

**Aus der Universitäts-Hautklinik Tübingen  
Sektion Dermatologische Onkologie**

**Hauttumoren und deren Risikofaktoren bei organtrans-  
plantierten und immunsupprimierten Patienten an der  
Universitäts-Hautklinik Tübingen**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangen des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls Universität  
zu Tübingen**

**vorgelegt von**

**Hadzhieva, Milena**

**2019**

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Leiter-Stöppke

2. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. M. Guthoff

Tag der Disputation: 12.02.2019

*На моите родители  
Людмила и Радой Хаджиеви*

*An meinen Eltern  
Ljudmila Hadzhieva und Radoy Hadzhiev*



# Inhaltsverzeichnis

---

<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>iv</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1 Hauttumorformen, Inzidenz, Epidemiologie, Ätiologie .....	1
1.1.1 Epitheliale Hauttumoren.....	3
1.1.2 Melanozytäre Hauttumoren.....	5
1.1.3 Andere Hauttumoren.....	7
1.2 Risikofaktoren für die Entstehung von Hauttumoren bei organtransplan-	
tierten und immunsupprimierten Patienten .....	9
1.2.1 Hauttyp .....	9
1.2.2 UV-Exposition .....	10
1.2.3 Alter bei Organtransplantation .....	11
1.2.4 Geschlecht.....	11
1.2.5 Prämaligne Läsionen, Warzen, dysplastische Nävi .....	12
1.2.6 Art des transplantierten Organs .....	12
1.2.7 Immunsuppression.....	13
1.3 Risikofaktoren für die Entstehung von weiteren Hauttumoren nach dem	
primären Hauttumor bei organtransplantierten und immunsupprimierten	
Patienten.....	19
1.3.1 Positive Anamnese für NMSC vor Organtransplantation .....	19
1.4 Prävention.....	20
1.5 Therapie.....	21
1.6 Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit.....	22
<b>2 Patienten und Methoden .....</b>	<b>23</b>
2.1 Sprechstunde für organtransplantierte und immunsupprimierte	
Patienten.....	23

2.2 Patientenkollektiv .....	23
2.3 Dokumentation .....	24
2.4 Statistische Methoden.....	27
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>30</b>
3.1 Charakterisierung der Patienten.....	30
3.2 Risikoprofil des Patientenkollektivs .....	31
3.3 Hauterkrankungen in der Nachuntersuchung vs. Folgeuntersuchung....	36
3.3.1 Vergleich Hauterkrankungen in der Nach- & Folgeuntersuchung post OTX.....	36
3.3.2 Hauttumoren bei OTX-Patienten.....	38
3.4 Maligne Hauttumoren nach Organtransplantation.....	40
3.5 Patienten mit und ohne maligne Hauttumoren nach Organtransplantation .....	42
3.6 Überlebensanalysen .....	46
3.6.1 Hauttumorfrees Überleben.....	46
3.6.2 Hauttumorfrees Überleben bezogen auf das Geschlecht.....	47
3.6.3 Hauttumorfrees Überleben bezogen auf Alter bei Transplantation	48
3.6.4 Hauttumorfrees Überleben bezogen auf die Art des Tx-Organs...	49
3.6.5 Hauttumorfrees Überleben bezogen auf den Hauttyp .....	50
3.7 Wahrscheinlichkeit der Entwicklung maligner Tumoren in Abhängigkeit von der Art der Immunsuppression.....	51
3.8 Zeitintervalle zwischen Entstehung von malignen Tumoren.....	52
3.9 Autoimmunpatienten .....	56
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>59</b>
4.1 Entwicklung von Hauttumoren.....	59
4.1.1 Hauterkrankungen nach Organtransplantation .....	59
4.1.2 Hauttumoren bei organtransplantierten Patienten .....	61
4.1.3 Zeitliche Abhängigkeit von der Organtransplantation.....	61
4.2 Risikofaktoren für die Entstehung maligner Hauttumoren nach OTX.....	62
4.2.1 Alter bei Transplantatton .....	62

4.2.2 Geschlecht.....	63
4.2.3 Hauttyp .....	64
4.2.4 Art des transplantierten Organs .....	64
4.2.5 Art und Intensität der Immunsuppression.....	66
4.3 Zeitintervalle bei der Entstehung maligner Tumoren.....	69
4.4 Autoimmunpatienten .....	71
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>72</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>7 Erklärung zum Eigenanteil.....</b>	<b>91</b>
<b>8 Anhang - Dokumentationsbögen .....</b>	<b>92</b>
<b>9 Danksagung.....</b>	<b>100</b>

## Abbildungsverzeichnis

---

Abbildung 1: Auftreten von malignen Hauttumoren nach OTX .....	40
Abbildung 2: Maligne Hauttumoren bezogen auf das OTX-Organ .....	41
Abbildung 3: Auftreten von malignen Tumoren nach OTX in Abhängigkeit von der Dauer der Immunsuppression .....	43
Abbildung 4: Auftreten von malignen Tumoren nach OTX in Abhängigkeit von der Art der Immunsuppression .....	44
Abbildung 5: Hauttumorfreies Überleben .....	46
Abbildung 6: Hauttumorfreies Überleben bezogen auf das Geschlecht .....	47
Abbildung 7: Hauttumorfreies Überleben bezogen auf Alter.....	48
Abbildung 8: Hauttumorfreies Überleben bezogen auf die Art des Tx-Organs (Niere und Leber) .....	49
Abbildung 9: Hauttumorfreies Überleben bezogen auf den Hauttyp.....	50
Abbildung 10: Auftreten von malignen Tumoren bei einem Patienten aus der OTX-Sprechstunde nach Nierentransplantation 1982 .....	55

## Tabellenverzeichnis

---

Tabelle 1: Populationsbasierte Standardinzidenzraten von Hauttumoren bei organtransplantierten Patienten .....	2
Tabelle 2: Die ABCDE-Regel in der MM-Frühdiagnostik, adaptiert nach ADO, 2011.....	7
Tabelle 3: Klassifikation der Hauttypen nach Fitzpatrick, adaptiert nach ADO 2011.....	10
Tabelle 4: Risikoprofiladaptierte Nachsorge bei OTX- Patienten nach ADO.....	26
Tabelle 5: Charakterisierung der Patienten und Risikoprofil .....	33
Tabelle 6: Hauterkrankungen in der Nach- & Folgeuntersuchung post OTX ....	37
Tabelle 7: Hauttumoren bei OTX-Patienten .....	39
Tabelle 8: Vergleich von Tumor- und Nicht-Tumor-Patienten nach OTX .....	45
Tabelle 9: Wahrscheinlichkeit der Entstehung von malignen Tumoren in Abhängigkeit von der Art der Immunsuppression .....	51
Tabelle 10: Zeit zwischen der Entstehung von malignen Tumoren in Monaten	52
Tabelle 11: Durchschnittliche Zeitintervalle für die Entstehung von weiteren Tumoren .....	53
Tabelle 12: Fallbeispiel, Patient: O.T., männlich, geb. 1945 .....	54
Tabelle 13: Charakterisierung der Autoimmunpatienten und Risikofaktoren für die Entstehung maligner Tumoren.....	57
Tabelle 14: Maligne Tumoren und deren Vorstufen in der Erstvorstellung nach IS-Beginn und während den Folgeuntersuchungen bei Autoimmunpatienten ..	58

## Abkürzungsverzeichnis

---

ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AI-	Autoimmun-
AK	Aktinische Keratose
aWdP	auf Wunsch des Patienten/der Patientin
AZA	Azathioprin
Bsp.	Beispiel(e)
BZK	Basalzellkarzinom
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CCT	Craniale Computertomographie
CD3/4	Cluster of Differentiation 3/4
CI	Konfidenzintervall
CNI	Calcineurininhibitoren
CyA	Cyclosporin A
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
d.h.	das heißt
etc.	lat. et cetera (und so weiter)
evtl.	eventuell
ggf.	gegebenenfalls
GK-CT	Ganzkörper-Computertomographie
HE	Hauterkrankungen
HLA	Human Leukocyte Antigen (Humanes Leukozytenantigen)
HPV	Humane Papillomaviren
HTX	Herztransplantation/herztransplantiert
I.E.	Internationale Einheit
IL-2	Interleukin 2
inkl.	inklusive
IS	Immunsuppression
IQR	Interquartile Range (Interquartilenbereich)
LE	Lupus erythematoses

LK	Lymphknoten
LTX	Lebertransplantation/lebertransplantiert
MED	Minimal Erythema Dose (Minimale Erythemdosis)
Mio.	Million
MM	Malignes Melanom
mm	Millimeter
MMF	Mycophenolatmofetil/Mycophenolat
MPA	Mycophenolic acid (Mycophenolsäure)
mTOR	mechanistic (früher: "mammalian") Target of Rapamycin
MZK	Merkelzellkarzinom
n	Anzahl (Fallzahl)
NMSC	non-melanoma skin cancer (nichtmelanozytäre Hauttumoren)
NTX	Nierentransplantation/nierentransplantiert
o.p.B.	ohne pathologischen Befund
OR	Odds Ratio
OTX	Organtransplantation/organtransplantiert
PEK	Plattenepithelkarzinom
SD	Standard Devision (Standardabweichung)
SIR	Standard Incidence Ratio (Standardisierte Inzidenzverhältnis)
SLNB	Sentinel Lymph Node Biopsy
sog.	sogenannt
SPF	sun protection factor (Lichtschutzfaktor, LSF)
SRL	Sirolimus
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TAC	Tacrolimus
TD	Tumordicke
TX/Tx	Transplantation
TZT	Transplantationszentrum Tübingen
USA	United States of America
UV-	Ultraviolett-
vs.	versus
z. B.	zum Beispiel



# 1 Einleitung

---

Seit der ersten erfolgreichen Nierentransplantation 1954 hat die Transplantationsmedizin enorme Fortschritte erreicht [1]. Für viele Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen konnte eine Organtransplantation die Lebensqualität erheblich verbessern (z. B. Dialysepatienten) bis lebensrettend sein (Herz- und Leberpatienten). Doch damit das Transplantat nicht abgestoßen wird, ist eine lebenslange Immunsuppression angesagt.

Ebenso ist eine langfristige immunsuppressive Therapie häufig bei Patienten indiziert, die an einer Autoimmunerkrankung leiden, wie z. B. rheumatoide Gelenkerkrankungen, Lupus erythematodes, entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa.

Eine langfristige Immunsuppression ist allerdings mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Neben Infektionen mit Bakterien, Pilzen und Viren treten vor allem mit ansteigender Einnahmedauer gehäuft verschiedene, besonders epitheliale, Hauttumoren auf (40-50% aller Neoplasien nach Transplantation) [2].

## 1.1 Hauttumorformen, Inzidenz, Epidemiologie, Ätiologie

In Westeuropa und den USA liegt die Inzidenz maligner Tumoren 1 Jahr nach Organtransplantation bei 5%, nach 10 Jahren bei 10-27% und nach 20 Jahren weisen bereits 40 bis 60% aller behandelten Patienten maligne Hauttumoren auf, in Australien sogar 70-82% [3, 4]. Diese steigende Tendenz ist multifaktoriell bedingt - hier spielen neben die Dauer der erfolgten Immunsuppression, ebenso die Art des transplantierten Organs und die Intensität sowie auch die Art der Immunsuppression eine Rolle [5-7]. Somit werden zum Beispiel bei lebertransplantierten Patienten, hauptsächlich aufgrund der geringeren Immunsuppression, deutlich seltener Hauttumoren beobachtet im Vergleich zu Herztransplantierten [5, 8].

Den größten Anteil (95%) aller Hauttumoren machen dabei nichtmelanozytäre Hauttumoren (NMSC), wie invasive Plattenepithel- und Basalzellkarzinome

aus [8, 9]. Während das Verhältnis von Plattenepithelkarzinomen zu Basalzellkarzinomen in der Gesamtbevölkerung 1:4 ist, verhalten sich diese zwei Hauttumorformen bei organtransplantierten Patienten genau umgekehrt zu einander (PEK:BZK = 4:1) [6, 8, 10-12]. Die meisten Hauttumoren entstehen in UV-exponierten Arealen wie Kopf oder Handrücken [13]. Beinahe 44% der Organtransplantierten entwickeln multiple Hauttumoren. Die Läsionen sind größer und aggressiver als bei Immunkompetenten - sie weisen eine deutlich erhöhte Metastasierungsrate von 8% und eine 3-Jahres-Mortalität von bis zu 46% auf [11, 14-17]. Hauttumoren sind die Hauptursache für die Morbidität und die Langzeit-Mortalität bei Herztransplantierten [15].

Im Vergleich zu nicht-transplantierten Patienten haben Organtransplantierten ein 65 Mal höheres Risiko an einem Plattenepithelkarzinom zu erkranken. Basalzellkarzinome treten 10 Mal häufiger auf. Für maligne Melanome ist das Risiko um das 3.4-fache erhöht. Weitere Inzidenzraten finden sich in der folgenden Tabelle 1 [11, 18, 19].

**Tabelle 1: Populationsbasierte Standardinzidenzraten von Hauttumoren bei organtransplantierten Patienten**

Hauttumor	Anstieg der Inzidenz
PEK	65-fach
PEK der Lippe	20-fach
BCC	10-fach
Melanom	3.4-fach
Kaposi-Sarkom	84-fach

Abhängig vom Ursprung der entarteten Zellen, erfolgt in dieser Arbeit eine Einteilung der Hauttumoren in epitheliale Tumoren wie Plattenepithelkarzinom und Basalzellkarzinom mit Ursprung im Hautepithel, melanozytäre (hier entarten die pigmentbildenden Melanozyten) und andere, seltenere Hauttumoren mit weiteren unterschiedlichen Ursprungszellen, wie zum Beispiel Lymphom, Kaposi-Sarkom, Merkelzellkarzinom etc.

### 1.1.1 Epitheliale Hauttumoren

Die **aktinische Keratose** (AK, Keratosis actinica, Keratosis solaris, Keratosis senilis) ist eine nichtinvasive, frühe Form des Plattenepithelkarzinoms, ein sog. Carcinoma in situ. Dies bedeutet, dass die entarteten Plattenepithelzellen die Basalmembran des Epithels noch nicht durchdrungen haben, es besteht also noch keinen Kontakt zum Blut- oder Lymphbahn und somit auch noch keine Metastasierungsgefahr. Klinisch und histopathologisch werden verschiedene Typen unterschieden. Die aktinischen Keratosen stellen sich zunächst als wenige Millimeter große, runde, ovale Papeln und Plaques mit rauer horniger Oberfläche, evtl. mit Teleangiektasien und später mit rötlich-bräunlicher Pigmentierung dar. Die aktinischen Keratosen entstehen an erster Stelle als Folge einer chronischen kumulativen UV-Strahlung, es besteht aber ebenso ein Zusammenhang mit onkogenen humanen Papillomaviren, sowie chemischen (Teer, Arsen) und physikalischen (Röntgen- und ionisierende Strahlung) Noxen. Gefährdet sind demzufolge Personen mit einem hellen Hauttyp und einer hohen chronischen Sonnenexposition, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen [20, 21]. Während bei Immunkompetenten nur etwa 10% der aktinischen Keratosen später in aggressive Plattenepithelkarzinome übergehen, sind es bei organtransplantierten Patienten mehr als 30% [22]. Aktinische Keratosen finden sich bevorzugt in chronisch lichtexponierten Hautarealen der Kopfhaut, vor allem: Stirn, Glatze, Nase, Ohrmuscheln, Wangen, Handrücken und Lippenrot [22].

Das **Plattenepithelkarzinom** (PEK, SCC, spinozelluläres Karzinom, Spinaliom) ist die häufigste Hauttumorform bei organtransplantierten Patienten. Es handelt sich um einen malignen, invasiven Tumor, der sich meist auf dem Boden einer Präkanzerose bzw. eines Carcinoma in situ (aktinischen Keratose, Leukoplakie, Morbus Bowen, Erythroplasie Queyrat) entwickelt, seltener auch aus chronischen Wunden und Entzündungen wie Ulzera crurum, Verbrennungen, Narben, lichenoiden Erkrankungen und bullösen Dermatosen oder de novo auf klinisch normaler Haut. Eine Unterscheidung zwischen einem frühinvasiven Plattenepithelkarzinom und seiner Vorstufen ist oft nur durch eine histologische

Untersuchung möglich. Das klinische Bild kann vielfältig sein – meist stellt sich das Plattenepithelkarzinom als eine hyperkeratotische Plaque oder ein flacher Ulkus mit erhabenem Randwall dar. Das Plattenepithelkarzinom ist bei Immunkompetenten der zweithäufigste maligne Hauttumor nach dem Basalzellkarzinom und weist in der kaukasischen Bevölkerung eine tendenziell steigende Inzidenz auf [23]. Hier haben die entarteten Zellen bereits die Basalmembran durchdrungen, es kommt zu einem destruierenden Wachstum in die Dermis und bei fortgeschrittenen Stadien zur einer Metastasierung (allerdings lediglich bei etwa 5% der Tumorpatienten), in der Regel zunächst lymphogen, später hämatogen [24]. Zu 90% treten Plattenepithelkarzinome in sonnenexponierten Stellen wie Kopf- und Gesichtsbereich auf. Das Durchschnittsalter beträgt rund 70 Jahre [24]. Zu den Hauptrisikofaktoren für das Entstehen von Plattenepithelkarzinomen gehören aktinische Keratosen, höheres Alter, kumulative UV-Exposition und heller Hauttyp, ebenso Arsen und Röntgenstrahlung, wobei der wichtigste Risikofaktor bei Immunkompetenten das Vorhandensein von aktinischen Keratosen ist [24-26]. Von allen Hauttumorformen, die nach einer Organtransplantation entstehen können, hat das Plattenepithelkarzinom eine besondere Bedeutung, da die Immunsuppression hier nicht nur die Inzidenz, sondern auch die Aggressivität des Tumors deutlich erhöht [4, 22, 27, 28]. Die Tumoren wachsen schneller und tendieren früher und häufiger zu Metastasen und Infiltrationen von Nerven und ossären Strukturen. Außerdem tendieren Plattenepithelkarzinome bei Immunsupprimierten zu einem multifokalen Auftreten auf lichtexponierten Arealen [29]. Der Übergang zu malignen Hauttumor wird bei immunsupprimierten Patienten durch die hier typische hohe Infektionsrate mit kanzerogenen humanen Papillomvirustypen stark begünstigt.

Das **Basalzellkarzinom** (BZK, BCC, Basaliom) ist die häufigste Hauttumorform bei immunkompetenten Personen und der häufigste Tumor beim Menschen überhaupt. Hier entarten epidermale Stammzellen aus dem Haarfollikelwulst oder undifferenzierte Zellen der äußeren Wurzelscheide. Das Basalzellkarzinom weist zwar ebenso ein lokal infiltrierendes und destruierendes Wachstum in das umliegende Gewebe bis zu Knorpel- und Knochenzerstörungen auf, metastasiert dennoch nur äußerst selten. Es gibt unterschiedliche klini-

sche Varianten. Charakteristisch bei dem häufigsten Subtyp, dem soliden Basalzellkarzinom, sind flach erhabene, umschriebene, hautfarbene-rötliche Papeln mit einer typischen „perlschnurartigen“ Randbetonung und das Vorhandensein von Teleangiektasien. Weitere Varianten sind der superfizielle Typ mit erythematösen Plaques und der sklerodermiforme Typ, der an Vernarbungen erinnert. Im fortgeschrittenen Stadium treten Erosionen und Ulzerationen auf. Das Basalzellkarzinom entsteht im Unterschied zu dem Plattenepithelkarzinom, de novo ohne vorgehende Präkanzerose. Es ist ein langsames Wachstum typisch, über Monate bis Jahre. Risikofaktoren für die Entstehung eines Basalzellkarzinoms sind auch hier neben einer chronischen UV-Exposition und einem hellen Hauttyp (I, II), ebenso eine genetische Prädisposition, sowie chronische Noxen (Arsen) oder chronische Hautschädigung (z. B. durch Infektionen oder durch physikalischen Reize); auch straffe Narben und Nävi sebacei begünstigen die Entstehung. Basalzellkarzinome entstehen ebenso im Rahmen von Erbkrankheiten wie dem nävoiden Basalzellkarzinom-Syndrom (Görlin-Goltz-Syndrom), Xeroderma pigmentosum und Albinismus [30]. Männer sind etwas häufiger betroffen. Bevorzugte Lokalisation des Basalioms zu 80% ist der Kopf-Halsbereich (Nase, Stirn, Augeninnenwinkel), sowie das Kapillitium und die Ohren (auch retroaurikulär) [20, 21]. Im Unterschied zu dem Plattenepithelkarzinom, verhält sich das Basalzellkarzinom bei immunsupprimierten Patienten nicht aggressiver als bei Immunkompetenten [31].

### **1.1.2 Melanozytäre Hauttumoren**

Das **maligne Melanom** (MM) ist ein hochgradig bösartiger, invasiver Hauttumor, mit Ursprung in den Melanozyten, der sich durch ein besonders schnelles Wachstum und eine frühzeitige Metastasierung auszeichnet. Es ist heutzutage die maligne Erkrankung mit der am schnellsten ansteigenden Inzidenz in der Gesamtbevölkerung. Dennoch sind Daten im Bezug auf die Inzidenz, Charakteristik und Prognose vom malignen Melanom bei organtransplantierten Patienten noch limitiert. Anders als erwartet aufgrund dem starken Einfluss des Immunsystems auf die Tumorpathogenität und -progression ist die Melanomin-

zidenz niedriger als die Inzidenz des Plattenepithelkarzinoms [28]. Eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2008 untersuchte 48 MM bei 43 OTX-Patienten und zeigte einen ähnlichen Krankheitsverlauf wie bei nicht immunsupprimierten Patienten, jedoch war die Studie durch ihre niedrige Fallzahl limitiert [32]. Matin et al. analysierte 100 MM bei 95 OTX-Patienten und beschrieb ebenso eine ähnliche Prognose wie bei der Gesamtbevölkerung, jedoch nur für T1- und T2-Melanome (TD < 2 mm); T3- und T4-Melanome (TD > 2mm) wiesen eine deutlich schlechtere Prognose auf [33]. Bisherige Studien haben kontroverse Daten bezüglich einer möglichen MM-Inzidenzerhöhung bei OTX-Patienten geliefert. In der Studie von Lindelöf et al. (n=5356, 24 Jahre Beobachtungszeit) konnte keine erhöhte Inzidenz nachgewiesen werden [13]. Jensen et al. (n=2561, NTX- und HTX-Patienten, 30 Jahre Beobachtungszeit) sowie Kasiske (n=35.765 NTX-Patienten, 6 Jahre) et al. stellten jedoch jeweils eine 3.4-fach bzw. 2-fach erhöhte Inzidenz fest [4, 19]. Melanome treten im Durchschnitt fünf Jahre nach Organtransplantation auf [8].

In Hinsicht auf klinische und histopathologische Kriterien werden verschiedene Melanomtypen der Haut unterschieden. Meist präsentiert sich das maligne Melanom als tiefbraune bis blau-schwärzliche, seltener auch braune oder braun-rote, oder völlig pigmentfreie (amelanotisches malignes Melanom) Knoten oder Plaques. Nach dem ABCDE-Regel, die in der Frühdiagnostik eingesetzt wird, stellt sich das maligne Melanom als asymmetrische, unregelmäßig begrenzte, ungleichmäßig colorierte Hautveränderung, mehr als 5mm groß im Durchmesser und evtl. mit einem knotigen Wachstum (siehe Tabelle 2). Zu den Hauptrisikofaktoren zählen ein heller Hauttyp, chronische UV-Exposition, zahlreiche Sonnenbrände in der Kindheit, hohe Anzahl melanozytärer Nävi (>100), atypische Nävi (>5), genetische Prädisposition. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Das maligne Melanom kann am gesamten Integument entstehen (nicht selten auch behaarter Kopf, Fußsohlen, Nägel und Handflächen), bei Frauen tritt es bevorzugt an der Unterextremität auf, bei Männern – am Rumpf [20, 21].

**Tabelle 2: Die ABCDE-Regel in der MM-Frühdiagnostik, adaptiert nach ADO, 2011**

	harmloses Pigmentmal	verdächtiges Pigmentmal
<b>A</b> (Asymmetrie)	regelmäßige, symmetrische Form	unregelmäßige, nicht symmetrische Form
<b>B</b> (Begrenzung)	regelmäßige, klare Ränder	unregelmäßige, unscharfe Ränder
<b>C</b> (Color, Farbe)	einheitliche Färbung	verschiedenfarbig, fleckig
<b>D</b> (Dynamik)	verändert sich nicht ⊙ < 5 mm	verändert sich (Größe, Farbe, Form, Dicke) ⊙ > 5 mm
<b>E</b> (Erhabenheit)		neu und in kurzer Zeit entstanden auf sonst flachem Grund

### 1.1.3 Andere Hauttumoren

Neben den bereits besprochenen Hauttumorformen gibt es auch andere Hautzellen, die entarten können. Diese Tumorformen treten jedoch seltener auf [10, 34].

- **Lymphom:** aufgrund von dem ubiquitären Vorkommen von Lymphozyten im Körper, können dementsprechend überall Lymphome entstehen, auch in der Haut (sog. kutane Lymphome). Das häufigste kutane Lymphom ist die Mycosis fungoides, ein kutanes T-Zell-Lymphom, die im Anfangsstadium ein Ekzem ähnelt und später mit der Ausbildung von Knoten in der Haut einhergeht.
- **Kaposi-Sarkom:** bei immunkompetenten Personen äußerst selten, bei Immunsupprimierten ist das Risiko an einem Kaposi-Sarkom zu erkranken, auf das 80-fache erhöht. Die häufigste bei AIDS-Patienten auftretende Neoplasie lymphatisch endothelialer Zellen, typisch sind braun-bläulichen Tumorknoten vor allem im Bereich von Schleimhäuten und im Darm, die mit dem humanen Herpesvirus Typ 8 assoziiert sein kann [35].
- **Merkelzellkarzinom:** ein seltener, hochmaligner neuroendokriner Hauttumor, der schnell und aggressiv wächst und vermehrt zu Rezidiven und Metasta-

sen neigt. Nach neuem Wissen wird hier als Ursprung eine pluripotente Stammzelle angenommen. Auch wenn die Kausalfaktoren hier bisher noch nicht vollständig geklärt sind, weisen einige Studien auf einen Zusammenhang zwischen UV-Exposition, Immunsuppression und die Entstehung vom Merkelzellkarzinom bei Organtransplantierten hin [36, 37]. Bei Merkelzellkarzinomen wurde nach Organtransplantation eine 50- bis 500-fach erhöhte Inzidenz beschrieben [38].

- **Keratoakanthom:** ein nicht invasiver epithelialer Hauttumor und Präkanzerose (Carcinoma in situ) des Plattenepithelkarzinoms, typisch ist eine halbkugelige Wuchsform (Ursprung: Haarfollikel oder Oberflächenepithel der Haut). Nach einer zunächst raschen Wachstumsprogression ist eine spontane Rückbildung möglich.
- **Morbus Bowen:** ein Carcinoma in situ der Haut (Vorstufe des Plattenepithelkarzinoms), das von Keratozyten ausgeht. Während bei Immunkompetenten nur etwa 3-5% der Morbus Bowen-Fälle in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergehen, ist das Risiko bei Immunsupprimierten höher [39, 40]. (Als *Erythroplasie Queyrat* wird hingegen ein Carcinoma in situ der Schleimhäute und Übergangsschleimhäute bezeichnet.)

## **1.2 Risikofaktoren für die Entstehung von Hauttumoren bei organtransplantierten und immunsupprimierten Patienten**

Ähnlich wie in der Gesamtbevölkerung spielen auch bei organtransplantierten und immunsupprimierten Patienten mehrere, sich gegenseitig beeinflussende Faktoren eine Rolle bei der Entstehung von Hauttumoren [3, 10, 41]. Als Hauptrisikofaktor gilt hier die Immunsuppression [21], in Hinsicht auf ihre Dauer, Art und Dosierung. Weitere Risikofaktoren von Zentralbedeutung sind: heller Hauttyp, berufs- und freizeitbedingte kumulative UV-Exposition und Alter bei Organtransplantation [9, 42, 43].

### **1.2.1 Hauttyp**

Je nachdem wie empfindlich die Haut gegenüber die Sonne ist, werden sechs Hauttypen definiert, mit jeweils unterschiedlicher Eigenschutzzeit. Siehe Tabelle 3. Der amerikanische Dermatologe Thomas Fitzpatrick entwickelte 1975 eine Klassifikation, die ursprünglich der Bestimmung der minimalen Erythemdosis (MED) bei Phototherapie-Patienten dienen sollte. Anfangs bestand die Klassifikation aus den Hauttypen I bis IV, später wurden die Hauttypen V und VI ergänzt. Heute gilt die Fitzpatrick-Hauttyp-Klassifikation als Goldstandart für die Einstufung der Sonnenempfindlichkeit und des Hauttumorrisikos [44, 45]. Der Zusammenhang zwischen Hauttyp und Hauttumorentwicklung wurde bisher in vielen Studien analysiert. Helle Hauttypen (I, II) und helle Augenfarbe sind signifikant mit erhöhtem Risiko für aktinische Keratosen und NMSC assoziiert (gegenüber dunklere Hauttypen wie III und IV) [14, 15, 43, 46, 47]. Hauttyp II stellt ein signifikanter Risikofaktor dar, nachdem Patienten mit Hauttypen III bis V dagegen ein 83%-Riskoreduktion aufweisen [48-50]. Der Hauttyp ist ein wichtiger Prädiktor für die Entstehung vom Plattenepithelkarzinom, besonders beim Vergleich von Patienten mit Hauttypen I bis III und welche mit Hauttyp VI in der US-Population [51].

**Tabelle 3: Klassifikation der Hauttypen nach Fitzpatrick, adaptiert nach ADO 2011**

Haut-typ	Beschreibung	Sonnen-brand	Bräunung in der Sonne	Eigenschutzzeit der Haut	Schutz mit Textil (UPF 20)
I	Haut: auffallend hell Haare: rötlich Augen: blau	immer, schwer, schmerzhaft	keine, nach 1-2 Tagen weiß, Haut schält sich	5–10 Min	100-200 Min
II	Haut: etwas dunkler als I Haare: blond bis braun Augen: blau, grün, grau	meistens schwer, schmerzhaft	kaum, Haut schält sich	10–20 Min	200-400 Min
III	Haut: hell bis hellbraun Haare: dunkelblond braun Augen: grau, braun	seltener, mäßig	durchschnittlich	20-30 Min	400-600 Min
IV	Haut: braun Haare: dunkelbraun Augen: dunkel	kaum	schnell und tief	ca. 45 Min	ca. 900 Min
V	Haut: tiefbraun Haare: dunkel Augen: dunkel	sehr selten	sehr schnell und tief	60-90 Min	1.200-1.800 Min
VI	Haut: sehr dunkel Haare: schwarz Augen: schwarz	nie	immer vorhanden		

### 1.2.2 UV-Exposition

Zahlreiche Studien haben bisher die signifikante Rolle der chronischen UV-Exposition bei der Hauttumorentstehung post transplantationem belegt [52, 53]. Tatsache ist, dass mehr als 90% der Hauttumoren bei Organtransplantierten in lichtexponierten Hautarealen entstehen [31] und viel zahlreicher bei Patienten

aus sonnigeren Ländern (>2,500 h/y) auftreten [3, 54]. Bei nierentransplantierten Patienten in Spanien war eine chronische UV-Exposition prae transplantationem mit einem 4-fach erhöhten Risiko für NMSC assoziiert [43]. Auch die Entstehung des malignen Melanoms korreliert stark mit einer chronischen UV-Exposition sowie zahlreichen Sonnenbränden in der Anamnese [32]. Die UV-Strahlen schädigen die Hautzellen-DNA direkt, begünstigen aber die Tumorentstehung auch indirekt, indem sie die kutane und systemische Immunität abschwächen. [55] Während eine intermittierende, akute, hoch-dosierte UV-Strahlenbelastung (Sonnenbrände) die Entstehung maligner Melanome und Basalzellkarzinome begünstigt, ist es eher eine chronische Sonnenexposition, die für die Entwicklung Plattenepithelkarzinome relevant ist [56].

### **1.2.3 Alter bei Organtransplantation**

Ein höheres Alter bei Organtransplantation ist ebenso mit einem signifikant erhöhten Risiko für aktinische Keratosen und NMSC assoziiert [43, 46, 57]. Patienten, älter als 55 Jahre bei der Transplantation, wiesen ein 12-fach höheres Risiko auf als Patienten, die bei der Transplantation jünger als 34 Jahre alt waren [5]. Mit steigendem Alter ( $\geq 50$ ) bei der Transplantation wurde bei Nierentransplantierten ein höheres Risiko für maligne Neoplasien, insbesondere für NMSC, nachgewiesen [58-60]. Comeau et al. [61] stellte ein höheres Risiko für Transplantierten, die älter als 45 Jahre bei der Transplantation waren; Tessari et al. [62] zeigte, dass sogar Patienten, bereits älter als 30 Jahre bei Transplantation waren, ein signifikant erhöhtes Risiko für NMSC aufwiesen. Auch bei dem malignen Melanom ist ein höheres Alter bei Organtransplantation mit einem höheren Risiko verbunden [63]. Die mit steigendem Alter assoziierte Risikoerhöhung für NMSC wird der erhöhten kumulativen Sonnenexposition vor der Transplantation zugeschrieben [48].

### **1.2.4 Geschlecht**

Viele Studien stellen das Geschlecht als wichtiges Risikofaktor bei der Entstehung von NMSC dar. Männer weisen ein signifikant höheres Risiko auf,

aktinische Keratosen und NMSC nach einer Organtransplantation zu entwickeln als Frauen [46, 54, 58, 61].

### **1.2.5 Prämale Läsionen, Warzen, dysplastische Nävi**

Zu den ersten detektierbaren premalignen Läsionen gehören unter anderem die bereits erwähnten solaren Keratosen, die etwa bei der Hälfte der Organtransplantierten zu beobachten sind [64-66]. Aktinische Keratosen vor/nach der Organtransplantation, sowie Warzen post transplantationem werden mit einem erhöhten Risiko für NMSC assoziiert [43].

Prämaligne Infektionen, wie humane Papillomaviren (HPV) und virale Warzen nach der Transplantation, stellen Risikofaktoren für die Entwicklung von NMSC bei chronisch Immunsupprimierten dar [8, 61]. Zuständig für die Pathogenität der Warzen sind humanen Papillomaviren (HPV), die das Plattenepithel der Haut befallen und unter Immunsuppression besonders aktiv werden [67]. Die onkogenen HPV-Typen 5 und 8 haben die höchste Inzidenz bei Plattenepithelkarzinomen von Organtransplantierten [17, 68, 69]. HPV-DNA wurde deutlich häufiger in PEKs von Organtransplantierten nachgewiesen (75%), als in PEKs von Immunkompetenten (47%) [70].

Das Vorhandensein von dysplastischen Nävi erhöht das Risiko bei Organtransplantierten, ein malignes Melanom zu entwickeln [32].

### **1.2.6 Art des transplantierten Organs**

Herz- und Lunge-TX-Patienten sowie gleichzeitig Pankreas-/Nieren-TX-Patienten weisen ein höheres Risiko für NMSC auf, im Vergleich zu Nieren-TX-Patienten. Grund dafür ist die intensivere Immunsuppression, das höhere Alter bei Transplantation sowie die geringe HLA-Kompatibilität [10, 13, 19, 57]. Dazu im Vergleich haben Leber-TX-Patienten ein viel niedrigeres Risiko für NMSC als Nieren-TX-Patienten [10]. Die Inzidenz für NMSC bei Leber-TX-Patienten liegt nach 10 Jahren zwischen 13% und 26% [7, 62, 71].

### 1.2.7 Immunsuppression

Hauttumoren bei organtransplantierten sowie immunsupprimierten Patienten sind multifaktoriell bedingt, dennoch spielt die Immunsuppression eine führende Rolle [8, 72]. Eine ausgeprägte Immunsuppression erhöht das Risiko für Hauttumoren erheblich [7].

Ziel der Immunsuppression ist eine akute oder chronische Abstoßungsreaktion beim Organempfänger zu verhindern. Auch wenn sich die Behandlungsprotokolle für jeden Patienten individuell gestalten lassen und von einander variieren, wird stets die gleiche Vorgehensweise befolgt – direkt nach der Transplantation wird innerhalb der ersten Wochen bis Monaten die Induktionsphase eingeleitet, bei der verschiedene Substanzklassen zur einer intensiven Immunsuppression kombiniert werden. Nach Ablauf der Gefahr von einer Abstoßungsreaktion bzw. nach Behandlung einer solchen wird die Anzahl und die Dosis der Medikamente reduziert (Erhaltungsphase). Ziel der Erhaltungstherapie ist eine ausreichende Immunsuppression sicherzustellen, um eine Abstoßungsreaktion sowie Transplantat-Versagen zu verhindern, bei der möglichst niedrigsten Toxizität. Da eine Abstoßungsreaktion durch T- und B-Lymphozyten vermittelt wird, entfalten Immunsuppressiva durch drei verschiedenen Mechanismen ihre Wirkung auf – Depletion, Blockierung der Aktivierung oder Verhinderung der Proliferation der Lymphozyten [73, 74]. In der modernen Transplantationsmedizin werden verschiedene immunsuppressive Substanzgruppen eingesetzt:

#### Kortikosteroide

Kortikosteroide werden aufgrund ihrer stark immunsuppressiven Wirkung sowie in der Induktions- als auch in der Erhaltungsphase, sowie in der Behandlung von akuten Abstoßungsreaktionen seit Beginn der Transplantationsmedizin eingesetzt [75]. Sie hemmen die zelleigene Produktion von Zytokinen, die die Aktivierung und Zellteilung der Nachbarzellen steuern [74, 76]. Bindung an den Glukokortikoidrezeptor führt zu einer Translokation des Rezeptors in den Zellkern und dessen Bindung an die DNS der Zelle. Somit wird die Expression von Transkriptionsfaktoren („activator protein 1, „nuclear

factor-kB“) beeinflusst [74, 77]. Woogle et al. verglich einen frühen Kortikosteroide-Rückzug (nach sieben Tagen post transplantationem) mit einer Langzeit-Niedrig-dosierten Kortikosteroiden-Therapie bei NTX-Patienten und beschrieb eine Verdoppelung der chronischen Transplantat-Nephropathie in der frühen Kortikosteroide-Rückzug-Gruppe sowie ein erhöhtes NMSC-Risiko unter Langzeit-Niedrig-dosierten Kortikosteroide-Therapie (fünf Jahren post transplantationem) [78]. Über eine erhöhte Rate von akuten Abstoßungsreaktionen unter Kortikosteroide-Rückzug bzw. -Vermeidung berichteten auch andere Studien [79, 80].

### DNA-Synthese-Hemmer/Antimetaboliten

Azathioprin (AZA) hemmt die DNA-Synthese durch Abspaltung von 6-Mercaptopurin [74]. AZA wird mit einer erhöhten UVA-Photosensibilität assoziiert und daher mit einem erhöhten Entartungsrisiko. Heute wird AZA immer mehr durch andere Antimetaboliten wie Mycophenolatmofetil (MMF) bzw. Mycophenolat, welches im Körper in Mycophenolsäure (MPA) umwandelt wird, ersetzt [8]. MPA vermindert die Purinproduktion, reduziert somit die DNA-Synthese und hemmt dadurch die Proliferation von T-Lymphozyten, indem es selektiv, nicht-kompetitiv und reversibel die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase hemmt [74]. Patienten unter MMF weisen ein niedrigeres Risiko für NMSC als Patienten unter Azathioprin auf [57]. Hofbauer et al. beschrieb eine erhöhte Lichtempfindlichkeit für UVA unter AZA gegenüber MMF. Nach Umstellung von AZA auf MMF zeigte sich ein Rückkehr der Lichtempfindlichkeit auf UVA in den normalen Bereich, welches ebenfalls von abfallenden 6-Thioguanin-Blutspiegel (aktiven Metaboliten von AZA) begleitet wurde. Dies deutet auf einen günstigen Einfluss einer AZA-Entfernung aus dem immunsuppressiven Regime in Hinsicht auf die Hauttumorentwicklung hin [81].

### Calcineurininhibitoren (CNI)

Calcineurininhibitoren wie Cyclosporin A (CyA) und Tacrolimus (TAC) finden in der Basismedikation Einsatz. CyA hemmt die Aktivierung von T-Lymphozyten, indem es an dem intrazellulären Protein Cyclophilin (aus der

Familie der Immunosphilline) bindet und in Form von CyA-Cyclophillin-Komplex an Calcineurin bindet [74, 82]. Die wesentlich höhere Immunsuppression-assoziierte NMSC-Inzidenz ist nicht nur auf die unterdrückte Immunabwehr, sondern zusätzlich auf den direkten onkogenen Potential von CNI zurückzuführen [83]. CyA wirkt direkt hauttumorinduzierend und wird in Kombination mit UV-Exposition mit einem deutlich erhöhten Risiko für Plattenepithelkarzinome assoziiert [84]. Im Mausmodell transformierte CyA experimentell Adenokarzinomzellen zu invasiven Zellen, stimulierte das Wachstum zahlreicher Tumorzellen sowie die Angiogenese [72, 85]. TAC hemmt die Wirkung von Calcineurin durch Bindung an einem anderen Immunosphillin (FKBP12) und weist diesen Klasseneffekt der CNI auf [74, 86].

Die Einführung von CyA Anfang 1980 sowie TAC und MMF 1990 revolutionierte die Transplantationsmedizin durch deutliche Verbesserung des Transplantat-Kurzzeit-Überlebens; das Langzeit-Überleben blieb vorerst jedoch über Jahre beinahe unverändert. Grund dafür bei Nieren-OTX-Patienten ist neben der immunsupprimierenden Wirkung der CNI ebenso ihre nephrotoxische Auswirkung auf dem Transplantat. Aufgrund der hohen Immunsuppressionslast sowie den zahlreichen metabolischen Nebenwirkungen besteht in den letzten Jahrzehnten eine klare Tendenz zur Reduktion bzw. Rückzug von Glucosteroiden und CNI und Suche auf weniger toxische und spezifischere Substanzen [75, 87].

### *mTOR-Inhibitoren*

Vertreter dieser Substanzgruppe sind Sirolimus (SRL) und sein Derivat mit einer kürzeren Halbwertszeit Everolimus [74]. Auch mTOR-Inhibitoren bilden zusammen mit FKBP12 ein Komplex, das an mTOR (mechanistic, früher mammalian, Target of Rapamycin) bindet und somit den Zellzyklus der T-Lymphozyten blockiert [74, 88]. Immunsuppressive Therapie mit mTOR-Inhibitoren reduziert das Risiko für Tumoren (inkl. NMSC) post transplantationem signifikant [89]. Die Konversion vom CNI zu mTOR-Inhibitoren nach der Diagnose eines NMSC bzw. einer aktinischen Keratose

verzögert die Entwicklung neuer Läsionen, begünstigt die Regression der bereits aufgetretenen Läsionen, reduziert das Wiederauftreten von bereits behandelten Läsionen sowie die Anzahl an weiteren NMSC [90-94]. mTOR-Inhibitoren weisen antiangiogenetische, antiproliferative und antineoplastische Eigenschaften auf [95, 96]. Mehrere Studien haben in den letzten Jahren den Einfluss einer Regimeumstellung von CNI auf mTOR-Inhibitoren auf die Hauttumorentwicklung untersucht. Salgo et al. beschrieb bereits nach sechs Monaten eine signifikante Abnahme der Progression, sogar Regression von Malignitäten und deren Vorstufen, inklusive NMSC, unter Sirolimus bei Nieren-OTX-Patienten [91]. Alberu et al. berichtete von deutlich niedrigeren Malignitätsraten in der Sirolimus-Gruppe verglichen mit der CNI-Gruppe bei Nieren-OTX-Patienten zwei Jahre nach der Regime-Konversion (CONVERT-Studie) [97]. Campbell et al. stellte ebenfalls eine signifikante Abnahme der NMSC-Inzidenz nach Konversion von CNI auf mTOR-Inhibitoren bei Nieren-OTX-Patienten mit bereits mindestens einem NMSC in der Vorgeschichte fest [98]. Zwei Studien mit Fokus auf die Sekundärprävention von Hauttumoren lieferten widersprüchliche Ergebnisse [99]. Die TUMORAPA-Studie konnte die Antitumor-Wirkung von Sirolimus unter Nieren-OTX-Patienten mit früheren NMSC nach zwei Jahre Beobachtungszeit ebenfalls bestätigen [100]. Die RESCUE-Studie konnte jedoch keine günstige Auswirkung einer Regime-Konversion auf Sirolimus auf das Hauttumor-freie Überleben unter Nieren-OTX-Patienten nachweisen [101]. Insbesondere profitierten hier OTX-Patienten mit erstem NMSC viel mehr durch die Regime-Konversion als Patienten mit multiplen NMSC, welches auf einen höchsten Nutzen bei einer möglichst früheren Konversion hindeutet, beispielsweise nach Auftreten vom ersten NMSC bzw. bei Vorliegen von weiteren Risikofaktoren [95, 101, 102]. In einer multizentrischen Studie (ZEUS-Studie) wurde die Konversion von CyA auf Everolimus in 300 Nieren-OTX-Patienten untersucht. Ein Teil der Patienten wurde nach 4.5 Monaten post transplantationem auf Everolimus umgestellt, die restlichen Patienten bekamen weiterhin CyA; anschließend wurde ein Drittel der Everolimus-Patienten nach drei Jahren erneut auf CyA konvertiert. Beide Gruppen lieferten ähnliche Ergebnisse bezüglich Patienten- sowie Transplantat-Überleben, Malignitäten, schwere Infektionen

und Hospitalisationen. Es wurde eine deutlich verbesserte Nierenfunktion bei den Everolimus-Patienten, die weiterhin auf Everolimus blieben, beschrieben. Jedoch gab es signifikant hohe Raten der akuten Abstoßungsreaktionen unter den Everolimus-Patienten [103]. Andererseits sind mTOR Inhibitoren mit einer erhöhten Rate von kardiovaskulären Komplikationen (insbes. Hypercholesterinämie) assoziiert [74].

### Spezielle Antikörper

Zur Immunsuppression werden mono- und polyklonale Antikörper eingesetzt, die depletierend und nicht-depletierend wirken können. Depletierende Antikörper werden vor allem in der Induktionsphase eingesetzt und zerstören B-Lymphozyten, T-Lymphozyten oder beide (Bsp. Anti-Thymozytenglobulin, Muromonab-CD3-Antikörper) [74]. Nicht-depletierende Antikörper binden an spezifische Proteine und verhindern somit die Aktivierung von Lymphozyten folglich auch die Immunabwehr ohne dabei Lymphozyten zu zerstören (Bsp. Daclizumab, Basiliximab) [74].

### Effekte der Immunsuppression bei der Hauttumorentstehung

Neoplasien sind die dritthäufigste Todesursache bei Nieren-OTX-Patienten nach kardiovaskulären Erkrankungen und Infektionen [4, 74]. Während es eine Zeit lang unklar war, welche Medikamentendosis sowie Kombination von Immunsuppressiva eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von Hauttumoren spielt [72] gibt es mittlerweile viele Studien, die dies näher untersucht haben.

Die Charakteristiken des Immunsuppressionsregimes selbst (Dauer, Art, Induktionstherapie) gelten als wichtige Risikofaktoren [28]. Eine längere Dauer der Immunsuppression ist mit einer höheren Anzahl an AK und PEK [46] bzw. NMSC [60] assoziiert. AZA ist mit einem höheren, TAC und MMF - mit einem niedrigeren Risiko für Entwicklung von Hauttumoren verbunden [54, 57, 104]. Zwei Studien fanden heraus, dass eine Induktionstherapie mit OKT3 und Anti-Thymozytenglobulin-Therapie die Inzidenz von NMSC erhöht [54, 104]. Eine Therapie mit CNI und AZA ist mit einem besonders erhöhten Risiko assoziiert

[72]. Eine 3-fache Immunsuppression, i.e. Regime, bestehend aus drei Medikamentenklassen Immunsuppressiva (Steroide, CyA, AZA oder SRL), weist ein 3-fach erhöhtes Risiko für Hauttumoren im Vergleich zu einer 2-fachen Immunsuppression (Steroide und AZA oder SRL) auf [19, 105]. Ein niedrig dosiertes CyA-Regime war im Vergleich zu einem standard dosierten CyA-Regime mit einem niedrigeren Risiko für Hauttumoren verbunden [106]. In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass die kumulative Dosis von Immunsuppressiva, aber nicht die Art der Medikation, 3 Jahre nach der Organtransplantation mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen, aber nicht Basalzellkarzinomen, bei Herztransplantierten assoziiert war [107].

Duncan et al. untersuchte die Wirkung verschiedener Immunsuppressiva (CsA, MMF, TAC und Sirolimus) bei chronisch-UV-exponierten Mäusen. Tiere, die mit CyA oder TAC behandelt wurden, entwickelten signifikant größere Tumoren mit einem hohen Anteil an malignen Tumoren in der CyA-Gruppe [108]. Durch Zugabe von MMF zu CyA, aber nicht zu TAC, kam es zu einer signifikanten Größenreduktion der Tumoren [108]. Mäuse, die nur mit SRL oder in Kombination mit CyA oder TAC behandelt wurden, wiesen mehr Tumoren auf als solche, die mit einem anderen Immunsuppressivum behandelt wurden; die Tumoren waren kleiner und weniger fortgeschritten [108]. Die wichtige Rolle der Immunsuppression macht sich bei ihrer Aufhebung besonders bemerkbar [72].

Eine Reduktion der Immunsuppression führt zu einer Abnahme der Hauttumorbildung beim PEK [83, 109] sowie zu einer Tumorregression bei Kaposi-Sarkom [8].

Anpassung des immunsuppressiven Regimes ist möglicherweise die wichtigste adjuvante therapeutische Strategie beim Management von IS-assoziierten Hauttumoren bei OTX-Patienten [28] entweder mittels Dosisreduktion bei Immunsuppressiva mit neoplastischen Eigenschaften wie CNI [106] oder Regime-Umstellung auf mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus und Everolimus. Die Anpassung bzw. Umstellung der Immunsuppression ist nicht immer einfach und mit vielen Nebenwirkungen verbunden, wie Hyperlipidämie, Myelosuppres-

sion sowie Wundheilungsstörung, Proteinurie, Ödem, Pneumonitis etc. [10, 95]. Die Immunsuppression darf mindestens nach sechs Monaten nach Transplantation umgestellt werden und nur bei OTX-Patienten mit stabiler Organfunktion [95].

### **1.3 Risikofaktoren für die Entstehung von weiteren Hauttumoren nach dem primären Hauttumor bei organtransplantierten und immunsupprimierten Patienten**

Nachdem ein Patient bereits ein NMSC entwickelt hat, ist das Risiko, einen weiteres NMSC zu bekommen, ist wesentlich höher. Lindelof et al. beschreibt, dass etwa 25.0% der Patienten innerhalb der ersten 13 Monaten an einem zweiten NMSC erkranken, innerhalb von 3-5 Jahren sind es bereits 50% der Patienten [13].

Begünstigende Risikofaktoren bei der Entstehung von PEK nach Transplantation sind: das männliche Geschlecht, das höhere Patientenalter bei Transplantation, der helle Hauttyp, chronische UV-Exposition sowie Art und Intensität der Immunsuppression [3, 7, 41, 48, 60, 66, 110, 111]. Bei der Entstehung von BZK nach Transplantation spielen folgende Risikofaktoren eine wichtige Rolle: mittlere bis starke Sonnenexposition (im Sinne von Sonnenbränden bzw. Exposition im Kindesalter), höheres Patientenalter bei OTX, heller Hauttyp sowie Immunsuppression [7, 41, 107, 111-114]. Risikofaktoren für die Entstehung von weiteren malignen Hauttumoren nach dem ersten sind: Transplantation, stattgefunden vor dem Jahr 1984, grünbraune Augenfarbe, bereits vor der Erstkonsultation bestehenden multiple Hauttumoren sowie fortgeschrittenes Patientenalter bei Diagnosestellung vom ersten Hauttumor [109, 115].

#### **1.3.1 Positive Anamnese für NMSC vor Organtransplantation**

Patienten, die bereits vor der Transplantation einen nichtmelanozytären Hauttumor hatten, sowie welche, mit einer positiven Familienanamnese für malignes Melanom, zeigten aufgrund der flächenhaften UV Schädigung ein höheres Risiko nach der Transplantation an einem malignen Hauttumor, bzw.

an einem malignen Melanom zu erkranken [32]. OTX-Patienten mit bereits bestehendem NMSC weisen ein 49-faches Risiko auf, ein weiteres NMSC zu entwickeln im Vergleich zu Patienten ohne NMSC [62]. Bis zu 100% der OTX-Patienten mit bestehendem NMSC entwickeln einen weiteren NMSC innerhalb von 5 Jahren nach dem ersten NMSC. Reduktion der Immunsuppression nach Diagnosestellung hat einen protektiven Einfluss [109].

#### **1.4 Prävention**

Grundlegend für die primäre Prävention von Hauttumoren oder anderen Hauterkrankungen bei immunsupprimierten Patienten ist eine positive Beeinflussung der Risikofaktoren, zum Beispiel regelmäßige Anwendung eines adäquaten Sonnenschutzes und individuelle Anpassung der immunsuppressiven Therapie [31].

Die protektive Rolle des Sonnenschutzes gegen aktinische Keratosen, Plattenepithelkarzinomen und malignen Melanomen wurde vielfach demonstriert, so dass die tägliche Anwendung eines Sonnenschutzes heute eine Standardempfehlung bei Immunsupprimierten darstellt [55, 106, 116-121]. Zusätzlich wird diese Praxis durch die Erkenntnisse weiterer Studien unterstützt, unter anderem einer randomisierten Studie von 120 organtransplantierten Patienten, die ein medizinisches Produkt mit einem SPF von 50 anwendeten versus Sonnenprotektion ihrer Wahl. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit kontrollierten Sonnenschutz signifikant weniger aktinische Keratosen, Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome entwickelten [116].

Da der Sonne ausgesetzte organtransplantierte Patienten quasi doppelt immungeschwächt sind, empfiehlt die Arbeitsgemeinschaft für dermatologische Onkologie (ADO) einen konsequenten Sonnenschutz. Grundlegend ist hier eine Aufklärung und Schulung der Patienten. Immunsupprimierte Patienten sollten täglich mittels langärmelige und langbeinige Kleidung und Kopfbedeckung vor der Sonne schützen sowie ein Sonnenschutzprodukt mit einem Lichtschutzfaktor von mindestens 50 auf den unbedeckten Körperarealen

auftragen. Ein spezieller Dosierdispenser soll die Anwendung der erforderlichen Dosis von  $2\text{mg}/\text{cm}^2$  Hautoberfläche Sonnencreme gewährleisten. Auch bei bewölktem Himmel erreichen bis zu 80% der schädlichen UV-Strahlen die Erdoberfläche. Aus diesem Grund wird geraten, täglich alle unbedeckten Körperstellen einzuschmieren inklusive Ohren, unbehaarter Kopfhaut, Nacken, Lippen, Handrücken. Das sonnenlichtabhängige Vitamin D soll regelmäßig überprüft und eventuell substituiert werden. Heute gibt es medizinische Sonnenschutzcremes, die ohne erneutes Nachschmieren einen zuverlässigen Schutz vor der Sonne verleihen, sowie spezielle Kleidung mit einem UV-Schutzfaktor.

Ferner werden organtransplantierten und immunsupprimierten Patienten risikoadaptierte Untersuchungen beim Hautarzt empfohlen, mindestens 1x jährlich, je nach Risikoprofil eventuell häufiger [2, 9]. Im Idealfall werden die Patienten bereits vor der Transplantation oder Beginn der Immunsuppressiven Therapie in ein spezialisiertes dermatologisches Vor- und Nachsorgeprogramm aufgenommen, indem unter Berücksichtigung von Risikofaktoren ein individuelles Risikoprofil erstellt wird, nach dem die weitere Patientenbetreuung gerichtet wird [122].

## **1.5 Therapie**

Um die Morbidität und die Mortalität zu verbessern, sollten möglichst alle vor Beginn der immunsuppressiven Therapie vorliegende kutane Präkanzerosen und invasive Hauttumoren saniert werden [9]. Bei bestehender Feldkanzerose wird mit lokalen Externa therapiert [11]. Bei Hochrisiko-PEK, malignem Melanom oder Merkelzellkarzinom wird zusätzlich eine Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose durchgeführt, die bildgebende Verfahren (Ganzkörper-CT, Oberbauchsonografie, Thoraxröntgen), sowie Lymphknotenultraschall und Sentinellymphknotenbiopsie einschließt [2]. Bei Hochrisikotumoren oder bei Metastasen ist unter Reduktion bzw. Absetzen oder Umsetzen auf mTOR-Inhibitoren (bei Nieren- oder Pankreastransplantierten) der immunsuppressiven Therapie eine Prognoseverbesserung zu beobachten [11, 94, 123].

Goldstandard bei fortgeschrittenen oder invasiven Hauttumoren ist die vollständige Exzision mit Sicherheitsabstand und 3D-Schnitttrandkontrolle [2, 11, 124]. Das Therapievorgehen richtet sich nach den aktuellen Leitlinien des jeweiligen Hauttumors [2]. Eine neue Studie zeigte, dass das erheblich erhöhte Entstehungsrisiko sowie Potenzial für aggressives Wachstum vom PEK bei soliden OTX-Patienten durch regelmäßiges Hauttumor-Screening und Vorgehen gemäß aktuellen Leitlinien auf Niveau von immunkompetenten Hochrisikopatienten herabgesetzt werden konnte [125].

### **1.6 Ziele und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, nach Aufbau einer Ambulanz für Organtransplantierte und immunsupprimierte Patienten, das hier behandelte Kollektiv zu charakterisieren und Risikofaktoren für die Entstehung von Hauttumoren zu analysieren. Folgende Fragen finden ihre Antwort in der vorliegenden Arbeit:

1. Wie setzt sich das Kollektiv organtransplantiierter Patienten in der dermatologischen Klinik zusammen?
2. Wie viele Patienten entwickeln Hauttumoren oder deren Vorstufen nach Transplantation?
3. Welche Risikofaktoren spielen eine signifikante Rolle bei der Entstehung von Hauttumoren?
4. Wie verteilen sich Hauttumoren in der Zeit nach der Organtransplantation und abhängig vom transplantierten Organ?
5. Welche Zeitintervalle liegen zwischen dem ersten Hauttumor und Folgetumoren?
6. Wie häufig kommen multiple Hauttumoren vor, welches sind hierfür die Risikofaktoren?

## **2 Patienten und Methoden**

---

### **2.1 Sprechstunde für organtransplantierte und immunsupprimierte Patienten**

Seit dem Jahr 2007 existiert an der Universitäts-Hautklinik Tübingen eine Sprechstunde für organtransplantierte und immunsupprimierte Patienten. Diese Patienten haben eine lebenslange Immunsuppression entweder aufgrund einer bereits stattgefundenen Organtransplantation oder einer Autoimmunerkrankung. Aufgabe der Sprechstunde ist eine langfristige, gezielte und interdisziplinäre Betreuung von Patienten, die infolge der dauerhaften Immunsuppression ein vielfach erhöhtes Risiko aufweisen, Hauterkrankungen und insbesondere Hautkrebs zu entwickeln. In der Sprechstunde werden die Patienten bereits vor der Transplantation beraten und aufgeklärt, sowie durch standardisierte Nachsorgeuntersuchungen wie z.B. Computerdermatoskopie, Haut-/Lymphknoten-sonografie etc. weiterbegleitet. Bei Hauttumoren sowie bei Tumorverdacht werden die Läsionen operativ entfernt und durch zwei unabhängige Pathologen der Universitäts-Hautklinik Tübingen histopathologisch und immunhistochemisch ausgewertet.

### **2.2 Patientenkollektiv**

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden die Daten von organtransplantierten und immunsupprimierten Patienten analysiert, die zwischen Februar 2007 und Juni 2013 in der Sprechstunde der Universitäts-Hautklinik Tübingen vorstellig waren. Von den Datenanalysen ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen eine Transplantation geplant war, aber noch nicht stattgefunden hatte (z. B. Patient befand sich auf der Warteliste), oder organtransplantierte Patienten, über die noch keine Auskunft über Hauterkrankungen vorlag (Patient wurde durch das Transplantationszentrum Tübingen (TZT) in die Sprechstunde vermittelt, hatte sich aber noch nicht persönlich vorgestellt).

## 2.3 Dokumentation

Um die optimale Erfassung der Daten zu gewährleisten und um ein individuelles Risikoprofil zu erstellen, wurden für die Einführung der Sprechstunde zwei Fragebögen entworfen – für Ersterhebung und für Folgeerhebungen. Die Fragebögen sind im Anhang zu finden. Mit Einverständnis der Patienten wurden alle wichtigen Daten dokumentiert:

- *Persönliche Daten:* Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Untersuchungsdatum
- *Organtransplantations-/Autoimmunerkrankungsdaten:* bei OTX-Patienten – Art des transplantierten Organs, Grund der Transplantation (\*bei Nierentransplantierten Patienten – ggf. Dauer der Dialyse), ggf. Anzahl der Abstoßungsreaktionen, ggf. Datum der Re-Transplantation; bei Autoimmun-Patienten: Art der Autoimmunerkrankung und Diagnosedatum
- *Risikofaktoren:* Hauttyp nach Fitzpatrick, Augenfarbe, Haarfarbe, Aufenthaltsdauer im Freien pro Woche, Verwendung von Sonnenschutz, ggf. Sonnenbrände, ggf. Chronische UV-Exposition und Zeichen der chronischen UV-Exposition, ggf. Sonnenstudiobesuch, Nikotinkonsum, ggf. Kontakt mit Kanzerogenen, Familienanamnese für melanozytäre und nicht-melanozytäre Hauttumoren
- *Dermatologischer Status:* Anzahl melanozytärer Nävi, ggf. atypischer Nävi; keratotischer Tumoren, aktinischer Keratosen, seborrhoischer Keratosen, Viruspapillome
- *Hauterkrankungen VOR und NACH der Transplantation/Immunsuppression:* Art der Hauterkrankung – Einteilung in maligne Hauttumoren, Präkanzerosen, Infekte oder andere Hauterkrankungen (gutartige Tumoren wie seborrhoische Keratosen) inklusive Diagnosedatum, Lokalisation, Anzahl, die jeweils durchgeführte Therapie sowie das Therapieergebnis
- *Immunsuppressionstherapie:* Dokumentation der Immunsuppressiva, inkl. Tagesdosis, die der Patient bisher eingenommen hat oder aktuell noch einnimmt, sowie die Einnahmedauer bzw. Listung der bereits abgesetzten Medikamente

Die Patientendaten werden zuerst auf Papier anhand der Fragebögen dokumentiert und später in einer Access-Datenbank elektronisch erfasst. Dadurch kann jeder Patient im Verlauf dokumentiert werden.

Bei jedem der Patienten wurde bei der Erstvorstellung in der Sprechstunde ein Risikoprofil erstellt, das sich an folgende Risikofaktoren orientiert: Hauttyp nach Fitzpatrick I-III, Haarfarbe, Augenfarbe, UV-Exposition und Sonnenbrände, Anamnese für chronische UV-Exposition, Hautkrebs in der Anamnese, höheres Alter (>50Jahre), Aktinische Keratosen, HPV-Infektionen, CD4-Lymphozytopenie, Rauchen, chemische Karzinogene und genetische Faktoren. In der Sprechstunde wurde ein risikoprofiladaptiertes Nachsorgeschema bei organtransplantierten Patienten nach Kriterien der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) verwendet. Siehe Tabelle 4 [2, 22, 126, 127]. Das Nachsorgeschema definiert die empfohlenen Abstände für die lebenslang zu empfehlende Nachsorge und die entsprechenden klinischen Untersuchungen. Anhand des Risikoprofils des Patienten wird ein Gesamtrisiko berechnet, im Verlauf an Hauttumoren zu erkranken. Je nach Gesamtrisiko stellt sich der Patient 1-2xjährlich bei geringem Risiko, 2-4xjährlich bei mittlerem Risiko oder 4x-bis mehrmals jährlich bei hohem Risiko vor. Die körperliche Untersuchung beinhaltet stets eine Ganzkörperinspektion, Palpation der Lymphknotenstationen und Dokumentation von eventuell vorliegenden malignen Hautveränderungen oder deren Vorstufen. Bei Patienten mit Hauttumoren wie Plattenepithelkarzinom, Malignem Melanom, Merkelzellkarzinom sowie mit multiplen Basalzellkarzinomen wird zusätzlich eine Lymphknotenultraschalluntersuchung durchgeführt.

**Tabelle 4: Risikoprofiladaptierte Nachsorge bei OTX- Patienten nach ADO**

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Abstände der Nachsorge*</b>	<b>Methode</b>
Keine (nur Immunsuppression)	1 x/Jahr bez. alle 2 Jahre	Klinische Untersuchung**
Risikofaktoren ohne prä-maligne / maligne Läsionen	1-2 x/Jahr	Klinische Untersuchung
Aktinische Keratosen oder Warzen	2-4-x /Jahr	Klinische Untersuchung
1 BZK	2-4-x /Jahr	Klinische Untersuchung
1 PEK	2-4-x /Jahr	Klinische Untersuchung Lymphknoten-sonografie***
Multiple BZK oder PEK	4 x/Jahr	Klinische Untersuchung Lymphknoten-sonografie
Hochrisiko PEK	4 x/Jahr	Klinische Untersuchung Lymphknoten-sonografie
Metastasierendes PEK	4 x/Jahr, nach Bedarf mehr	Klinische Untersuchung Lymphknoten-sonografie

\* aufgrund des erhöhten Risikos nach Transplantation lebenslang empfohlen

\*\* Ganzkörperinspektion, Palpation der Lymphknotenstationen Dokumentation der Anzahl von aktinischen Keratosen, Warzen, PEK, BZK nach Lokalisation

\*\*\* Sonografie der Läsion, des Lymphabflussgebietes sowie der regionären Lymphknotenstation

## 2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Patientendaten erfolgte an der Sektion Dermatologische Onkologie der Universitäts-Hautklinik Tübingen. Die digital archivierte Patientendaten wurden aus der Datenbank in das statistische Softwarepaket SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA, Version 21) eingelesen, mit dem anschließend alle Datenanalysen durchgeführt wurden.

Zunächst wurde eine allgemeine Charakterisierung des Patientenkollektivs vorgenommen. Dazu wurden Häufigkeitstabellen und Kreuztabellen erstellt, die Geschlechts-, Alters-, TX-Organ- und Risikofaktorenverteilung des gesamten Kollektivs darstellen. Ebenso wurde eine tabellarische Darstellung von Anzahl und Verteilung der erfassten Hauterkrankungen angefertigt, die einen Vergleich ermöglicht, zwischen Hauterkrankungen, die kurz nach Organtransplantation aufgetreten sind, und Hauterkrankungen, die später in den Folgeuntersuchungen im Rahmen der Langzeitnachsorge erfasst wurden. Mittels Säulendiagramm wurde der prozentuale Anteil an Patienten dargestellt, die einen bösartigen Tumor entwickelt haben im zeitlichen Zusammenhang nach stattgefundener Transplantation, sowie die Verteilung in Abhängigkeit von der Art des transplantierten Organs.

Die immunsupprimierten Patienten, die maligne Tumoren entwickelten, wurden mit denen, die keine maligne Tumoren aufwiesen, in Hinsicht auf die Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Art von TX-Organ, Dauer und Art der Immunsuppression verglichen. Die ermittelten Zusammenhänge wurden mit Hilfe des Chi<sup>2</sup>-Tests nach Pearson statistisch auf Unabhängigkeit getestet. Chi<sup>2</sup>-Test ist ein statistischer Hypothesentest, der eine Chi<sup>2</sup>-verteilte Testprüfgröße hat und auf Unabhängigkeit zwischen zwei kategorialen Merkmalen prüft. Anhand Chi<sup>2</sup>-Test lässt sich in dieser Arbeit überprüfen, ob die gefundenen Zusammenhänge zwischen Risikofaktoren und Auftreten von malignen Tumoren bei den Patienten mehr als nur zufälliger Natur sind. Aussage über die statistische Signifikanz der ermittelten Unterschiede in der Risikofaktorenverteilung beider Patienten-

kollektiven liefert der p-Wert, wobei als statistisch signifikant ein p-Wert  $< 0,05$  gewertet wird und ein p-Wert  $< 0,01$  für ein hochsignifikantes Ergebnis spricht.

In Hinsicht auf die Analysen der Immunsuppressionsdauer wurden die Mediane der zwei Patientenkollektive (Patienten mit malignem Tumor vs. Patienten ohne malignen Tumor) mittels des nicht-parametrischen Independent Samples Median Tests verglichen.

Bei den organtransplantierten Patienten wurde die Zeit bis zum Auftreten maligner Tumoren mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode zuerst für das gesamte Kollektiv analysiert. Mit der Kaplan-Meier Methode lässt sich die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines bestimmten Ereignisses innerhalb eines Zeitraums ermitteln. Zur Erstellung der Kaplan-Meier-Kurven wird für jedes Ereignis der Zeitpunkt des Auftretens errechnet und der prozentuale Anteil der Patienten ermittelt, die bis zu diesem Zeitpunkt von dem Ereignis betroffen wurden. Zielereignis in dieser Arbeit ist das Auftreten eines malignen Tumors. So konnte in dieser Arbeit durch die Kaplan-Meier-Analyse eine Aussage getroffen werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit die Patienten unter Dauerimmunsuppression hauttumorfrei bleiben und wie viele Patienten nach einer bestimmten Zeit maligne Tumoren entwickelt haben. Das hauttumorfreie Überleben wurde errechnet ausgehend vom Datum der Organtransplantation bzw. von dem Beginn der Immunsuppression. Den Kaplan-Meier-Analysen zugrunde liegt folglich die Beobachtungszeit zwischen Organtransplantation und Datum vom Auftreten des ersten malignen Tumors oder Datum der letzten Vorstellung in der Sprechstunde. Patienten, die das Zielereignis nicht aufweisen, d. h. keine malignen Tumoren entwickelt haben, wurden zensiert. Eine univariate Analyse mit der Kaplan-Meier-Methode wurde ebenso durchgeführt, um Patientenkollektive bezüglich verschiedenen Risikofaktoren wie Geschlecht, Alter, TX-Organ und Hauttyp miteinander vergleichen zu können. Die statistische Signifikanz wurde mittels Log-Rank-Test überprüft. Der Log-Rank-Test ist ein statistischer Test, der Überlebensverteilungen vergleicht, indem alle Zeitpunkte gleich gewichtet werden. Auch hier galten errechnete p-Werte  $< 0,05$  als statistisch signifikant.

Zur Analyse der Art von Immunsuppressionsregime wurde die Methode der Logistischen Regression herangezogen. Mit Hilfe der Logistischen Regression lässt sich die relative Wahrscheinlichkeit ermitteln für das Auftreten eines bestimmten Ereignisses in Abhängigkeit von einer oder mehreren unabhängigen Variablen mit beliebigem Skalenniveau (im Unterschied zu der linearen Regression, bei der von einem linearen Zusammenhang zwischen den Variablen ausgegangen wird). In dieser Arbeit wurde somit die Wahrscheinlichkeit überprüft, maligne Tumoren zu entwickeln, abhängig von der Art der Immunsuppression. Es wurden vier Gruppen gebildet: Patientengruppe1 - Einnahme von AZA; Patientengruppe2 - Einnahme von CyA; Patientengruppe3 - Einnahme von AZA und CyA und Patientengruppe 4 – Einnahme von weder AZA noch CyA. Die Gruppe der Patienten, die keines von beiden Medikamenten in ihrem Therapie-Regime hatten, wurde mit jeder von den anderen drei Gruppen blockweise verglichen und es wurden die entsprechenden Regressionskoeffiziente errechnet. Die statistische Signifikanz wurde durch die Regressionskoeffiziente und die Odds Ratios der Variablen ermittelt.

Die Ergebnisse der Kaplan-Meier-Analysen und der Logistischen Regression wurden zusammen mit den entsprechenden p-Werten und 95% Konfidenzintervallen (CI) angegeben.

## 3 Ergebnisse

---

### 3.1 Charakterisierung der Patienten

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit wurden die Daten von insgesamt 285 Patienten analysiert. Das Patientenkollektiv setzt sich aus 267 organtransplantierten und 18 Patienten mit Autoimmunerkrankung zusammen. Es gab insgesamt 15 Patienten, die gleichzeitig organtransplantiert waren und eine Autoimmunerkrankung aufwiesen. Diese Patienten wurden innerhalb des Patientenkollektivs der 267 organtransplantierten Patienten mitanalysiert. Zwei Drittel der Patienten waren männlich. Das Alter des Patientenkollektivs beträgt im Mittelwert 53 Jahre ( $\pm$ SD:  $\pm$ 15,8) und im Median 55 Jahre (IQR: 43,5; 65,0).

Bei den organtransplantierten Patienten fanden die Transplantationen im Zeitraum zwischen September 1976 und November 2012 statt. Aufgrund von Abstoßungsreaktionen oder chronischem Organversagen wurden 46 Patienten einmal, 14 Patienten zwei Mal und 1 Patient drei Mal retransplantiert.

Sieben der erfassten Patienten sind zwischen 2007 und 2012 verstorben. Ein Patient verstarb an metastasierendem Merkelzellkarzinom, ein Patient an fortgeschrittenem Lymphom, bei zwei Patienten war die Todesursache malignes Malignom und bei zwei weiteren eine systemische Infektion. Ausführliche Charakteristika des Patientenkollektivs sind in Tabelle 5 zu entnehmen.

Es ist zu erwähnen, dass bei diesem Datenkollektiv die Organtransplantation von einem erheblichen Patientenanteil weit in der Vergangenheit liegt. Diese Patienten befinden sich jedoch erst seit wenigen Jahren in der Sprechstunde. Da in der vorliegenden Arbeit teilweise ältere Befunde miterfasst und mitanalysiert wurden, die auswärts vor der Aufnahme des Patienten in die Sprechstunde erhoben worden sind, wird hier als Nachbeobachtungszeit der Zeitraum zwischen Organtransplantation und letzter Vorstellung definiert. Die Nachbeobachtungszeit bei den organtransplantierten Patienten beträgt somit insgesamt 33 Jahre und im Median 6 Jahre (IQR: 3; 14).

### 3.2 Risikoprofil des Patientenkollektivs

Nach Analysieren der von den Patienten vorliegenden Daten über Risikofaktoren, konnte ein Risikoprofil des Patientenkollektivs zusammengefasst werden, das in Tabelle 5 zu finden ist.

#### ➤ **Geschlecht**

Das Patientenkollektiv setzte sich zu zwei Drittel aus männlichen Patienten (67%) und zu einem Drittel aus weiblichen Patienten (33%) zusammen.

#### ➤ **Alter**

Fast die Hälfte der untersuchten Patienten (45,7%) war älter als 50 Jahre bei der Ersttransplantation. Dabei betrug das mediane Patientenalter bei der Ersttransplantation 47 Jahre (IQR: 33; 57), wobei der jüngste Patient 5 Monate und der älteste 76 Jahre alt war.

#### ➤ **Art des Organs**

In Hinsicht auf die Art des transplantierten Organs ließen sich fünf Hauptgruppen ermitteln: 163 Patienten (61,1%) waren Nieren- (inkl. Nieren-/Pankreas)-, 67 Patienten (25,1%) Leber- und 26 Patienten (9,7%) Stammzell-/Knochenmark-Tx. Der Rest verteilt sich auf Herz-/Lunge-Tx (n=7, 2,6%) und Multiviszeral-/anderes Organ-Transplantationen (n=4, 1,5%).

#### ➤ **Hauttyp, Augenfarbe, Haarfarbe**

Tabelle 5 zeigt, dass knapp 95% der Patienten einen hellen Hauttyp hatten – 170 (59,6%)% der Patienten weisen Hauttyp II nach Fitzpatrick auf, 81 Patienten (28,4%)% hatten Hauttyp III und 25 (8,8%) Hauttyp I. 8 Patienten (2,8%) hatten Hauttyp IV und ein Patient (0,4%) wies Hauttyp VI auf. Patienten von Hauttyp V gab es in dem Patientenkollektiv nicht. 121 (42,4%) der Patienten hatten blaue Augen, gefolgt von braunen (104 Patienten, 36,5%) und grünen Augen (45 Patienten, 15,8%). 197 Patienten (69,1%) waren braunhaarig und 54 (19%) waren blond. Es gab 16 Patienten (5,6%) mit rötlicher und 2 Patienten (0,7%) mit schwarzer Haarfarbe.

### ➤ **UV-Exposition, Sonnenschutz, Sonnenbrände, Sonnenstudio**

136 (47,7%) der Patienten haben in der Anamnese angegeben, bereits Sonnenbrände gehabt zu haben. Dabei wendeten 117 (41,1%) Patienten nur bei Sonne einen Sonnenschutz an. 59 Patienten (20,7%) haben sich regelmäßig vor der Sonne geschützt und 83 (29,1%) schützten sich gar nicht vor der Sonne. Zeichen einer chronischen UV-Exposition hatten 180 (63,1%) der Patienten. Einen Sonnenstudiobesuch haben nur 18 (6,3%) der Patienten angegeben. Aufgrund von fehlenden Angaben oder möglichen Ungenauigkeiten in der Anamnese sind diese Daten als unzuverlässig einzustufen.

### ➤ **Maligne Hauttumoren in der Anamnese**

Vor der Organtransplantation haben sieben Patienten (2,5%) einen malignen Tumor gehabt, hiervon vier Patienten mit BZK (57%) und drei mit anderen Tumoren (43%). Die Vorstufe, Carcinoma in situ, wurde bei vier Patienten (1,4%) diagnostiziert: es gab drei Patienten mit aktinischen Keratosen und ein Patient mit Morbus Bowen.

### ➤ **Nikotinkonsum, chemische Kanzerogene**

89 Patienten (31,2%) des Patientenkollektivs hatten eine Raucheranamnese. Fast die Hälfte hat Nikotinkonsum verneint. Kontakt mit Kanzerogenen hatten 21 (7%) der Patienten.

### ➤ **Immunsuppression**

Eine immunsuppressive Therapie wurde bei allen 285 Patienten durchgeführt. Bei 16 Patienten war die Immunsuppression zum Zeitpunkt der statistischen Analysen zwischenzeitlich abgesetzt. Hiervon waren elf Patienten Stammzell-/Knochenmark-Tx, drei Autoimmunpatienten mit ausgeheilten Autoimmunerkrankung sowie zwei Nierentransplantierten Patienten, die nach einem Transplantatversagen wieder dialysepflichtig wurden. Von den restlichen 269 Patienten hatten 139 (51,7%) eine 2-fache Immunsuppressionstherapie, 60 (22,3%) eine Mono- und 70 (26%) der Patienten eine 3-bis 4-fache Immunsuppressionstherapie. Die Dauer der Immunsuppressionstherapie betrug bei dem Patientenkollektiv insgesamt 33 Jahre und im Median 6 Jahre.

**Tabelle 5: Charakterisierung der Patienten und Risikoprofil**

	<b>n Pat</b>	<b>%</b>
<b>Organtransplantierte Patienten</b>	267	93,6
<b>Autoimmunpatienten</b>	18	6,4
<b>Geschlecht</b>		
weiblich	94	33,0
männlich	191	67,0
<b>Alter bei OTX (n=267)</b>		
< 30 Jahre	56	21,0
zw. 30 – 50 Jahre	89	33,3
> 50 Jahre	122	45,7
<b>OTX-Organ (n=267)</b>		
Niere, Niere/Pankreas	163	61,1
Leber	67	25,1
Stammzellen/Knochenmark	26	9,7
Herz, Lunge	7	2,6
Multiviszeral, anderes Organ	4	1,5
<b>Hauttyp nach Fitzpatrick</b>		
Typ I	25	8,8
Typ II	170	59,6
Typ III	81	28,4
Typ IV	8	2,8
Typ V	-	-
Typ VI	1	0,4
<b>Augenfarbe</b>		
grün	45	15,8
blau	121	42,4
braun	104	36,5
keine Angabe	15	5,3
<b>Haarfarbe</b>		
rötlich	16	5,6
blond	54	19,0
braun	197	69,1
schwarz	2	0,7
andere	2	0,7

keine Angabe	14	4,9
<b>Sonnenbrände</b>		
ja	136	47,7
nein	149	52,3
<b>Sonnenschutz</b>		
selten bis nie	83	29,1
nur bei Sonne	117	41,1
regelmäßig	59	20,7
keine Angabe	26	9,1
<b>Zeit verbracht im Freien</b>		
nie	1	0,4
< 20h/Wo.	159	55,8
>= 20h/Wo.	103	36,1
keine Angabe	22	7,7
<b>Chronische UV-Exposition</b>		
ja	180	63,1
nein	105	36,9
<b>Zeichen einer chron. UV-Exposition (n=474)</b>		
Lentiginos	85	17,9
Poikilodermie	70	14,8
Erythrosis interfollicularis colli	121	25,5
Cutis rhomboidalis nuchae	78	16,5
Elastosis actinica	83	17,5
M. Favre Racouchot	8	1,7
andere	29	6,1
<b>Sonnenstudio</b>		
ja	18	6,3
nein	267	93,7
<b>Raucher</b>		
ja	89	31,2
nein	196	68,8
<b>Kontakt mit Kanzerogenen</b>		
ja	21	7,4
nein	264	92,6
<b>Tumor vor OTX</b>		

<b>Mal. Tumor</b>	7	2,5
<b>Carcinoma in situ</b>	4	1,4
<b>Gesamtrisiko</b>		
<b>gering</b>	84	29,5
<b>mittel</b>	87	30,5
<b>hoch</b>	86	30,2
<b>keine Angabe</b>	28	9,8
<b>Immunsuppression (n=269)</b>		
<b>1-Fach</b>	60	22,3
<b>2-Fach</b>	139	51,7
<b>3- bis 4-Fach</b>	70	26,0

### **3.3 Hauterkrankungen in der Nachuntersuchung vs. Folgeuntersuchung**

Das Patientenkollektiv wurde bezüglich der erfassten Hauterkrankungen statistisch untersucht. Die Anzahl der Hauterkrankungen, die kurze Zeit nach der Transplantation auftraten, wurden mit der Anzahl der im Rahmen der Langzeit-Nachsorge erfassten Hauterkrankungen verglichen.

#### **3.3.1 Vergleich Hauterkrankungen (HE) in der Nach- & Folgeuntersuchung post OTX**

Im Rahmen der Erstvorstellung in der Sprechstunde nach Organtransplantation, wurden insgesamt 563 Hauterkrankungen bei 202 von 267 Patienten dokumentiert. Die Hälfte (51,0%) der erfassten Hauterkrankungen waren Tumoren, dabei fast ein Viertel (24,0%) maligne Hauttumoren, etwa vergleichbar so viel (22,1%) noch Carcinoma in situ und knapp 5% benigne Hauttumoren (Tabelle 6).

Innerhalb der Folgeerhebungen im Rahmen der Vorstellungen in der dermatologischen Sprechstunde wurden in dem untersuchten Zeitraum wesentlich mehr Hauterkrankungen erhoben – insgesamt 846. Auch hier stellten die Hauttumoren mit 56,9% mehr als die Hälfte der dokumentierten Hauterkrankungen dar. Darunter war der Hauptanteil mit beinahe einem Drittel (31,7%) Carcinoma in situ. Die malignen Tumoren waren mit 16,7% im Vergleich zu Ersterhebung deutlich weniger, die benignen Tumoren stellten mit 8,5% weiterhin ein geringer Anteil an Hauterkrankungen dar.

Während im Rahmen der Erstvorstellung über die Hälfte (51,5%) der erfassten malignen Tumoren Basalzellkarzinome und fast ein Drittel (30,1%) Plattenepithelkarzinome sind (Verhältnis PEK:BZK = 1:1,7) verhalten sich beide Hauttumoren im untersuchten Patientenkollektiv in den Folgeerhebungen genau umgekehrt zu einander: über die Hälfte der malignen Tumoren stellen nun die Plattenepithelkarzinome dar, wobei die Basalzellkarzinome mehr als ein Drittel (38,3%) ausmachen (Verhältnis PEK:BZK = 1,3:1).

**Tabelle 6: Hauterkrankungen in der Nach- & Folgeuntersuchung post OTX**

		HE Nach* (insges. 563)			HE Folge** (insges. 846)		
		n Pat.	n HE	%	<sup>n</sup> Pat.	n HE	%
<b>Tumoren</b>	<b>Maligne</b>	<b>73</b>	<b>136</b>	<b>24,0</b>	<b>45</b>	<b>141</b>	<b>16,7</b>
	PEK	31	41	30,1	21	72	51,1
	BZK	42	70	51,5	29	54	38,3
	MZK	1	1	0,7	-	-	-
	MM	5	5	3,7	1	2	1,4
	And. Tumor	17	17	12,5	7	11	7,8
	Metastasen	1	2	1,5	2	2	1,4
	<b>Carcinoma in situ</b>	<b>80</b>	<b>125</b>	<b>22,1</b>	<b>67</b>	<b>268</b>	<b>31,7</b>
	Akt. Keratosen	70	86	68,8	66	219	81,7
	M. Bowen	27	36	28,8	22	44	16,4
Keratoakanthom	3	3	2,4	3	5	1,9	
<b>Benigne</b>	<b>23</b>	<b>28</b>	<b>4,9</b>	<b>46</b>	<b>72</b>	<b>8,5</b>	
	Seb. Keratosen	11	11	39,3	22	32	44,4
	Nävi	12	17	60,7	27	40	55,6
<b>Nicht Tumoren</b>	<b>Infekte</b>	<b>90</b>	<b>108</b>	<b>19,0</b>	<b>68</b>	<b>137</b>	<b>16,2</b>
	Viren (HPV/HSV)	69	82(69/15)	75,9	47	101(97/4)	73,7
	Bakterien	3	3	2,8	2	2	1,5
	Mykosen	13	14	13	18	29	21,2
	And. Infekt	7	9	8,3	3	5	3,6
	<b>Andere HE</b>	<b>73</b>	<b>96</b>	<b>17,0</b>	<b>43</b>	<b>86</b>	<b>10,2</b>
	Psoriasis	3	3	3,1	-	-	-
	Atopie	2	2	2,1	3	3	3,5
	Ekzem	25	28	29,2	21	28	32,6
	GvHD	11	15	15,6	1	1	1,2
Andere	44	48	50	31	54	62,8	
<b>Keine HE</b>	<b>65</b>	<b>12,4</b>	<b>84</b>	<b>16,8</b>			

\* Nach: Hauterkrankungen, die nach der Organtransplantation vor der Erstvorstellung in der Sprechstunde aufgetreten sind

\*\* Folge: Folgeerhebungen im Rahmen der Vorstellungen in der dermatologischen Sprechstunde

### 3.3.2 Hauttumoren bei OTX-Patienten

Maligne Tumoren traten bei insgesamt 82 der OTX-Patienten auf, hiervon 73 Patienten vor bzw. bei der Ersterhebung nach der Organtransplantation und 45 Patienten innerhalb der dermatologischen Nachsorge. Bei der Ersterhebung gab es 39 Patienten (53,5%) mit einem malignen Tumor, 22 Patienten (30,1%) mit zwei, neun Patienten (12,3%) mit drei bis vier und drei Patienten (4,1%) mit mehr als vier malignen Tumoren. In den Folgeuntersuchungen wurden bei 21 Patienten (46,6%) einen malignen Tumor und jeweils bei acht Patienten (17,8%) zwei Tumoren, bzw. drei bis vier und mehr als vier Tumoren dokumentiert. Siehe Tabelle 7.

85 Patienten hatten Carcinoma in situ entwickelt, davon wurden bei insgesamt 80 Patienten diese bei der Ersterhebung diagnostiziert, bei 67 Patienten traten diese innerhalb der Folgeuntersuchungen auf. Ein Carcinoma in situ kurz nach der Transplantation hatten 47 Patienten (58,7%), zwei hatten 25 Patienten (31,2%), drei bis vier hatten 7 Patienten (8,8%) und nur ein Patient (1,3%) hatte mehr als vier Carcinoma in situ. Innerhalb der Folgevorstellungen hatten 19 Patienten (28,3%) ein Carcinoma in situ, 15 Patienten (22,4%) hatten zwei, 13 Patienten (19,4%) hatten drei bis vier und 20 Patienten (29,9%) hatten mehr als vier Carcinoma in situ.

Benigne Tumoren (seborrhoische Keratosen und Nävi) wurden beim Eintritt in die OTX-Sprechstunde bei insgesamt 23 Patienten dokumentiert, innerhalb der Nachsorge bei 46 Patienten.

**Tabelle 7: Hauttumoren bei OTX-Patienten**

	Maligne Tumoren				Carcinoma in situ				Benigne Tumoren			
	Nach*		Folge**		Nach		Folge		Nach		Folge	
	<i>n Pat</i>	%	<i>n Pat</i>	%	<i>n Pat</i>	%	<i>n Pat</i>	%	<i>n Pat</i>	%	<i>n Pat</i>	%
<b>1 Tumor</b>	39	53,5	21	46,6	47	58,7	19	28,3	21	91,3	31	67,4
<b>2 Tumoren</b>	22	30,1	8	17,8	25	31,2	15	22,4	-	-	10	21,7
<b>3-4 Tumoren</b>	9	12,3	8	17,8	7	8,8	13	19,4	2	8,7	4	8,7
<b>&gt; 5 Tumoren</b>	3	4,1	8	17,8	1	1,3	20	29,9	-	-	1	2,2
<b>Pat. ges.</b>	<b>73</b>		<b>45</b>		<b>80</b>		<b>67</b>		<b>23</b>		<b>46</b>	

\* Nach: Hauterkrankungen, die nach der Organtransplantation vor der Erstvorstellung in der Sprechstunde aufgetreten sind

\*\* Folge: Folgeerhebungen im Rahmen der Vorstellungen in der dermatologischen Sprechstunde

### 3.4 Maligne Hauttumoren nach Organtransplantation

Maligne Tumoren traten im Median nach 9 Jahren nach Organtransplantation auf (IQR: 3,75; 18,25). Um die Verteilung maligner Tumoren in der Zeit nach Organtransplantation zu analysieren, wurde diese in vier Gruppen eingeteilt: 0 bis 4 Jahre, 5 bis 10 Jahre, 10 bis 15 Jahre und ab 15 Jahre nach OTX. Siehe Abbildung 1. In den ersten vier Jahren nach Transplantation hatten 25 Patienten (30,5%) erstmalig einen malignen Hauttumor. 18 Patienten (22%) hatten 5 bis 10 Jahre nach der OTX erstmalig maligne Tumoren, 11 Patienten (13,4%) nach 10 bis 15 Jahren. 28 Patienten (34,1%) entwickelten den ersten malignen Tumor nach mehr als 15 Jahren.

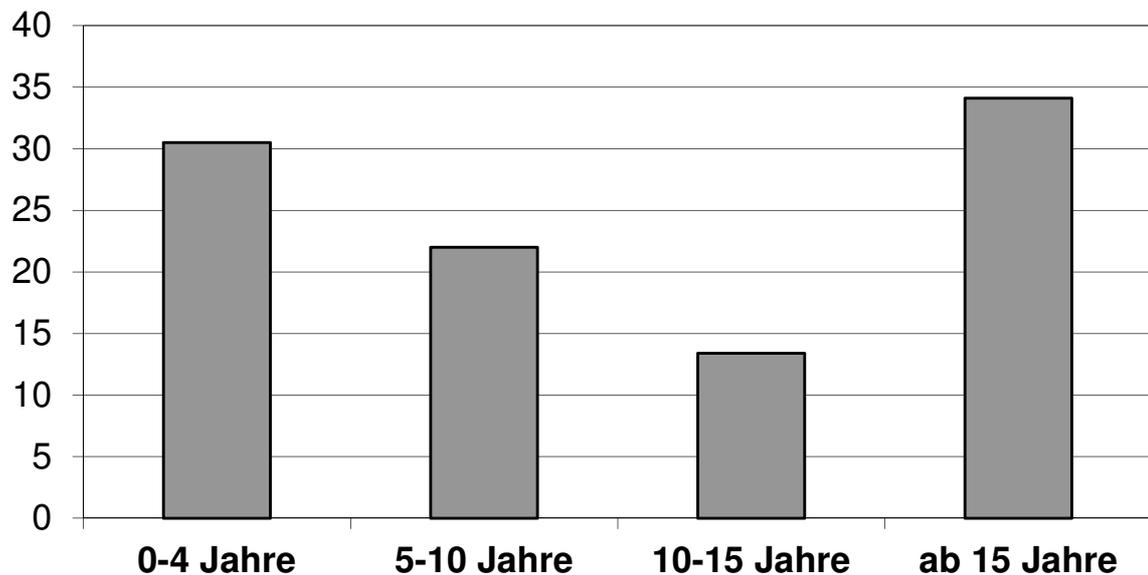
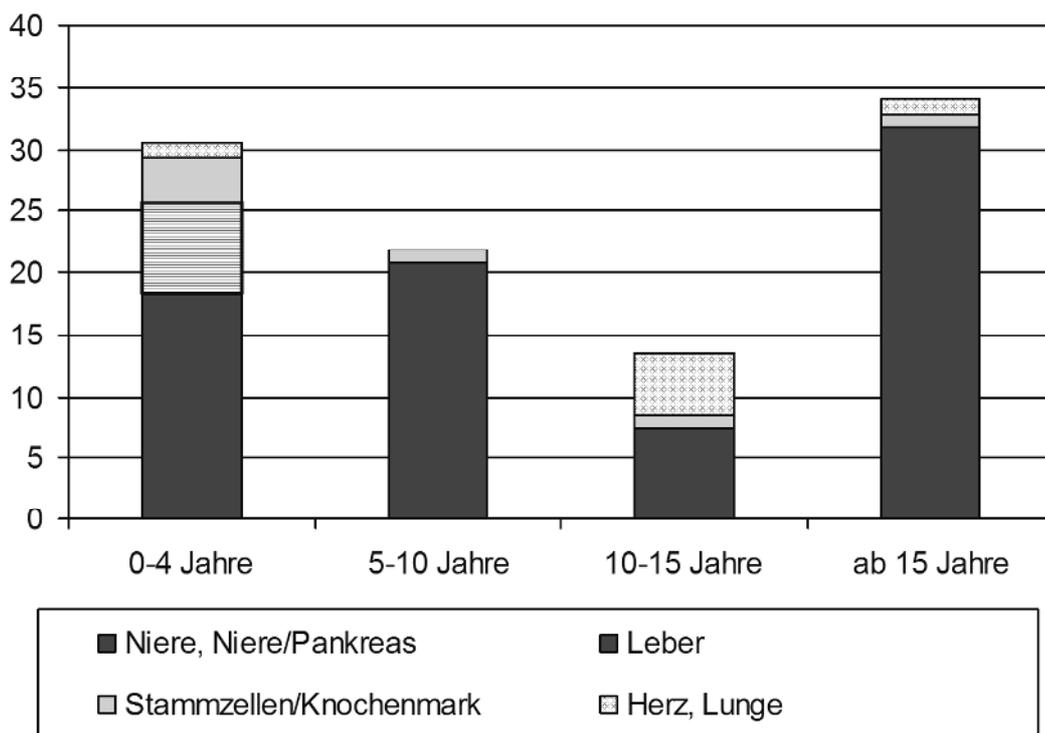


Abbildung 1: Auftreten von malignen Hauttumoren nach OTX

Unter den Patienten, die bereits in den ersten vier Jahren maligne Tumoren aufwiesen, gab es 60% Nieren-/Nieren-Pankreas-transplantierte, 24% Leber-transplantierte, 12% Stammzell-/Knochenmark-transplantierte und 4% Herz-transplantierte (Abbildung 2). Von den Patienten, die 5 bis 10 Jahre nach OTX maligne Tumoren entwickelt haben, waren 94,4% Nieren- bzw. Nieren-/Pankreastransplantiert und 5,6% Herz-/Lungentransplantiert. 54,5% der Patienten, die 10 bis 15 Jahre nach ihrer Transplantation an malignen Tumoren erkrankt sind, waren Nieren- bzw. Nieren-/Pankreastransplantiert, 9,1% waren Stammzell-/Knochenmarkstransplantiert und 36,4% waren Herz-/Lungentransplantiert. Nieren- bzw. Nieren-/Pankreastransplantiert waren die meisten Patienten (92,8%), die ab 15 Jahren nach OTX maligne Tumoren aufwiesen; 3,6% waren jeweils Stammzell-/Knochenmark- und Herz-/Lungentransplantiert.



**Abbildung 2: Maligne Hauttumoren bezogen auf das OTX-Organ**

### 3.5 Patienten mit und ohne maligne Hauttumoren nach OTX

Patienten mit (n=82) und ohne (n=185) maligne Tumoren wurden bezüglich Alter, Geschlecht, Art des transplantierten Organs, Art und Dauer der Immunsuppression miteinander verglichen.

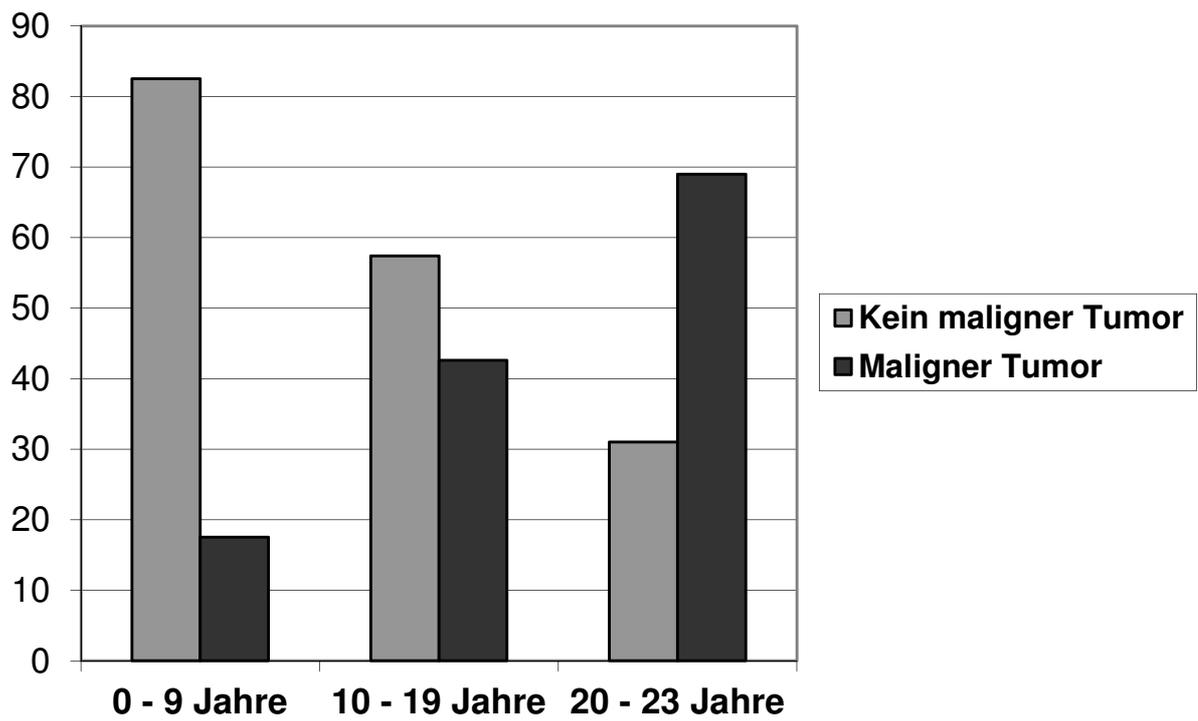
In Hinsicht auf das Alter wurden drei Gruppen gebildet: Patienten jünger als 30 Jahre, Patienten zwischen 30–50 Jahre und Patienten älter als 50 Jahre. Tumor-Patienten waren im Trend älter als Nicht-Tumor-Patienten ( $p = 0,057$ ).

Unter den Tumor-Patienten gab es einen deutlich höheren Anteil an männlichen gegenüber weiblichen Patienten im Vergleich zu den Nicht-Tumor-Patienten. Der ermittelte p-Wert von 0,014 wies hier einen signifikanten Unterschied nach.

Hinsichtlich des transplantierten Organs zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ). Siehe Tabelle 8. Die Niere-/Niere-Pankreastransplantierten unter den Tumor-Patienten hatten mit 78,1% den deutlich höheren Anteil in dem Kollektiv als die 53,5% unter den Nicht-Tumor-Patienten. Es gab deutlich weniger Lebertransplantierte Patienten mit malignem Tumor als ohne malignen Tumor. Der Anteil der Herz-/Lungentransplantierten Patienten war signifikant höher in der Gruppe der Tumor-Patienten.

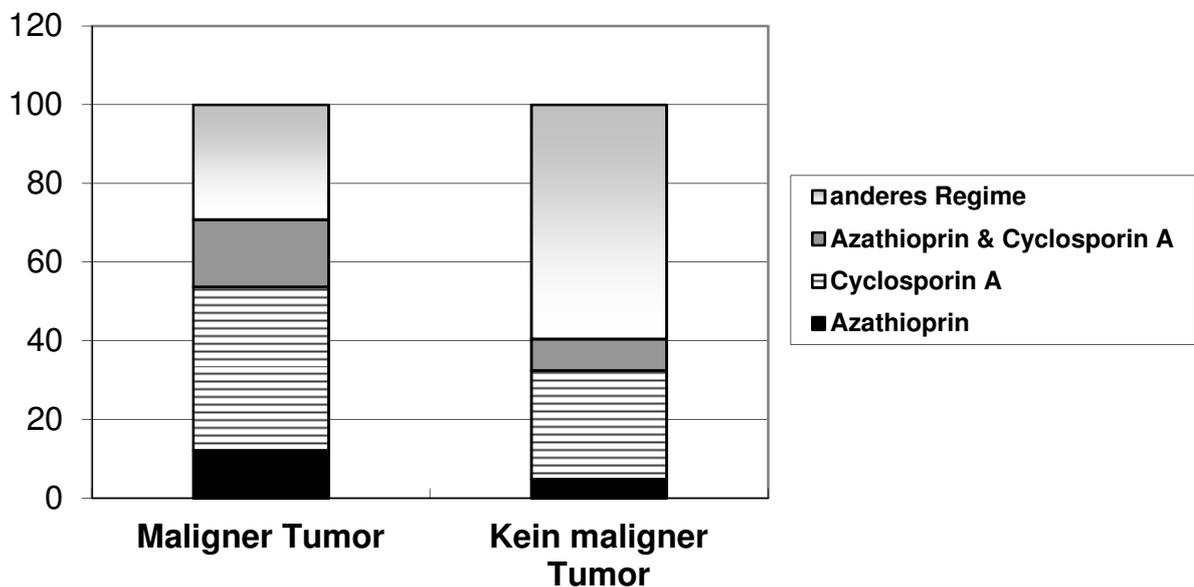
Unter den Tumorpatienten war die Dauer der Immunsuppression im Median 14,5 Jahre (IQR: 6, 23), deutlich länger als die mediane Dauer der Nicht-Tumor-Patienten (5 Jahre, IQR: 2; 9),  $p < 0,001$ . Bei einer Immunsuppressionsdauer ab 10 Jahren zeigte sich ein höherer Anteil an Tumor-Patienten (28% vs. 16,8% bzw. 35,4% vs. 7%,  $p < 0,001$ , siehe Tabelle 8). Umgekehrt erwies sich bei einer kurzen Dauer der Immunsuppression ein sehr hoher Anteil an Nicht-Tumor-Patienten (76,2%).

Abbildung 3 zeigt die prozentuale Verteilung von Tumor bzw. Nicht-Tumor-Patienten in Bezug auf die Dauer der Immunsuppression (eingeteilt in 3 Gruppen).



**Abbildung 3: Auftreten von malignen Tumoren nach OTX in Abhängigkeit von der Dauer der Immunsuppression**

Die beiden Patientenkollektive wurden anschließend bezüglich der Art der Immunsuppression verglichen. Es wurden die folgenden vier Gruppen gebildet: Gruppe1: Patienten, die AZA in ihrem Regime hatten, Gruppe2: Patienten, die CyA in ihrem Regime hatten, Gruppe3: Patienten mit AZA und CyA; Gruppe4: Patienten, die weder AZA noch CyA in ihrem Regime hatten. Siehe Tabelle 8 und Abbildung 4. Auch hier hat sich der Unterschied in der Verteilung unter beiden Patientenkollektiven mit einem p-Wert  $< 0,001$  als hoch signifikant erwiesen. Patienten, die CyA eingenommen haben hatten mit 41,5% einen höheren prozentuellen Anteil unter den Tumor-Patienten im Vergleich zu einem deutlich niedrigeren Anteil von 27,6% unter den Nicht-Tumor-Patienten. Ein ähnliches Ergebnis zeigte der Vergleich in der Gruppe der Patienten, die sowohl AZA als auch CyA in ihrem Regime hatten mit 17,1% unter den Tumor-Patienten im Vergleich zu 8% unter den Nicht-Tumor-Patienten. Ein Therapieregime, in dem weder AZA noch CyA eingenommen wurde, zeigte signifikant weniger maligne Tumoren – mit 29,2% vs. 59,5%.



**Abbildung 4: Auftreten von malignen Tumoren nach OTX in Abhängigkeit von der Art der Immunsuppression**

**Tabelle 8: Vergleich von Tumor- und Nicht-Tumor-Patienten nach OTX**

	<b>Maligner Tumor</b>		<b>Kein maligner Tumor</b>		<b>p-Wert</b>
	n = 82	%	n = 185	%	
<b>Alter</b>					<b>0,057</b>
< 30 Jahre	10	12,2	46	24,9	
zw. 30 – 50 Jahre	32	39,0	57	30,8	
> 50 Jahre	40	48,8	82	44,3	
<b>Geschlecht</b>					<b>0,014</b>
weiblich	18	22,0	69	37,3	
männlich	64	78,0	116	62,7	
<b>Art TX</b>					<b>&lt;0,001</b>
Niere, Niere/Pankreas	64	78,1	99	53,5	
Leber	6	7,3	61	33,0	
Stammzellen/Knochenmark	6	7,3	20	10,8	
Herz, Lunge	6	7,3	1	0,5	
Multiviszeral-, anderes Organ	0	0,0	4	2,2	
<b>Dauer Immunsuppression</b>					<b>&lt;0,001</b>
<i>Median (IQR*)</i>	<b>14,50 (6, 23)</b>		<b>5 (2, 9)</b>		<b>&lt;0,001</b>
0 – 9 Jahre	30	36,6	141	76,2	
10 – 19 Jahre	23	28,0	31	16,8	
20 – 33 Jahre	29	35,4	13	7,0	
<b>Art Immunsuppression</b>					<b>&lt;0,001</b>
Azathioprin	10	12,2	9	4,9	
Cyclosporin A	34	41,5	51	27,6	
Azathioprin + Cyclosporin A	14	17,1	15	8,0	
anderes Regime	24	29,2	110	59,5	

\* IQR: Interquartile Range

### 3.6 Überlebensanalysen

Im folgenden Abschnitt wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode die Wahrscheinlichkeit des hauttumorfreien Überlebens analysiert, zuerst des Gesamtkollektivs und dann bezogen auf Geschlecht, Alter, Tx-Organ und Hauttyp.

#### 3.6.1 Hauttumorfreies Überleben

In die Kaplan-Meier-Analyse wurden alle 267 organtransplantierten Patienten aufgenommen. Die Zeit zwischen Transplantation und Auftreten des ersten malignen Tumors lag im Median bei 19 Jahren (IQR: 26,10). Das Patientenkollektiv wies eine 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 71,3% (95% KI (64,1% - 78,5%) auf. Nach 30 Jahren hatten 90% der Patienten einen malignen Hauttumor entwickelt (Abbildung 5).

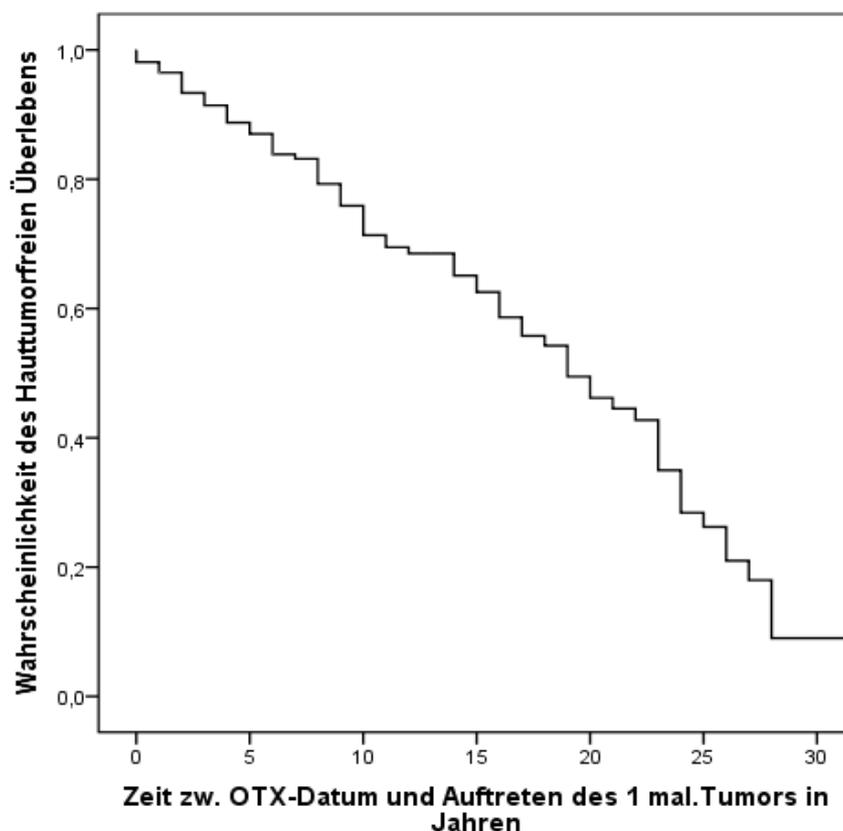


Abbildung 5: Hauttumorfreies Überleben

### 3.6.2 Hauttumorfreies Überleben bezogen auf das Geschlecht

Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit des weiblichen Kollektivs lag mit 79,2% (95% KI: 67,6% - 90,7%) höher als die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit des männlichen Patientenkollektivs (67,7%, 95% KI: 58,5% - 76,9%). Der für den Vergleich zwischen beiden Kollektiven ermittelte p-Wert hat jedoch mit 0,082 keinen signifikanten Unterschied nachgewiesen (Abbildung 6).

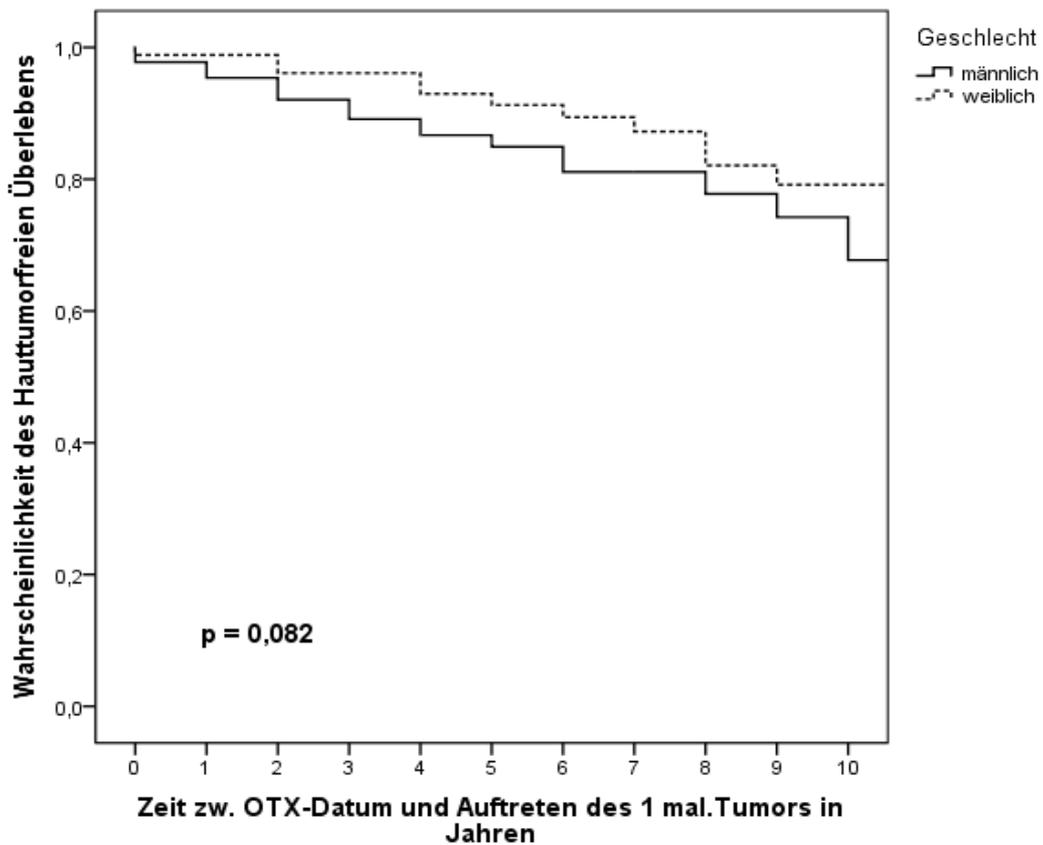


Abbildung 6: Hauttumorfreies Überleben bezogen auf das Geschlecht

### 3.6.3 Hauttumorfreies Überleben bezogen auf Alter bei Transplantation

Hier konnte mit einem p-Wert von  $< 0,001$  ein hoch signifikanter Unterschied bezüglich des hauttumorfreien Überlebens zwischen den drei Altersgruppen festgestellt werden. Die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von den Patienten jünger als 30 Jahre lag mit 94,7% (95% KI: 87,4% - 101,9%) deutlich höher als die von den Patienten zwischen 30-50 Jahren (75,6%, 95% KI: 64,2% - 86,9%) und den Patienten älter als 50 Jahre (48,1%, 95% KI: 32,6% - 63,6%). Siehe Abbildung 7.

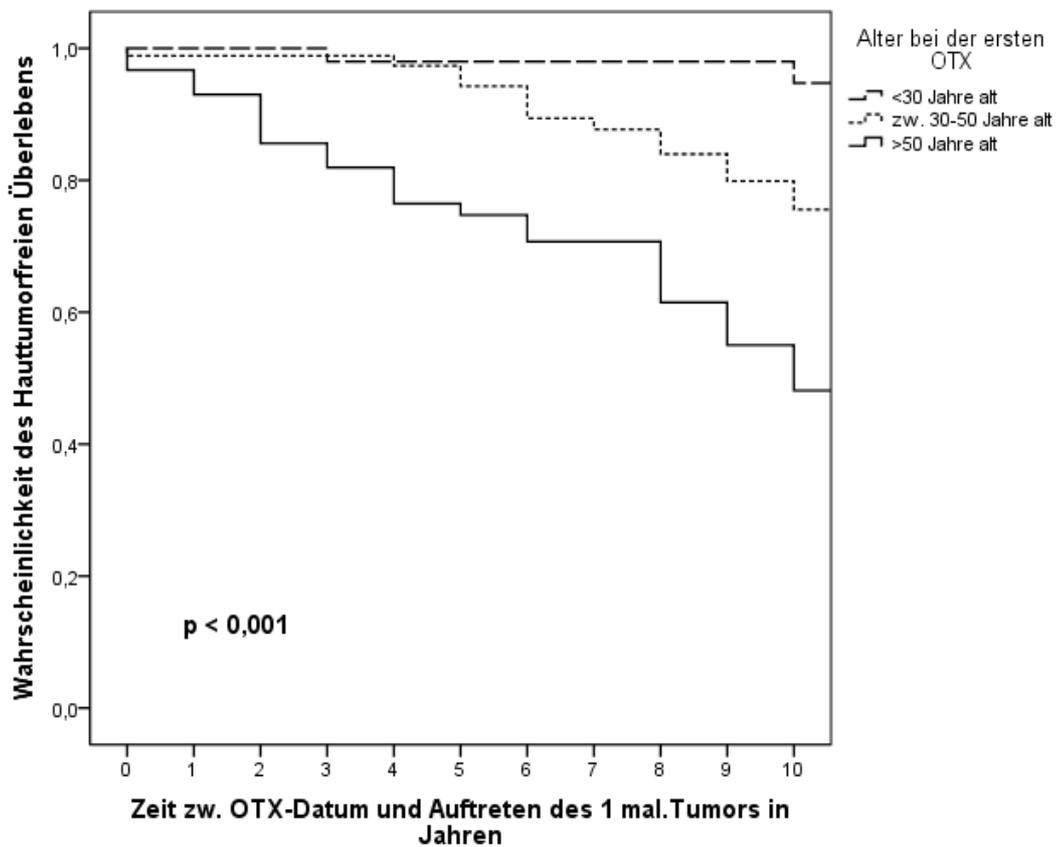


Abbildung 7: Hauttumorfreies Überleben bezogen auf Alter

### 3.6.4 Hauttumorfreies Überleben bezogen auf die Art des Tx-Organs

Bei den Leber-transplantierten Patienten zeigte sich mit 88,9% (95% KI: 84,7% - 97,5%) eine deutlich höhere 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit, im Vergleich zu 69,9% (95% KI: 61,2% - 78,5%) bei den Niere-,Niere-/Pankreas-transplantierten. Der für den Vergleich der zwei Gruppen ermittelte p-Wert von 0,119 wies keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen zwei Patientenkollektiven nach (Abbildung 8).

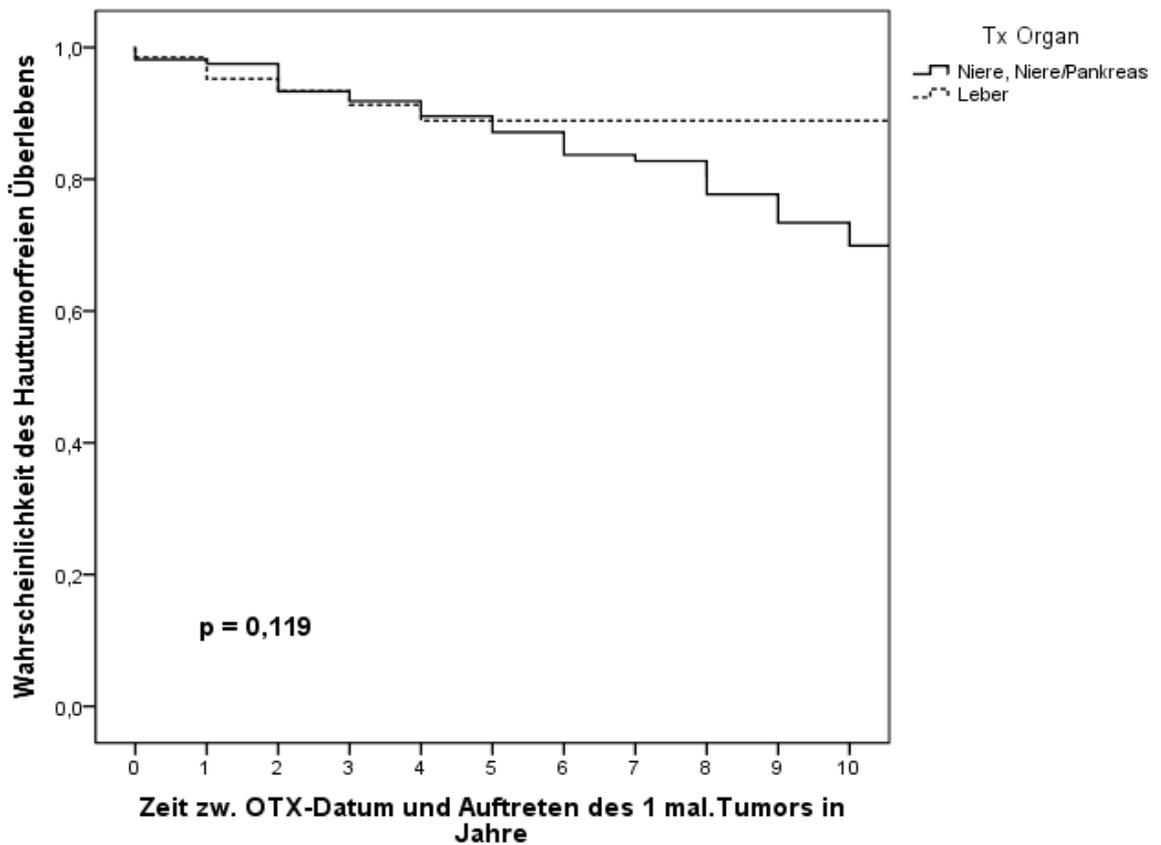


Abbildung 8: Hauttumorfreies Überleben bezogen auf die Art des Tx-Organs (Niere und Leber)

### 3.6.5 Hauttumorfreies Überleben bezogen auf den Hauttyp

Anschließend wurden die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeiten von den Patienten mit Hauttyp I bis III miteinander verglichen. Patienten mit Hauttyp III hatten mit 89,1% (95% KI: 79,3% - 98,9%) eine deutlich höhere 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit versus Patienten mit Hauttyp I (72,1% (95% KI: 50,9% - 93,3%)). Hauttyp-II-Patienten hatten mit 61,7% (95% KI: 51,3% - 72,1%) die niedrigste 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit unter den drei Patientenkollektiven. Mit einem p-Wert von 0,003 ließ sich hier einen signifikanten Unterschied nachweisen. Patienten mit Hauttyp I und II haben ein deutlich höheres Risiko maligne Tumoren zu entwickeln, als Patienten mit Hauttyp III (Abbildung 9).

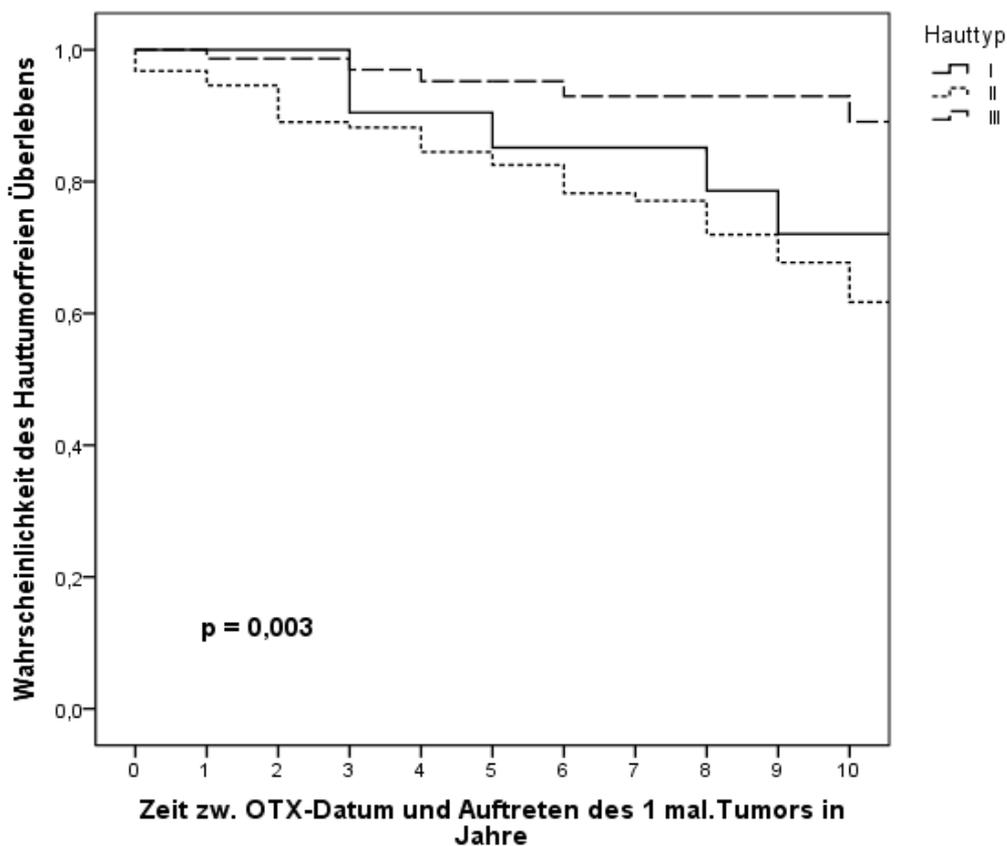


Abbildung 9: Hauttumorfreies Überleben bezogen auf den Hauttyp

### 3.7 Wahrscheinlichkeit der Entwicklung maligner Tumoren in Abhängigkeit von der Art der Immunsuppression

Mittels der Methode der Logistischen Regression wurde der Einfluss der Art von Immunsuppression auf die Entstehung maligner Tumoren analysiert. Hierfür wurden vier Patientengruppen gebildet. Die Referenzgruppe bestand aus 137 Patienten, die weder AZA noch CyA eingenommen hatten (Sie bekamen eine Mono- oder Kombinationstherapie mit anderen Immunsuppressiva wie TAC, MMF, Steroid, mTOR-Inhibitor oder seltene Immunsuppressiva). Gruppe (1) bestand aus 33 Patienten, die AZA eingenommen hatten. Gruppe (2) beinhaltete 85 Patienten, die CyA eingenommen hatten. Gruppe (3) bestand aus 30 Patienten, deren Therapieregime sowohl AZA als auch CyA beinhaltete. Die ermittelten p-Werte von <0,001, 0,001 und 0,002 wiesen hochsignifikante Unterschiede zwischen der Referenzgruppe und den Gruppen (1) bis (3) nach. Die AZA-Patienten zeigten eine fünffach höhere Wahrscheinlichkeit maligne Tumoren zu entwickeln im Vergleich zur Referenzgruppe (OR = 5,123, 95% CI: 2,28 - 11,49). Die CyA-Patienten waren fast um das Dreifache gefährdeter an malignen Tumoren zu erkranken, verglichen mit der Referenzgruppe (OR = 2,846, 95% CI: 1,55 - 5,23). Die AZA&CyA-Patienten wiesen ein fast vierfach erhöhtes Risiko für maligne Tumoren auf (OR = 3,736; 95% CI: 1,62 - 8,61, s. Tabelle 9).

**Tabelle 9: Wahrscheinlichkeit der Entstehung von malignen Tumoren in Abhängigkeit von der Art der Immunsuppression**

	n Pat	p-Wert	OR*	95% CI
<b>Ref. Anderes Regime</b>	137	< 0,001	1	
<b>(1) Azathioprin</b>	33	< 0,001	5,123	(2,28; 11,49)
<b>(2) Cyclosporin A</b>	85	0,001	2,846	(1,55; 5,23)
<b>(3) Azathioprin &amp; Cyclosporin A</b>	30	0,002	3,736	(1,62; 8,61)

\* OR: Odds Ratio

### 3.8 Zeitintervalle zwischen Entstehung von malignen Tumoren

Unter dem gesamten Patientenkollektiv haben insgesamt 92 Patienten maligne Tumoren entwickelt. Davon hatten 36 Patienten (39,1%) nur einen malignen Tumor. 56 Patienten (60,9%) wiesen mehr als einen malignen Tumor auf, das mediane Zeitintervall zwischen den einzelnen Tumoren lag bei 10,4 Monaten (IQR: 2; 28).

22 Patienten haben ihren zweiten malignen Tumor innerhalb von insgesamt 189 Monaten nach ihrem ersten malignen Tumor bekommen, das durchschnittliche Zeitintervall zwischen den einzelnen malignen Tumoren lag ebenso bei 189 Monaten.

Es gab insgesamt 17 Patienten, die drei bis vier maligne Tumoren entwickelt haben. Das Zeitintervall zwischen dem ersten und dem letzten Tumor lag bei 108 Monaten. Im Durchschnitt haben diese Patienten 54 Monaten für jeden weiteren malignen Tumor gebraucht.

17 Patienten erkrankten an fünf bis 23 malignen Tumoren innerhalb von 156 Monaten nach ihrem ersten Tumor. Im Durchschnitt bekamen diese Patienten jede 34 Monate einen neuen malignen Tumor. Siehe Tabelle 10.

**Tabelle 10: Zeit zwischen der Entstehung von malignen Tumoren in Monaten**

	n Pat = 56	Zeitintervall insgesamt* in Monaten	Durchschnittliches Zeitintervall** in Monaten
<b>Pat. mit 2 Tu</b>	22	0 – 189	0 – 189
<b>Pat. mit 3-4 Tu</b>	17	0 – 108	0 – 54
<b>Pat. mit 5-23 Tu</b>	17	0 – 156	0 – 34

\* Zeitintervall zwischen dem ersten und dem letzten malignen Tumor

\*\* Durchschnittliches Zeitintervall zwischen den einzelnen Tumoren

32 Patienten (57,1%) haben durchschnittlich in weniger als einem Jahr nach dem ersten malignen Tumor weitere Tumoren entwickelt. 9 Patienten erkrankten im Durchschnitt zwischen zwei und drei Jahre nach dem ersten Tumor an weiteren Tumoren. Kumulativ entwickelten also insgesamt 73,2% der Patienten innerhalb von durchschnittlich drei Jahren nach dem ersten Tumor weitere maligne Tumoren. Bei 7 Patienten lag das durchschnittliche Zeitintervall für die Entstehung weiterer Tumoren bei drei bis vier Jahren nach dem ersten. Dies bedeutet, dass kumulativ 85,7% der Patienten durchschnittlich innerhalb von den ersten vier Jahren weitere maligne Tumoren aufwiesen. 8 Patienten entwickelten im Durchschnitt zwischen vier bis 15 Jahre weitere maligne Tumoren. Innerhalb von durchschnittlich 15 Jahren nach dem ersten malignen Tumor waren also alle Patienten an weiteren malignen Tumoren erkrankt, s. Tabelle 11.

**Tabelle 11: Durchschnittliche Zeitintervalle für die Entstehung von weiteren Tumoren**

	n Pat = 56	Kumulativ %
<b>Weniger als 1 Jahr nach dem ersten Tumor</b>	32	57,1
<b>Zwischen 2.-3. Jahren nach dem ersten Tumor</b>	9	73,2
<b>Zwischen 3.-4. Jahren nach dem ersten Tumor</b>	7	85,7
<b>Zwischen 4.-5. Jahren nach dem ersten Tumor</b>	3	91,1
<b>Zwischen 5.-6. Jahren nach dem ersten Tumor</b>	1	92,9
<b>Zwischen 6.-15. Jahren nach dem ersten Tumor</b>	4	100,0

So erkrankte zum Beispiel ein Patient aus der Sprechstunde an insgesamt 19 malignen Tumoren innerhalb von 156 Monaten. Im Durchschnitt hat dieser Patient 8,7 Monate für jeden weiteren Tumor gebraucht. Ein weiterer Patient wies insgesamt 23 maligne Tumoren innerhalb von 99 Monaten auf. Im Durchschnitt hat dieser Patient jede 4,5 Monate einen neuen malignen Tumor entwickelt. Tabelle 12 und Abbildung 10 stellt den Krankheitsverlauf bei dem letzten Patienten in Form von Fallbeispiel detailliert dar.

**Tabelle 12: Fallbeispiel, Patient: O.T., männlich, geb. 1945**

<b><u>NTX:</u></b>	<p>1. 1982 bei chron. Glomerulonephritis</p> <p>2. 1988 bei postinfektiösem Nierenversagen</p> <p>Hämodialyse: 1977-82, 1985-88</p>
<b><u>Vor TX:</u></b>	1981 Exzision 1 PEK TD < 2.0 mm am Capillitium
<b><u>IS:</u></b>	<p>Cyclosporin A 100 mg seit 1982</p> <p>Mycophenolatmofetil 1000mg/d seit 2002</p> <p>Prednisolon 5 mg/d seit 1982</p> <p>Azathioprin 1982-2002</p>
<b><u>Verlauf:</u></b>	<p>2004-09: Exzision von 9 PEK am Capillitium (auswärts); Feldkanzerose (Kryotherapie)</p> <p>02/10: Exzision von 3 PEK TD 2,5-3,5 mm, 1 BZK am Capillitium,</p> <p>07/10: High risk PEK am Capillitium TD 13 mm hochparietal rechts, desmoplastisch, R1 Resektion, keine SLNB aWdP</p> <p>08/10: Nachexzision, R1, sowie Exzision von 3 weiteren PEK, Brust, Stirn, Capillitium, TD 2,5-5,5mm</p> <p>10/10: Nachexzision R0, sowie Exzision 1 PEK am Capillitium, TD 4,5mm</p> <p>12/10: 4 Satellitenmetastasen hochparietal rechts, Hämodialyse bei chron. Transplantatversagen</p> <p>01/11: Beenden der Immunsuppression bis auf Prednisolon GK-CT, CCT: kein Hinweis auf Filiae Exzision von 4 kutanen Metastasen am Capillitium</p> <p>04/11: 3 neue kutane Metastasen; lokale Unterspritzung mit IL-2, 2 Behandlungsserien über 12 Wochen, insgesamt: 32.5 Mio. I.E komplette Remission der Filiae hochparietal, keine weiteren Filiae,</p> <p>07/11: Exzision von 3 PEK occipital und Hals rechts, TD&lt; 2 mm</p> <p>01/12: Exzision 3 PEK occipital, Oberbauch, Brust, TD 1,5-2,5 mm</p> <p>05/06: Exzision von 4 Carcinoma in situ Gesicht und Handrücken</p>

06/12:	letzte Nachsorge: deutlicher Rückgang der AK und Stabilisierung des Befundes am Capillitium, keine neuen Tumoren o. Filiae, Staging o.p.B.
<b>Weiterer Verlauf:</b>	Kein weiteres Auftreten von lokoregionären Metastasen, im GK-CT kein Nachweis von Fernmetastasen; Rückgang der AK nach Flächentherapie mit Aldara Creme; Vereinzelt Auftreten von PEK, geringerer Anzahl und TD; Pat. wünscht erneute Listung zur NTX, bzw. Evaluation Lebendspende (Ehefrau); bevor diese erfolgte, verstarb der Patient 07/2015 an Herzversagen

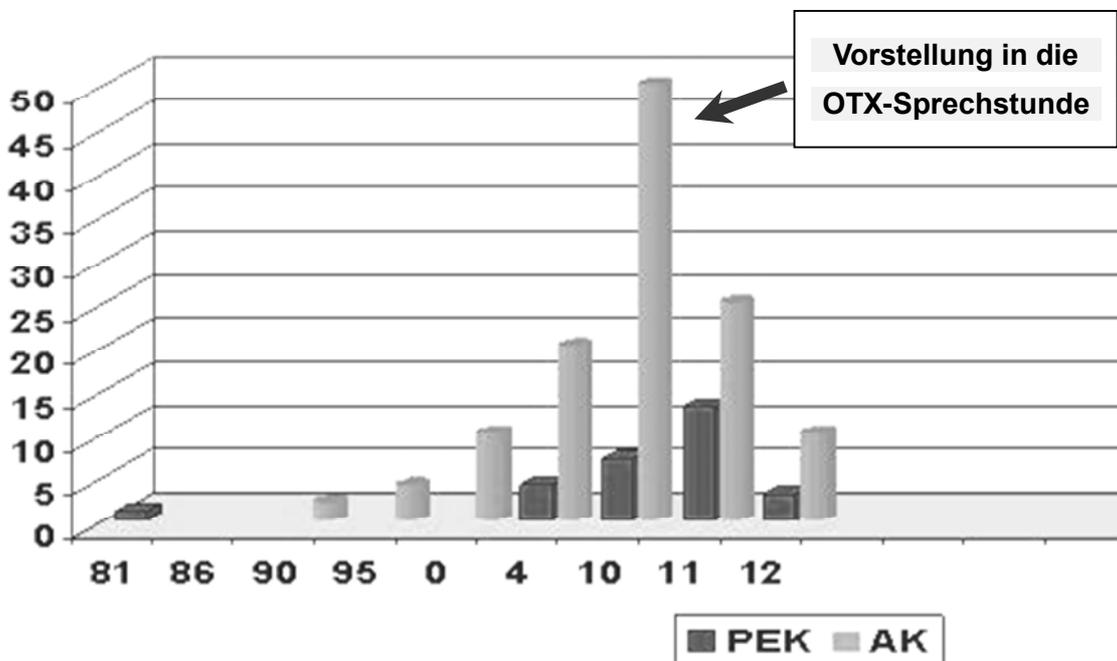


Abbildung 10: Auftreten von malignen Tumoren bei einem Patienten aus der OTX-Sprechstunde nach Nierentransplantation 1982

### 3.9 Autoimmunpatienten

Es gab insgesamt 18 Patienten, die eine Autoimmunerkrankung aufwiesen und keine Organtransplantation erhalten hatten (siehe Tabelle 13). Die meisten Autoimmunpatienten waren männlich (61,1%) und jünger als 50 Jahre (75%) bei der Erstdiagnose ihrer Autoimmunerkrankung, wobei der jüngste Patient zwölf und der älteste 75 Jahre alt war. Das Alter bei Erstdiagnose der Autoimmunerkrankung lag im Mittelwert bei 36,75 Jahren ( $\pm$ SD:  $\pm$ 19,6) und im Median bei 31 Jahren (IQR: 21,25; 54,25). Hinsichtlich des Alters konnten hier die Daten von nur 16 Autoimmunpatienten analysiert werden, da bei zwei der Patienten kein Erstdiagnosedatum der Autoimmunerkrankung vorlag.) Mehr als die Hälfte der Autoimmunpatienten (55,6%) hatte eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa). Drei Patienten (16,7%) hatten eine rheumatoide Arthritis oder Lupus erythematodes und die restlichen fünf Patienten (27,8%) waren unter sonstige Autoimmunkrankheiten zusammengefasst. 14 Patienten (77,8%) hatten AZA in ihrem Therapieregime, ein Patient (5,6%) hatte AZA und CyA und drei weitere Patienten (16,7%) ein anderes Therapieregime.

Insgesamt zehn Patienten (55,6%) erkrankten an malignen Tumoren, siehe Tabelle 13. Bei der Erstvorstellung zeigten sieben Patienten maligne Tumoren (hiervon vier Platten-epithelkarzinome und fünf Basalzellkarzinome) und acht Patienten Carcinoma in situ (insgesamt neun aktinische Keratosen, vier Morbus Bowen und ein Melanom in situ). In den Folgeuntersuchungen wurden bei sechs Patienten maligne Tumoren (sechs Plattenepithelkarzinome und zehn Basalzellkarzinome) und bei zehn Patienten Carcinoma in situ (18 aktinische Keratosen und vier Morbus Bowen) dokumentiert. Siehe Tabelle 14.

Bei dem Autoimmunpatientenkollektiv wurden keine signifikante Unterschiede bei der Entstehung maligner Tumoren in Hinsicht auf das Alter bei der Erstdiagnose ( $p=0,271$ , bei  $n=16$ ), die Art der Autoimmunerkrankung ( $p=0,221$ ) und die Art der Immunsuppression ( $p=0,493$ ) festgestellt.

**Tabelle 13: Charakterisierung der Autoimmunpatienten und Risikofaktoren für die Entstehung maligner Tumoren**

<b>Patienten mit Autoimmunerkrankung</b>					n = 18	%
<b>Geschlecht</b>						
männlich					11	61,1
weiblich					7	38,9
	<b>Tumor</b>		<b>kein Tumor</b>			
	n	%	n	%		
<b>Alter AI (n=16, p = 0,271)</b>						
<30 Jahre	2	22,2	5	71,4	7	43,7
Zw. 30-50 Jahre	4	44,5	1	14,3	5	31,3
>50 Jahre	3	33,3	1	14,3	4	25,0
<b>AI p = 0,221</b>						
CED	5	50,0	5	62,5	10	55,6
Rheum. Arthritis & LE	3	30,0	0	0,0	3	16,7
sonstige	2	20,0	3	37,5	5	27,8
<b>IS Regime p = 0,493</b>						
AZA	8	80,0	6	75,0	14	77,8
AZA & CyA	0	0,0	1	12,5	1	5,6
anderes Regime	2	20,0	1	12,5	3	16,7
<b>Tumor</b>						
ja					10	55,6
nein					8	44,4

**Tabelle 14: Maligne Tumoren und deren Vorstufen in der Erstvorstellung nach IS-Beginn und während den Folgeuntersuchungen bei Autoimmunpatienten**

<b>Erstvorstellung nach IS-Beginn</b>	7 Pat mit malignen Tumoren (4 PEK, 5 BZK) 8 Pat mit CIS (9 AK, 4 Morbus Bowen & MM in situ)
<b>Folgeuntersuchungen</b>	6 Patienten mit malignen Tumoren (6 PEK, 10 BZK) 10 Patienten mit CIS (18 AK & 4 Morbus Bowen)

## 4 Diskussion

---

OTX-Patienten haben im Vergleich zu der Gesamtbevölkerung ein erheblich erhöhtes Risiko Hauttumoren zu entwickeln [11]. Die verschiedenen Risikofaktoren für die Entstehung von Hauttumoren wurden bisher in vielen Studien näher untersucht. Ziel dieser Arbeit ist die Epidemiologie und die Inzidenz von malignen Hauttumoren im Patientenkollektiv der Sprechstunde an der Universitäts-Hautklinik Tübingen zu beschreiben, die damit assoziierten Risikofaktoren zu untersuchen aber auch zu ermitteln, wie schnell nach Organtransplantation bereits der erste Hauttumor auftrat bzw. welcher Zeitintervall zwischen dem ersten und dem Folgetumor lag. Somit können Risiko-adaptierte Nachsorgeintervalle festgelegt werden, die Früherkennung von Hauttumoren erzielen.

### 4.1 Entwicklung von Hauttumoren

#### 4.1.1 Hauterkrankungen nach Organtransplantation

In der vorliegenden Arbeit waren sowohl im Rahmen der Erstvorstellung als auch innerhalb der Folgeerhebungen etwas mehr als die Hälfte der dokumentierten Hauterkrankungen Hauttumoren (51.0% vs. 56.9%). Siehe Tabelle 6. Auch der Anteil der registrierten Hautinfektionen verhielten sich eher stabil im Verlauf (19.0% vs. 16,2%). Zudem wurde die folgende Tendenz in der Entwicklung von Hauttumoren beobachtet: während in der Erstvorstellung die malignen Hauttumoren sowie die Carcinoma in situ fast je ein Viertel ausmachten (entsprechend 24.0% und 22.1%), haben im Vergleich dazu innerhalb der Folgeerhebungen die Carcinoma in situ um ca. ein Drittel (31.7%) zugenommen. Der Anteil maligner Hauttumoren verringerte sich auf 16.7%. Die benignen Hauttumoren blieben weitgehend stabil (5% vs. 8.5%).

Die Langzeitimmunsuppression hat als Folge ein breites Spektrum an Hauterkrankungen – bakterielle, virale und mykotische Hautinfektionen [128-131], benigne Hauttumoren sowie maligne Hauttumoren und deren Vorstufen (Carcinoma in situ) [7, 18, 60, 132]. Während NMSC wie PEK und BZK aufgrund ihres

erheblich erhöhten Risikos sowie Prävalenz bereits im Fokus vielen Studien standen, wurden die diversen Hautinfektionen hingegen seltener analysiert [128-130, 133-137]. Die Prävalenz der Hautinfektionen ist jedoch ebenso sehr hoch und einige Studien berichten, dass 55-97% der OTX-Patienten eine Hautinfektion entwickeln [129, 130, 133-135]. Im ersten Monat nach Organtransplantation sind Hautinfektionen typischerweise Wundinfektionen, Pyodermien oder Reaktivierung von Herpes-Viren [128, 131]. Zwischen dem 1-6 Monat sind die Hautinfektionen Resultat schwerer Immunsuppression und manifestieren sich als opportunistische Infektionen und Reaktivierung von Varizella-Zoster-Virus, Zytomegalievirus, Epstein-Barr Virus [130, 131]. Ab 6 Monaten nach Organtransplantation kommen eher die Folgen chronischer und progressiver Infektionen zur Geltung und es dominieren Pilzinfektionen und Humane Papillomaviren (HPV) [128, 130, 131, 136, 137]. Frühere Studien haben gezeigt, dass Hautinfektionen eher früh (in den ersten Jahren) nach Transplantation auftreten und mit der Zeit abnehmen, hingegen steigen Hauttumoren exponentiell mit zunehmender Zeit nach Transplantation an [7, 18, 50, 60, 64, 129, 130, 138]. In Ländern mit hoher Sonnenexposition wie Australien wurde eine Inzidenz von bis zu 70% festgestellt, in solchen mit gemäßigttem Klima wie UK, Niederlande, Irland und Norwegen wurden Inzidenzraten zwischen 20-40% nach 20 Jahren post transplantationem gemeldet [3, 7, 18, 60, 132].

Am ehesten lässt sich unser Ergebnis durch die Tatsache erklären, dass der Organtransplantationszeitpunkt von einem erheblichen Anteil des Patientenkollektivs weit in der Vergangenheit lag und diese Patienten erst seit Kurzem an die Sprechstunde angeschlossen waren. In der vorliegenden Arbeit wurden teilweise ältere Befunde miterfasst und mitanalysiert, die auswärts vor der Aufnahme des Patienten in die Sprechstunde erhoben worden waren, so dass hier eventuell eine Unvollständigkeit der übernommenen Daten, insbesondere über die Zeit direkt nach der Transplantation, anzunehmen ist.

Während im Rahmen der Erstvorstellung über die Hälfte (51,5%) der erfassten malignen Tumoren Basalzellkarzinome und fast ein Drittel (30,1%) Plattenepithelkarzinome waren (Verhältnis PEK:BZK = 1:1,7) kehrte sich dieses Verhältnis in den Folgeerhebungen um: über die Hälfte der malignen Tumoren stel-

len nun die Plattenepithelkarzinome dar, wobei die Basalzellkarzinome mehr als ein Drittel (38,3%) ausmachen (Verhältnis PEK:BZK = 1,3:1). Die Dominanz von Plattenepithelkarzinomen nach Organtransplantation wurde in Studien bereits beschrieben. Während das Verhältnis von Plattenepithelkarzinomen zu Basalzellkarzinomen in der Gesamtbevölkerung 1:4 ist, verhalten sich diese zwei Hauttumorformen bei organtransplantierten Patienten genau umgekehrt zu einander (PEK:BZK = 4:1) [6, 8, 10-12].

#### **4.1.2 Hauttumoren bei organtransplantierten Patienten**

Tabelle 7 stellt einen Vergleich zwischen Verteilung der Tumoranzahl bei der Erstvorstellung und in den Folgevorstellungen dar. Es fällt erwartungsgemäß auf, dass der prozentuelle Anteil an Patienten mit nur einem Hauttumor (maligne, Carcinoma in situ und benigne) unter laufender Immunsuppression zugunsten der Patienten mit multiplen Hauttumoren abnimmt. Bei der Ersterhebung sind es ca. 53.5% mit einem malignen Tumor vs. 46.6% in den Folgeuntersuchungen; Patienten mit mehr als vier malignen Tumoren sind es initial ca. 4.1% und werden im Verlauf 17.8%. Ein Carcinoma in situ hatten ursprünglich ca. 58.7% vs. 28.3% Patienten in den Folgeerhebungen. Während in der Ersterhebung nur ein Patient mehr als vier Carcinoma in situ hatte, waren es 15 Patienten in der Folgeuntersuchung, die mehr als vier Carcinoma in situ aufwiesen. Unser Ergebnis bestätigt die Resultate aus früheren Studien, die eine längere Dauer der Immunsuppression mit einer höheren Anzahl an aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinomen [46] bzw. NMSC [60, 139] assoziieren.

#### **4.1.3 Zeitliche Abhängigkeit von der Organtransplantation**

In unserem Kollektiv lag die Wahrscheinlichkeit, 10 Jahre nach Transplantation einen malignen Hauttumor zu entwickeln bei 71,3%. Nach 30 Jahren lag diese bei 90%. Siehe Abbildung 5. Dieser Anstieg zeigt sich bei verschiedenen Studien, die jedoch den Anstieg der Inzidenz berechnen. In Westeuropa und den USA liegt die Inzidenz maligner Tumoren 1 Jahr nach Organtransplantation bei 5%, nach 10 Jahren bei 10-27% und nach 20 Jahren weisen bereits 40 bis 60% aller behandelten Patienten maligne Hauttumoren auf, in Australien sogar

70-82%, wobei dieser starke Anstieg dem Einfluss der UV-Strahlung zugeschrieben wird [3, 4, 7, 13]. Eine etwas ältere Studie aus der Niederlande berichtete über eine Prävalenz von Hauttumoren nach Nieren-TX von 10% nach 10 Jahren, 40% nach 20 Jahren [18].

Maligne Tumoren traten im Median nach 9 Jahren nach Organtransplantation auf, siehe Abbildung 1. Knapp ein Drittel der Tumorpatienten (30.5%) bekamen erstmalig in den ersten vier Jahren nach Transplantation einen bzw. mehrere maligne Hauttumoren, am ehesten handelt es sich hier um Patienten, die bei Organtransplantation schon älter waren, siehe 1.2.3. Im Verlauf zeigte unser Kollektiv eine absteigende Tendenz – 13.4 % bis zu 10-15 Jahren nach Transplantation. Danach kam es erneut zu einem Peak - 34.1% der Tumorpatienten entwickelten erst nach mehr als 15 Jahren den ersten malignen Tumor, welcher am ehesten die Ersttumoren bei jungen langzeittransplantierten Patienten darstellt, siehe 1.2.3. Dies könnte an der Untererfassung von Tumordaten liegen, die zu einer Zeit auftraten, zu der Patienten noch nicht regulär im Zentrum vorstellig waren.

## **4.2 Risikofaktoren für die Entstehung maligner Hauttumoren nach OTX**

In dem folgenden Abschnitt geht es um die Rolle der untersuchten Risikofaktoren Patientenalter bei Transplantation, Geschlecht, Hauttyp, Art des transplantierten Organs, Art und Intensität der Immunsuppression bei der Entstehung von malignen Hauttumoren nach Organtransplantation in unserem Patientenkollektiv.

### **4.2.1 Alter bei Transplantat**

Im Bezug auf das Alter bei Transplantation konnte in der vorliegenden Studie im Vergleich zwischen Tumor- und Nicht-Tumor-Patienten keinen eindeutig signifikanten Unterschied festgestellt werden, jedoch waren die Tumor-Patienten mit einem  $p = 0,057$  im Trend älter (Tabelle 8). Beinahe die Hälfte der Tumor-Patienten (48,8%) war älter als 50 Jahre bei Transplantation, über ein Drittel (39%) war zwischen 30-50 Jahre alt und nur etwa 12% der Tumor-Patienten

waren jünger als 30 Jahre. Dies ist insofern von Bedeutung, da in bisherigen Studien das Alter bei Transplantation als ein wichtiger Risikofaktor für die Tumorentstehung gilt (siehe auch 1.2.3). In der Studie von Otley et al. wiesen Patienten, die älter als 55 Jahre bei der Transplantation waren, ein 12-fach höheres Risiko auf, ein Tumor zu entwickeln als Patienten, die jünger als 34 Jahre zum Zeitpunkt der Transplantation waren [5].

Hinsichtlich der 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit des Hauttumorfreen Überlebens konnte mit einem p-Wert von  $< 0,001$  ein hoch signifikanter Unterschied in der Altersverteilung festgestellt werden (Abbildung 7). Die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit des Hauttumorfreen Überlebens von Patienten jünger als 30 Jahre bei Transplantation lag mit 94,7% deutlich höher als die, von Patienten zwischen 30-50 Jahren (75,6%) und die von den Patienten älter als 50 Jahre (48,1%).

#### **4.2.2 Geschlecht**

Unter den Tumor-Patienten war der Anteil an männlichen Patienten mit 78% vs. 62,7% unter den Nicht-Tumor-Patienten deutlich höher. Der ermittelte p-Wert von 0,014 wies hier einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Geschlechtsverteilung nach (Tabelle 8). Dies ist deshalb von Bedeutung, da das Geschlecht von vielen Studien als wichtiger Risikofaktor bei der Entstehung von NMSC dargestellt wird (siehe auch 1.2.4). Männer weisen ein signifikant höheres Risiko auf, aktinische Keratosen und NMSC nach einer Organtransplantation zu entwickeln als Frauen [46, 54, 58, 61].

Das männliche Geschlecht ging mit einer 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit des Hauttumorfreen Überlebens von 67,7% einher. Die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit des Hauttumorfreen Überlebens bei den Frauen lag mit 79,2% etwas höher. Mit einem p-Wert von 0,082 erwies sich dieses Ergebnis jedoch als nicht signifikant (Abbildung 6).

### **4.2.3 Hauttyp**

Patienten mit Hauttyp III hatten mit 89,1% eine signifikant höhere 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit des Hauttumorfreen Überlebens gegenüber Patienten mit Hauttyp I (72,1%) und Patienten mit Hauttyp II (61,7%),  $p = 0,003$  (Abbildung 9). Die vorliegende Arbeit zeigte, dass Patienten mit Hauttyp I und II ein deutlich höheres Risiko aufweisen, maligne Hauttumoren zu entwickeln, als Patienten mit Hauttyp III. Auch in bisherigen Studien wurde der Hauttyp als ein signifikanter, unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von NMSC sowie deren Vorstufen identifiziert (siehe auch 1.2.1). Allerdings waren Studien, die den Zusammenhang zwischen Hauttyp und Hauttumorentstehung untersuchten, durch die Homogenität ihrer Patientenkohorten limitiert [15, 44, 140]. Wenige Studien untersuchten Patientenkohorten, die alle sechs Hauttypen beinhalteten [41, 50]. Gogia et al. zeigte den Hauttyp als ein wichtiger Prädiktor für die Entstehung vom Plattenepithelkarzinom, besonders beim Vergleich von Patienten mit Hauttypen I - III vs. Hauttyp VI in der US-Population [51]. Da unser Patientenkollektiv zu wenig Patienten vom Hauttyp IV-VI beinhaltete (1 Patient mit Hauttyp VI, keine Patienten vom Hauttyp V und acht Patienten mit Hauttyp IV) konnte eine signifikante Aussage lediglich für die Hauttypen I bis III getroffen werden.

### **4.2.4 Art des transplantierten Organs**

In der vorliegenden Arbeit wurde die Verteilung der Tx-Organe in zeitlicher Abhängigkeit nach der Transplantation bei dem Erstauftreten maligner Hauttumoren untersucht. Nieren- bzw. Nieren/-Pankreas-Tx-Patienten stellten in allen vier Zeitgruppen nach Transplantation stets über die Hälfte der Hauttumorpatienten dar. Das ist dadurch zu erklären, dass Nieren- bzw. Nieren/-Pankreas-Tx-Patienten mit 61.1% des Gesamtkollektivs, gefolgt von 25.1% Leber-Tx Patienten den größten Anteil am Patientenkollektiv ausmachten, was durch zentrumsspezifische Schwerpunkte zu erklären ist (siehe Abbildung 2). Eine schwedische, landesweite, populationsbasierte Studie aus dem Jahr 2013 [141] untersuchte das Risiko für diverse Tumoren, einschließlich Hauttumoren bei 11.277 OTX-Patienten über einen Zeitraum von mehr als 20 Jahren (1970 bis

2008). Krynitz et al.[141] beschrieb das höchste standardisierte Inzidenzverhältnis (SIR) für PEK bei Herz-/Lungen-Tx-Patienten, gefolgt von Nieren-OTX-Patienten und am niedrigsten bei Leber-Tx-Patienten (entsprechend 198-fach, 121-fach und 32-fach). Während sich das Risiko für andere Tumoren (ausgeschlossen PEK) mit der Zeit verdoppelte, stieg das standardisierte Inzidenzverhältnis für PEK je nach Art des Tx-Organs erheblich an: bei den Herz-/Lungen-Tx-Patienten stieg das standardisierte Inzidenzverhältnis von 60-fach erhöht in den ersten 5 Jahren auf 200-fach nach 5-9 Jahren und mehr als 300-fach nach 10-19 Jahren. Für Nierentransplantierten stieg das initiale 50-fach erhöhte Risiko auf 160-fach bzw. für Leber-Tx-Patienten von 15-fach auf 50-fach 10 Jahren nach Transplantation an. Zudem wurde ebenso ein sehr hohes relatives Risiko für seltene Hauttumoren wie Merkelzellkarzinom und Kaposi Sarkom beobachtet bei allerdings weiterhin niedrigen absoluten Zahlen. In unserem Zentrum waren lediglich 2.6% Herz-/Lungen- und 9.7% Stammzell-/Knochenmark-Transplantierte. Es ließ sich hier keine konkrete Schlussfolgerung über den Einfluss der Art des transplantierten Organs auf die zeitliche Verteilung maligner Hauttumoren in dem untersuchten Patientenkollektiv ziehen. Aufgrund zu niedriger Anzahl (4 Patienten, 1.5% des Patientenkollektivs) wurden die Patienten mit einer Multiviszeraltransplantation bzw. Transplantation eines anderen Organs in der Auswertung nicht berücksichtigt.

Die Leber-Tx-Patienten wiesen in der Kaplan-Meier Analyse mit 88,9% (95% KI: 84,7% - 97,5%) eine höhere 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit des Hauttumorfreien Überlebens im Vergleich zu 69,9% (95% KI: 61,2% - 78,5%) bei den Niere-,Niere-/Pankreas-Tx-Patienten auf. Der für den Vergleich beider Gruppen ermittelte p-Wert von 0,119 wies jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen zwei Patientenkollektiven nach (Abbildung 8). Dies könnte dadurch bedingt sein, dass die Fallzahlen hier insgesamt niedrig sind. In dieser Analyse wurden Herz-/Lungen-Tx-Patienten und Stammzell-/Knochenmark-Tx-Patienten aufgrund zu geringer Patientenzahl nicht mitberücksichtigt.

#### 4.2.5 Art und Intensität der Immunsuppression

##### Dauer der Immunsuppression

Die Tumorpatienten wiesen eine signifikant längere Immunsuppressionsdauer im Median im Vergleich zu den Nicht-Tumor-Patienten (14,5 Jahre vs. 5 Jahre,  $p < 0,001$ ) vor, siehe Tabelle 8. Je länger die Immunsuppressionsdauer war, desto höher war der Anteil an Tumorpatienten und desto niedriger der Anteil an Nicht-Tumor-Patienten. Über ein Drittel der Tumorpatienten waren bereits mehr als 20 Jahre lang unter Immunsuppression. Dementsprechend hatten nur etwa 7 % nach 20 Jahren Immunsuppression noch keinen Tumor ( $p < 0,001$ ). Bei einer kurzen Immunsuppressionsdauer war der Anteil der Patienten ohne Hauttumor deutlich höher (76,2%) (Abbildung 3). Diese Ergebnisse unterstützen die vorliegende Literatur, denn eine längere Dauer der Immunsuppression wird mit einer höheren Anzahl an aktinischen Keratosen und Plattenepithelkarzinom [46] bzw. NMSC [60, 139] assoziiert.

##### Art der Immunsuppression

Die Art der immunsuppressiven Therapie wirkt sich signifikant auf das Hauttumorrisiko aus, siehe Tabelle 8 und Abbildung 4. Patienten, die den Calcineurininhibitor CyA bzw. die Kombination von CyA und dem Purinanalogon AZA eingenommen haben, entwickelten deutlich häufiger Hauttumoren (41.5% vs. 27.6% bzw. 17.1% vs. 8%). Patienten, die weder CyA noch AZA erhielten, entwickelten halb so viele Hauttumoren (29,2% vs. 59,5%), siehe Tabelle 9 ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  und  $p < 0,002$ ). Diese Ergebnisse unterstützen die bisher in der Literatur beschriebenen Resultate und sind daher von Bedeutung, da sowohl Art, als auch Intensität der Immunsuppression das Risiko für Hauttumoren signifikant beeinflusst [7] [8, 72]. AZA erhöht die UVA-Photosensibilität und ist mit einem erhöhten Entartungsrisiko verbunden. Wisgerhof et al. beschrieb ein höheres NMSC-Risiko unter AZA im Vergleich zu MMF [57]. In einer weiteren Studie wurde eine Rückkehr der Lichtempfindlichkeit auf UVA nach Umstellung von AZA auf MMF beobachtet bzw. eine Hauttumor-begünstigende Wirkung von AZA beschrieben [81]. CyA wirkt nicht nur immunsupprimierend sondern auch direkt hauttumorindizierend und ist in Kombination mit UV-Exposition mit einem

höheren PEK-Risiko verbunden [11, 142, 143]. Im Mausmodell transformierte CyA experimentell Adenokarzinomzellen zu invasiven Zellen, stimulierte das Wachstum zahlreicher Tumorzellen sowie die Angiogenese [72, 85, 143]. Ein niedrig dosiertes CyA-Regime war im Vergleich zum standarddosierten CyA-Regime mit einem niedrigeren Risiko für Hauttumoren verbunden [72, 106].

Aufgrund der hohen Immunsuppressionslast sowie den zahlreichen metabolischen Nebenwirkungen besteht in den letzten Jahrzehnten eine klare Tendenz zur Reduktion bzw. Rückzug von Glucocorticoiden und CNIs sowie die Suche auf weniger toxische und spezifischere Substanzen [75, 87]. Beispielsweise haben viele Studien in den letzten Jahren die signifikant begünstigende Wirkung von mTOR-Inhibitoren auf die Hauttumorentwicklung bestätigen können. mTOR-Inhibitoren weisen antiangiogenetische, antiproliferative und antineoplastische Eigenschaften auf [95, 96] und reduzieren das Hauttumor-Risiko bei OTX-Patienten signifikant [89, 142]. Viele Studien beschrieben eine signifikante Abnahme der Progression sogar Regression von Malignitäten und deren Vorstufen, inklusive NMSC, sowie Abnahme der NMSC-Inzidenz [91, 97, 98, 100]. Eine begünstigende Wirkung von mTOR-Inhibitoren (Sirolimus) nach Konversion von CNI konnte nicht immer signifikant nachgewiesen werden [101]. Duncan et al. untersuchte die Wirkung verschiedener Immunsuppressiva (CyA, MMF, TAC und Sirolimus) bei chronisch-UV-exponierten Mäusen. Tiere, die mit CyA oder TAC behandelt wurden, entwickelten signifikant größere Tumoren mit einem hohen Anteil an malignen Tumoren in der CyA-Gruppe [108]. Durch Zugabe von MMF zu CyA, aber nicht zu TAC, kam es zu einer signifikanten Größenreduktion der Tumoren [108]. Mäuse, die nur mit SRL oder in Kombination mit CyA oder TAC behandelt wurden, wiesen mehr Tumoren auf als solche, die mit einem anderen Immunsuppressivum behandelt wurden; die Tumoren waren kleiner und weniger fortgeschritten [108].

In unserem Patientenkollektiv war CyA, AZA und die Kombination aus beiden im Vergleich zur Referenzgruppe erwartungsgemäß mit einem signifikant erhöhten Hauttumor-Risiko verbunden. Eine Kombinationstherapie mit CNI und AZA ist mit einem besonders erhöhten Risiko assoziiert [72]. Die

Referenzgruppe beinhaltete Mono- oder Kombinationstherapie mit anderen Immunsuppressiva wie TAC, MMF, Steroid, mTOR-Inhibitor oder seltene Immunsuppressiva, wobei MMF und mTOR-Inhibitoren die Hauttumor-Entstehung günstig beeinflussen. [106]. AZA ist mit einem höheren, TAC und MMF - mit einem niedrigeren Risiko für Entwicklung von Hauttumoren verbunden [54, 57, 104]. Eine genaue Analyse der Immunsuppression ist nicht einfach, da zum einen die Hauttumorentwicklung gleichzeitig durch weitere Risikofaktoren beeinflusst wird. Zum anderen sind die hier analysierten Patienten teilweise erst seit wenigen Jahren in der Sprechstunde, aber deutlich länger transplantiert und haben im Verlauf unterschiedliche Immunsuppressiva und Kombinationen erhalten. Diese Daten sind teilweise unvollständig, zumal die Patienten bislang heimatnah bei unterschiedlichen Ärzten in Betreuung waren und die Therapie schwerlich über mehr als 10 Jahre zurückzuverfolgen ist. Hinzu kommen noch relativ kleine Patientengruppen, die eventuell ebenfalls das Resultat beeinflussen.

Anpassung des immunsuppressiven Regimes ist möglicherweise die wichtigste adjuvante therapeutische Strategie beim Management von IS-assoziierten Hauttumoren bei OTX-Patienten [28] entweder mittels Dosisreduktion bei Immunsuppressiva mit neoplastischen Eigenschaften wie CNI [106] oder Regime-Umstellung auf mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus und Everolimus.

### 4.3 Zeitintervalle bei der Entstehung maligner Tumoren

In der folgenden Zeitintervall-Analyse wurden alle 285 Patienten berücksichtigt (OTX-Patienten sowie Patienten, die aufgrund einer Autoimmunerkrankung immunsupprimiert wurden). Insgesamt 92 von 285 Patienten erkrankten an Hauttumor(en). Davon entwickelten 60.9% (56 Patienten) multiple Hauttumoren. Das mediane Zeitintervall *zwischen den einzelnen* Hauttumoren lag bei 10,4 Monaten (IQR: 2; 28). Siehe Tabelle 10.

57.1% (n=32) der Patienten entwickelten einen weiteren Hauttumor innerhalb eines Jahres nach Diagnose des ersten Hauttumors. Drei Jahre nach Entstehung des Erst-Hauttumors hatten 73.2% der Patienten einen weiteren Hauttumor entwickelt. Nach 5 bis 6 Jahren waren mehr als 90.0% an weiteren Hauttumoren erkrankt. Siehe Tabelle 11.

Das Risiko, weitere Hauttumoren im Verlauf zu entwickeln, liegt bei OTX-Patienten viel höher, verglichen mit dem kumulativen Risiko der Gesamtbevölkerung - innerhalb von drei Jahren entwickeln etwa 18% der Patienten ein weiteres PEK nach dem ersten PEK [144]. Dies wurde anhand eines Fallbeispiels anschaulich dargestellt, siehe Abbildung 10.

Das erheblich erhöhte Risiko für NMSC bei OTX-Patienten infolge Langzeit-Immunsuppression ist bereits seit Längerem Gegenstand zahlreicher Studien [7, 13, 18, 41, 60, 71, 132, 145]. Im Fokus der meisten Studien lag ursprünglich eher der Ersttumor (PEK oder BZK). Das Risiko für Entstehung von weiteren Hauttumoren rückte in den letzten Jahren zunehmend ebenfalls in den Vordergrund [13, 56, 109, 115, 146]. Eine britische Studie aus dem Jahr 1989 berichtete von einem Zeitintervall von 15 Monaten zwischen dem ersten und dem zweiten Hauttumor sowie von 11 Monaten zwischen dem zweiten und dem dritten Hauttumor [146]. Lindelöf et al. beschrieb, dass 25% aller OTX-Patienten mit einem ersten NMSC innerhalb von 13 Monaten einen weiteren NMSC bzw. 50% innerhalb von dreieinhalb Jahren entwickelten [13]. Euvrard et al. zeigte, dass 34% von 67 Herz-Tx-Patienten sowie 52% von 121 Nieren-Tx-Patienten mit bereits ersten PEK innerhalb von drei Jahren einen weiteren PEK entwickelten. Innerhalb von fünf Jahren lagen bereits beide Patientengruppen zwischen

64-67% [109]. Eine Studie aus Neuseeland zeigte, dass nahezu alle der analysierten 96 Nieren-Tx-Patienten mit bereits einem ersten NMSC im Laufe der Zeit multiple NMSC entwickelten – nach einem Jahr waren es 30%, nach zwei Jahren – 50%, nach drei Jahren – 60% und nach 5 Jahren waren es bereits 80% der Patienten [115]. Wisgerhof et al. untersuchte 1906 Nieren-Tx-Patienten mit dem Ziel die kumulative Inzidenz für weitere PEK und BZK nach dem ersten Hauttumor abzuschätzen sowie die potenziellen Risikofaktoren hierfür zu analysieren [56]. Die Studie zeigte, dass etwa 13% der Patienten einen NMSC entwickelten und davon 75% im Laufe der Beobachtungszeit multiple Hauttumoren aufwiesen –die kumulative Inzidenz für einen Zweit-Hauttumor bzw. weiteren Hauttumoren lag somit bei 32% im ersten Jahr, 59% innerhalb drei Jahren und 72% innerhalb fünf Jahren nach dem ersten Hauttumor [56]. In der Gesamtbevölkerung entwickeln 50% der Patienten mit BZK weitere BZK innerhalb von 10 Jahren [147, 148]. Eine Metaanalyse von sieben unabhängigen Studien ermittelte ein durchschnittliches 3-Jahres-Risiko von 44% für ein weiteres BZK nach dem ersten [144].

Erwartungsgemäß beobachteten wir in der vorliegenden Arbeit abfallende durchschnittliche Zeitintervalle bei der Entstehung von weiteren malignen Hauttumoren mit zunehmender Anzahl. Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung von weiteren malignen Hauttumoren nach einem ersten malignen Hauttumor sind Transplantation, stattgefunden vor dem Jahr 1984, Hauttyp I-II (besonders grünbraune Augenfarbe), bereits vor der Erstkonsultation bestehenden multiple Hauttumoren sowie fortgeschrittenes Patientenalter bei Diagnosestellung vom ersten Hauttumor [109, 115].

Unsere Ergebnisse unterstützen die Empfehlung, dass alle OTX-Patienten idealerweise bereits vor geplanter Transplantation ganzkörperlich auf vorbestehende Hautläsionen sowie baldmöglichst post transplantationem untersucht werden sollten. Regelmäßige Nachsorgeuntersuchungen zum Hauttumor-Screening abhängig vom Anzahl der Hauttumoren, Grad der Differenzierung sowie Risikofaktoren sollten angestrebt werden [22]. Siehe Tabelle 4.

#### **4.4 Autoimmunpatienten**

Es wurden ebenfalls insgesamt 18 Patienten untersucht, die eine Autoimmunerkrankung aufwiesen und keine Organtransplantation hatten. Es ergaben sich ähnliche Ergebnisse wie im OTX-Patientenkollektiv. Es konnten jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Hauttumorentstehung festgestellt werden, da das Patientenkollektiv dafür zu klein war.

## 5 Zusammenfassung

---

Organtransplantierte sowie immunsupprimierte Patienten sind im Vergleich zu der Gesamtbevölkerung einem erheblich höheren Risiko ausgesetzt, an malignen Hauttumoren zu erkranken. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Entstehung von malignen Hauttumoren bei dem Patientenkollektiv zu analysieren, die damit assoziierten Risikofaktoren zu untersuchen sowie zu ermitteln, wie schnell nach Organtransplantation maligne Hauttumoren auftreten bzw. nach einem ersten malignen Hauttumor weitere maligne Hauttumoren entstehen.

Grundlage dieser retrospektiven Arbeit bildet ein Patientenkollektiv von 285 Patienten, die zwischen Februar 2007 und Juni 2013 in der Sprechstunde für organtransplantierte und immunsupprimierte Patienten der Universitäts-Hautklinik Tübingen vorstellig waren. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 267 organtransplantierten und 18 Patienten mit Autoimmunerkrankung zusammen. Zwei Drittel der Patienten waren männlich. Das Alter des Patientenkollektivs betrug im Median 55 Jahre (IQR: 43,5; 65,0). Die Nachbeobachtungszeit bei den organtransplantierten Patienten betrug im Median 6 Jahre (IQR: 3; 14).

Patientendaten und Untersuchungsbefunde aus der Sprechstunde wurden anhand von speziell für die Sprechstunde entworfenen Fragebögen bei jeder Vorstellung erfasst und in eine Access-Datenbank elektronisch übertragen. Die digital archivierte Patientendaten wurden aus der Datenbank in das statistische Softwarepaket SPSS, Version 21 eingelesen, mit dem die statistische Auswertung dieser Arbeit durchgeführt wurde.

Bei Erstvorstellung in der Sprechstunde für Organtransplantierte Patienten lag die Transplantation im Median 6 Jahre (IQR: 3; 14) zurück. In der Ersterhebung, als auch in Folgeerhebungen waren mehr als die Hälfte aller Hauterkrankungen Hauttumoren (51.0% vs. 56.9%). Der Anteil der Hautinfektionen war hingegen deutlich geringer (19.0% vs. 16,2%). Bei der Hauttumorverteilung zeigte sich im Verlauf eine steigende Tendenz bei Carcinoma in situ und eine fallende Tendenz bei den malignen Hauttumoren.

Die Dominanz von Plattenepithelkarzinomen über Basalzellkarzinomen im Verlauf nach Organtransplantation wurde in Studien bereits beschrieben und zeigte sich auch in unserem Kollektiv (PEK:BZK = 1,3:1).

Der prozentuelle Anteil an Patienten mit nur einem malignen Hauttumor bzw. Carcinoma in situ nahm mit fortschreitender Immunsuppression ab, während der Anteil an Patienten mit multiplen Hauttumoren zunahm (53.5% -> 46.6%, 4.1% -> 17.8% bzw. 58.7% -> 28.3%, ein Patient -> 15 Patienten).

Die Wahrscheinlichkeit, 10 Jahre nach Transplantation einen malignen Hauttumor zu entwickeln lag in unserem Kollektiv bei 71,3%, nach 30 Jahren lag diese bei 90%. Dieser Anstieg zeigt sich bei verschiedenen Studien, die jedoch den Anstieg der Inzidenz berechnen und kann stark variieren.

Maligne Tumoren traten im untersuchten Patientenkollektiv im Median nach 9 Jahren nach Organtransplantation auf. Während knapp ein Drittel der Tumorpatienten (30.5%) in den ersten vier Jahren nach Transplantation maligne Hauttumoren bekamen, sank dieser Anteil an Patienten, die maligne Hauttumoren im Verlauf entwickelten (13.4% bis zu 10-15 Jahren), bis es nach 15 Jahren zu einem erneuten Peak kam - über ein Drittel der Tumorpatienten (34.1%) entwickelten dabei maligne Hauttumoren.

Studien beschrieben die Hauttumorentstehung als multifaktoriell bedingt, wobei der Immunsuppression und der chronischen UV-Exposition eine besondere Rolle zugeschrieben wird. Die vorliegende Arbeit untersuchte den Einfluss der folgenden Risikofaktoren: Patientenalter bei Transplantation, Geschlecht, Hauttyp, Art des transplantierten Organs, Art und Intensität der Immunsuppression auf die Hauttumorentstehung unseres Patientenkollektivs.

Beinahe die Hälfte aller Tumorpatienten (48,8%) war älter als 50 Jahre bei Transplantation, über ein Drittel (39%) war zwischen 30-50 Jahre alt und nur etwa 12% der Tumorpatienten waren jünger als 30 Jahre. Die Tumorpatienten waren im Trend älter ( $p = 0,057$ ) und hatten ein höheres Risiko, Hauttumoren zu entwickeln ( $p < 0,001$ ).

Unter den Tumorpatienten war der Anteil an männlichen Patienten mit 78% vs. 62,7% unter den Nicht-Tumor-Patienten deutlich höher ( $p = 0,014$ ), zeigten aber keine differente 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit hauttumorfrei zu bleiben ( $p = 0,082$ , Männer 67,7% vs. Frauen 79,2%).

Heller Hauttyp (I und II) war im untersuchten Patientenkollektiv mit einem signifikant erhöhtem Hauttumorrisiko verbunden im Vergleich zu Hauttyp III ( $p = 0,003$ ).

Nieren- bzw. Nieren-/Pankreas-Tx-Patienten, gefolgt von Leber-Tx Patienten stellten den größten Anteil des Patientenkollektivs dar (61.1% bzw. 25.1%), was auf zentrumsspezifische Schwerpunkte zurückzuführen ist. Aufgrund der zu niedrigen Anzahl der restlichen Organgruppen (2.6% Herz-/Lungen-Transplantierten und 9.7% Stammzell-/Knochenmark- Transplantierten, 1.5% Multiviszeraltransplantation bzw. Transplantation eines anderen Organs) konnte somit keine Schlussfolgerung über den Einfluss der Art des transplantierten Organs auf die zeitliche Hauttumorentstehung nach Transplantation gezogen werden. Auch hinsichtlich der 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit des Hauttumorfreien Überlebens konnte mit einem p-Wert von 0.119 kein signifikanter Unterschied ermittelt werden.

Die Immunsuppression erwies sich in der vorliegenden Arbeit ebenfalls als wichtiger Risikofaktor. Eine längere Immunsuppressionsdauer war mit einem signifikant höherem Anteil an Tumorpatienten im Vergleich zu Nicht-Tumor-Patienten assoziiert ( $p < 0,001$ ). Ein Therapieregime mit CyA bzw. die Kombination von CyA und AZA war mit einem erhöhten Hauttumor-Risiko verbunden (41.5% vs. 27.6% bzw. 17.1% vs. 8%). Patienten, dessen Therapieregime weder CyA noch AZA beinhaltete, erkrankten weniger an Hauttumoren (29,2% vs. 59,5%),  $p < 0,001$ ,  $p < 0,001$  und  $p < 0,002$ . Diese Patienten erhielten eine Therapie mit anderen Immunsuppressiva, unter anderem MMF, mTOR-Inhibitor, deren Studien ein niedrigeres Hauttumorrisiko zuschreiben. Die multifaktorielle Genese der Hauttumorentstehung bei organtransplantierten Patienten macht eine genaue Analyse von dem Einfluss der Immunsuppression schwer. Ein weiteres Hindernis stellt eine Unvollständigkeit der Patientendaten dar, vor allem

bei Patienten, die länger transplantiert sind, bei unterschiedlichen Ärzten in Behandlung waren und im Verlauf unterschiedliche (Kombinations-)Therapien erhalten haben.

In der Zeitintervall-Analyse wurden alle 285 Patienten mitanalysiert. 60.9% (n=56) entwickelten multiple Hauttumoren mit einem medianen Zeitintervall *zwischen den einzelnen* Hauttumoren von 10,4 Monaten (IQR: 2; 28). Innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose des ersten malignen Hauttumors hatten über die Hälfte der Patienten einen weiteren malignen Hauttumor (57.1%, n=32). Nach drei Jahren waren es bereits 73.2% und nach 5 bis 6 Jahren - mehr als 90.0%. Mit zunehmender Anzahl der Hauttumoren fielen die durchschnittliche Zeitintervalle für deren Entstehung ab.

Die Ergebnisse dieser Studie tragen dazu bei, Risiko-adaptierte Nachsorgeintervalle festzulegen, die eine Früherkennung von malignen Hauttumoren ermöglichen. Im Idealfall sollten alle OTX-Patienten bereits vor geplanter Transplantation ganzkörperlich auf vorbestehende Hautveränderungen sowie baldmöglichst nach Transplantation untersucht werden. Dabei sollten regelmäßige lebenslange Hauttumor-Screening-Untersuchungen adaptiert an das individuelle Risikoprofil (Anzahl der Hauttumoren, Grad der Differenzierung sowie Risikofaktoren) erzielt werden. Empfohlen werden 1-4 mal jährliche Vorstellungen zur Kontrolle des Hautbefundes und frühzeitiger Therapie von Hauttumoren oder deren Vorstufen. Auch die Anpassung der immunsuppressiven Therapie stellt eine wichtige adjuvante therapeutische Strategie beim Management von IS-assoziierten Hauttumoren bei OTX-Patienten dar und sollte hier - hinsichtlich einer möglichen Dosisreduktion bei Immunsuppressiva wie CNI oder einer Regime-Umstellung auf mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus und Everolimus erwogen werden.

## 6 Literaturverzeichnis

---

1. Ulrich, C., K. Schakel, and E. Stockfleth, [*Skin diseases following organ transplantation*]. *Hautarzt*, 2010. **61**(3): p. 193-4.
2. Leiter, U. and C. Garbe, [*Skin cancer in organ transplant patients. Epidemiology and management*]. *Hautarzt*, 2010. **61**(3): p. 207-13.
3. Bordea, C., et al., *Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate*. *Transplantation*, 2004. **77**(4): p. 574-9.
4. Kasiske, B.L., et al., *Cancer after kidney transplantation in the United States*. *Am J Transplant*, 2004. **4**(6): p. 905-13.
5. Otley, C.C., et al., *Skin cancer in organ transplant recipients: effect of pretransplant end-organ disease*. *J Am Acad Dermatol*, 2005. **53**(5): p. 783-90.
6. Ulrich, C., et al., *Comparative epidemiology and pathogenic factors for nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients*. *Dermatol Surg*, 2004. **30**(4 Pt 2): p. 622-7.
7. Bavinck, J.N.B., et al., *THE RISK OF SKIN CANCER IN RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS IN QUEENSLAND, AUSTRALIA: A Follow-up Study 1*. *Transplantation*, 1996. **61**(5): p. 715-721.
8. Euvrard, S., J. Kanitakis, and A. Claudy, *Skin cancers after organ transplantation*. *N Engl J Med*, 2003. **348**(17): p. 1681-91.
9. Lonsdorf, A.S., et al., [*Primary and secondary prevention of skin cancer in organ transplant recipients*]. *Hautarzt*, 2010. **61**(3): p. 195-206.
10. Zwald, F.O. and M. Brown, *Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part I. Epidemiology of skin cancer in solid organ transplant*

- recipients*. J Am Acad Dermatol, 2011. **65**(2): p. 253-61; quiz 262.
11. Berg, D. and C.C. Otley, *Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management*. J Am Acad Dermatol, 2002. **47**(1): p. 1-17; quiz 18-20.
  12. Traywick, C. and F.M. O'Reilly, *Management of skin cancer in solid organ transplant recipients*. Dermatol Ther, 2005. **18**(1): p. 12-8.
  13. Lindelof, B., et al., *Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation*. Br J Dermatol, 2000. **143**(3): p. 513-9.
  14. Carroll, R.P., et al., *Incidence and prediction of nonmelanoma skin cancer post-renal transplantation: a prospective study in Queensland, Australia*. Am J Kidney Dis, 2003. **41**(3): p. 676-83.
  15. Ong, C.S., et al., *Skin cancer in Australian heart transplant recipients*. J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(1): p. 27-34.
  16. Penn, I., *Cancers in renal transplant recipients*. Adv Ren Replace Ther, 2000. **7**(2): p. 147-56.
  17. Kovach, B.T. and T. Stasko, *Skin cancer after transplantation*. Transplant Rev (Orlando), 2009. **23**(3): p. 178-89.
  18. Hartevelt, M.M., et al., *Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands*. Transplantation, 1990. **49**(3): p. 506-9.
  19. Jensen, P., et al., *Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens*. J Am Acad Dermatol, 1999. **40**(2 Pt 1): p. 177-86.
  20. Altmeyer, P. and V. Paech, *Enzyklopädie Dermatologie, Allergologie, Umweltmedizin*. 2 ed. 2011: Springer-Verlag GmbH.
  21. Braun-Falco, O., ed. *Dermatologie und Venerologie*. 5. Aufl. ed. 2005, Springer: Heidelberg. XVI, 1582.

22. Zwald, F.O. and M. Brown, *Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. Management of skin cancer in solid organ transplant recipients*. J Am Acad Dermatol, 2011. **65**(2): p. 263-79; quiz 280.
23. Leiter, U. and C. Garbe, *Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight*. Adv Exp Med Biol, 2008. **624**: p. 89-103.
24. Brantsch, K.D., et al., *Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study*. Lancet Oncol, 2008. **9**(8): p. 713-20.
25. English, D.R., et al., *Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study*. Int J Cancer, 1998. **76**(5): p. 628-34.
26. Criscione, V.D., et al., *Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial*. Cancer, 2009. **115**(11): p. 2523-30.
27. Na, R., et al., *Comparison of de novo cancer incidence in Australian liver, heart and lung transplant recipients*. Am J Transplant, 2013. **13**(1): p. 174-83.
28. Mudigonda, T., et al., *Incidence, risk factors, and preventative management of skin cancers in organ transplant recipients: a review of single- and multicenter retrospective studies from 2006 to 2010*. Dermatol Surg, 2013. **39**(3 Pt 1): p. 345-64.
29. Sampaio, M.S., et al., *Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: an analysis of the U.S. National Transplant Database*. Transplantation, 2012. **94**(10): p. 990-8.
30. Telfer, N.R., et al., *Guidelines for the management of basal cell carcinoma*. Br J Dermatol, 2008. **159**(1): p. 35-48.

31. Ulrich, C., et al., *Skin changes following organ transplantation: an interdisciplinary challenge*. Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(11): p. 188-94.
32. Dapprich, D.C., et al., *Outcomes of melanoma in recipients of solid organ transplant*. J Am Acad Dermatol, 2008. **59**(3): p. 405-17.
33. Matin, R.N., et al., *Melanoma in organ transplant recipients: clinicopathological features and outcome in 100 cases*. Am J Transplant, 2008. **8**(9): p. 1891-900.
34. Moll, I. and E.G. Jung, eds. *Dermatologie : 119 Tabellen; [mit Blickdiagnosen und Quizfragen auf CD-ROM]*. 6., komplett überarb. und erw. Aufl. ed. Duale Reihe. 2005, Thieme: Stuttgart. XXII, 592.
35. Buonaguro, F.M., et al., *Kaposi's sarcoma: aetiopathogenesis, histology and clinical features*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2003. **17**(2): p. 138-54.
36. Buell, J.F., et al., *Immunosuppression and Merkel cell cancer*. Transplant Proc, 2002. **34**(5): p. 1780-1.
37. Urbatsch, A., et al., *Merkel cell carcinoma occurring in renal transplant patients*. J Am Acad Dermatol, 1999. **41**(2 Pt 2): p. 289-91.
38. Penn, I. and M.R. First, *Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases*. Transplantation, 1999. **68**(11): p. 1717-21.
39. Jaeger, A.B., et al., *Bowen disease and risk of subsequent malignant neoplasms: a population-based cohort study of 1147 patients*. Arch Dermatol, 1999. **135**(7): p. 790-3.
40. Drake, A.L. and H.W. Walling, *Variations in presentation of squamous cell carcinoma in situ (Bowen's disease) in immunocompromised patients*. J Am Acad Dermatol, 2008. **59**(1): p. 68-71.
41. Fuente, M.J., et al., *A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean*

- population of kidney transplant recipients. Br J Dermatol, 2003. 149(6): p. 1221-6.*
42. Terhorst, D., et al., *Organ transplant recipients and skin cancer: assessment of risk factors with focus on sun exposure. Br J Dermatol, 2009. 161 Suppl 3: p. 85-9.*
  43. Bernat Garcia, J., et al., *Risk factors for non-melanoma skin cancer in kidney transplant patients in a Spanish population in the Mediterranean region. Acta Derm Venereol, 2013. 93(4): p. 422-7.*
  44. Fitzpatrick, T.B., *The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. Arch Dermatol, 1988. 124(6): p. 869-71.*
  45. Weinstock, M.A., *Assessment of sun sensitivity by questionnaire: validity of items and formulation of a prediction rule. J Clin Epidemiol, 1992. 45(5): p. 547-52.*
  46. Keller, B., et al., *Skin cancers in renal transplant recipients: a description of the renal transplant cohort in Bern. Swiss Med Wkly, 2010. 140: p. w13036.*
  47. Moloney, F.J., et al., *Sunscreen use before and after transplantation and assessment of risk factors associated with skin cancer development in renal transplant recipients. Arch Dermatol, 2005. 141(8): p. 978-82.*
  48. Caforio, A.L., et al., *Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. Circulation, 2000. 102(19 Suppl 3): p. III222-7.*
  49. Espana, A., et al., *A prospective study of incident nonmelanoma skin cancer in heart transplant recipients. J Invest Dermatol, 2000. 115(6): p. 1158-60.*
  50. Fortina, A.B., et al., *Skin cancer in heart transplant recipients: frequency and risk factor analysis. J Heart Lung Transplant, 2000. 19(3): p. 249-55.*

51. Gogia, R., et al., *Fitzpatrick skin phototype is an independent predictor of squamous cell carcinoma risk after solid organ transplantation*. J Am Acad Dermatol, 2013. **68**(4): p. 585-91.
52. Schwarz, A. and T. Schwarz, *Molecular determinants of UV-induced immunosuppression*. Exp Dermatol, 2002. **11 Suppl 1**: p. 9-12.
53. Mihalis, E.L., et al., *Factors affecting sunscreen use and sun avoidance in a U.S. national sample of organ transplant recipients*. Br J Dermatol, 2013. **168**(2): p. 346-53.
54. Molina, B.D., et al., *Incidence and risk factors for nonmelanoma skin cancer after heart transplantation*. Transplant Proc, 2010. **42**(8): p. 3001-5.
55. Kripke, M.L., *Ultraviolet radiation and immunology: something new under the sun--presidential address*. Cancer Res, 1994. **54**(23): p. 6102-5.
56. Wisgerhof, H.C., et al., *Subsequent squamous- and basal-cell carcinomas in kidney-transplant recipients after the first skin cancer: cumulative incidence and risk factors*. Transplantation, 2010. **89**(10): p. 1231-8.
57. Wisgerhof, H.C., et al., *Increased risk of squamous-cell carcinoma in simultaneous pancreas kidney transplant recipients compared with kidney transplant recipients*. J Invest Dermatol, 2009. **129**(12): p. 2886-94.
58. Navarro, M.D., et al., *Cancer incidence and survival in kidney transplant patients*. Transplant Proc, 2008. **40**(9): p. 2936-40.
59. Vegso, G., et al., *Malignancies after renal transplantation during 33 years at a single center*. Pathol Oncol Res, 2007. **13**(1): p. 63-9.
60. Moloney, F.J., et al., *A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients*. Br J Dermatol, 2006. **154**(3): p. 498-504.

61. Comeau, S., et al., *Non-melanoma skin cancer incidence and risk factors after kidney transplantation: a Canadian experience*. *Transplantation*, 2008. **86**(4): p. 535-41.
62. Tessari, G., et al., *Incidence and clinical predictors of a subsequent nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients with a first nonmelanoma skin cancer: a multicenter cohort study*. *Arch Dermatol*, 2010. **146**(3): p. 294-9.
63. Vajdic, C.M., et al., *Cutaneous melanoma is related to immune suppression in kidney transplant recipients*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. **18**(8): p. 2297-303.
64. Euvrard, S., et al., *Comparative epidemiologic study of premalignant and malignant epithelial cutaneous lesions developing after kidney and heart transplantation*. *J Am Acad Dermatol*, 1995. **33**(2 Pt 1): p. 222-9.
65. Stockfleth, E., et al., *Skin diseases following organ transplantation--risk factors and new therapeutic approaches*. *Transplant Proc*, 2001. **33**(1-2): p. 1848-53.
66. Boyle, J., et al., *Cancer, warts, and sunshine in renal transplant patients. A case-control study*. *Lancet*, 1984. **1**(8379): p. 702-5.
67. Purdie, K.J., et al., *Human papillomavirus gene expression in cutaneous squamous cell carcinomas from immunosuppressed and immunocompetent individuals*. *J Invest Dermatol*, 2005. **125**(1): p. 98-107.
68. Shamanin, V., et al., *Human papillomavirus infections in nonmelanoma skin cancers from renal transplant recipients and nonimmunosuppressed patients*. *J Natl Cancer Inst*, 1996. **88**(12): p. 802-11.
69. Stockfleth, E., et al., *Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers*. *Dermatol Surg*, 2004. **30**(4 Pt 2): p. 604-9.

70. Meyer, T., et al., *Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients*. *Transpl Int*, 2003. **16**(3): p. 146-53.
71. Naldi, L., et al., *Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study*. *Transplantation*, 2000. **70**(10): p. 1479-84.
72. Hofbauer, G., [*Immunosuppressive therapy after transplantation. Dermatologic relevance and pathomechanisms*]. *Hautarzt*, 2010. **61**(3): p. 214-9.
73. Stucker, F., H.P. Marti, and R.E. Hunger, *Immunosuppressive drugs in organ transplant recipients--rationale for critical selection*. *Curr Probl Dermatol*, 2012. **43**: p. 36-48.
74. Stucker, F. and D. Ackermann, [*Immunosuppressive drugs - how they work, their side effects and interactions*]. *Ther Umsch*, 2011. **68**(12): p. 679-86.
75. Zecher, D. and J. Steiger, *Future trends in organ transplant recipients--important issues for dermatologists*. *Curr Probl Dermatol*, 2012. **43**: p. 71-80.
76. Almawi, W.Y., et al., *Regulation of cytokine and cytokine receptor expression by glucocorticoids*. *J Leukoc Biol*, 1996. **60**(5): p. 563-72.
77. Karin, M., *New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable?* *Cell*, 1998. **93**(4): p. 487-90.
78. Woodle, E.S., et al., *A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy*. *Ann Surg*, 2008. **248**(4): p. 564-77.
79. Vincenti, F., et al., *A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients*. *Am J Transplant*, 2008. **8**(2): p. 307-16.

80. Knight, S.R. and P.J. Morris, *Steroid avoidance or withdrawal after renal transplantation increases the risk of acute rejection but decreases cardiovascular risk. A meta-analysis.* Transplantation, 2010. **89**(1): p. 1-14.
81. Hofbauer, G.F., et al., *Reversal of UVA skin photosensitivity and DNA damage in kidney transplant recipients by replacing azathioprine.* Am J Transplant, 2012. **12**(1): p. 218-25.
82. Clipstone, N.A. and G.R. Crabtree, *Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation.* Nature, 1992. **357**(6380): p. 695-7.
83. Guba, M., et al., *Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation.* Transplantation, 2004. **77**(12): p. 1777-82.
84. Leiter, U., M. Röcken, and C. Garbe, *Sekundärprävention von Hauttumoren nach Organtransplantation.* Der Onkologe, 2012. **18**(3): p. 254-259.
85. Hojo, M., et al., *Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism.* Nature, 1999. **397**(6719): p. 530-4.
86. Maluccio, M., et al., *Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression.* Transplantation, 2003. **76**(3): p. 597-602.
87. Weischer, M., M. Röcken, and M. Berneburg, *Calcineurin inhibitors and rapamycin: cancer protection or promotion?* Exp Dermatol, 2007. **16**(5): p. 385-93.
88. Vezina, C., A. Kudelski, and S.N. Sehgal, *Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle.* J Antibiot (Tokyo), 1975. **28**(10): p. 721-6.
89. Euvrard, S., C. Ulrich, and N. Lefrancois, *Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin.* Dermatol Surg, 2004. **30**(4 Pt 2): p. 628-33.

90. Tessari, G. and G. Girolomoni, *Nonmelanoma skin cancer in solid organ transplant recipients: update on epidemiology, risk factors, and management*. *Dermatol Surg*, 2012. **38**(10): p. 1622-30.
91. Salgo, R., et al., *Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: reduced rate of (pre-)malignancies and nonmelanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial*. *Am J Transplant*, 2010. **10**(6): p. 1385-93.
92. Monaco, A.P., *The role of mTOR inhibitors in the management of posttransplant malignancy*. *Transplantation*, 2009. **87**(2): p. 157-63.
93. Rival-Tringali, A.L., et al., *Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus reduces vascularization and thickness of post-transplant cutaneous squamous cell carcinomas*. *Anticancer Res*, 2009. **29**(6): p. 1927-32.
94. Tessmer, C.S., et al., *Conversion to sirolimus in renal transplant recipients with skin cancer*. *Transplantation*, 2006. **82**(12): p. 1792-3.
95. Alter, M., et al., *Non-melanoma skin cancer is reduced after switch of immunosuppression to mTOR-inhibitors in organ transplant recipients*. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2014. **12**(6): p. 480-8.
96. Yakupoglu, Y.K., et al., *Individualization of immunosuppressive therapy. III. Sirolimus associated with a reduced incidence of malignancy*. *Transplant Proc*, 2006. **38**(2): p. 358-61.
97. Alberu, J., et al., *Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial*. *Transplantation*, 2011. **92**(3): p. 303-10.
98. Campbell, S.B., et al., *Randomized controlled trial of sirolimus for renal transplant recipients at high risk for nonmelanoma skin cancer*. *Am J Transplant*, 2012. **12**(5): p. 1146-56.

99. Russ, G.R., *Optimising the use of mTOR inhibitors in renal transplantation*. *Transplant Res*, 2013. **2**(Suppl 1): p. S4.
100. Euvrard, S., et al., *Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation*. *N Engl J Med*, 2012. **367**(4): p. 329-39.
101. Hoogendijk-van den Akker, J.M., et al., *Two-year randomized controlled prospective trial converting treatment of stable renal transplant recipients with cutaneous invasive squamous cell carcinomas to sirolimus*. *J Clin Oncol*, 2013. **31**(10): p. 1317-23.
102. de Fijter, J.W., *Cancer and mTOR Inhibitors in Transplant Recipients*. *Transplantation*, 2017. **101**(1): p. 45-55.
103. Budde, K., et al., *Conversion from cyclosporine to everolimus at 4.5 months posttransplant: 3-year results from the randomized ZEUS study*. *Am J Transplant*, 2012. **12**(6): p. 1528-40.
104. Crespo-Leiro, M.G., et al., *The prognosis of noncutaneous, nonlymphomatous malignancy after heart transplantation: data from the Spanish Post-Heart Transplant Tumour Registry*. *Transplant Proc*, 2010. **42**(8): p. 3011-3.
105. Campistol, J.M., et al., *Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation*. *J Am Soc Nephrol*, 2006. **17**(2): p. 581-9.
106. Dantal, J., et al., *Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimens*. *Lancet*, 1998. **351**(9103): p. 623-8.
107. Fortina, A.B., et al., *Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients*. *Arch Dermatol*, 2004. **140**(9): p. 1079-85.
108. Duncan, F.J., et al., *Clinically relevant immunosuppressants influence UVB-induced tumor size through effects on*

*inflammation and angiogenesis. Am J Transplant, 2007. 7(12): p. 2693-703.*

109. Euvrard, S., et al., *Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. Transplantation, 2006. 81(8): p. 1093-100.*
110. Lindelof, B. and H. Gabel, *[Great risk of skin cancer in patients with transplanted organs. Sun is the most dangerous enemy]. Lakartidningen, 2000. 97(43): p. 4822-4.*
111. Ramsay, H.M., et al., *Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. J Am Acad Dermatol, 2003. 49(3): p. 397-406.*
112. Rubin, A.I., E.H. Chen, and D. Ratner, *Basal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2005. 353(21): p. 2262-9.*
113. Corona, R., et al., *Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. Arch Dermatol, 2001. 137(9): p. 1162-8.*
114. Espana, A., et al., *Skin cancer in heart transplant recipients. J Am Acad Dermatol, 1995. 32(3): p. 458-65.*
115. Mackenzie, K.A., et al., *First and subsequent nonmelanoma skin cancers: incidence and predictors in a population of New Zealand renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant, 2010. 25(1): p. 300-6.*
116. Ulrich, C., et al., *Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. Br J Dermatol, 2009. 161 Suppl 3: p. 78-84.*
117. O'Donovan, P., et al., *Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. Science, 2005. 309(5742): p. 1871-4.*
118. Green, A.C., et al., *Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. J Clin Oncol, 2011. 29(3): p. 257-63.*

119. Green, A., et al., *Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial*. Lancet, 1999. **354**(9180): p. 723-9.
120. Thompson, S.C., D. Jolley, and R. Marks, *Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use*. N Engl J Med, 1993. **329**(16): p. 1147-51.
121. Naylor, M.F., et al., *High sun protection factor sunscreens in the suppression of actinic neoplasia*. Arch Dermatol, 1995. **131**(2): p. 170-5.
122. Ulrich, C., et al., *Skin cancer in organ transplant recipients--where do we stand today?* Am J Transplant, 2008. **8**(11): p. 2192-8.
123. Otley, C.C., et al., *Decreased skin cancer after cessation of therapy with transplant-associated immunosuppressants*. Arch Dermatol, 2001. **137**(4): p. 459-63.
124. Hauschild, A., et al., *Short German guidelines: basal cell carcinoma*. J Dtsch Dermatol Ges, 2008. **6 Suppl 1**: p. S2-4.
125. Cheng, J.Y., et al., *Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in Solid Organ Transplant Recipients Compared With Immunocompetent Patients*. JAMA Dermatol, 2018. **154**(1): p. 60-66.
126. Stasko, T., et al., *Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients*. Dermatol Surg, 2004. **30**(4 Pt 2): p. 642-50.
127. Otley, C.C., *Organization of a specialty clinic to optimize the care of organ transplant recipients at risk for skin cancer*. Dermatol Surg, 2000. **26**(7): p. 709-12.
128. Fishman, J.A. and R.H. Rubin, *Infection in organ-transplant recipients*. N Engl J Med, 1998. **338**(24): p. 1741-51.
129. Formicone, F., et al., *Cutaneous manifestations in Italian kidney transplant recipients*. Transplant Proc, 2005. **37**(6): p. 2527-8.

130. Hogewoning, A.A., et al., *Skin infections in renal transplant recipients*. Clin Transplant, 2001. **15**(1): p. 32-8.
131. Ulrich, C., et al., *Skin infections in organ transplant recipients*. J Dtsch Dermatol Ges, 2008. **6**(2): p. 98-105.
132. Jensen, P., B. Moller, and S. Hansen, *Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens*. J Am Acad Dermatol, 2000. **42**(2 Pt 1): p. 307.
133. Alper, S., et al., *Skin diseases in Turkish renal transplant recipients*. Int J Dermatol, 2005. **44**(11): p. 939-41.
134. Lugo-Janer, G., J.L. Sanchez, and E. Santiago-Delpin, *Prevalence and clinical spectrum of skin diseases in kidney transplant recipients*. J Am Acad Dermatol, 1991. **24**(3): p. 410-4.
135. Zamanian, A., H. Mahjub, and A. Mehralian, *Skin diseases in kidney transplant recipients*. Urol J, 2006. **3**(4): p. 230-3.
136. Berkhout, R.J., J.N. Bouwes Bavinck, and J. ter Schegget, *Persistence of human papillomavirus DNA in benign and (pre)malignant skin lesions from renal transplant recipients*. J Clin Microbiol, 2000. **38**(6): p. 2087-96.
137. de Jong-Tieben, L.M., et al., *The prevalence of human papillomavirus DNA in benign keratotic skin lesions of renal transplant recipients with and without a history of skin cancer is equally high: a clinical study to assess risk factors for keratotic skin lesions and skin cancer*. Transplantation, 2000. **69**(1): p. 44-9.
138. Wisgerhof, H.C., et al., *Trends of skin diseases in organ-transplant recipients transplanted between 1966 and 2006: a cohort study with follow-up between 1994 and 2006*. Br J Dermatol, 2010. **162**(2): p. 390-6.
139. Kaufmann, R.A., et al., *Epithelial skin cancers after kidney transplantation: a retrospective single-centre study of 376 recipients*. Eur J Dermatol, 2016. **26**(3): p. 265-70.

140. Otley, C.C. and M.R. Pittelkow, *Skin cancer in liver transplant recipients*. Liver Transpl, 2000. **6**(3): p. 253-62.
141. Krynitz, B., et al., *Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008--a Swedish population-based study*. Int J Cancer, 2013. **132**(6): p. 1429-38.
142. Ajithkumar, T.V., et al., *Management of solid tumours in organ-transplant recipients*. Lancet Oncol, 2007. **8**(10): p. 921-32.
143. Wulff, B.C., et al., *Sirolimus reduces the incidence and progression of UVB-induced skin cancer in SKH mice even with co-administration of cyclosporine A*. J Invest Dermatol, 2008. **128**(10): p. 2467-73.
144. Marcil, I. and R.S. Stern, *Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis*. Arch Dermatol, 2000. **136**(12): p. 1524-30.
145. Adami, J., et al., *Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden*. Br J Cancer, 2003. **89**(7): p. 1221-7.
146. Liddington, M., et al., *Skin cancer in renal transplant recipients*. Br J Surg, 1989. **76**(10): p. 1002-5.
147. Pandeya, N., et al., *Repeated occurrence of basal cell carcinoma of the skin and multifailure survival analysis: follow-up data from the Nambour Skin Cancer Prevention Trial*. Am J Epidemiol, 2005. **161**(8): p. 748-54.
148. Richmond-Sinclair, N.M., et al., *Incidence of basal cell carcinoma multiplicity and detailed anatomic distribution: longitudinal study of an Australian population*. J Invest Dermatol, 2009. **129**(2): p. 323-8.

## 7 Erklärung zum Eigenanteil

---

Die vorliegende Dissertation mit dem Titel

**„Hauttumoren und deren Risikofaktoren bei organtransplantierten und immunsupprimierten Patienten an der Universitäts-Hautklinik Tübingen“**

wurde in der Universitäts-Hautklinik Tübingen/Sektion Dermatologische Onkologie unter Betreuung von Frau Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke durchgeführt. Frau Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke hat die Studie konzipiert und die Daten zur Verfügung gestellt. Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Herr Michael Kreißig und mit Unterstützung durch Frau Ulrike Keim durch mich. Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Hilfsmittel verwendet zu haben. Die Stellen der Arbeit, die dem Wortlaut oder dem Sinn nach anderen Werken entnommen sind, wurden unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Tübingen, den 14.06.2018

# 8 Anhang - Dokumentationsbögen



## I. Fragebogen zu Hauterkrankungen und Risikofaktoren bei immunsupprimierten Patienten (Ersterhebung)

Untersuchungsdatum: \_\_\_\_\_

Name; Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Geschlecht:  männlich  weiblich

1. Hat der Patient **Autoimmunerkrankungen**?

nein  ja, welche / Diagnosedatum \_\_\_\_\_

2. Ist der Patient **Organtransplantiert**?

nein (weiter mit 8.)

ja, welches Organ /welche Organe? (Mehrfachangaben möglich)

	Lunge	Niere	Niere/ Pancreas	Leber	Stamm- zellen/ Knochen- mark	Herz	Anderes Organ
Organ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
OTX- Datum							

Falls anderes Organ, welches? \_\_\_\_\_

3. Grund der Transplantation? (Mehrfachangaben möglich, bitte ankreuzen)

Nieren- insuffizienz	Glomerulo- nephritis	Diabet. nephro- pathie	Zysten- niere	Schrumpf- niere	Leber- Ca	Herz- insuffizienz	Anderer Grund
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls anderer Grund, welcher? \_\_\_\_\_

4. Wurde der Patient vor der Transplantation **dialysiert**?

nein  ja, wie viel Jahre? \_\_\_\_\_

5. Sind **Abstoßungsreaktionen** nach der 1. Transplantation aufgetreten?

nein  ja, wie viele? \_\_\_\_\_

## I. Fragebogen zu Hauterkrankungen und Risikofaktoren bei immunsupprimierten Patienten (Ersterhebung)

6. Ist eine **Re-Transplantation** erfolgt?

- nein       ja, Datum der 1. Re-Transplantation \_\_\_\_\_  
Datum der 2. Re-Transplantation \_\_\_\_\_

7. **Raucht** der Patient bzw. hat er geraucht?

- nein       ja, wie viele Jahre? \_\_\_\_\_ wie viele Packungen/Tag? \_\_\_\_\_

8. Hat / Hatte der Patient Kontakt mit **chemischen Kanzerogenen**?

- nein       ja, mit welchen? \_\_\_\_\_

9. **Beruf** des Patienten? \_\_\_\_\_

10. **Hobby** (s) des Patienten? \_\_\_\_\_

11. Wie viele **Stunden** verbringt der Patient (hat der Patient) im Beruf u./o. Hobby pro Woche **im Freien** (verbracht)? (bitte ankreuzen)

Nie	< 20 h/Wo.	≥ 20 h/Wo.	k.A.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Verwendet der Patient **Sonnenschutz** (Creme, Hut, Textilien)? (bitte ankreuzen)

Selten bis nie	Nur bei Sonne	regelmäßig	k.A.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

13. Besteht eine positive Anamnese für **Sonnenbrände** (auch in der Jugend)?

- nein       ja, wie viele pro Jahr? \_\_\_\_\_

14. Zeichen einer **chronischen UV-Exposition** ?

- nein       ja, welche ? (Mehrfachangaben möglich)

Lentiginos	Poikilodermie	Erythrosis interfollicularis colli	Cutis rhomboidalis nuchae	Elastosis actinica	M. Favre Racouchot	Andere
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Falls andere, welche? \_\_\_\_\_

## I. Fragebogen zu Hauterkrankungen und Risikofaktoren bei immunsupprimierten Patienten (Ersterhebung)

15. Besucht der Patient (Hat der Patient) **Sonnenstudios** (besucht)?

- nein       ja, wie oft? \_\_\_\_\_

16. Hauttyp       I    II    III    IV    V    VI

17. Augenfarbe       grün       blau       braun       andere

18. Haarfarbe       rötlich       blond       braun       schwarz       andere

19. Melanozytäre Nävi

ANZAHL NÄVI:

0	< 20	20-50	50-100	> 100	k.A.
<input type="checkbox"/>					

ANZAHL ATYPISCHER NÄVI:

0	1-5	6-10	> 10	k.A.
<input type="checkbox"/>				

20. Keratotische Tumore

ANZAHL AKTINISCHER KERATOSEN

0	< 50	50-100	> 100	Feldkanzerose	k.A.
<input type="checkbox"/>					

ANZAHL SEBORRHOISCHER KERATOSEN

0	< 50	50-100	> 100	k.A.
<input type="checkbox"/>				

ANZAHL VIRUSPAPILLOME (flache Warzen, hyperkeratotische Papillome)

0	< 50	50-100	> 100	k.A.
<input type="checkbox"/>				

22. Hautkrebs in der Familienanamnese?

Melanom       nein       ja

Anderer Hautkrebs       nein       ja, welcher? \_\_\_\_\_

## I. Fragebogen zu Hauterkrankungen und Risikofaktoren bei immunsupprimierten Patienten (Ersterhebung)

23a. Gab es Hauterkrankungen **VOR** der Transplantation / Immunsuppression?

nein  ja

Falls Ja, welche Art von Hauterkrankungen?

Art <sup>A</sup>	Diagnose-datum	Lokali-sation <sup>B</sup>	Anzahl	Tumordicke (mm) <sup>1</sup>	Grading <sup>2</sup>	Therapie <sup>C</sup>	Therapie-ergebnis <sup>D</sup>
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							

23b. Sind **NACH** Transplantation / Immunsuppression neue Hauterkrankungen aufgetreten?

nein  ja

Falls Ja, welche Art von Hauterkrankungen?

Art <sup>A</sup>	Diagnose-datum	Lokali-sation <sup>B</sup>	Anzahl	Tumordicke (mm) <sup>1</sup>	Grading <sup>2</sup>	Therapie <sup>C</sup>	Therapie-ergebnis <sup>D</sup>
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							
6.							

<sup>1</sup> Tumordicke: bei mehreren Tumoren die größte Dicke angeben

<sup>2</sup> Grading: nur bei PEK angeben

<sup>A</sup> Art: **1-Tumor:** 1.1-PEK, 1.2 -BCC, 1.3-AK, 1.4-Seborrh. Keratose, 1.5 -M.Bowen, 1.6 -Karposi- Sarkom, 1.7 -MCC, 1.8- Kerathoakanthom, 1.9 -MM, 1.10- and. Tumor  
**2-Infekt:** 2.1-HPV, 2.2-Herpes, 2.3-Mykose, 2.4-Bakterien, 2-5-anderer Infekt  
 3-Psoriasis; 4-Atopie; 5-Ekzem; 6-Allergie; 7-GvHD; 8-andere Hauterkrankung

<sup>B</sup> Lokalisation  
 1-Gesicht/Kopf/Hals; 2-Brust/Oberbauch; 3-Rücken; 4-Unterbauch; 5-Gesäß;  
 6-äußere Genitale; 7-O-Arm/Ellbogen; 8-U-Arm; 9-Hand; 10-O-Schenkel/Knie;  
 11-U-Schenkel; 12-Fuß; 13-Schleimhaut; 14-Sonstige

<sup>C</sup> Therapie:  
 1-Exzision; 2-Kryo; 3-Curettage; 4-lokal; 5-systemisch, 6-andere

<sup>D</sup> Therapieergebnis:  
 1-komplette Abheilung; 2-partielle Abheilung; 3-unverändert; 4-schlechter

## I. Fragebogen zu Hauterkrankungen und Risikofaktoren bei immunsupprimierten Patienten (Ersterhebung)

24. Welche Immunsuppressiva hat der Patient bisher eingenommen / nimmt er noch ein?

Medikament	Einnahme Ja?	Aktuelle* Dosis (mg/Tag)	Einnahme von-bis (Monat/Jahr)	Abgesetzt Ja?
Prednisolon	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Andere Steroide	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Azathioprin	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Cellcept	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Myfortic	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Cyclosporin	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Tacrolimus	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Sirolimus	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Certican	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Methotrexat	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Andere IS	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Andere IS	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>

\*Dosis bei Erstvorstellung, falls im Verlauf Dosisreduktion

25. Risiko im Verlauf an weiteren Hauttumoren zu erkranken:

gering     mittel     hoch

## II. Fragebogen zu Hauterkrankungen und Risikofaktoren bei immunsupprimierten Patienten (Folgerhebung)

Untersuchungsdatum: \_\_\_\_\_

Name; Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Geschlecht:  männlich  weiblich

1. Sind seit der letzten Untersuchung **neue Hauterkrankungen** aufgetreten?

nein  ja

Falls Ja, welche Art von Hauterkrankungen?

Art <sup>A</sup>	Diagnose- datum	Lokali- sation <sup>B</sup>	Anzahl	Tumordicke (mm) <sup>1</sup>	Grading <sup>2</sup>	Therapie <sup>C</sup>	Therapie- ergebnis <sup>D</sup>
1.							
2.							
3.							
4.							
5.							

### 2. Keratotische Tumore

ANZAHL AKTINISCHER KERATOSEN

0	< 50	50-100	> 100	Feldkanzerose	k.A.
<input type="checkbox"/>					

<sup>1</sup> Tumordicke: bei mehreren Tumoren die größte Dicke angeben

<sup>2</sup> Grading: nur bei PEK angeben

<sup>A</sup> Art: **1-Tumor:** 1.1-PEK, 1.2 -BCC, 1.3-AK, 1.4-Seborrh. Keratose, 1.5 -M.Bowen, 1.6 - Karposi- Sarkom, 1.7 -MCC, 1.8- Kerathoakanthom, 1.9 -MM, 1.10- and. Tumor  
**2-Infekt:** 2.1-HPV, 2.2-Herpes, 2.3-Mykose, 2.4-Bakterien, 2-5-anderer Infekt  
3-Psoriasis; 4-Atople; 5-Ekzem; 6-Allergie; 7-GvHD; 8-andere Hauterkrankung

<sup>B</sup> Lokalisation 1-Gesicht/Kopf/Hals; 2-Brust/Oberbauch; 3-Rücken; 4-Unterbauch; 5-Gesäß;  
6-äußere Genitale; 7-O-Arm/Ellbogen; 8-U-Arm; 9-Hand; 10-O-Schenkel/Knie;  
11-U-Schenkel; 12-Fuß; 13-Schleimhaut; 14-Sonstige

<sup>C</sup> Therapie: 1-Exzision; 2-Kryo; 3-Curettage; 4-lokal; 5-systemisch, 6-andere

<sup>D</sup> Therapieergebnis: 1-komplette Abheilung; 2-partielle Abheilung; 3-unverändert; 4-schlechter

## II. Fragebogen zu Hauterkrankungen und Risikofaktoren bei immunsupprimierten Patienten (Folgerhebung)

### ANZAHL SEBORRHOISCHER KERATOSEN

0	< 50	50-100	> 100	k.A.
<input type="checkbox"/>				

### ANZAHL VIRUSPAPILLOME (flache Warzen, hyperkeratotische Papillome)

0	< 50	50-100	> 100	k.A.
<input type="checkbox"/>				

3. Hat sich das **Sonnenexpositionsverhalten** des Patienten seit der letzten Untersuchung verändert?

- nein (weiter mit 4)       ja (weiter mit 3a)

Falls Ja, welche Änderung ist erfolgt?

3a. Wie viele **Stunden** verbringt der Patient im Beruf u./o. Hobby pro Woche **im Freien**?

Nie	< 20 h/Wo.	≥ 20 h/Wo.	k.A.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3b. Verwendet der Patient **Sonnenschutz** (Creme, Hut, Textilien)?

Selten bis nie	Nur bei Sonne	regelmäßig	k.A.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3c. Besuchen der Patient **Sonnenstudios** ?

- nein       ja, wie oft? \_\_\_\_\_

## II. Fragebogen zu Hauterkrankungen und Risikofaktoren bei immunsupprimierten Patienten (Folgerhebung)

4. Wurde die bisherige **immunsuppressive Therapie** verändert?

- nein       ja

Falls Ja, welche Änderung ist erfolgt?

Medikament	Einnahme Ja?	Dosis (mg/Tag) <sup>+1</sup>	Zeitraum <sup>+2</sup>	Abgesetzt Ja?
Prednisolon	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Andere Steroide	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Azathioprin	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Cellcept	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Myfortic	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Cyclosporin	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Tacrolimus	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Sirolimus	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Certican	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Methotrexat	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>
Andere IS	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>

<sup>+1</sup> Dosis bei Follow-up-Date

<sup>+2</sup> seit letzter Untersuchung

## 9 Danksagung

---

Ich bedanke mich an erster Stelle herzlich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Ulrike Leiter-Stöppke für ihre allzeit zuverlässige, fachlich ausgezeichnete und geduldige Betreuung sowie für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter ihrer Leitung durchzuführen.

Ein ganz besonderer Dank gilt an Frau Ulrike Keim für ihre kompetente, stets freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei den statistischen Auswertungen, sowie aber auch für die Ermutigung und Motivation auf persönlicher Ebene.

Ich danke Herrn Michael Kreißig für die Einarbeitung und freundliche Hilfestellung im Umgang mit SPSS.

Ich danke allen Patienten, die zu der Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Tief verbunden und dankbar bin ich meinem Freund, Kai Schmidt, für seine unermüdliche, vielseitige Unterstützung und liebevolles Verständnis bei der Anfertigung dieser Arbeit, für die wertvolle Anregungen sowie für das Korrekturlesen.

Ich danke vom ganzen Herzen meinen Eltern, Ljudmila Hadzhieva und Radoy Hadzhiev, für ihre uneingeschränkte Liebe und Unterstützung sowie für alles, was sie mir auf meinen Lebensweg ermöglicht haben.

Nicht zuletzt danke ich herzlich den restlichen Mitgliedern meiner Familie, Familie Schmidt sowie meinen Freunden für ihre Unterstützung und Ermunterung.