteren deutschen Transplantationszentren analoge Spezialambulanzen aufgebaut werden (32). Idealerweise erfolgt dabei bereits im Kontext der dermatologischen Erstuntersuchung vor Transplantationslistung die Erstellung eines individuellen Risikoprofils mit korrespondierendem Nachsorgeschema. Weiterhin sollten die Patienten über Sonnenschutzmaßnahmen und über einfache Selbstuntersuchungstechniken aufgeklärt werden. Die Sanierung florider Hautinfektionen sowie präinvasiver Hauttumoren sollte bereits zu diesem Zeitpunkt eingeleitet und bis zur Transplantation regelmäßig kontrolliert werden. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Rezidiv- und Metastasierungsrisikos wurde für Patienten, die bereits vor Transplantation eine positive Hauttumoranamnese aufweisen, eine Orientierungshilfe für die kritische Evaluation der Transplantationsindikation erarbeitet (Tabelle 2) (33).

Die Arbeit dermatologischer Spezialsprechstunden für Organtransplantierte wird in Deutschland vom Komitee zur Versorgung Immunsupprimierter in der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) koordiniert. Eine analog spezialisierte Versorgung wird in dermatologischen Schwerpunktpra-

xen angeboten. Zur Dokumenta-tion der interdisziplinären Nachsorge wird für Organtransplantierte 2014 ein interdisziplinärer Nachsorgepass eingeführt

Widmung:

Die Autoren widmen diesen Beitrag Herrn Prof. Dr. med. Wolfram Sterry zu seiner Emeritierung.

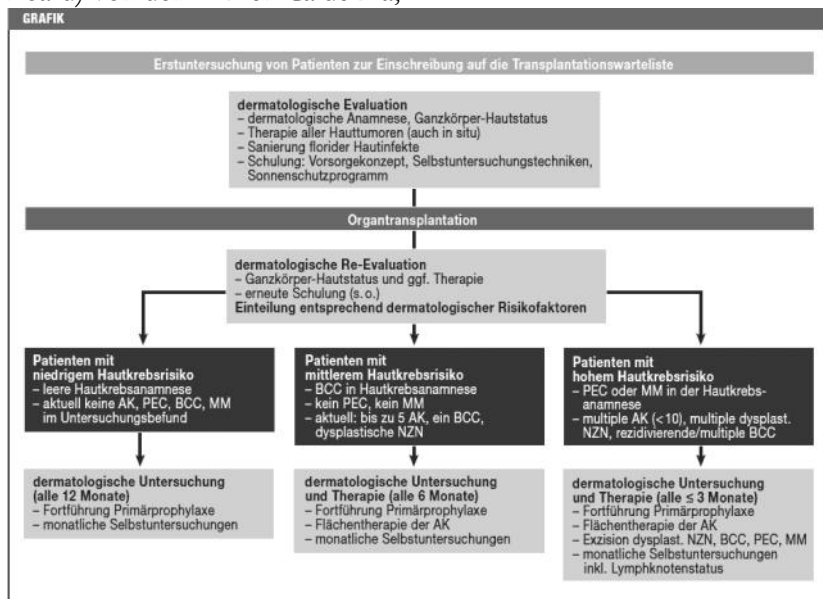
Interessenkonflikt:

Dr. Ulrich bekam Honorare für Beratertätigkeiten (Advisory Board) von den Firmen Calderma,

Novartis, Pfizer und Meda. Für ihn wurden Kongressgebühren und Reisekosten erstattet von der Firma Pfizer. Studienunterstützung (Drittmittel) wurde ihm zu-teil von den Firmen Calderma und Wyeth.

Prof. Stockfleth wurde hono-riert für Beratertätigkeiten (Advisory Board) von den Firmen Meda, Spirig und Almirall.

Prof. Arnold, Prof. Frei, Prof. Hetzer und Prof. Neuhaus erklä-ren, dass kein Interessenkonflikt besteht.



Dermatologisches Evaluations- und Nachsorgekonzept für Organtransplantierte  
AK, aktinische Keratose; BCC, Basalzellkarzinom; MM, malignes Melanom; NZN, Naevuszell Naevus; PEC, Plattenepithelkarzinom

**TABELLE 2**

**Dermato-onkologische Kriterien für die Evaluation der Transplantation**

Hauttumor	Transplantation unbedenklich	Dermatologische Evaluation empfohlen	Ausschlusskriterium für Transplantation	Intervall bis zur dermatologischen Re-Evaluation nach Hautkrebsdiagnose (falls Transplantation primär nicht durchführbar)
<b>Basalzellkarzinom</b>				
primär	X			5 Jahre
metastasierend, in Remission			X	entfällt
metastasierend, nicht in Remission			X	
<b>Plattenepithelkarzinom</b>				
primär, niedriges Risiko	X			
primär, hohes Risiko <sup>1</sup>		X		3 Jahre
metastasierend, in Remission			X	3-5 Jahre
metastasierend, nicht in Remission			X	entfällt
<b>Melanom</b>				
Stadium 0 <sup>2</sup> (in situ)	X			
Stadium I <sup>2</sup>		X		2-3 Jahre
Stadium II <sup>2</sup>			X	3-5 Jahre
Stadium III <sup>2</sup>			X	entfällt
Stadium IV <sup>2</sup>			X	entfällt
<b>Merkelzellkarzinom</b>				
primär		X		2-3 Jahre
metastasierend, in Remission			X	3-5 Jahre
metastasierend, nicht in Remission			X	entfällt
<b>Kaposi-Sarkom</b>				
Dermatofibrosarcoma protuberans	X			
seltene maligne Hauttumoren <sup>3</sup>		X		3 Jahre

<sup>1</sup>Kriterien für ein erhöhtes Metastasierungsrisiko des Plattenepithelkarzinoms (nach [e22]): Rezidiv, tiefe Invasion (> 4-6 mm), großer Durchmesser (> 2 mm), perineurales Wachstum, geringes Differenzierungsgrad (Broders 3 oder 4), schnelles Wachstum, Lokalisation im Bereich der Schläfe, Kopfhaut, Ohr oder Lippe, Entstehung im Narbengewebe

<sup>2</sup>American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2002

<sup>3</sup>Z. B. atypisches Fibroxanthom, makrozystisches Adenokarzinom, malignes Hidradenom, extramamitärer M. Paget (33)