

Hautveränderungen nach Transplantation

Werner Kempf^a, Monika Hess Schmid^b, Gérald Keusch^c

^a Dermatologische Praxis am Schaffhauserplatz, Zürich; Kempf und Pfaltz, Histologische Diagnostik, Zürich

^b Dermatologische Praxis, DUFOUR 31, Zürich

^c Nephrologische Abteilung, Stadtspital Waid, Zürich



Quintessenz

- Hautneoplasien und infektiös bedingte Dermatosen sind häufige Erkrankungen bei organtransplantierten Patienten. Angesichts des potentiell tödlichen Verlaufes kutaner Neoplasien und Infektionen ist deren frühzeitige Erkennung und Behandlung von zentraler Bedeutung.
- In den ersten zehn Jahren nach einer Transplantation erkranken 40 bis 80% der Transplantatempfänger an einem oder mehreren epithelialen Hautneoplasien. Das Risiko für das Auftreten von kutanen Tumoren steigt mit der Dauer der immunsuppressiven Behandlung und der UV-Lichtexposition.
- Nach der Transplantation dienen regelmässige dermatologische Untersuchungen der möglichst frühzeitigen Erfassung von Hautneoplasien mit destruktivem Wachstum und/oder Metastasierungsrisiko. Dabei erweist sich die Erstellung eines Abklärungs- und Therapieplans gerade bei multiplen Neoplasien für Arzt und Patient als hilfreich. Eine dermatologische Standortbestimmung bereits vor Transplantation ist in Zukunft anzustreben.

Summary

Skin lesions and transplantation

- *Skin neoplasms and infectious dermatoses are frequent disorders in organ transplantation patients. Given the potentially fatal course of cutaneous neoplasms and infections, their early diagnosis and treatment are of prime importance.*
- *In the first ten years after TPL 40–80% of transplant recipients contract one or more epithelial cutaneous neoplasms. The risk of skin tumours occurring increases with the duration of immunosuppressive treatment and UV light exposure.*
- *After transplantation regular dermatological tests are necessary for earliest possible diagnosis of cutaneous neoplasms with destructive growth and/or risk of metastasis. In this context it is helpful for doctor and patient to draw up an assessment and treatment plan for multiple neoplasms in particular. In the future a dermatological assessment should be aimed at even before transplantation.*

Einführung

Die Organtransplantation (TPL) ist eine etablierte Therapieform schwerer Funktionsstörungen verschiedener Organe. In der Schweiz sind seit 1986 über 6000 Transplantationen durchgeführt worden. Mit steigender Lebenserwartung der organtransplantierten Patienten und der immunsuppressiven Therapie zur Verhinderung der Organabstossung gewinnen Hauterkrankungen in der Betreuung dieser Patienten an Bedeutung. Im Vordergrund stehen dabei infektiös bedingte Dermatosen und Neoplasien

der Haut. Neoplasien der Haut gehören neben lymphoproliferativen Erkrankungen zu den häufigsten Tumoren bei Transplantatempfängern [1]. Bereits fünf Jahre nach TPL leiden 40% der Transplantatempfänger an Hautneoplasien oder deren Vorstufen [2]. Die Interaktionen onkogener Viren (humane Papillomviren, humane Herpesviren), von UV-Licht, der medikamentös bedingten Immunsuppression und genetischer Faktoren spielen in der Entstehung von Hauttumoren eine wichtige Rolle (Tab. 1 [3]). Infektiöse Dermatosen können zum Ausgangspunkt disseminierter Infektionen werden. Angesichts des potentiell tödlichen Verlaufes kutaner Neoplasien und Infektionen ist deren frühzeitige Erkennung und Behandlung von zentraler Bedeutung.

Infektionen nach Transplantation

Die immunsuppressive Therapie mit Einschränkung der T-Zell-vermittelten Immunantwort begünstigt das Auftreten von Infektionen, insbesondere von viralen Infekten durch Herpesviren und humane Papillomviren (HPV). Infektionen mit Herpes-simplex-Viren (HSV) manifestieren sich im Rahmen eines Herpes orofacialis oder Herpes genitalis neben den klassischen Manifestationen gruppiertes Bläschen auch als prolongierte Ulzerationen (Abb. 1 [4]). Ein Herpes zoster tritt in bis zu 30% der Transplantatempfänger im ersten Jahr nach TPL auf und kann zu Nekrosen und Vernarbungen führen. Als Komplikation von HSV- und Varizella-Zoster-Virus (VZV)-Infektionen kann es zur kutanen und viszeralen Dissemination der Infektion kommen. Gefürchtet ist eine Primärinfektion mit VZV bei seronegativen Transplantatempfängern, welche

Tabelle 1. Hauttumoren mit erhöhter Prävalenz bei Transplantatempfängern.

Aktinische Präkanzerosen
M. Bowen
Spinozelluläres Karzinom
Basalzellkarzinom
Adnextumoren der Haut
Merkel-Zellkarzinom
Kaposi-Sarkom



Abbildung 1
Ulzerierender Herpes-simplex-Virus-Typ-1-Infekt
im Bereich des Philtrums und der Nase.

zu einer schweren Pneumonie, Enzephalitis oder disseminierten intravasalen Gerinnung führen kann. VZV-seronegative TPL werden innerhalb von 96 Stunden nach Kontakt mit einem an VZV Erkrankten passiv immunisiert und mit Virostatika behandelt. Rezidive von Varizellen sind bei Nieren- und Knochenmarktransplantierten beobachtet worden. Die Behandlung von HSV- und VZV-Infekten beinhaltet peroral bzw. intravenös verabreichte Virostatika aus der Gruppe der Nukleosidanaloga [4]. Eine Resistenzbildung gegenüber diesen Virostatika ist auch nach Langzeitgabe selten (unter 10%) und bedingt eine Umstellung der Therapie auf Foscarnet. Die Hälfte der Transplantatempfänger nach Lungentransplantation und Knochenmark- bzw. Stammzell-TPL erkrankt an einer Zytomegalievirus(CMV)-Infektion. Exantheme, Ulzerationen und Vaskulitiden sind die häufigsten kutanen Manifestationen von CMV-Infekten bei Transplantatempfängern. Die Diagnose kann bei Herpesvirus-bedingten Ulzerationen durch eine Biopsie oder den Virusnachweis mittels Polymerasekettenreaktion (PCR) gestellt werden.

HPV-Infektionen in Form von Verrucae zählen zu den häufigsten Hauterkrankungen bei Transplantatempfängern [5]. Grosse Warzen führen nicht selten zu einer Funktionseinschränkung vor allem bei Befall der Fusssohlen (Abb. 2). Bei Auftreten an exponierten Körperstellen können sie aber auch zur erheblichen sozialen Stigmatisierung führen und die sozialen, beruflichen und sportlichen Aktivitäten der Betroffenen erheblich einschränken. Genitoanale Condylomata acuminata bei Transplantatempfängern zeigen oft einen ausgeprägten Befall mit grossen exophytischen Läsionen. Der Befall der hautnahen Schleimhäute (Analkanal, Urethra, Vagina) sollte vor Beginn einer Therapie durch entsprechende Untersuchungen (Kolposkopie, Proktoskopie) ausgeschlossen werden, um das Risiko von Rezidiven zu reduzieren. Bei solitären Läsionen, aber auch bei ausgedehntem Befall ist die Abtragung mittels CO₂-Laser oder Elektrokauter eine

wirksame Behandlung. Die Kryotherapie eignet sich vor allem bei flachen Warzen im Gesicht oder bei solitären Läsionen. Bei jeder destruktiven Form der Warzetherapie muss der Nutzen gegen das Risiko der postinterventionellen Narbenbildung bzw. Hypo- oder Hyperpigmentierungen abgewogen werden.

Infektionen mit *atypischen Mykobakterien* manifestieren sich als dermale und subkutane granulomatöse oder abszedierende Knoten, erysipelartige Rötungen und Ulzerationen. Da es bei diesen Infektionen zur Dissemination mit tödlichem Ausgang kommen kann, ist eine frühzeitige Diagnose und Behandlung entscheidend. Der Einsatz immunhistochemischer Färbungen und die PCR erweisen sich in der histopathologischen Diagnostik als wertvolle Untersuchungsmethoden, zumal die Identifikation des Erregers mittels Gewebekultur oft Wochen in Anspruch nimmt [6]. Die medikamentöse antibiotische Therapie erstreckt sich meist über mehrere Monate. Die Onychomykose, die Intertrigo und die Pityriasis versicolor sind häufige *Pilzinfektionen* und neigen zu Rezidiven. Ein von kutanen Läsionen ausgehendes invasives Wachstum von Dermatophyten ist ein ausgesprochen seltenes Ereignis. Besteht bei ausgeprägten und subjektiv störenden Formen der Onychomykose der Wunsch der betroffenen Transplantatempfänger nach einer wirksamen Behandlung, kann eine systemische antimykotische Behandlung angeboten werden. Dabei sind aber die Interaktionen von Azol-Präparaten mit zahlreichen Immunsuppressiva zu beachten. Als Alternative kann eine Therapie mit Terbinafin erwogen werden. Die seltenen kutanen Infektionen mit Schimmelpilzen, welche sich als hautfarbene Knoten manifestieren können, tragen das Risiko einer kutanen und viszeralen Dissemination. Ein kombiniertes Vorgehen mit chirurgischer Exzision der Läsionen und einer Langzeitbehandlung mit Antimykotika ist daher angezeigt.



Abbildung 2
Verrucae vulgares: exophytische, durch Schmerzen funktionell beeinträchtigende Läsionen an den Zehen nach Nierentransplantation.

Hauttumoren bei Transplantatempfängern



In den ersten zehn Jahren nach TPL erkranken 40 bis 80% der Transplantatempfänger an einem oder mehreren epithelialen Hauttumoren. Das Auftreten epithelialer Hauttumoren wird dabei durch das Alter des Patienten, den Hauttyp, die vorausgegangene UV-Lichtbelastung, die geographische Lage des Wohnortes, die Zusammensetzung und das Ausmass der immunsuppressiven Therapie bestimmt. Die Kombinationsbehandlung mit Ciclosporin A (CsA), Azathioprin und Prednison geht bei Nierentransplantierten häufiger mit einem spinözellulären Karzinom (SCC) einher als bei einer Kombination von Azathioprin und Prednison oder einer niedrigdosierten CsA-Therapie. In Multizenterstudien wird derzeit untersucht, ob die Verwendung von Sirolimus (Rapamycin) als Immunsuppressivum die Tumorinzidenz verringert. Die klinische Diagnose epithelialer Hautneoplasien bei Transplantatempfängern wird dadurch erschwert, dass sich die Tumoren klinisch sehr heterogen manifestieren und vom klinischen Befund nicht immer auf die Ausdehnung und die Aggressivität des Tumors geschlossen werden kann. Die klinische Unterscheidung lang bestehender harmloser Verrucae von hyperkeratotischen Formen der aktinischen Präkanzerose oder des M. Bowen und invasiver Formen des spinözellulären Karzinoms ist klinisch in vielen Fällen nicht möglich. Dies bedingt eine möglichst frühe Diagnosesicherung durch Probeexzisionen, wobei diese eine ausreichende Tiefe (bis zur Subkutis) aufweisen sollten.

Das *spinözelluläre Karzinom* (SCC) und seine Vorläuferläsionen (aktinische bzw. solare Präkanzerosen und M. Bowen) gehören zu den häufigsten Tumoren bei Transplantatempfängern und machen mehr als 90% aller Hautneoplasien



Abbildung 3


Spinözelluläres Karzinom: ulzerierter Knoten am Ohr.

aus. Die Inzidenz des SCC ist im Vergleich zur übrigen Bevölkerung um das 65- bis 250fache erhöht. Der Tumor zeigt einen aggressiveren Verlauf als bei Immunkompetenten mit oftmals raschem Wachstum, einer erhöhten Neigung zu Lokalrezidiven und Metastasierung in bis zu 10% der Betroffenen. Das gleichzeitige Auftreten multipler Tumoren, die Lokalisation an Kopf und Übergangsschleimhäuten sowie histologisch undifferenzierte Tumoren mit einer Dicke von mehr als 5 mm, deuten auf eine ungünstige Prognose. Die Tumorexzision mit lückenloser histologischer Schnitttrandkontrolle (sog. mikrographisch kontrollierte Chirurgie [MGC]) stellt unseres Erachtens die Methode der Wahl dar, insbesondere bei Tumoren mit raschem Wachstum, einem Durchmesser über 2 cm, einer Lokalisation am Kopf oder genitoanal sowie bei Rezidivtumoren (Tab. 2 , Abb. 3 ). Von einer Radiotherapie epithelialer Tumoren sollte bei Transplantatempfängern mit wenigen Ausnahmen abgesehen werden, da unter immunsuppressiver Therapie ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Sarkomen in den bestrahlten Arealen mitgeteilt wurde, während die zum Therapieerfolg notwendige Radiodermatitis oft ungenügend ausfällt. Von dermatologischer Seite wird bei Auftreten multipler SCC eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie und eine systemische Therapie mit Retinoiden (Acitretin 0,2 bis 0,4 mg/kg KG/Tag p.o.) empfohlen [7], wobei in unserer Erfahrung auch eine vergleichsweise geringe Reduktion der immunsuppressiven Therapie das Auftreten neuer Tumoren verlangsamen kann [8, 9].

Noch häufiger als invasiv wachsende epitheliale Tumoren finden sich bei Transplantatempfängern intraepithelial wachsende Frühformen (sog. In-situ-Karzinome) in Form *aktinischer*

Tabelle 2. Therapie epithelialer Neoplasien bei Transplantatempfängern.

Therapiemodalitäten bei epithelialen Präkanzerosen (Carcinoma in situ)
Topische Therapie mit 5-Fluorouracil (Efudix®); Experimentell: Imiquimod (Aldara®)
Abtragung mittels Curettage, CO ₂ -Laser, Elektrochirurgie oder Kryochirurgie
Photodynamische Therapie
Vorgängige Probebiopsie zur Diagnosesicherung und Ausschluss eines Überganges in ein invasiv wachsendes spinözelluläres Karzinom erforderlich.
Therapiemodalitäten bei invasiven epithelialen Neoplasien (spinözelluläres Karzinom und Basalzellkarzinom, Adnextumoren der Haut)
Radikale Tumorresektion
Lückenlose histologische Schnitttrandkontrolle (mikrographisch kontrollierte Chirurgie) v.a. bei Tumoren mit Lokalisation im Kopfbereich, Tumordicke über 2–5 mm, Rezidivtumoren, perineurale Invasion).
Radiotherapie und Chemotherapie bei Metastasierung
Reduktion der immunsuppressiven Therapie unter der Leitung des betreuenden Transplantationsarztes bei raschem Auftreten multipler spinözellulärer Karzinome oder Metastasierung.
Systemische Retinoide

Präkanzerosen und des M. Bowen (Abb. 4 ). Meist finden sich aktinische Präkanzerosen an UV-Licht-exponierten Körperarealen (Gesicht, Handrücken), während sich der M. Bowen häufig am Rumpf manifestiert. Zur Behandlung aktinischer Präkanzerosen und des M. Bowen stehen neben der Entfernung mittels chirurgischer Exzision, der Laser- und der Kryochirurgie auch nicht-chirurgische Verfahren zur Verfügung. Die photodynamische Therapie (PDT) mit Aminolävulinsäure oder Methyl-Aminolävulinsäure ermöglicht die gleichzeitige Behandlung multipler Läsionen mit Ansprechraten, die der Laserabtragung und Kryochirurgie ebenbürtig sind [10]. Die Behandlung kann bei Bedarf wiederholt werden. Die PDT sollte der Behandlung oberflächlicher Tumoren (Tumordicke unter 1 mm) vorbehalten sein. Bei den medikamentösen Verfahren steht die topische Applikation von 5-Fluorouracil im Vordergrund, welches vom Patienten selbst appliziert werden kann. Diese Therapie kann jedoch zu schmerzhaften Erosionen führen. Die topische Anwendung von immunaktivierenden Substanzen wie Imiquimod (Aldara®-Creme) stellt aus theoretischen und praktischen Überlegungen heraus eine interessante Therapieform oberflächlicher Neoplasien dar, da die Wirkung der systemischen medikamentös bedingten Immunsuppression durch eine topische Immunaktivierung am Ort der Tumorentstehung zumindest teilweise aufgehoben werden kann [11]. Die Anwendung von Imiquimod bei Immunsupprimierten wird derzeit in internationalen Multizenterstudien untersucht. Die oftmals starke Rötung, Sekretion und Pustelbildung unter der Therapie kann jedoch bei der Behandlung an exponierten Körperarealen für die Patienten störend sein. Neben den genannten Therapieansätzen ist immer wieder auf einen konsequenten UV-Lichtschutz hinzuweisen, um einer Progression der aktinischen Keratosen entgegenzuwirken.

Auch die Inzidenz des *Basalzellkarzinoms* (BZK) ist bei Transplantatempfängern um das vier- bis zehnfache gesteigert. Die Exzision stellt die Therapieform der Wahl zur Behandlung solider und szirrhöser BZK-Formen dar, während für oberflächliche Tumoren neben der Exzision auch die photodynamische Therapie eingesetzt werden kann.


Neben der erhöhten Inzidenz für die genannten Hautkarzinome besteht bei Transplantatempfängern aber auch ein deutlich erhöhtes Risiko für andere Hautneoplasien. Das *neuroendokrine Karzinom der Haut* (Synonym: *Merkel-Zellkarzinom*), dessen Inzidenz bei Transplantatempfängern um das 50- bis 500fache erhöht ist, manifestiert sich meist als rasch wachsender, geröteter Knoten im Bereich des Kopfes und der Extremitäten (Abb. 5A und 5B ) , wobei der Tumor durchschnittlich 7,5 Jahre nach Transplantation auftritt [12]. Die radikale Tumorentfernung mittels MGC



Abbildung 4

Aktinische Präkanzerosen: gerötete hyperkeratotische Herde im Gesicht.



Abbildung 5A

Merkel-Zellkarzinom: gerötete Plaque am Bein bei einem nierentransplantierten Patienten.

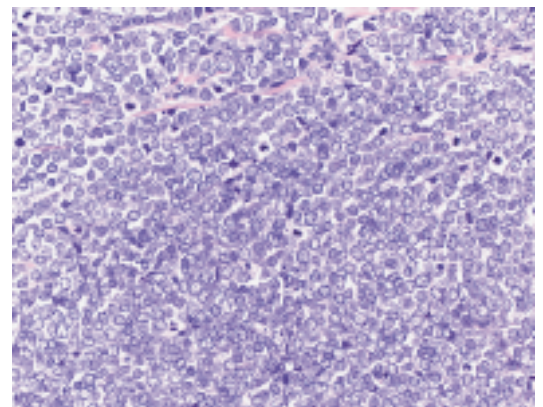


Abbildung 5B

Merkel-Zellkarzinom: charakteristische Histologie mit dichten Tumorzellverbänden.

und die Sentinel-Lymphknoten-Untersuchung gelten als Therapie der ersten Wahl. Eine Radiotherapie wird bei regionalen Lymphknotenmetastasen durchgeführt und gefolgt von einer Polychemotherapie. Die Prognose ist mit einer Zwei-Jahres-Mortalitätsrate von 56% ungünstig. Auch das *Kaposi-Sarkom* (KS) zeigt bei Trans-

plantatempfängern eine um das 80- bis 500fach erhöhte Inzidenz. Der Tumor tritt durchschnittlich bereits ein bis zwei Jahre nach TPL auf [13]. Neben den bräunlichen, ovalären Plaques oder Knoten an den unteren Extremitäten (Abb. 6) finden sich bei 90% der Betroffenen auch Läsionen an der Mundschleimhaut und bei 20–50% ein Befall von Lymphknoten, des Gastrointestinaltraktes und der Lungen. Die Reduktion der Immunsuppression stellt den wichtigsten Therapieschritt vor allem bei multifokalem Befall dar, wobei es bei Wiederaufnahme der immunsuppressiven Therapie häufig zu Rezidiven kommt. Während Tumorexzision und Kryochirurgie bei limitierter Erkrankung zum Einsatz gelangen, ist bei ausgedehnteren Tumoren eine Chemotherapie (liposomales Daunorubicin) angezeigt. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt bei ungefähr 70–90% und ist von der Tumorausbreitung abhängig. Das Risiko für ein *malignes Melanom (MM)* ist nach Transplantation im Vergleich zu den zuvor erwähnten Tumoren nur gering erhöht (1,6- bis 3,4fach in Europa). Es gelten die gleichen Risikofaktoren wie bei Immunkompetenten. Die Prognose wird auch bei MM nach TPL durch die Tumordicke bestimmt. Die Therapie folgt den allgemeinen Richtlinien, wobei zusätzlich eine Reduktion der immunsuppressiven Therapie angestrebt wird. In den letzten Jahren mehren sich Berichte über *Tumoren der Hautadnexen* (Tumoren der ekkrinen Schweißdrüsen und Talgdrüsen) und kutaner *Weichteiltumoren* (atypisches Fibroxanthom, malignes fibröses Histiozytom, Dermatofibrosarcoma protuberans).



Abbildung 6
Kaposi-Sarkom nach Nierentransplantation an der Fusssohle.

Andere Dermatosen bei organtransplantierten Patienten

Die diversen Medikamente (Immunsuppressiva, Antihypertensiva usw.), welche nach einer TPL erforderlich sind, können zu *medikamentös induzierten Hautveränderungen* führen (Tab. 3). Eine der häufigsten Nebenwirkungen sind die steroidbedingten Talgdrüsenhyperplasien. Veränderungen der Haardichte sind keine Seltenheit. Azathioprin oder Tacrolimus können zu Alopezien führen, während unter Ciclosporin A eine Hypertrichose auftreten kann (Abb. 7). Der Wechsel auf ein anderes Immunsuppressivum führt zur Rückbildung der Hypertrichose. Falls dieses Vorgehen nicht möglich ist, kann eine Bleichung der Haare oder eine Laserepilation angeboten werden. Eine Gingivahyperplasie kann durch Ciclosporin A oder Mycophenolat mofetil beobachtet werden.

Die *nephrogene fibrosierende Dermatopathie* ist eine im Jahr 2000 erstmals beschriebene Hauterkrankung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und Transplantatempfängern. Die Erkrankung manifestiert sich mit einer derben Induration der Haut, welche in einer Bewegungseinschränkung resultieren kann. Die Erkrankung zeigt einen progredienten und oftmals therapie-

Tabelle 3. Durch immunsuppressive Medikation induzierte Hautveränderungen.

Ciclosporin A	Gingivahyperplasie				
	Seborrhöe				
	Hypertrichose				
	Xerosis, Keratosis pilaris und Pruritus				
Azathioprin	Alopezie				
	Stomatitis				
Mycophenolat mofetil	Gingivahyperplasie				
	Gingivitis und Stomatitis				
	Akneiforme Eruption				
Tacrolimus	Alopezie				
Pruritus	Hyperhidrose				
	Vesico-bullöse Eruption				
Prednison /Prednisolon	Akneiforme Eruption				
	Atrophie der Haut, Teleangiektasien, Purpura				
	Ciclosporin A	Azathioprin	Mycophenolat mofetil	Tacrolimus	Prednison
Alopezie	+	+		+	+
Gingivahyperplasie	+		+		
Akneiforme Eruption			+		+
Stomatitis		+	+		



Abbildung 7
Hypertrichose unter immunsuppressiver Therapie mit Ciclosporin A und Prednison.

refraktären Verlauf. Ein Ansprechen auf extrakorporelle Photophorese und Psoralen-UVA-Lichttherapie (PUVA) ist beschrieben worden [14].

Die Betreuung von organtransplantierten Patienten

Die dermatologische Betreuung organtransplanterter Patienten erstreckt sich über Jahre bis Jahrzehnte. Die enge Zusammenarbeit zwischen Dermatologen, Internisten und Transplantationschirurgen ist ein zentraler Bestandteil in der Betreuung. Transplantatempfänger zeigen meist eine aussergewöhnlich hohe Adherence und sind durch gegenseitigen Informationsaustausch über neue Therapieverfahren gut informiert. Eine dermatologische Standortbestimmung vor Transplantation und die Sanierung kutaner Problemherde (maligne Neoplasien der Haut und Verrucae) vor TPL ist anzustreben [15]. Nach TPL sind regelmässige Untersuchungen des gesamten Integumentes notwendig. Die Inspektion der Anogenitalregion und der Mundschleimhaut ist dabei ein fester Bestandteil in der dermatologischen Betreuung von Transplantatempfängern, da sich anogenitale SCC bei 3% der Transplantatempfänger entwickeln und einen aggressiven Verlauf aufweisen. Die Intervalle richten sich nach der Dauer der immunsuppressiven Medikation, der vorausgegangenen UV-Lichtbelastung und dem aktuellen Ausmass der Hauterkrankungen (siehe Tab. 4 [↔](#)). Bei Patienten mit multiplen SCC, BCC, Merkel-Zellkarzinom oder malignem Melanom sind dabei kurze Intervalle von ein bis drei Monaten, bei Patienten ohne Tumoren oder nur vereinzelter Präkanzerosen Intervalle von sechs bis zwölf Monaten nach Therapie der Tumoren anzustreben. Da bei



Abbildung 8

«Mosaikhaut» nach langjähriger Immunsuppression mit Auftreten epithelialer Präkanzerosen und Verrucae vulgares. Im Randbereich nicht befallene Haut nach Thierschung erkennbar.

der Mehrzahl der Hauttumoren nach Transplantation die UV-Lichtexposition eine wichtige Rolle in der Pathogenese spielt, ist der UV-Lichtschutz von grösster Bedeutung. Es sollte deshalb auf einen UV-Lichtschutz (Hut, Lichtschutzpräparate mit SPF >20) hingewiesen werden. Eine regelmässige Selbstuntersuchung der Haut ist zu empfehlen. Bei Auftreten tumorverdächtiger Läsionen ist eine Biopsie zur weiteren Diagnostik angezeigt. Bei invasiv wachsenden Hauttumoren mit Metastasierungspotential (z.B. spinzelluläres Karzinom, Merkel-Zellkarzinom) ist eine möglichst rasche radikale chirurgische Resektion mittels MGC anzustreben. Nach Jahren bis Jahrzehnten immunsuppressiver Medikation kann sich bei einigen Patienten das Bild einer sog. «Mosaikhaut» mit zahlreichen Verrucae, epitheliale Präkanzerosen und invasiven epithelialen Neoplasien einstellen (Abb. 8 [📷](#)), was eine grosse diagnostische und therapeutische Herausforderung darstellt. Eine Prioritätenliste in der Abklärung und Therapie («Therapie-Plan») erweist sich in unserer Erfahrung für Arzt und Patient in dieser Situation als sehr hilfreich. Die Reduktion der Immunsuppression sollte bei Auftreten multipler Neoplasien und bei Metastasierung als wichtiger Beitrag zur Limitierung der Tumorausbreitung unter der Leitung des betreuenden Transplantationsarztes mit in Betracht gezogen werden. Neuere Daten deuten darauf hin, dass die Konversion von Kalzineurin-Inhibitoren zu mTOR-Inhibitoren (Sirolimus, Everolimus) einen positiven Effekt auf das Auftreten und die Reduktion von epithelialen Hauttumoren bei Nierentransplantierten aufweist [16].

Tabelle 4. Nachsorgeplan bei Transplantatempfängern mit Hautneoplasien.

Dermatologische Beratung	
UV-Lichtschutz (Kleidung, UV-Lichtschutz-Präparate), Selbstuntersuchung	
Dermatologische Untersuchung	
Gesamtes Integument, Mundschleimhaut, Perianal- und Genitalregion	
(1) Vor Transplantation	
(2) Intervalle weiterer Nachkontrollen in Abhängigkeit der Art und Anzahl von Hautneoplasien, der aktinischen Schädigung	
Intervall 1 Jahr	
Bei «Niedrigrisiko-Patienten» in den ersten 5 Jahren nach TPL ohne epitheliale Präkanzerosen oder invasive Neoplasien	
Intervall 6 Monate	
Bei Patienten mit epithelialen Präkanzerosen, spinzellulärem Karzinom in der Vorgeschichte, Hautpigmentierungstyp 1–2 und >5 Jahren immunsuppressiver Medikation	
Intervall 1–3 Monate	
Bei «Hochrisiko-Patienten» mit multiplen epithelialen Präkanzerosen, spinzellulären Tumoren, Basalzellkarzinom, Merkel-Zellkarzinom, Kaposi-Sarkom und anderen Neoplasien mit potentiell letalem Verlauf	

Zukünftige Entwicklungen und Fragen

Die Dermatologie transplantationsassoziierteter Hauterkrankungen wird sich mit zunehmend längeren Überlebenszeiten der Transplantat-

empfänger und der damit verbundenen Langzeit-Immunsuppression in Zukunft vermehrt mit der Identifikation von Prognosemarkern für Hochrisiko-Patienten und neuer, nichtinvasiver Therapieverfahren befassen, um eine möglichst frühzeitige Diagnose und Intervention zu ermöglichen – mit dem Ziel, die Komplikationen der Langzeit-Immunsuppression an der Haut zu

reduzieren und damit die Lebensqualität organtransplantierten Patienten zu erhalten und zu verbessern.

Der Abdruck der Abbildungen 2, 5A und 6 bis 8 erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Dermatologischen Klinik des UniversitätsSpitals Zürich.

Literatur

- 1 Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med*. 2003;348:1681–91.
- 2 Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:1–17.
- 3 Meyer T, Arndt R, Nindl I, Ulrich C, Christophers E, Stockfleth E. Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients. *Transpl Int*. 2003;16:146–53.
- 4 Chemotherapy. WpoatotBSfa. Management of herpes virus infections following transplantation. *J Antimicrob Chemother*. 2000;45:729–48.
- 5 Stockfleth E, Nindl I, Sterry W, Ulrich C, Schmook T, Meyer T. Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg*. 2004;30:604–9.
- 6 Prinz BM, Michaelis S, Kettelhack N, Mueller B, Burg G, Kempf W. Subcutaneous infection with *Mycobacterium abscessus* in a renal transplant recipient. *Dermatology*. 2004;208:259–61.
- 7 Harwood CA, Leedham-Green M, Leigh IM, Proby CM. Low-dose retinoids in the prevention of cutaneous squamous cell carcinomas in organ transplant recipients: a 16-year retrospective study. *Arch Dermatol*. 2005;141:456–64.
- 8 Otley CC, Coldiron BM, Stasko T, Goldman GD. Decreased skin cancer after cessation of therapy with transplant-associated immunosuppressants. *Arch Dermatol*. 2001;137:459–63.
- 9 Stasko T, Brown MD, Carucci JA, Euvrard S, Johnson TM, Sengelmann RD, et al. Guidelines for the management of squamous cell carcinoma in organ transplant recipients. *Dermatol Surg*. 2004;30:642–50.
- 10 Dragieva G, Hafner J, Dummer R, Schmid-Grendelmeier P, Roos M, Prinz BM, et al. Topical photodynamic therapy in the treatment of actinic keratoses and Bowen's disease in transplant recipients. *Transplantation*. 2004;77:115–21.
- 11 Brown VL, Atkins CL, Ghali L, Cerio R, Harwood CA, Proby CM. Safety and efficacy of 5% imiquimod cream for the treatment of skin dysplasia in high-risk renal transplant recipients: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Dermatol*. 2005;141:985–93.
- 12 Penn I, First MR. Merkel's cell carcinoma in organ recipients: report of 41 cases. *Transplantation*. 1999;68:1717–21.
- 13 Boeckle E, Boesmueller C, Wiesmayr S, Mark W, Rieger M, Tabarelli D, et al. Kaposi sarcoma in solid organ transplant recipients: a single center report. *Transplant Proc*. 2005;37:1905–9.
- 14 Lauchli S, Zortea-Cafilisch C, Nestle FO, Burg G, Kempf W. Nephrogenic fibrosing dermopathy treated with extracorporeal photopheresis. *Dermatology*. 2004;208(3):278–80.
- 15 Otley CC, Hirose R, Salasche SJ. Skin cancer as a contraindication to organ transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5:2079–84.
- 16 Fernandez A, Marcen R, Pascual J, Galeano C, Ocana J, Areallano EM, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to Everolimus in kidney transplant recipients with malignant neoplasia. *Transplant Proc*. 2006;38:2453–5.

Korrespondenz:
 PD Dr. med. Werner Kempf
 Dermatologische Praxis Kempf
 und Kettelhack
 Kempf und Pfaltz,
 Histologische Diagnostik
 Schaffhauserplatz 3
 CH-8006 Zürich
kempf@kempf-kettelhack.ch