

**Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der
Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar.**

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. K.- D. Wolff)

Hauttumoren im Kopf-Halsbereich bei Patienten nach Organtransplantation
unter besonderer Berücksichtigung der aktuellen immunsuppressiven Regime

Kay Szilinski

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin
der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen
Grades eines

Doktors der Zahnheilkunde

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Dr. F. W. Hölzle
2. Univ.-Prof. Dr. H. Deppe

Die Dissertation wurde am 30.01.2009 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 29.04.2009 angenommen.

Meiner Familie

1.	Einleitung	1
2.	Organtransplantierte Patienten in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie	4
2.1.	Die Transplantation und ihre Folgen	4
2.2.	Pharmakologie der Immunsuppressiva	6
2.2.1.	Calcineurininhibitoren	6
2.2.1.1.	Ciclosporin (Sandimmun [®] , Cicloral [®] , Ciclosporin-1A-Pharma [®])	6
2.2.1.2.	Tacrolimus (Prograf [®])	7
2.2.2.	Proliferationshemmer	8
2.2.2.1.	Sirolimus (Rapamune [®])	8
2.2.3.	Zytostatika	9
2.2.3.1.	Azathioprin (Imurek [®] , Azafalk [®] , Azamedac [®] , Aza-Q [®] , Azathiodura [®])	9
2.2.3.2.	Mycophenolat-Mofetil (CellCept [®] , Myfortic [®])	10
2.2.4.	Glukokortikoide	11
2.2.4.1.	Prednisolon/Prednison (Decortin H [®] /Decortin [®])	11
2.3.	Immunsuppressives Regime nach Organtransplantation	13
2.3.1.	Einführung	13
2.3.2.	Das immunsuppressive Regime des Bochumer Transplantationszentrums	14
3.	Patienten und Methode	18
3.1.	Patienten	18
3.2.	Untersuchungs- und Fragebogen	19
3.3.	Patientenanamnese und klinische Untersuchung	25
3.4.	Statistische Methoden	26
3.5.	Auswertung	27
4.	Ergebnisse	29
4.1.	Patientencharakteristika	29
4.2.	Art, Anzahl und Lokalisation von Hauttumoren	29
4.3.	Hauttumoren in der Kontrollgruppe	30
4.4.	Ergebnisse der Risikofaktoranalyse	33
5.	Diskussion	37
5.1.	Das Auftreten von Neoplasien bei Transplantationspatienten	37
5.1.1.	Epitheliale Neoplasien	38
5.1.2.	Veränderungen der Mundschleimhaut	41
5.2.	Analyse der Risikofaktoren	43

5.2.1.	UV-Licht-Exposition	43
5.2.2.	Alter zum Zeitpunkt der Transplantation	45
5.2.3.	Dauer der Immunsuppression	45
5.2.4.	Der Einfluss unterschiedlicher immunsuppressiver Regime	46
5.2.5.	Geschlecht als Risikofaktor	49
5.2.6.	Alkohol als Risikofaktor	50
5.2.7.	Rauchen als Risikofaktor	50
5.3.	Composite tissue allotransplantation (CTA)	51
5.3.1.	Grenzen aktueller rekonstruktiver Chirurgie im Kopf-Halsbereich	52
5.3.2.	Risiken und Möglichkeiten von Composite Tissue Allotransplantation	53
6.	Zusammenfassung	58
7.	Literaturverzeichnis	59

Abbildung 1. Immunsuppressive Regime in der Induktionstherapie vor 1999	15
Abbildung 2. Immunsuppressive Regime in der Induktionstherapie nach 1999	16
Abbildung 3. Immunsuppressive Regime in der Erhaltungstherapie (2006)	17
Abbildung 4. Untersuchungsbogen, Seite 1	21
Abbildung 5. Untersuchungsbogen, Seite 2	22
Abbildung 6. Häuslicher Fragebogen, Seite 1	23
Abbildung 7. Häuslicher Fragebogen, Seite 2	24
Abbildung 8. Histologisch nachgewiesene aktinische Keratose der äußeren Haut	31
Abbildung 9. Histologisch nachgewiesene aktinische Keratose der Unterlippe	31
Abbildung 10. Histologisch nachgewiesenes sklerodermiformes Basalzellkarzinom	32
Abbildung 11. Histologisch nachgewiesenes Plattenepithelkarzinom	32
Tabelle 1. Charakteristika der untersuchten Transplantationspatienten (n=127)	19
Tabelle 2. Art, Lokalisation und Häufigkeit der Neoplasien und Präkanzerosen bei 127 Organtransplantationspatienten	30
Tabelle 3. Ergebnisse der Risikofaktoranalyse	33
Tabelle 4. Verteilung der Patienten mit Neoplasien und Präkanzerosen auf die Gruppen der immunsuppressiven Erhaltungsregime	34
Tabelle 5. Verteilung der Neoplasien und Präkanzerosen in den jeweiligen Gruppen „UV-Licht-Exposition“ und „Geschlecht“	35

1. Einleitung

Im dritten Jahrhundert n. Ch. stellten sich die zwei Schutzpatrone der Ärzte und Apotheker, Kosmas und Damian, einer besonderen klinischen Herausforderung. Einer ihrer Patienten war mit dem Wunsch auf sie zu gekommen, sein krankes Bein gegen ein gesundes tauschen zu lassen. Konfrontiert mit dieser unmöglichen Aufgabe, amputieren sie das kranke Bein des weißen Mannes und ersetzen es gegen das eines verstorbenen dunkelhäutigen Mannes.

Sei es Wahrheit oder Dichtung, diese Geschichte verdeutlicht den Wunsch des Chirurgen fremdes Spendergewebe zur Transplantation und zur Rekonstruktion von Defekten nutzen zu können.

Ende der 1950er Jahre begann mit der Entdeckung von Azathioprin, ein DNA-Synthesehemmer, das Zeitalter der Transplantationsmedizin. Erstmals waren Chirurgen damit nicht nur in der Lage Organe von einem Individuum zum anderen zu transplantieren, sondern auch die immunologische Reaktion des Empfängers auf das fremde Organ zu kontrollieren und Abstoßungsreaktionen abzuwenden.

Ende der 1970er Jahre wurde mit der Entdeckung von Ciclosporin, ein Calcineurininhibitor, ein neuer Abschnitt eingeleitet. Dieser Wirkstoff ist in seiner Wirkungsweise potenter und darüber hinaus spezifischer auf die Zellen des Immunsystems ausgerichtet als Azathioprin.

Thiel et al. (1994, S. 2493) stellten in einer Untersuchung fest, dass die Transplantatüberlebensrate in den ersten fünf Jahren nach der Transplantation durch die Anwendung von Ciclosporin als Ersatz für die immunsuppressive Doppeltherapie aus Azathioprin und Prednison um 15% gesteigert werden konnte. Nach sieben Jahren näherte sich die Überlebensrate in der Ciclosporin-Gruppe dem stetigen Abstieg der Azathioprin-Prednison-Gruppe an. Zehn Jahre nach der Transplantation war die Transplantatüberlebensrate in der Ciclosporin-Gruppe noch immer sieben Prozent höher, als in der Azathioprin-Prednison-Gruppe. Darüber hinaus war es in 75% der Fälle in der immunsuppressiven Therapie mit Ciclosporin möglich, auf den adjuvanten Einsatz von Kortikosteroiden zu verzichten.

Der Einsatz immunsupprimierender Medikamente bedeutet für Transplantationspatienten eine lebenslange Abhängigkeit. Darüber hinaus besteht eine Vielzahl von Nebenwirkungen, wie im Folgenden noch näher beschrieben wird.

Zudem liegt ein, im Vergleich zur Normalbevölkerung, für Transplantationspatienten stark erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Hauttumoren, insbesondere im Kopf-Halsbereich vor. Diese Umstände verlangen nach einer koordinierten interdisziplinären und sorgfältigen Nachsorge.

Mit der Zulassung weiterer und potenterer Immunsuppressiva, wie Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil, konnte bei niedrigerer Toxizität und höherer Spezifität das Feld der Transplantation ausgeweitet werden. Nach wie vor bleibt aber das erhöhte Risiko zur Entwicklung von Hauttumoren nach Transplantation bestehen. Diese Weiterentwicklungen im Bereich der Immunologie machen es seit wenigen Jahren möglich, auch heterogene Gewebe, hiermit sind Transplantate gemeint, die aus unterschiedlichen Gewebetypen bestehen (z. B. Hand- oder Gesichtstransplantate), nicht nur zu transplantieren, sondern auch deren Funktion über einen längeren Zeitraum zu erhalten. Heterogene Transplantate beinhalten Gewebetypen mit unterschiedlicher Immunogenität. Das bedeutet, dass die transplantierten Gewebetypen zu unterschiedlich starken Immunantworten des Empfängerorganismus auf das Fremdgewebe führen. Von allen Gewebetypen lösen Haut- und Lymphgewebe die stärksten Immunreaktionen aus (Thaunat et al., 2006, S. 2238). Durch die Kombination der immunsuppressiv wirkenden Medikamente Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon war es 1998 Dubernard et al. (2000, S. 1317) erstmals möglich, ein heterogenes Transplantat (Handtransplantat) erfolgreich immunologisch zu kontrollieren. Dieser Erfolg bereitete den Weg für die erste Gesichtstransplantation im November 2005 in Frankreich (Devauchelle et al., 2006, S. 207). Zwei weitere Gesichtstransplantationen folgten, bei denen trotz potenter Immunsuppression in beiden Fällen während des ersten Jahres akute Abstoßungsreaktionen auftraten. Dies zeigt einmal mehr die hohe Immunogenität des Gewebes bei einer Gesichtstransplantation. Die Abstoßungsreaktionen konnten jedoch durch hohe Dosen Kortikosteroide relativ leicht abgewendet werden (Dubernard and Devauchelle, 2008, S. 633). Auch bei diesen Gesichtstransplantationen wurde in der Erhaltungstherapie durch die Kombination aus Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und Prednisolon letztendlich eine dauerhaft wirksame Immunsuppression erzielt.

Sieht man von den ethischen Problemen einmal ab, könnte dies in Zukunft zu neuen Therapieoptionen bei der Rekonstruktion großflächiger z.B. tumor-, verbrennungs- oder unfallbedingter Defekte im Gesichtsbereich mittels allogener Hauttransplantate.

Die Immunsuppression mit einer Kombinationstherapie aus Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und Kortikosteroiden wird in der allogenen Organtransplantation bereits seit Mitte der 1990er Jahre eingesetzt. Über die Wirkung und die Nebenwirkungen dieser Therapie liegen zahlreiche Studien vor, so dass die Wirksamkeit dieser Kombinationstherapie untersucht, aber auch die auftretenden Risiken weitestgehend bekannt sind. Von diesen Erkenntnissen und Erfahrungen aus der Organtransplantationsmedizin, bezogen auf die unterschiedlichen eingesetzten immunsuppressiven Regime und deren Wirkungen kann die plastische Gesichtschirurgie im Hinblick auf die Transplantation allogenen Hautgewebes profitieren.

Für den Fall, dass die Transplantation von allogenen Hautgewebe eine Therapiealternative darstellt, muss bedacht werden, dass der Patient einer lebenslangen Immunsuppression unterliegen wird. Hieraus ergibt sich ein Aufklärungsbedarf der Patienten bezüglich der Risiken und Nebenwirkungen der immunsuppressiven Medikamente, wie z.B. Nephrotoxizität, Bluthochdruck oder depressive Zustände. Die dadurch potenzierten Risikofaktoren, wie zum Beispiel die UV-Licht-Exposition, können möglicherweise zu einer Erhöhung des Risikos der Entwicklung von Hauttumoren führen. Mangelnde Patientencompliance würde einen positiven Therapieverlauf bereits vor Beginn in Frage stellen. Für eine adäquate Risiko-Nutzen-Abwägung vor einer Transplantation werden außerdem Kenntnisse über immunsuppressive Regime und die Risikofaktoren für die Entwicklung von Neoplasien und Präkanzerosen der Haut, sowie über Häufigkeit und Lokalisation von auftretenden Neoplasien, respektive Präkanzerosen nach Transplantation benötigt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, unter besonderer Berücksichtigung der aktuellen immunsuppressiven Regime, sowie individueller Risikofaktoren die Art, Häufigkeit und Lokalisation von Neoplasien und Präkanzerosen im mund-kiefer-gesichtschirurgischen Fachgebiet, bei organtransplantierten Patienten zu untersuchen. Als Single-Center-Studie aufgebaut, wurden alle organtransplantierten Patienten des Knappschaftskrankenhauses Bochum-Langendreer von 1993 bis 2002 einer eingehenden retrospektiven und aktuellen Untersuchung unterzogen, um ein aktuelles Risikoprofil für organtransplantierte Patienten, bezogen auf das mund-kiefer-gesichtschirurgische Fachgebiet, zu erarbeiten.

2. Organtransplantierte Patienten in der Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie

2.1. Die Transplantation und ihre Folgen

Die Organtransplantation gehört bei irreversibler Schädigung des betroffenen Organs als lebensverlängernde Maßnahme heutzutage standardmäßig zu den Therapiemöglichkeiten. Dies ist der Fall bei terminaler Niereninsuffizienz, Diabetes Typ I oder Leberzirrhose. Eine Nieren-, bzw. Pankreastransplantation ist bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, bzw. Insulinmangeldiabetes (=Diabetes mellitus Typ I), sofern patientenindividuell möglich und gewünscht, die erstrebenswerte Therapie. Die Transplantation ist gegenüber den Alternativen Dialyse bzw. Insulinsubstitution, in der Lage die körperliche Leistungsfähigkeit, die Lebensqualität und die soziale Integration der Betroffenen positiv zu beeinflussen. Dabei darf die Kehrseite allerdings nicht unberücksichtigt bleiben: eine Organtransplantation geht mit einer lebenslangen, medikamentösen Immunsuppression einher.

Verbunden mit der notwendigen lebenslangen Immunsuppression besteht die Gefahr einer großen Bandbreite an Risiken und Nebenwirkungen. Für den Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen sind das erhöhte Risiko zur Entwicklung von Hauttumoren bei Transplantationspatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung, aber auch Veränderungen der Mundschleimhaut (z.B. Gingivawucherungen), die auf die immunsupprimierenden Medikamente zurückzuführen sind, von großer Bedeutung. In den vergangenen 20 Jahren konnte ein Anstieg des Risikos für die Entwicklung von Hauttumoren vor allem im Kopf-Halsbereich nach Organtransplantation mehrfach in Studien belegt werden. Zu den häufig auftretenden Tumoren zählen insbesondere das Basaliom und das Plattenepithelkarzinom der Haut. Ebenfalls treten Präkanzerosen, beispielsweise aktinische Keratosen oder seborrhoische Keratosen, bei Transplantationspatienten, insbesondere in Körperarealen die nicht vor UV-Licht geschützt sind, häufiger auf als in der Normalbevölkerung. Gleichzeitig sind sie ein Indiz für das potentielle Risiko zur Entwicklung von Hauttumoren. Die Immunsuppression scheint dabei aber nicht der alleinige Risikofaktor zu sein. In mehreren Studien wurden auch andere Faktoren untersucht, die möglicherweise das Risiko weiter beeinflussen. Dazu gehören z.B. die UV-Licht-Exposition, das Alter bei Transplantation und die verschiedenen eingesetzten Immunsuppressiva.

In einer Studie haben Bordea et al. (2004, S. 575) die Daten von 979 Nierentransplantationspatienten, die im Zeitraum von 1975 bis 1996 transplantiert wurden, bezüglich der Entwicklung von Hauttumoren nach erfolgter Organtransplantation nachuntersucht. Dabei zeigte sich, dass im Zeitraum von 20 Jahren nach der Transplantation etwa 20% der Patienten mindestens ein Basaliom oder Plattenepithelkarzinom entwickelt hatten.

Fuente et al. (2003, S. 1223) untersuchten die Inzidenz von Hauttumoren nach Nierentransplantation in Spanien. Hierbei zeigten sich 88% der Neoplasien an Sonnen exponierten Stellen. Zu 76% waren diese im Kopf-Halsbereich lokalisiert.

Die Aufklärung über das für sie erhöhte Risiko einen bösartigen Hauttumor zu entwickeln, die relevanten Risikofaktoren und die nötige interdisziplinäre Nachsorge spielen somit eine wichtige Rolle bei der Betreuung organtransplantierte Patienten.

Bei weiteren 10-20% der organtransplantierten Patienten kommt es durch die regelmäßige Anwendung der Immunsuppressiva zu Wucherungen der Gingiva.

Hierbei vergrößert sich die Anzahl der Zellen und die Menge extrazellulärer Matrix nimmt zu. Die Gingiva besteht zu einem Großteil aus Fibroblasten, die die bindegewebige Extrazellulärmatrix in der Gingiva produzieren. Diskutiert wird, ob Immunsuppressiva, in erster Linie Ciclosporin und Tacrolimus, die Expression der Zytokine Interleukin 6 (IL-6) und Transforming Growth Factor- β_1 (TGF- β_1), welche regulatorische Funktionen bei der Zellproliferation haben, fördern oder einen direkten Einfluss auf das Wachstum der Fibroblasten haben. Bislang ist der Mechanismus der medikamentös induzierten Gingivawucherungen nicht vollständig geklärt (Chae et al., 2006, S. 515). Zudem ist nicht bekannt, wie groß der Einfluss genetischer Prädisposition bei der Entwicklung von Gingivawucherungen ist (Radwan-Oczko et al., 2006, S. 865).

Die räumlichen Gegebenheiten des Knappschaftskrankenhauses Bochum-Langendreer ermöglichen es, den Transplantationspatienten eine interdisziplinäre Nachsorge anzubieten. Zum einen können Nachsorgeuntersuchungen in der Klinik für Transplantationsmedizin durchgeführt werden, welche die Kontrolle des Transplantates und der medikamentösen Therapie übernehmen. Zum anderen können

die Patienten im Anschluss, mit geringem zeitlichen Mehraufwand, einer fachärztlichen Untersuchung durch die Mund-, Kiefer-Gesichtschirurgie auf Hauttumoren und Gingivaveränderungen unterzogen werden.

2.2. Pharmakologie der Immunsuppressiva

2.2.1. Calcineurininhibitoren

2.2.1.1. Ciclosporin (Sandimmun[®], Cicloral[®], Ciclosporin-1A-Pharma[®])

Ciclosporin wird seit 1983 in der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation verwendet. Durch die Einführung von Ciclosporin konnte die Erfolgsrate fünf Jahre nach der Organtransplantation um 15% und nach zehn Jahren um sieben Prozent, gegenüber der bis dato angewendeten Standardtherapie aus Azathioprin und Kortikosteroiden, gesteigert werden (Thiel et al., 1994, S. 2493).

2.2.1.1.1 Wirkungsmechanismus

Ciclosporin diffundiert passiv durch die Zellmembran und reichert sich im Zytoplasma an. Hier bindet es an das Enzym Cyclophilin, eine Isomerase, die in grossen Mengen in T-Zellen vorkommt. Dieser Komplex hemmt die Kalzium/Calmodulin-abhängige Phosphatase Calcineurin. Diese ist durch Dephosphorylierung von NF-AT (nuclear factor activating T-Cell) für die Aktivierung der Transkription von Interleukin 2 (IL-2) in T-Zellen verantwortlich. Durch die Hemmung von Calcineurin unterbleibt die Synthese und Freisetzung von IL-2. Ohne das IL-2 bleibt wiederum eine Aktivierung der CD4-Zellen aus. Ferner wird die Proliferation bereits aktivierter T-Lymphozyten verhindert. Die Wirkung betrifft die humorale und zelluläre Immunreaktion. Das Immunsystem wird reversibel gehemmt.

2.2.1.1.2 Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe variiert je nach verabreichtem Präparat zwischen 20 und 50%. Die systemische Halbwertszeit liegt zwischen 6 und 16 Stunden. Patientenindividuell liegt die orale Erhaltungsdosis von Ciclosporin bei 2-6mg/kg KG. Es können Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten auftreten, die den Blutspiegel von Ciclosporin erhöhen (z.B. Ketoconazol, Makrolid-Antibiotika, orale Kontrazeptiva, Metoclopramid, Allopurinol, Calciumantagonisten) oder senken (z.B. Metamizol, Barbiturate, Carbamazepin, Rifampicin). Die Therapie muss regelmäßig durch eine Kontrolle der Plasmakonzentration von Ciclosporin

überwacht und gegebenenfalls angepasst werden. Die Talkonzentration in der Induktionsphase liegt zwischen 200-250ng/ml und in der Erhaltungstherapie zwischen 100-150ng/ml.

2.2.1.1.3 Nebenwirkungen

Die schwerwiegendste Nebenwirkung von Ciclosporin stellt die Nephrotoxizität dar. Reversibel kann es zu Störungen der Leberfunktion kommen. Dies führt zu einem Anstieg von Bilirubin und Leberenzymen. Laut Sekiguchi et al. (2007, S. 547) kommt es bei Transplantationspatienten in zirka 20% der Fälle zu einer Gingivawucherung. Wie bereits erwähnt, ist der genaue Entstehungsmechanismus noch nicht abschließend geklärt. Da die Nebenwirkungen dosisabhängig auftreten, kann durch eine Dosisreduzierung häufig auch ein Rückgang der Nebenwirkungen verzeichnet werden.

2.2.1.2. Tacrolimus (Prograf[®])

Seit 1998 ist Tacrolimus, ein Makrolid aus *Streptomyces tsukubaensis*, als Immunsuppressivum zur Abstoßungsprophylaxe nach Organtransplantation zugelassen. In seiner Wirkungsweise ist es Ciclosporin sehr ähnlich, es hemmt ebenfalls die Phosphatase Calcineurin, jedoch ist durch eine erhöhte Bioverfügbarkeit auch die Wirkung gegenüber Ciclosporin erhöht.

2.2.1.2.1 Wirkungsmechanismus

Tacrolimus bindet intrazellulär an das FK-Bindungsprotein-12 (FKBP12) ein Immunophilin, das als zytosolischer Rezeptor für FK-506 (Tacrolimus) dient. Dieser Komplex lagert sich an die Phosphatase Calcineurin. In diesem Punkt entspricht die Wirkungsweise der von Ciclosporin. Zellulär wird die Phosphatase Calcineurin gehemmt. Eine nukleäre Aktivierung der IL-1, 2, 3, 4-Synthese bleibt aus und die Freisetzung der Interleukine wird unterbunden. Weiterhin kommt der Proliferationsprozess der aktivierten T-Zelle zum Erliegen. Zudem kann auf humoraler Ebene ohne die Sekretion der IL-1, 2, 3, 4 keine Aktivierung der B-Zellen erfolgen. Folglich wird die Immunantwort unterdrückt. Die Wirkung von Tacrolimus ist reversibel.

2.2.1.2.2 Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit von Tacrolimus liegt bei 5 bis 50% und unterliegt starken Schwankungen. Die Halbwertszeit im Blut liegt zwischen 4 und 40 Stunden. Aus

diesem Grund ist eine regelmäßige Überprüfung der Plasmakonzentration erforderlich. Die Zielkonzentration während der Induktionsphase liegt bei Tacrolimus zwischen 10-15ng/ml und in der Erhaltungstherapie zwischen 8-12ng/ml. Werden Über- oder Unterdosierungen festgestellt, muss die Dosierung entsprechend angepasst werden. Tacrolimus wird zu einem Großteil (>90%) in der Leber abgebaut und über den Stuhl ausgeschieden. Ein geringer Anteil (<5%) wird über die Niere abgebaut und mit dem Urin ausgeschieden.

2.2.1.2.3 Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen von Tacrolimus sind reversibel und/oder dosisabhängig. Hierzu zählen u.a. Tremor, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Parästhesie, depressive Zustände, Verwirrtheit, Bluthochdruck, Nervosität und Lichtempfindlichkeit. Gelegentlich kommt es u.a. zu Neuropathie, Somnolenz, Angstzuständen, Amnesie, erhöhtem Muskeltonus, Hörstörungen und Nierenversagen. Das Risiko von Gingivawucherungen ist geringer als bei Ciclosporin, es liegt bei ca. 7% (Sekiguchi et al., 2007, S. 547).

2.2.2. Proliferationshemmer

2.2.2.1. Sirolimus (Rapamune®)

Seit 2001 ist Sirolimus, ein Makrolidantibiotikum aus *Streptomyces hygroscopicus*, in Deutschland zur Immunsuppression nach Organtransplantation zugelassen. Sirolimus und Tacrolimus sind verwandte Substanzen, die aus unterschiedlichen Streptomyceten isoliert wurden, haben jedoch einen unterschiedlichen Wirkmechanismus.

2.2.2.1.1 Wirkungsmechanismus

Im Gegensatz zu Ciclosporin und Tacrolimus wirkt Sirolimus nicht auf die Produktion von IL-2, sondern auf die Signaltransduktion von IL-2, wodurch die Aktivierung von B- und T-Zellen unterbunden wird. Sirolimus bindet intrazellulär ebenfalls an das Protein FKBP-12. Anders als Tacrolimus geht der Komplex aus Sirolimus und FKBP-12 dann aber eine Bindung mit so genannten mTOR-Proteinen (mammalian target of rapamycin) ein. Bei den mTOR-Proteinen handelt es sich um Serin-Threonin Proteinkinasen. Sie regulieren das Zellwachstum, die Proliferation, die Proteinsynthese und die Transkription. Durch die Blockade der mTOR-Proteine wird die Proliferation der Zelle, sowie die Signaltransduktion von IL-2 verhindert.

Folglich bleibt die Proliferation von benachbarten T- und B-Lymphozyten aus und die Immunantwort wird unterdrückt.

2.2.2.1.2 Pharmakokinetik

Die Dauer vom Zeitpunkt der Resorption im Darm bis zur maximalen Konzentration im Blut liegt bei circa einer Stunde. Sirolimus ist im Blut zu 92% an Plasmaproteine gebunden, wobei die Halbwertszeit bei 62 Stunden (± 16 Stunden) liegt. Die therapeutische Plasmakonzentration von 8 bis 12ng/ml wird während einer initialen Anpassung durch tägliche Bestimmung der Konzentration von Sirolimus im Plasma festgelegt. Hierfür sind interindividuell sehr unterschiedliche Dosierungen von 0,5 bis 6mg/d erforderlich. Die Bioverfügbarkeit liegt bei circa 14%, wobei eine gleichzeitige Gabe von Diltiazem (+60%), Ketoconazol (+990%) und Rifampicin (-82%) einen signifikanten Effekt auf die Bioverfügbarkeit von Sirolimus hat. Eine hepatische Eliminierung findet durch das Cytochrom P450 System statt. Die nicht mehr immunsuppressiv wirksamen Metaboliten werden über Faeces (91%) und Urin (2,2%) ausgeschieden.

2.2.2.1.3 Nebenwirkungen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen die Ausbildung einer Lymphozele, periphere Ödeme, Diarrhöe, Anämie, Thrombozytopenie, Hyperlipidämie und Wundheilungsstörungen.

2.2.3. Zytostatika

2.2.3.1. Azathioprin (Imurek[®], Azafalk[®], Azamedac[®], Aza-Q[®], Azathiodura[®])

Azathioprin ist ein DNA-Synthesehemmer und wird seit den 1960er Jahren zur Vermeidung von Organtransplantatabstoßungen verwendet. Azathioprin hemmt durch den gleichen Mechanismus neben T-Lymphozyten auch die Proliferation von Knochenmarkzellen. Auf Grund dieser unspezifischen Wirkungsweise gehört Azathioprin heutzutage nicht mehr zur Standardtherapie.

2.2.3.1.1 Wirkungsmechanismus

Nach der Bioaktivierung zu 6-Mercaptopurin in der Leber wirkt Azathioprin gleichmäßig als Kompetitor bei der Proteinbiosynthese von Lymphozyten während der Proliferation, ebenso auch bei Knochenmarkzellen, und wirkt somit hemmend auf die Zellproliferation. Azathioprin hemmt in den Lymphozyten die Enzyme Adenylsuccinat-Synthetase und Phosphoribosyl-pyrophosphatamido-Transferase.

Zudem wird es zu ca. 30% als falsches Nukleotid in die DNA eingebaut. Bei der Zellteilung führt dies zum Abbruch der DNA-Transkription. Die zur Zellteilung notwendige Proteinbiosynthese wird unterbrochen, wodurch eine Zellteilung ausbleibt.

2.2.3.1.2 Pharmakokinetik

Azathioprin wird nach oraler Gabe sehr gut absorbiert und erreicht eine maximale Serumkonzentration innerhalb von ein bis zwei Stunden. In der Leber wird es zu 6-Mercaptopurin bioaktiviert. Die Halbwertszeit von 6-Mercaptopurin im Blut beträgt ca. 90 Minuten. Azathioprin und 6-Mercaptopurin sind zu circa 30% an Plasmaproteine gebunden. Der Abbau von Azathioprin erfolgt im Wesentlichen durch die Enzyme Xanthinoxidase und Thiopurinmethyltransferase in der Dünndarmschleimhaut und in der Leber. Eine Kontrolle der Wirkstoffkonzentration im Plasma findet nicht statt.

2.2.3.1.3 Nebenwirkungen

Azathioprin wirkt nicht zellspezifisch. Durch die unspezifische Wirkungsweise wird auch die Hämatopoese im Knochenmark gestört. Es kommt zur reversiblen Knochenmarksdepression mit Ausbildung einer Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie. Allgemeine Nebenwirkungen wie Diarrhöe, Infektionen und Fieber sind möglich. Eine Wirkung auf die Mundschleimhaut zeigt sich nicht.

2.2.3.2. Mycophenolat-Mofetil (CellCept[®], Myfortic[®])

Mycophenolat-Mofetil (MMF) ist seit 1996 in der Europäischen Union zugelassen. Chemisch gesehen handelt es sich dabei um den 2-Morpholinoethylester der Mycophenolsäure (MPA), also ein Derivat der Mycophenolsäure. Synthetisiert wird es durch den Pilz *Penicillium stoloniferum*. Im Gegensatz zu Azathioprin ist MMF ein sehr selektiver DNA-Biosynthesehemmer. Heutzutage gehört MMF als Zytostatikum in Kombination mit Ciclosporin oder Tacrolimus zur Standardtherapie der Immunsuppression.

2.2.3.2.1 Wirkungsmechanismus

MMF wird nach oraler Gabe rasch resorbiert und in der Leber zu Mycophenolsäure metabolisiert. Als solche hemmt sie reversibel, selektiv und nicht-kompetitiv die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, ein Enzym, das die de-novo Guanosin-Nucleotidsynthese kontrolliert. Für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten ist

die de-novo Purinbiosynthese unerlässlich. Andere Zellarten können überwiegend den so genannten Salvage-Pathway (Wiederverwertungsstoffwechsel) nutzen und ihre eigenen Purinbausteine wiederverwerten. Sie sind nicht auf die de-novo Purinbiosynthese angewiesen. Auf diese Weise ist die Wirkung von MMF sehr selektiv auf den Stoffwechsel von Lymphozyten ausgerichtet und hemmt so die Immunreaktion.

2.2.3.2.2 Pharmakokinetik

Sowohl nach oraler, wie auch intravenöser Verabreichung erfolgt eine schnelle und vollständige Metabolisierung des Mycophenolat-Mofetils in der Leber zur aktiven Form Mycophenolsäure. Durchschnittlich liegt die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe (Standard: 2x1g) etwa bei 94%, im Vergleich zur direkten intravenösen Gabe. Eine Messung der Plasmakonzentration findet nicht statt. Die Mycophenolsäure liegt im Plasma zu 97% an Albumin gebunden vor und hat eine mittlere Halbwertszeit von 12 bis 16 Stunden im Blut. Die Ausscheidung erfolgt zu circa 93% renal über den Urin, sowie zu etwa 6% über die Faeces.

2.2.3.2.3 Nebenwirkungen

Zu den häufigsten Nebenwirkungen von MMF zählen das Auftreten von Sepsis, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie und Candidose.

2.2.4. Glukokortikoide

2.2.4.1. Prednisolon/Prednison (Decortin H[®]/Decortin[®])

Prednisolon ist der aktive Metabolit des synthetischen Kortikosteroids Prednison. Bis dato werden Kortikosteroide meist dauerhaft zur Ergänzung des immunsuppressiven Regimes eingesetzt. Die tägliche Dosis in der Dauertherapie liegt bei 5mg per os. Generell richtet sich aber die tägliche Dosis patientenindividuell nach Organfunktion und Klinik. Während einer Abstoßungsreaktion kann die Dosis auch auf 250mg/d erhöht werden.

2.2.4.1.1 Wirkungsmechanismus

Prednison wird in der Leber in die aktive Substanz Prednisolon metabolisiert. Im Zytoplasma der Leukozyten bildet Prednisolon einen Komplex mit einem Hormon-Rezeptor. Dieser Komplex induziert mittels Bindung an einen intranukleären Rezeptor die Bildung von Lipokortin, einem Enzym zur Inhibierung der Phospholipase A2. Folglich unterbleibt die Freisetzung von Arachidonsäure, einem

Mediator für Entzündungsreaktionen aus der Zellmembran. Somit kommt es zu einer Reduzierung in der Frühphase der Entzündungsreaktion. Zudem inhibieren Glukokortikoide in der so genannten Spätphase sowohl die Proliferation von Monozyten zu Makrophagen, als auch die Expression von Interleukin 2, mit der sie einer weiteren Lymphozytenaktivierung entgegen wirken. Auf Grund dieses langen Wirkungsweges hat Prednisolon eine Wirkungslatenz, in der Regel zwischen vier und acht Stunden.

2.2.4.1.2 Pharmakokinetik

Prednison wird nach oraler Applikation rasch und vollständig resorbiert. Im Plasma liegt es zwischen 55 und 90% an Proteine gebunden vor. In der Leber erfolgt die Umwandlung in das biologisch aktive Prednisolon. Die Bioverfügbarkeit liegt durchschnittlich bei 78%. Maximale Plasmakonzentrationen können circa ein bis zwei Stunden nach oraler Einnahme gemessen werden. Durch den bereits erwähnten langen Wirkungsweg wird das Maximum der biologischen Wirkung erst wesentlich später erreicht. Die Plasmahalbwertszeit von Prednisolon liegt zwischen zwei und vier Stunden. Dies ist wesentlich länger als bei endogenem Cortisol. Die Wirksamkeit ist ca. 30-mal höher als bei Cortisol. Prednisolon wird in nahezu allen Körpergeweben, insbesondere aber in der Leber zu inaktiven Metaboliten reduziert und zu 98% renal ausgeschieden. Eine regelmäßige Kontrolle der Plasmakonzentration findet nicht statt.

2.2.4.1.3 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind vielfältig und treten bei länger dauernder Therapie auf, wenn die Cushing-Schwellendosis von mehr als 7,5 mg/d überschritten wird. Diese können zum Beispiel sein: Leukozytose, relative Lymphopenie, Thromboembolien, opportunistische Infektionen, Osteomyelitis, Sepsis, Morbus Cushing, Steroiddiabetes, Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts, Osteoporose, Magen-Darm-Ulzera, Unruhe, Nervosität, Depressionen, Gerinnungsstörungen, Hautblutungen, Wundheilungsstörungen und weitere.

2.3. Immunsuppressives Regime nach Organtransplantation

2.3.1. Einführung

Auf Grund des genetischen Polymorphismus existiert eine große Anzahl verschiedener HLA-Phänotypen (Human Leukocyte Antigen). Humane Leukozytenantigene sind zellmembranständige antigen-präsentierende Glykoproteine. Sie sind für jeden Menschen individuell einzigartig und spielen eine essentielle Rolle in der Funktion des Immunsystems. Durch die Präsentation dieser Proteine auf der Oberfläche einer jeden Zelle ist es den Immunzellen möglich, zwischen körpereigenen und körperfremden Zellen zu unterscheiden. Dieser Mechanismus ist der Auslöser für Abstoßungsreaktionen auf fremde Gewebe.

Bei Transplantationspatienten wird präoperativ eine Gewebetypisierung durchgeführt. Auf diese Weise kann eine möglichst hohe Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger gefunden werden. Eine völlige HLA-Übereinstimmung kann, außer bei eineiigen Zwillingen, dabei allerdings nicht erreicht werden. Bei normaler Funktion des Immunsystems wird es daher immer zu Abstoßungsreaktionen gegen das transplantierte Organ kommen. Spätestens nach der Organtransplantation muss daher damit begonnen werden, das Immunsystem des Patienten zu regulieren, um Abstoßungsreaktionen gegen das Transplantat vorzubeugen.

Im Rahmen der Organtransplantation ist zwischen akuter und chronischer Abstoßungsreaktion des Empfängerorganismus auf das Spenderorgan (Host versus graft reaction) zu differenzieren. Akute Abstoßungsreaktionen treten vermehrt eine Woche bis drei Monate nach der Transplantation auf. Aber auch im späteren Verlauf kann es bei temporär zu geringer Dosierung der Immunsuppressiva zu akuten Abstoßungsreaktionen kommen. Nach vollendeter Vaskularisierung infiltrieren Lymphozyten und Granulozyten das Transplantat und reagieren auf die Antigene des Fremdorgans mit einer gegen das Transplantat gerichteten Entzündungsreaktion.

Die chronische Abstoßungsreaktion ist gekennzeichnet durch eine medikamentös kaum beeinflussbare, über einen längeren Zeitraum (Monate bis Jahre) sukzessiv verlaufende Entzündungsreaktion, die zu Gefäßveränderungen innerhalb des Fremdorgans, in Form von Fibrosierungen der Gefäßwände, und somit zu einem Funktionsverlust führt. Diese Form der Abstoßungsreaktion geht nicht mit akuten

Entzündungszeichen einher und kann somit klinisch nur schwer erkannt und therapiert werden.

Die in der Transplantationsmedizin angewendeten immunsuppressiven Regime intervenieren an dieser Stelle durch Inhibierung der Lymphozytenproliferation und Unterbindung der Zytokinausschüttung.

Im Rahmen der Composite Tissue Allotransplantationen kann es zu einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft versus host reaction; GVH) kommen. Durch die Übertragung nichtautologer, immunkompetenter Zellen, aus Knochenmark oder lymphatischem Gewebe, wie zum Beispiel bei Hand- und Gesichtstransplantationen, werden durch diese Immunzellen aus dem Transplantat gegen den Wirt gerichtete zytotoxische T-Zellen und Antikörper ausgebildet. Es kommt zu einer Immunreaktion gegen den Transplantatempfänger.

Wie im vorherigen Kapitel beschrieben, gibt es mehrere Wirkstoffe, mit denen das Immunsystem beeinflusst werden kann. Eine Definition für die optimale Standardtherapie gibt es bislang aber nicht (Dahm and Weber, 2003, S. 205). Es obliegt den jeweiligen Transplantationszentren, für jeden Patienten eine individuelle immunsuppressive Therapie zusammenzustellen.

2.3.2. Das immunsuppressive Regime des Bochumer Transplantationszentrums

Die immunsuppressive Therapie gliedert sich in die zwei Abschnitte Induktionstherapie und Erhaltungstherapie. Die Induktionstherapie ist zeitlich auf die Phase der Transplantationsvorbereitung, also unmittelbar vor der Organtransplantation, bis wenige Wochen nach der Transplantation begrenzt. Sie zeichnet sich durch die hoch dosierte Gabe von Immunsuppressiva aus. Hiermit soll immunologischen Reaktionen des Empfängers, und damit einer möglichen Schädigung des Transplantates, vorgebeugt werden. Im Anschluss werden die Dosierungen, im Rahmen der Erhaltungstherapie, auf niedrigere Zielkonzentrationen der Wirkstoffe patientenindividuell eingestellt. Die Erhaltungstherapie führt normalerweise zu einer Reduktion der Gesamtdosis der verabreichten Immunsuppressiva, bzw. zu einem gänzlichen Verzicht auf einzelne Wirkstoffe.

Vor 1999 wurden bei Transplantationspatienten im Knappschafts Krankenhaus Bochum-Langendreer insgesamt 67% der Induktionsregime unter Verwendung von Ciclosporin durchgeführt. Zu 38% bestand die einleitende Therapie aus der Dreier-

Kombination Ciclosporin, MMF und Kortikosteroiden. Die Dreier-Kombination Ciclosporin, Azathioprin und Kortikosteroide kam in 12% der Fälle zum Einsatz (Abbildung 1).

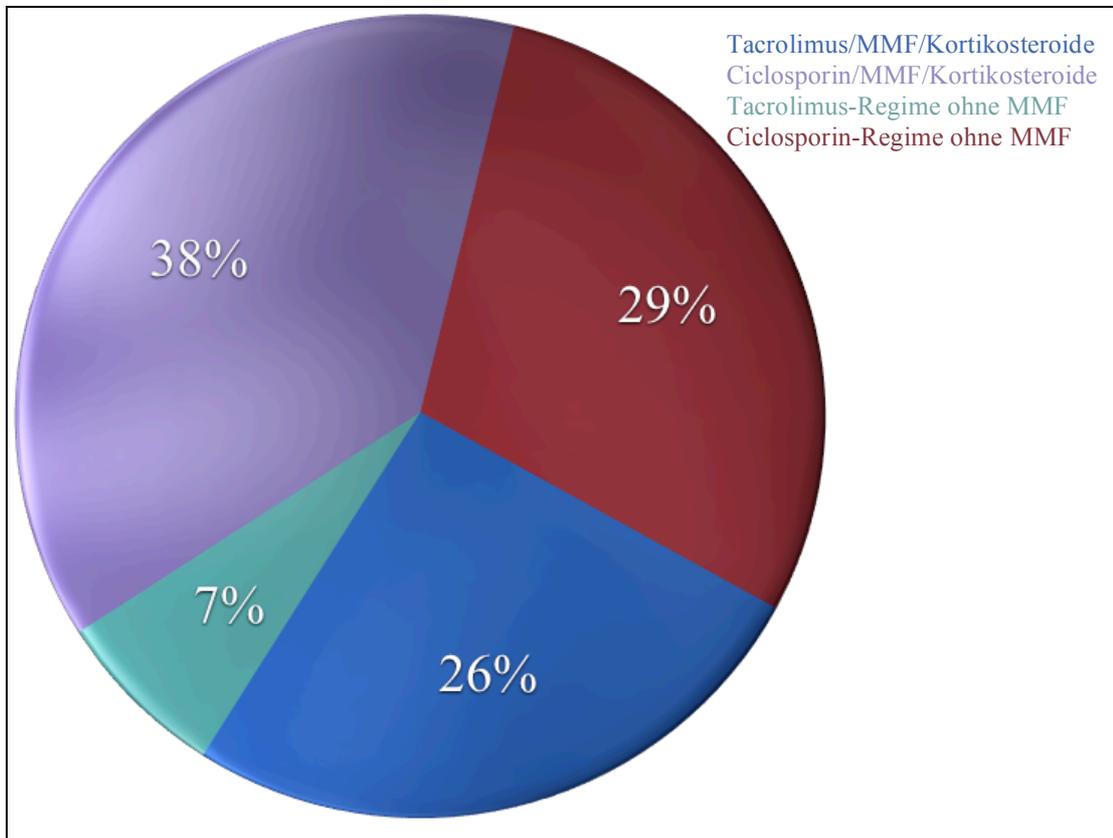


Abbildung 1. Immunsuppressive Regime in der Induktionstherapie vor 1999

Seit 1999 basieren Induktionstherapien insgesamt zu 84% auf Tacrolimus. Bei 67% der Patienten wurde es in Kombination mit MMF und Kortikosteroiden eingesetzt. Ciclosporin wurde innerhalb dieser „neuen“ Regime nur noch in 3% der Fälle verwendet (siehe Abbildung 2, S. 16).

Andere Konzepte unter Verwendung von Sirolimus, z.T. in Kombination mit MMF und Kortikosteroiden, haben mit einem Gesamtanteil von 13% ebenfalls Einzug in die Induktionstherapie erhalten. Über die letzten Jahre ist ein Trend von Ciclosporin zu Tacrolimus als Basis der Immunsuppression erkennbar. Dieser Trend spiegelt sich auch in der Erhaltungstherapie wider.

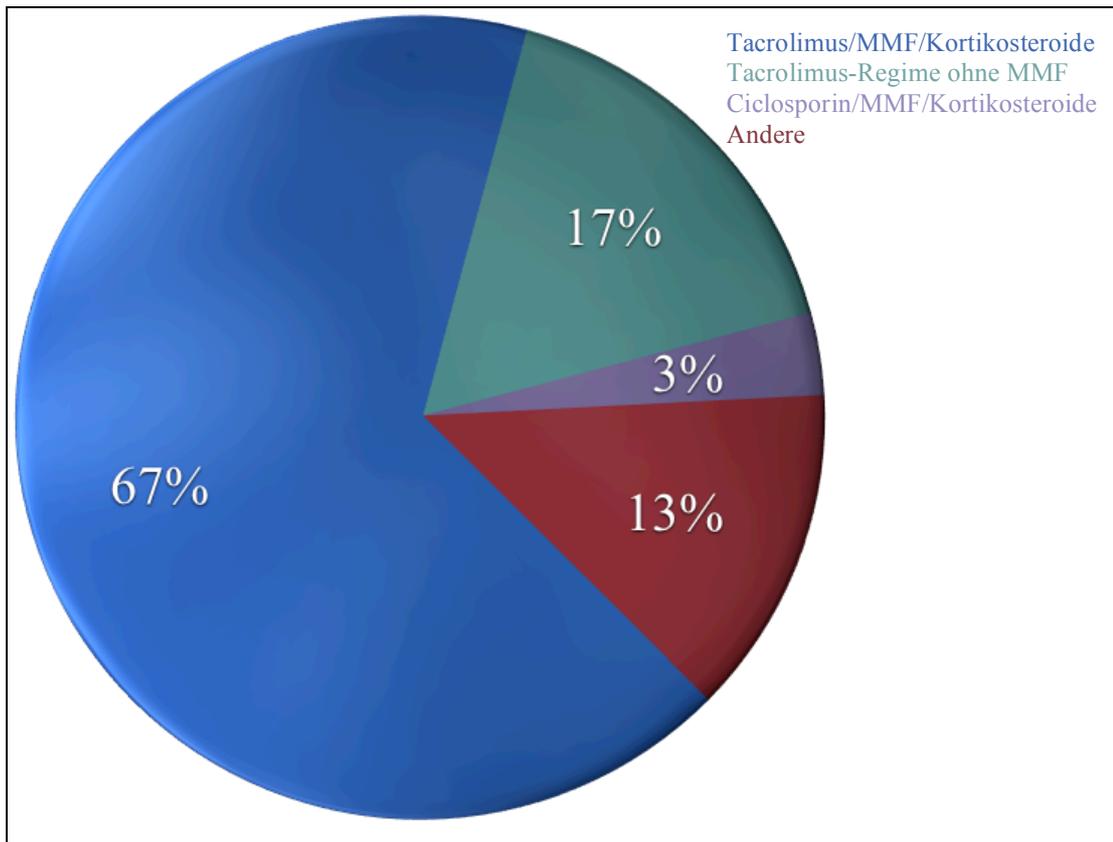


Abbildung 2. Immunsuppressive Regime in der Induktionstherapie nach 1999

Im Jahr 2006 wurden im Rahmen der Erhaltungstherapie 56% der Patienten mit Tacrolimus behandelt, 48% davon in Kombination mit MMF und Kortikosteroiden. Lediglich bei 33% der Patienten wurde die Erhaltungstherapie mit Ciclosporin durchgeführt, meist wiederum in Kombination mit MMF (Abbildung 3, S. 17). Der Anteil mit Sirolimus behandelter Patienten lag bei ungefähr 9%. Erhaltungstherapien mit Sirolimus wurden hauptsächlich in Kombination mit Kortikosteroiden durchgeführt.

Im Transplantationszentrum Bochum-Langendreer erhalten Patienten zur Transplantationsvorbereitung 2-mal 250mg Kortikosteroide intravenös und zu Beginn der Operation bekommen sie einmalig Antikörper, hierbei handelt es sich um Anti-Thymocyten-Globulin (Thymogloblin[®], Fa. Genzyme). Die Dosierung beträgt 1,25mg/kg Körpergewicht.

Am Tag nach der Operation wird die Dosis der Kortikosteroide auf 1-mal 125mg i.v. reduziert, am zweiten postoperativen Tag auf 25mg. Die tägliche Erhaltungsdosis beträgt zwischen 5 und 10mg.

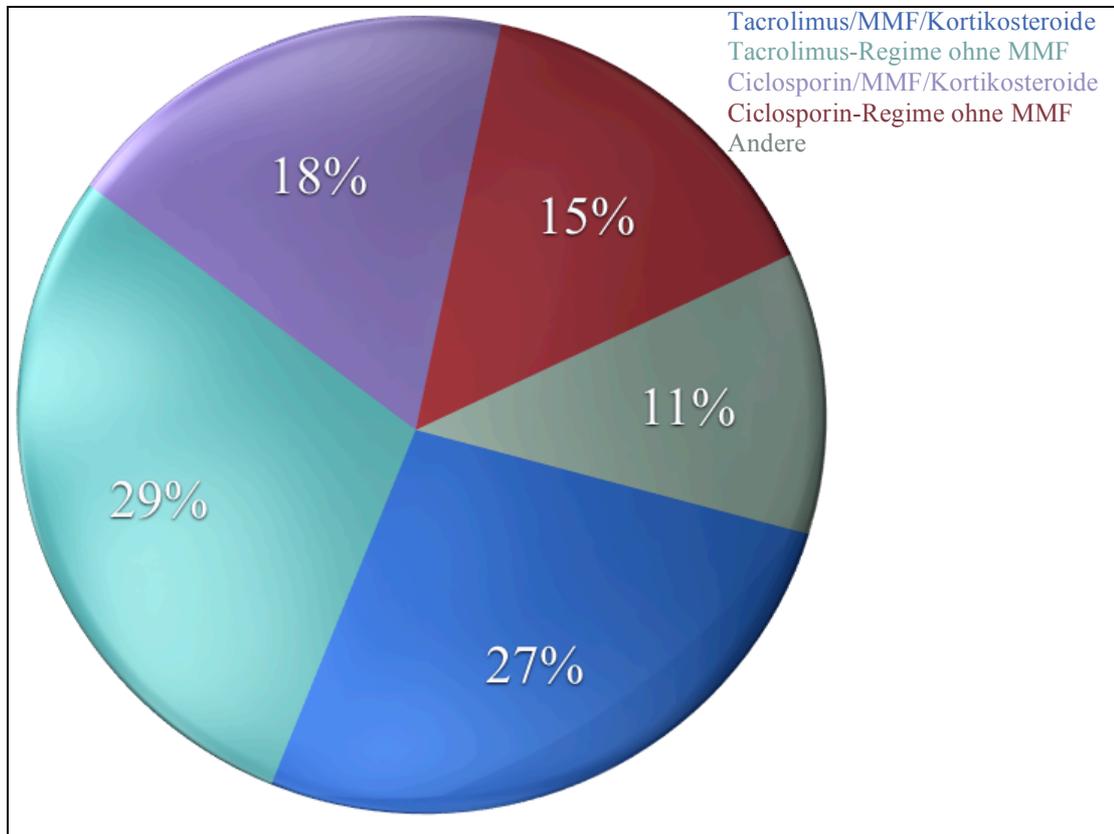


Abbildung 3. Immunsuppressive Regime in der Erhaltungstherapie (2006)

Für die patientenindividuelle orale Dosierung von Tacrolimus wird anfänglich über eine tägliche Kontrolle der Plasmakonzentration die Bioverfügbarkeit geprüft, bis eine Dosierung gefunden ist, bei der die Plasmakonzentration von 8 bis 12ng/ml als Zielwert erreicht werden. Durch das Drugmonitoring ist es ebenfalls möglich, auf Patienten mit verminderter, bzw. verzögerter Resorption aufmerksam zu werden und entsprechend mit einer Dosiserhöhung zu reagieren.

Zusammengefasst besteht im Transplantationszentrum Bochum-Langendreer die aktuelle Induktionstherapie aus einer Kombination von Tacrolimus, MMF und Kortikosteroiden in individuellen Dosierungen. Das Ziel ist es, die Transplantaterhaltung mit möglichst niedriger Dosierung und möglichst geringer Anzahl an Präparaten zu gewährleisten. Im Verlauf der Therapie kommt es somit zu einer Anpassung der Dosierungen und im Regelfall zu einer Reduzierung.

3. Patienten und Methode

3.1. Patienten

Als Grundlage für die Patientenauswahl diente die Datenbank der Klinik für Transplantationsmedizin am Knappschaftskrankenhaus Bochum-Langendreer. Diese wird seit 1993 bis dato geführt und umfasst alle Transplantationspatienten, die sich während dieser Zeit einer Nieren- und/oder Pankreastransplantation unterzogen haben. Die Datenbank umfasst, neben allgemeinen Patienteninformationen, vor allem Daten über den Zeitpunkt der Transplantation, die Nachsorgeuntersuchungen, die Medikationen, insbesondere die jeweils zum Einsatz gelangten Induktionsregime, sowie die Erhaltungsregime. Des Weiteren sind dort der Grund für die Transplantation und die Verlaufskontrolle der Transplantatfunktion, sowie etwaige Vorerkrankungen aufgezeichnet. Um eine möglichst homogene Gruppe an Patienten nachuntersuchen zu können, wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt: Untersucht wurden Patienten deren Transplantation mindestens fünf Jahre zurück lag. Weiterhin sollten bei den zu untersuchenden Patienten in der Zeit vor der Transplantation keine Tumoren aufgetreten sein.

Insgesamt entsprachen 481 Patienten den Einschlusskriterien. Diese wurden für die Studie ausgewählt und mit einem persönlichen Brief zu der Teilnahme an dieser Untersuchung eingeladen. Die Rücklaufquote der versendeten Einladungen belief sich auf 26%. Mit 127 Transplantationspatienten konnten Termine für eine persönliche, fachärztliche Nachuntersuchung in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie des Knappschaftskrankenhauses Bochum-Langendreer vereinbart werden. Davon waren 56 (44%) männliche und 71 (56%) weibliche Patienten. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Untersuchung lag bei 56 Jahren, wobei das Patientenalter von 33 Jahren bis zu 76 Jahren reichte. Das Durchschnittsalter bei Transplantation lag bei 48 Jahren, das Patientenalter reichte von 23 Jahren bis zu 68 Jahren. Neun Patienten (8%) hatten ihre Transplantation im Zeitraum bis 5 Jahre vor der Untersuchung, 42 Patienten (33%) im Zeitraum von 6 bis 9 Jahren, 66 Patienten (52%) von 9 bis 12 Jahren und zehn Patienten (8%) im Zeitraum von 13 bis 16 Jahren vor der Untersuchung. Die durchschnittliche Transplantationsnachsorgezeit lag bei 8,5 Jahren (Tabelle 1, S. 19).

Eine eigene Kontrollgruppe, vergleichbar der Normalbevölkerung, konnte aus dem Patientenstamm des Knappschaftskrankenhauses Langendreer nicht generiert

werden, da im Patientenstamm einer Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie per se eine höhere Anzahl Personen mit (Haut-)Tumoren vertreten sind, und somit nicht die Voraussetzungen für eine ‚gesunde‘ Kontrollgruppe bietet. Daher wurden als Referenz die epidemiologischen Daten einer Übersichtsarbeit von Schaefer et al. (2007, S. 169-172), zum Vergleich unserer Ergebnisse mit der Normalbevölkerung, herangezogen. Hier wurde eine Studie mit 48.665 Teilnehmern in Deutschland durchgeführt, bei der die Prävalenz von allgemeinen Hauterkrankungen bestimmt wurde.

Tabelle 1. Charakteristika der untersuchten Transplantationspatienten (n=127)

	Gesamt (n=127)		Frauen (n=71)		Männer (n=56)	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Alter bei Transplantation (Jahre)						
<30	3	2%	1	1%	2	4%
30 - 39	32	25%	17	24%	15	27%
40 - 49	35	28%	17	24%	18	32%
50 - 59	42	33%	25	35%	17	30%
>60	15	12%	11	15%	4	7%
Durchschnittsalter: 47,8 ±10,5						
Transplantatnachsorge (Jahre)						
0 - 5	9	8%	5	7%	4	7%
6 - 8	42	33%	25	35%	17	30%
9 - 12	66	52%	35	49%	31	55%
13 - 16	10	8%	6	8%	4	7%
über 16	0	0%	0	0%	0	0%
Immunsuppressive Erhaltungstherapie						
Tacrolimus/MMF	34	27%	19	27%	15	27%
Tacrolimus/andere	37	29%	19	27%	18	32%
Ciclosporin/MMF	23	18%	8	11%	15	27%
Ciclosporin/andere	19	15%	16	23%	3	5%
Andere	14	11%	9	13%	5	9%
UV-Licht-Exposition						
niedrig	94	64%	53	75%	41	73%
hoch	33	26%	18	25%	15	27%

3.2. Untersuchungs- und Fragebogen

Für die Ermittlung der individuellen Patientendaten im Rahmen der persönlichen Nachuntersuchung wurde ein Untersuchungsbogen (Abbildungen 4 und 5, S. 21-22) erstellt. Dieser diente als Leitlinie bei der Anamnese und der körperlichen Untersuchung. Ziel war es, qualitativ einheitliche und vergleichbare Daten zu erhalten. Ein Teil der Patienten war im Untersuchungszeitraum nicht in der Lage, persönlich an der Untersuchung teilzunehmen. Aus diesem Grund wurde der

Untersuchungsbogen modifiziert und den Patienten postalisch als häuslicher Fragebogen (Abbildungen 6 und 7, S. 23-24) zugesandt.

Hierbei wurden dieselben Fragestellungen abgeklärt wie bei der persönlichen Untersuchung im Knappschaftskrankenhaus Bochum-Langendreer. Zusätzlich wurde bei anamnestischen Auffälligkeiten oder Tumorerkrankungen der Haut in der Vergangenheit der Haus-, bzw. Hautarzt kontaktiert und gegebenenfalls ein histologischer Befund der entnommenen Probebiopsie angefordert.

Im Untersuchungsbogen wurden zunächst die allgemeinen Patientendaten (Name, Geburtsdatum) und die Eckdaten zur Transplantation erfasst. Nach der allgemeinen Anamnese folgten die Familien- und die Medikamentenanamnese. Von Interesse waren hierbei alle zum Untersuchungszeitpunkt aktuell verabreichten Medikamente, insbesondere aber die verwendeten Wirkstoffkombinationen der Immunsuppressiva während der Induktionsphase, also unmittelbar nach der Transplantation, sowie die aktuell zum Untersuchungszeitpunkt zur Erhaltungstherapie angewendeten Wirkstoffkombinationen.

Im Anschluss wurden die Risikofaktoren sowohl für Hauttumoren, hierzu zählen wiederholte Sonnenbrände, Röntgen- und UV-Strahlenbelastung, Hauttyp, genetische Prädisposition und krankheitsbedingte Immunsuppression (z.B. durch HIV), als auch für Schleimhauttumoren, hierzu zählen Alkoholmissbrauch, Nikotinabusus und schlechte Mundhygiene, abgeklärt.

Auf einer Übersichtsseite für die körperliche Untersuchung (Abbildung 5, S. 22) wurde eine Gliederung in die Bereiche Kopf, Gesicht, Mundschleimhaut, Hals, Brust, Rücken, obere und untere Extremität vorgenommen. Auffällige Hautareale konnten hier kurz skizziert werden.

Eine derartige Gestaltung war für den häuslichen Fragebogen an dieser Stelle nicht möglich. Stattdessen wurden die Patienten explizit nach Hautveränderungen gefragt. Ermittelt werden sollte, ob regelmäßige Kontrolluntersuchungen durch einen Hautarzt durchgeführt wurden. Überdies interessierte, ob jemals Neoplasien oder Präkanzerosen der Haut festgestellt wurden und gegebenenfalls durch eine Probebiopsie eine histologische Auswertung stattgefunden hatte. Des Weiteren wurde gefragt, ob die Patienten an sich selbst Hautveränderungen festgestellt hatten, die von einem Hautarzt abgeklärt wurden. In beiden Fällen wurden eine histologische Auswertung bzw. ärztliche Untersuchungsergebnisse angefordert.

Name, Vorname Männl. <input type="checkbox"/> Weibl. <input type="checkbox"/>	Patientenaufkleber
Geburtsdatum:	
Zeitpunkt der Transplantation	
Grund der Transplantation	
Transplantiertes Organ	
Medikamentenanamnese: Welche Kombination von Immunsuppressiva kam direkt nach der TX zum Einsatz (Induktion)?	
Haben sich Darreichungsmenge und/oder Präparate/Wirkstoffe im Laufe der Zeit geändert (Konversion)? Wann und für wie lange?	
Welche Kombination von Immunsuppressiva nehmen Sie aktuell?	
Allgemeine Anamnese: Liegen andere Erkrankungen vor?	
Welche anderen Medikamente (Schmerzmittel, Antiallergika etc.) nehmen Sie?	
Spezielle Risikofaktoren:	
<ul style="list-style-type: none"> • Rauchen? • Alkohol? • Mundhygiene? Häufige Gingivitis? • UV-Licht? 	
Regelmäßig beim Hautarzt? <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Befund anfordern: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein	
Familienanamnese: Tumorerkrankungen? Diabetes mellitus? Andere Erkrankungen, die häufiger in der Familie vorkommen?	

Abbildung 4. Untersuchungsbogen, Seite 1

Kopf	
Gesicht	
Mundschleimhaut	
Hals	
Brust	
Rücken	
Obere Extremität	
Untere Extremität	
Auffälligkeiten	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Probebiopsie	<input type="checkbox"/> empfohlen <input type="checkbox"/> durchgeführt <input type="checkbox"/> entfällt
Ergebnis der Pathologie	

Abbildung 5. Untersuchungsbogen, Seite 2

Name, Vorname:	
Geburtsdatum:	
Wann wurde bei Ihnen die Transplantation durchgeführt (Monat/Jahr)?	
Aus welchem Grund musste transplantiert werden? z.B. Niereninsuffizienz, Stenose, Schrumpfniere etc.	
Welches Organ wurde transplantiert? (1., 2. Transplantation, Simultantransplantation)	
Welche Immunsuppressiva (z.B. Sandimmun, Prograf, Imurek, Cell-Cept, Decortin etc.) kamen direkt nach der Transplantation zum Einsatz?	
Wurden die Dosismenge und/oder Präparate/Wirkstoffe im Laufe der Zeit geändert oder abgesetzt?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Wenn ja, welche Präparate sind wann, bzw. für wie lange geändert/abgesetzt worden?
Welche Immunsuppressiva nehmen Sie aktuell ein?	
Liegen bei Ihnen zusätzlich andere Erkrankungen vor? (z.B. hoher/niedriger Blutdruck, Herzinfarkt, Schlaganfall, Lungenerkrankungen, Lebererkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen, Infektionskrankheiten (HIV; Hepatitis; Tuberkulose), Diabetes I/II)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Wenn ja, welche?
Nehmen Sie zusätzlich weitere Medikamente (z.B. Aspirin (ASS), Paracetamol, Marcumar etc.) oder Antiallergika ein? (Wenn möglich bitte eine Liste der aktuellen Medikamente beifügen.)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Wenn ja, welche?
Rauchen Sie, bzw. haben Sie geraucht?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Wenn ja wie viel pro Tag und seit wie vielen Jahren?
Wie oft und wie viel Alkohol trinken Sie?	<input type="checkbox"/> nie <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> häufig <input type="checkbox"/> täglich
Halten Sie sich häufig in der Sonne auf (z.B. Gartenarbeit, Urlaub öfter als 2x pro Jahr) oder gehen Sie regelmäßig unter die Sonnenbank?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Wenn ja, wie oft?
Gibt es in Ihrer Familie (Vater, Mutter, Geschwister) Erkrankungen, die häufig vorkommen?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Wenn ja, bei wem und welche Erkrankungen?
Treten in Ihrer Familie (Vater, Mutter, Geschwister) Tumorerkrankungen auf?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Wenn ja, bei wem und welcher Art Tumor?

Abbildung 6. Häuslicher Fragebogen, Seite 1

Gehen Sie regelmäßig zum Zahnarzt ?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Wenn ja, wie oft?
Begutachtet Ihr Zahnarzt auch Ihre Mundschleimhaut ?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja
Sind dabei schon einmal Auffälligkeiten festgestellt worden? (z.B. häufige Zahnfleischentzündung, Zahnfleischwucherungen etc.)	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Wenn ja, welcher Art?
Lassen Sie sich regelmäßig bei Ihrem Hausarzt oder Hautarzt auf Hautauffälligkeiten (z.B. veränderte Leberflecken, schlecht heilende Wunden etc.) untersuchen?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Wenn ja, wie häufig (z.B. jährlich, halbjährlich)
Sind dabei schon einmal Auffälligkeiten gefunden worden? Wenn ja, wie wurden diese behandelt ?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Wenn ja, wo genau traten diese auf (z.B. linke Wange neben der Nase; auf der Stirn direkt am Haaransatz oder ähnlich beschreiben)? <input type="checkbox"/> chirurgisch <input type="checkbox"/> Laser <input type="checkbox"/> Cremes, Medikamente (welche)
Wurde vom Hautarzt eine Probe der Auffälligkeit genommen?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja Wenn ja, wie war die Diagnose?
Name und Anschrift des Hautarztes (falls vorhanden):	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Wenn ja, wie war das Ergebnis?
Ist Ihnen selbst zur Zeit eine Hautveränderung an Ihrem Körper aufgefallen ?	
Fühlen Sie sich über die Umstände und die nötige Nachsorge nach einer Transplantation, bzw. die Risiken und Nebenwirkungen der Immunsuppression ausreichend informiert ?	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Wenn ja, an welcher Stelle genau?
	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja Wenn nein , bitte kurze Begründung!

Abbildung 7. Häuslicher Fragebogen, Seite 2

3.3. Patientenanamnese und klinische Untersuchung

Insgesamt konnten 127 Patienten nachuntersucht werden. 110 Patienten sind persönlich zu einer klinischen Untersuchung in der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Knappschaftskrankenhauses Bochum-Langendreer erschienen. Während einer etwa halbstündlichen persönlichen Untersuchung wurde der Patientenfragebogen (Abbildungen 4 und 5, S. 21-22) beantwortet und ergänzend ein intra- und extraoraler Befund unter fachärztlicher Anleitung erhoben.

Der extraorale Befund umfasste die Region der behaarten Kopfhaut, sowie den Gesichtsbereich vom Haaransatz abwärts bis zum Hals. Ein Abtasten der regionären zervikalen und nuchalen Lymphknoten komplettierte den extraoralen Befund.

Das Auftreten auffälliger Hautveränderungen des Stamm- und Extremitätenbereiches wurde ebenfalls abgeklärt. Zudem wurden die Patienten gefragt, ob sie selbst an ihrem Körper Hautveränderungen wahrgenommen hätten.

Genauer inspiziert wurden Auffälligkeiten, z.B. hyperkeratinisierte oder rötliche, eventuell schuppige, Bereiche des Integuments, sowie Nävuszellnävi oder seborrhoischen Keratosen. Bei pathologisch erscheinenden oder unklaren Befunden wurde ein gesonderter Termin für eine Probeexzision vereinbart.

Die intraorale Untersuchung konzentrierte sich auf die Untersuchung der Mundschleimhaut. Ein zahnärztlicher Status wurde hierbei nicht erhoben. Der Oberkiefer wurde bilateral, vom retrotubären Bereich ausgehend, durch Aufspannen des vestibulum oris unter Einbeziehung des harten und weichen Gaumens, bis in den ventralen Anteil inspiziert.

Im Unterkiefer wurde analog verfahren. Zunächst wurde das Vestibulum von dorsal nach ventral und anschließend der Zungenrund und die Zungenseiten, sowie sublingual der Mundboden inspiziert und palpiert. Abschließend wurde perioral das Lippenrot, sowie der Übergang zur Gesichtshaut und die Mundwinkel auf epitheliale Anomalien untersucht.

Hierbei wurden Gingivaveränderungen, wie z.B. Gingivawucherungen, Präkanzerosen, wie Leukoplakien, oder ulzerierende Bereiche registriert. Bei pathologischen oder suspekten Befunden wurde auch hier ein gesonderter Termin zur Probeexzision vereinbart.

Ergänzt wurde die Untersuchung durch die Aufklärung der Patienten über die Risiken der langjährigen Immunsuppression, wie das erhöhte Hautkrebsrisiko, sowie

die oben näher erläuterten relevanten Risikofaktoren, wie zum Beispiel die UV-Licht-Exposition. Jeder Patient wurde explizit auf die Notwendigkeit von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen der Haut durch einen Hautarzt und der Mundschleimhaut durch einen Zahnarzt, bzw. Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen hingewiesen. Erstaunlich war, dass für ca. 72% der Patienten diese Hinweise unbekannt waren.

3.4. Statistische Methoden

In Absprache mit der Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Ruhr-Universität Bochum erfolgte die Auswertung und Analyse unserer Daten ausschließlich mit Methoden der deskriptiven Statistik. Die Größe des von uns untersuchten Patientenkollektivs ließ die Möglichkeit, weitere Analysen, wie z.B. eine Multivarianzanalyse, durchzuführen nicht zu. Unter Anwendung von Microsoft[®] Office Excel (Microsoft Excel für Windows, Version 11.0, 2003, Microsoft Corporation) wurden Odds Ratios für die Auswertung der Risikofaktoranalyse berechnet. Die Odds Ratio (OR) bezeichnet das Chancenverhältnis zweier Gruppen und gibt Auskunft über die Stärke von Zusammenhängen. Es werden Träger eines potentiellen Risikofaktors für eine Erkrankung und Personen ohne diesen Risikofaktor, im Hinblick auf das Auftreten der untersuchten Erkrankung, verglichen. Ein Quotenverhältnis von 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied in den Chancen (=Odds) gibt. Ist die Odds Ratio größer 1 sind die Chancen der ersten Gruppe entsprechend größer. Eine Odds Ratio kleiner 1 zeigt, dass die Chancen der ersten Gruppe kleiner als die der zweiten Gruppe sind. Mit Hilfe der Odds Ratio kann beispielsweise beschrieben werden, um wie viel größer die Chance zu erkranken in der Gruppe der Risikoträger, verglichen mit der Gruppe der Nicht-Risikoträger ist.

Die kumulative Inzidenz wurde jeweils berechnet für 5 Jahre nach der Transplantation, sowie 10 Jahre danach.

Alle quantitativen und qualitativen Werte wurden als Durchschnittswerte mit Standardabweichung, respektive als absolute Zahlen angegeben.

3.5. Auswertung

Die in der Nachuntersuchung von 127 Transplantationspatienten ermittelten Daten wurden für die Analyse nach Geschlechtern getrennt jeweils in vier Gruppen unterteilt. Die Einteilung orientierte sich an den pathohistologischen Befunden: Plattenepithelkarzinom, Morbus Bowen (Carcinoma in situ), aktinische Keratose und Basaliom. Im Folgenden wurde für jeden untersuchten Risikofaktor gesondert die Anzahl der Patienten mit den entsprechenden Merkmalen (Risikofaktor und Neoplasieform) tabellarisch erfasst.

Entsprechend den in der Untersuchung gemachten Angaben bezüglich der Sonnenexposition der Patienten wurde der Risikofaktor UV-Licht-Exposition in zwei Untergruppen ausgewertet: „niedrig“ und „hoch“. Für diese Paarung wurde eine Odds Ratio (OR) berechnet. Die Personen der Gruppe niedrige UV-Licht-Exposition zeichneten sich dadurch aus, dass sie nach Möglichkeit direkte Sonnenbestrahlung vermeiden, bzw. im Alltag regelmäßig Sonnenschutzcremes einsetzen. Während die Personen mit hoher UV-Licht-Exposition keine besonderen Maßnahmen im Alltag ergreifen, um sich vor der Sonne zu schützen, bzw. sogar regelmäßig ein Sonnenbad nehmen.

Um die Auswertung für den Risikofaktor „Alter bei Transplantation“ zu anderen Studien vergleichbar zu machen, wurde hier eine Altersgrenze bei 50 Jahren gezogen und jeweils die über 50-jährigen mit den unter 50-jährigen Patienten verglichen und eine Odds Ratio berechnet.

Zur Bewertung des Einflusses der Dauer der Immunsuppression auf die relative Chance zur Entwicklung von Hautneoplasien, wurde das Intervall vom Zeitpunkt der Transplantation bis zur Diagnose der ersten aufgetretenen Neoplasie der Haut der Patienten berücksichtigt. Es wurden das durchschnittliche Zeitintervall bis zum Auftreten des ersten Hauttumors, bzw. der ersten Präkanzerose und die Standardabweichung berechnet.

Die verschiedenen immunsuppressiven Regime der Erhaltungstherapie wurden in fünf Hauptgruppen unterteilt. Jeweils zwei Gruppen für Tacrolimus (Tcr) basierte Therapien: Tacrolimus/MMF/Kortikosteroide und Tacrolimus/Andere (ohne MMF). So wie zwei Gruppen für Ciclosporin (CsA) basierte Therapien: Ciclosporin/MMF/Kortikosteroide und Ciclosporin/andere (ohne MMF) basierte Therapien. Weitere Kombinationen, die jeweils einen Anteil von maximal einem Prozent an der Gesamtmenge hatten, wurden in der Gruppe „Andere“

zusammengefasst. Merkmal der Gruppe „Andere“ war, dass weder Tacrolimus noch Ciclosporin zur Anwendung kamen. Eine Odds Ratio wurde berechnet für Ciclosporin gegen Tacrolimus. Andere Vergleiche wären auf Grund der geringen Fallzahlen statistisch nicht aussagefähig gewesen. Des Weiteren bilden Tacrolimus, bzw. Ciclosporin bis dato die Basis nahezu jeder Erhaltungstherapie bei Organtransplantierten, so dass ein Vergleich insbesondere dieser beiden Immunsuppressiva am sinnvollsten erscheint. Sirolimus kam als Bestandteil einer Doppel- oder Dreifachtherapie in unserem Patientenkollektiv nur bei sechs Personen zur Anwendung, wobei keiner der Patienten eine Neoplasie oder Präkanzerose der Haut entwickelte.

Durch die geschlechtsspezifische Aufteilung war es möglich, eine Odds Ratio für den Risikofaktor Geschlecht zu berechnen.

Der Habitus der Patienten in Bezug auf den Alkoholkonsum resultierte in der Verteilung auf zwei Untergruppen: „wenig bis gar nicht“ und „viel bis täglich“.

Zuletzt wurden Raucher und Nichtraucher separat betrachtet. Ausschlaggebend war hierbei nicht, ob die Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung Raucher waren oder nicht. Als Raucher wurden alle Patienten bezeichnet, die jemals geraucht haben. Die Gruppe Raucher wurde weiter unterteilt: Personen mit mehr als 20 Packungsjahren und Personen mit weniger als 20 Packungsjahren.

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

Die untersuchte Kohorte bestand aus 71 weiblichen (56%) und 56 männlichen (44%) Patienten. Zum Zeitpunkt der Untersuchung lag das Durchschnittsalter bei 47,8 ($\pm 10,5$) Jahren, wobei sich die Patienten im Mittel seit 8,5 ($\pm 2,4$) Jahren in der Transplantatnachsorge befanden. Eine detaillierte Übersicht der Patientencharakteristika ist der Tabelle 1 (S. 19) zu entnehmen.

4.2. Art, Anzahl und Lokalisation von Hauttumoren

Das Gesamtverhältnis Basaliome zu Plattenepithelkarzinomen lag in unserer Untersuchung bei 2,4:1. Durchschnittlich manifestierten sich die ersten Hauttumoren nach 5,6 Jahren ($\pm 2,5$ Jahre) Immunsuppression. Als erste Neoplasie in unserem Patientenkollektiv wurde ein Jahr nach der Transplantation ein Basalzellkarzinom, lokalisiert im Bereich des mittleren Gesichtsdrittels diagnostiziert. Ein weiterer Patient entwickelte zwei Jahre nach der Transplantation ein spinozelluläres Karzinom (Plattenepithelkarzinom) der Haut im Kopfbereich. Für die untersuchte Patientengruppe wurde eine kumulative Inzidenz 5 Jahre nach der Transplantation von 9,5% und 10 Jahre danach von 12,6% berechnet.

Bei insgesamt 73% (n=25) der Patienten mit Neoplasien oder Präkanzerosen der Haut nach Organtransplantation wurden diese im Kopf-Halsbereich diagnostiziert. Lediglich 27% (n=9) dieser Patienten hatten Neoplasien oder Präkanzerosen an Körperstellen außerhalb des Kopf-Halsbereiches. In einem Fall wurde eine aktinische Keratose der Mundschleimhaut (Lokalisation: Unterlippe) festgestellt (Abbildung 9, S. 31). Nach erfolgter pathohistologischer Bestätigung wurde diese chirurgisch entfernt. Die Abbildung 8 (S. 31) zeigt eine aktinische Keratose im Halsbereich vor Exzisionsbiopsie. Ein histologisch nachgewiesenes sklerodermiformes Basalzellkarzinom, aufgetreten im oberen Gesichtsdrittel, zeigt die Abbildung 10 (S. 32) und ein Plattenepithelkarzinom, lokalisiert auf der Kopfhaut, zeigt die Abbildung 11 (S. 32).

In 11% der Fälle (n=14) fielen sichtbare Gingivawucherungen auf, die allerdings zum Untersuchungszeitpunkt nur von moderater Ausprägung waren und keiner operativen Intervention bedurften.

Histologisch gesichert zeigten sich die epithelialen Hautveränderungen bei insgesamt 34 Patienten in Form von zehn Plattenepithelkarzinomen, vier M. Bowen

(=Carcinoma in situ), elf aktinischen Keratosen und 24 Basalzellkarzinomen. Die Hautveränderungen waren im Verhältnis 2,7:1 zwischen Kopf-Halsbereich und den übrigen Körperregionen verteilt. Eine detaillierte Übersicht über die Art, Häufigkeit und die Lokalisation der Hautveränderungen ist in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2. Art, Lokalisation und Häufigkeit der Neoplasien und Präkanzerosen bei 127 Organtransplantationspatienten

	Morbus Bowen	Basaliom	Plattenepithelkarzinom	aktinische Keratose	Patienten Gesamt (n=34)	
Region	Patienten (n)	Patienten (n)	Patienten (n)	Patienten (n)	(n)	(%)
oberes Gesichtsdrittel	0	2	1	2	5	15%
mittleres Gesichtsdrittel	1	4	2	4	11	32%
unteres Gesichtsdrittel	0	0	2	4	6	18%
Hals	0	2	0	1	3	8%
Gesamt Kopf-Halsbereich:					25	73%
Rumpf ventral	1	4	0	0	5	15%
Rumpf dorsal	0	1	0	0	1	3%
obere Extremität	2	0	1	0	3	9%
untere Extremität	0	0	0	0	0	0%
Gesamt ausserhalb Kopf-Halsbereich:					9	27%

4.3. Hauttumoren in der Kontrollgruppe

Als Kontrollgruppe diente die von Schaefer et al (2007, S. 169-172) in einer Übersichtsarbeit untersuchte Personengruppe, die auf Grund ihrer Größe (n=48.665) als repräsentativ für die Normalbevölkerung gelten kann. Die Arbeitsgruppe fand unter anderem heraus, dass bei 1,3% der untersuchten Personen Hautveränderungen mit Verdacht auf eine Neoplasie vorlagen und diese Läsionen einer Exzisionsbiopsie, zwecks histologischer Abklärung, bedürfen. Es wurde jedoch keine weitere Aufschlüsselung der malignitätsverdächtigen Hautveränderungen vorgenommen, dennoch sind es Angaben, die aus einer groß angelegten Untersuchung hervorgehen und daher als repräsentativ für die Prävalenz von Neoplasien der Haut angesehen werden können.



Abbildung 8. Histologisch nachgewiesene aktinische Keratose der äußeren Haut, lokalisiert am Hals oberhalb des Jugulums, ca. 1 cm groß, vor Exzisionsbiopsie.



Abbildung 9. Histologisch nachgewiesene aktinische Keratose der Unterlippe, circa 0,8 cm groß, mit niedriggradigen intraepithelialen Neoplasien, vor Exzisionsbiopsie.



Abbildung 10. Histologisch nachgewiesenes sklerodermiformes Basalzellkarzinom, circa 1,5 cm groß, lokalisiert zentral-mittig im oberen Gesichtsdrittel, vor Exzisionsbiopsie.



Abbildung 11. Histologisch nachgewiesenes Plattenepithelkarzinom, circa 2 cm groß, lokalisiert im frontalen Anteil der unbehaarten Kopfhaut.

4.4. Ergebnisse der Risikofaktoranalyse

Entsprechend den untersuchten Risikofaktoren UV-Licht-Exposition, Alter bei Transplantation, Dauer der Immunsuppression, immunsuppressives Regime, Alkoholkonsum und Tabakkonsum wurden zu den aufgeführten Paarungen jeweils Odds Ratios (OR), also die relativen Chancen, der einzelnen Risikofaktoren berechnet. Eine Übersicht zeigt die folgende Tabelle 3.

Tabelle 3. Ergebnisse der Risikofaktoranalyse

Risikofaktor	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall
Alter		
>50 Jahre : <50 Jahre	2,02	1,77 - 2,27
Dauer der Immunsuppression		
>7 Jahre : <7 Jahre	1,98	1,73 - 2,22
Geschlecht		
männlich : weiblich	3,18	2,72 - 3,64
Rauchen		
Raucher gesamt : Nichtraucher	1,06	1,02 - 1,10
Raucher >20 PJ : Nichtraucher	1,72	1,50 - 1,95
UV-Licht-Exposition		
hoch : niedrig	2,73	2,35 - 3,10
Immunsuppressive Regime		
Ciclosporin : Tacrolimus	1,72	1,51 - 1,92

Für den Risikofaktor „Alter“ wurde eine Odds Ratio für das Verhältnis der Patienten über 50 Jahre und Patienten unter 50 Jahre von 2,02 berechnet. In der Gruppe „unter 50“ (n=70) entwickelten 13 Patienten (18,5%) eine Neoplasie oder Präkanzerose der Haut. In dieser Gruppe stellten sich drei Plattenepithelkarzinome, drei Morbus Bowen, fünf aktinische Keratosen und zwei Basaliome dar.

Die Gruppe „über 50“ beinhaltete 57 Patienten. 18 Patienten im Alter über 50 Jahren entwickelten insgesamt 21 Neoplasien, bzw. Präkanzerosen. Es zeigten sich drei Plattenepithelkarzinome, ein Morbus Bowen, sechs aktinische Keratosen, sowie elf Basaliome.

Zur Auswertung des Einflusses der immunsuppressiven Erhaltungstherapie wurden alle Patienten in eine der folgenden fünf Gruppen eingeteilt:

Tacrolimus/MMF/Kortikosteroide, Tacrolimus/andere (ohne MMF), Ciclosporin/MMF/Kortikosteroide, Ciclosporin/andere (ohne MMF), Andere (ohne Tacrolimus/ohne Ciclosporin).

Die Berechnung einer Odds Ratio für den Einfluss der Immuntherapie auf die Entwicklung epithelialer Neoplasien und Präkanzerosen erfolgte durch den Vergleich Tacrolimus basierter Erhaltungsregime mit Ciclosporin basierten Erhaltungsregimen. Die relative Chance (OR) für Ciclosporin-Regime gegenüber Tacrolimus lag bei 1,72. Von insgesamt 36 Patienten der Gruppe Tacrolimus/MMF/Kortikosteroide wurden bei acht Patienten eine Neoplasie oder Präkanzerose diagnostiziert, in der Gruppe Tacrolimus/andere (37 Patienten) traten ebenfalls bei acht Patienten Neoplasien beziehungsweise Präkanzerosen auf. Auffallend war, dass in keiner der Tacrolimus-Gruppen Plattenepithelkarzinome diagnostiziert wurden.

In der Gruppe Ciclosporin/MMF/Kortikosteroide (n=22) wurden in sieben Fällen Neoplasien und Präkanzerosen nachgewiesen. Diese stellten sich als drei Basaliome, zwei Plattenepithelkarzinome und zwei aktinische Keratosen dar. Weitere sechs Patienten der Gruppe Ciclosporin/andere (n=18) entwickelten ebenfalls Neoplasien. Diese differenzierten sich in vier Basaliome und zwei Plattenepithelkarzinome. Auf die restlichen Patienten (Gruppe Andere; n=14) entfielen noch einmal fünf Patienten mit Neoplasien oder Präkanzerosen der Haut, davon zwei Plattenepithelkarzinome, ein Morbus Bowen und zwei aktinische Keratosen. Eine detaillierte Aufstellung ist der folgenden Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4. Verteilung der Patienten mit Neoplasien und Präkanzerosen auf die Gruppen der immunsuppressiven Erhaltungsregime. Gesamtanzahl der Patienten mit Hautveränderungen n=34

Immunsuppressives Regime (Erhaltungstherapie)	Anzahl der Patienten mit Hautveränderungen (n)			
	Morbus Bowen	Basaliom	Plattenepithelkarzinom	aktinische Keratose
Tacrolimus/MMF/Kortikosteroide	3	2	0	3
Tacrolimus/andere	0	4	0	4
Ciclosporin/MMF/Kortikosteroide	0	3	2	2
Ciclosporin/andere	0	4	2	0
Andere	1	0	2	2

Wie bereits im Kapitel Auswertung beschrieben, wurden zur Bewertung des Risikofaktors „UV-Licht-Exposition“ die zwei Untergruppen „niedrig“ und „hoch“ gebildet.

In der Gruppe UV-Licht-Exposition „niedrig“ (n=94) wurden bei 20 Patienten Neoplasien, respektive Präkanzerosen der Haut diagnostiziert. Histologisch differenzierten sich vier Morbus Bowen, fünf Basaliome, vier Plattenepithelkarzinome und sieben aktinische Keratosen. Die Patientengruppe der

Kategorie UV-Licht-Exposition „hoch“ beinhaltete 33 Patienten. In dieser Gruppe waren 14 Patienten von Neoplasien oder Präkanzerosen betroffen. Histologisch handelte es sich um acht Basaliome, zwei Plattenepithelkarzinome und vier aktinische Keratosen. Eine Übersicht ist in der Tabelle 5 dargestellt (S. 35).

Die Berechnung einer Odds Ratio für den Risikofaktor „UV-Licht-Exposition“ ergab im Vergleich „hoch“ gegen „niedrig“ eine OR von 2,73.

Die nach Geschlechtern getrennte Aufteilung zeigte eine deutliche Mehrzahl der Hautveränderungen auf Seiten der Männer. Hier traten bei circa 39% der Patienten (n=22) Neoplasien oder Präkanzerosen der Haut nach Organtransplantation auf. Drei männliche Patienten entwickelten einen Morbus Bowen, sechs bekamen jeweils ein Basaliom und fünf der insgesamt sechs Patienten mit Plattenepithelkarzinomen waren ebenfalls Männer. Zudem wurden in dieser Gruppe acht aktinische Keratosen diagnostiziert. Wie aus der folgenden Tabelle 5 zu entnehmen ist, entwickelten nur 17% der Frauen eine Neoplasie oder Präkanzerose der Haut. Hier waren es eine Patientin mit Morbus Bowen, sieben mit Basaliomen, eine Patientin mit einem Plattenepithelkarzinom und jeweils drei Patientinnen mit einer aktinischen Keratose.

Tabelle 5. Verteilung der Neoplasien und Präkanzerosen in den jeweiligen Gruppen „UV-Licht-Exposition“ und „Geschlecht“. Gesamtanzahl der Patienten mit Hautveränderungen n=34

Risikofaktor	Anzahl der Patienten mit Hautveränderungen (n)			
	Morbus Bowen	Basaliom	Plattenepithelkarzinom	aktinische Keratose
UV-Licht-Exposition				
Gruppe: niedrig	4	5	4	7
Gruppe: hoch	0	8	2	4
Geschlecht				
weiblich	1	7	1	3
männlich	3	6	5	8

Die Auswertung des Risikofaktors Tabakkonsum wurde zunächst unabhängig der Stärke des Tabakkonsums der Raucher im Vergleich zu den Nichtrauchern analysiert. Die relative Chance (OR) zur Entwicklung von Neoplasien und Präkanzerosen der Haut nach Organtransplantation war für die Gesamtheit der Raucher (n=51) verglichen mit den Nichtrauchern (n=76) nur unwesentlich erhöht (OR 1,06). Bei etwa 26% der Nichtraucher traten Neoplasien oder Präkanzerosen des Integuments auf. Damit ist der Anteil betroffener Patienten bei Nichtrauchern und

Rauchern insgesamt auf einem ähnlichen Niveau. Für eine differenziertere Betrachtung wurde die Gesamtheit der Raucher in zwei Gruppen unterteilt, Personen mit weniger und Personen mit mehr als 20 Packungsjahren (PJ). Bei einem Tabakkonsum oberhalb von 20 Packungsjahren stieg die Anzahl der Patienten mit einer Neoplasie oder Präkanzerose der Haut von circa 23% bei den mäßigen Rauchern (<20 PJ) auf circa 34% bei den starken Rauchern (>20 PJ) an. Die Odds Ratio lag beim Vergleich der starken Raucher und den Nichtrauchern bei 1,72.

Eine vermeintlich besondere Neigung zur Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen der Haut bei Rauchern nach Organtransplantation konnte in unserer Studie nicht beobachtet werden. Die Plattenepithelkarzinome waren mit jeweils drei Patienten gleichsam auf Nichtraucher und Raucher verteilt.

Die Auswertung der Transplantatnachsorgezeit zeigte in Abhängigkeit von der Therapiedauer einen zunehmenden Einfluss der immunsuppressiven Therapie auf die Entwicklung von epithelialen Neoplasien und Präkanzerosen. Die relative Chance lag hier für Patienten mit einer Transplantatnachsorgezeit von über sieben Jahren mit einer Odds Ratio von 1,98 erheblich höher als für Patienten mit erst kürzerer Transplantatnachsorge. Von 52 Patienten entwickelten zehn eine Neoplasie oder Präkanzerose der Haut während einer weniger als sieben Jahre andauernden Immunsuppression. Es traten zwei Morbus Bowen, zwei Basaliome, zwei Plattenepithelkarzinome und vier aktinische Keratosen auf. Patienten die bereits länger als sieben Jahre immunsupprimiert wurden entwickelten in 24 Fällen eine Neoplasie oder Präkanzerose der Haut. Dabei waren es zwei Morbus Bowen, elf Basaliome, vier Plattenepithelkarzinome und sieben aktinische Keratosen.

Die zwei Auswertungsgruppen für den Risikofaktor Alkohol beinhalteten in der Gruppe „wenig bis gar nicht“ 122 Patienten und „viel bis täglich“ fünf Patienten. Dabei entfielen sämtliche Präkanzerosen und Neoplasien, inklusive der Plattenepithelkarzinome, auf die 122 Patienten der Gruppe „wenig bis gar nicht“. Die Patienten mit hohem Alkoholkonsum (n=5) zeigten keine Neoplasien oder Präkanzerosen der Haut oder Mundschleimhäute.

5. Diskussion

5.1. Das Auftreten von Neoplasien bei Transplantationspatienten

Es ist hinreichend bekannt, dass Transplantationspatienten, auf Grund der langjährigen Immunsuppression, eine Risikogruppe für die Entwicklung von Hauttumoren darstellen (London et al., 1995, S. 403; Fortina et al., 2000, S. 249; Carroll et al., 2003, S. 676). Zwischen 60 und 70% der Hauttumoren treten zudem an Sonnenexponierten Stellen auf, insbesondere im Kopf-Halsbereich (Bordea et al., 2004, S. 577; Fuente et al., 2003, S. 1223). Auf Grund der positiven Entwicklung in der Transplantatnachsorge und der besseren Immunsuppression haben sich die Überlebensraten für Transplantationspatienten in den letzten 20 Jahren wesentlich verbessert (Berg and Otley, 2002, S. 1; Kwon et al., 2005, S. 691). Hariharan et al. (2000, S. 609) belegen eine Steigerung der Transplantatüberlebensrate nach Nierentransplantation im ersten Jahr um circa 5% bei Lebendspendern und von circa 12% bei hirntoten Organspendern im Zeitraum von 1988 bis 1996. Des Weiteren hat sich die mittlere Überlebensdauer von Nierentransplantaten nahezu verdoppelt.

Hinzu kommen Verbesserungen in der Chirurgie und der Lagerung von Organen, so dass die Zahl von Transplantatempfängern kontinuierlich ansteigt (Euvrard et al., 2002, S. 1895). Die Verbesserungen in der Transplantatnachsorge und in der Chirurgie haben zu einer verlängerten Überlebenszeit der Patienten geführt und somit auch zu einer längeren Dauer der Immunsuppression. Daraus resultiert ein Anstieg des Risikos zur Entwicklung von Hauttumoren bei Transplantationspatienten (Euvrard et al., 2002, S. 1895).

Neben Präkanzerosen und Neoplasien treten bei ca. 10 bis 20% der Transplantationspatienten Gingivawucherungen auf (Ellis et al., 2004, S. 128). Auch dies scheint unter anderem in Zusammenhang mit der Immunsuppression zu stehen (Spolidorio et al., 2006, S. 312; Radwan-Oczko et al., 2006, S. 865). Beispielsweise diskutieren Spolidorio et al. (2006, S. 312) in diesem Zusammenhang die Mundhygiene der Transplantationspatienten, sowie die gleichzeitige Anwendung von Kalziumkanal-Blockern, insbesondere Nifedipin.

Die Wirkung von immunsupprimierenden Medikamenten und die daraus resultierende herabgesetzte Immunkompetenz der Patienten scheint aber nicht nur der alleinige Risikofaktor bei der Entwicklung von Hauttumoren nach

Organtransplantation zu sein. Vielmehr stellt die Immunsuppression eine neue Ausgangssituation dar, auf dessen Grundlage die Einflüsse anderer bekannter Risikofaktoren eine stärkere Wirkung erzielen, bzw. sich gravierendere Wechselwirkungen ergeben, als bei immunkompetenten Personen (Ramsay et al., 2000, S. 167; Bordea et al., 2004, S. 577).

5.1.1. Epitheliale Neoplasien

Im Rahmen unserer Untersuchung traten histologisch nachgewiesene M. Bowen, Basaliome, Plattenepithelkarzinome und aktinische Keratosen an äußeren Körperstellen auf. Das Verhältnis von Basaliomen (BAS) zu Plattenepithelkarzinomen (PECA) lag in unserer Studie bei 2,4:1 während einer durchschnittlichen Transplantatnachsorgezeit von 8,5 Jahren. Ein ähnliches Verhältnis tritt auch in der Normalbevölkerung auf und verläuft konform zu den Untersuchungen von Fuente et al. (2003, S. 1223), sowie Naldi et al. (2000, S. 1480). Auffallend sind allerdings auch mehrere Studien mit reziproken Verhältnissen. Die Relation von Basaliomen zu Plattenepithelkarzinomen bei Organtransplantationspatienten wird in der Literatur daher unterschiedlich angegeben.

Fuente et al. (2003, S. 1225) dokumentierten ein Verhältnis von 3,1:1 (BAS:PECA) in den ersten drei Jahren nach Transplantation. Sie stellten dabei fest, dass sich die Inzidenz von Basaliomen initial linear entwickelte. Hingegen vollzog sich ein Anstieg der Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen zunächst nur langsam, später aber exponentiell. Dies führte zu einer Umkehrung des Verhältnisses auf 1,4:1 nach sechs Jahren. Naldi et al. (2000, S. 1480) ermittelten in einer Studie aus Norditalien ein ähnliches Verhältnis (2,1:1) bei einer durchschnittlichen Nachsorgezeit von vier Jahren.

Umgekehrte Relationen bei ähnlicher Schwankungsbreite beobachteten sowohl Ramsay et al. (2000, S. 167) während einer durchschnittlichen Nachsorgezeit von 8,5 Jahren mit einem Verhältnis von 1:3,8 (BAS:PECA), als auch Buell et al. (2005, S. 962) mit einem Verhältnis von 1:1,9 (BAS:PECA) und einer Transplantatnachsorge von mehr als 4 Jahren.

Fuente et al. (2003, S. 1225) liefern unterschiedliche Erklärungsansätze für die Umkehrung. Zum einen sehen sie eine Möglichkeit für die Abweichung auf Grund

anderer genetischer Prädispositionen der untersuchten Populationen, aber auch der Lebensgewohnheiten insbesondere in Bezug auf die UV-Licht-Exposition. Zum anderen könnte ein systematischer Fehler verantwortlich sein, da diverse Studien auf der Auswertung von Datenbanken beruhen und Basaliome nicht unbedingt routinemäßig einer Tumordatenbank gemeldet werden.

Bordea et al. (2004, S. 575) führten eine retrospektive Studie anhand der Datenbank des Transplantationszentrums in Oxford durch. Hierbei wurden die Daten von 979 Patienten mit einer Nierentransplantation im Zeitraum von 1975 bis 1996 ausgewertet und eingehend auf das Auftreten von Hauttumoren untersucht. In dieser Untersuchung stellte sich unter anderem heraus, dass circa 19% der Patienten mindestens einen Hauttumor entwickelten. Am häufigsten traten Plattenepithelkarzinome auf. Des Weiteren waren diese auch meist die ersten Tumoren, die sich manifestierten. Der erste Tumor zeigte sich durchschnittlich nach circa acht Jahren. Darüber hinaus wiesen 64% der Patienten mit Neoplasien multiple Läsionen auf. Dazu zählten histologisch bestätigte Basaliome, Morbus Bowen, Plattenepithelkarzinome, maligne Melanome und Merkelzelltumoren.

Bei den von uns untersuchten Patienten entwickelten in der Zeit nach der Organtransplantation circa 26% mindestens eine Neoplasie des Integuments. Ein Drittel dieser Patienten entwickelte multiple Neoplasien der Haut, diese waren größtenteils Basaliome. In lediglich einem Fall entwickelte ein Patient vier Plattenepithelkarzinome, zusätzlich ein Morbus Bowen und eine aktinische Keratose. Im Gegensatz zu Bordea et al. manifestierten sich bei den Patienten in unserer Studie zuerst in aller Regel Basaliome. Auch das Verhältnis der aufgetretenen Basaliome und Plattenepithelkarzinome war in unserer Untersuchung umgekehrt (2,4:1 BAS:PECA) zu den von Bordea et al. ermittelten Relationen (1:3,2 BAS:PECA). In Übereinstimmung zu unseren Daten (siehe Tabelle 2, S. 30) stellten aber auch Bordea et al. fest, dass die Mehrzahl der Neoplasien im Kopf-Halsbereich auftraten. Sie registrierten 63% der Neoplasien an Kopf, Hals und Händen.

In der Untersuchung von Fuente et al. (2003, S. 1223) waren 76% der Plattenepithelkarzinome und Basalzellkarzinome im Kopf-Halsbereich lokalisiert. Auch Dissemond and Grabbe (2006, S. 134) wiesen darauf hin, dass die diagnostizierten Basaliome überwiegend im Gesichtsbereich auftraten.

Levi et al. (1988, S. 811) fanden in der Datenbank des Schweizer Kantons Waadt ähnliche Verteilungen der Plattenepithelkarzinome (76%) und der Basaliome (72%) im Kopf-Halsbereich wie in unserer Studie (PECA 83%, BAS 62%).

Speziell Plattenepithelkarzinome entstehen begünstigt in Bereichen, die dem Sonnenlicht ausgesetzt sind (Euvrard et al., 1997, S. 28). In der Studie von Moloney et al. (2004, S. 675) traten sogar sämtliche diagnostizierten Plattenepithelkarzinome im Kopf-Halsbereich auf.

Sofern Basaliome und Plattenepithelkarzinome der Haut frühzeitig erkannt und ein zeitnahes therapeutisches Vorgehen folgt, ist die Prognose für die Patienten günstig (Nikkels et al., 2004, S. 194).

Gerade bei Transplantationspatienten sollte die Nachsorge daher immer interdisziplinär durchgeführt werden. Hierzu sollten Dermatologen, genauso wie bei Bedarf plastische Chirurgen, hinzugezogen werden (Berg and Otley, 2002, S 13). Außerdem ist es notwendig, dass die Patienten ausreichend und wiederholt über das erhöhte Hautkrebsrisiko und die Risikofaktoren aufgeklärt werden (Szebietowski et al., 2005, S. 96). Die wenigsten Patienten wissen, dass die Notwendigkeit von regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen durch einen Dermatologen, bzw. im Kopf-Halsbereich und der Mundschleimhaut auch durch einen Zahnarzt oder Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen besteht. Auf Grund der jährlich steigenden Anzahl an Organtransplantationen wird es zunehmend wichtiger, ein entsprechendes Nachsorgeprogramm frühzeitig und kontinuierlich für Transplantationspatienten zu etablieren (Moloney et al., 2006, S. 504). Wie bereits beschrieben entwickeln zwischen 30 und 60% der Transplantationspatienten multiple Neoplasien. Euvrard et al. (2006, S. 1096) registrierten sogar, das sich bei circa 88% der Nierentransplantationspatienten mit einem Hauttumor innerhalb von fünf Jahren nach dem ersten Auftreten, neue Hauttumoren manifestierten.

Berg and Otley (2002, S. 6) geben in ihrer Untersuchung eine konkrete Anleitung, wie die Nachsorge gestaltet und welche Therapiemaßnahmen gegebenenfalls erfolgen sollten. Sie empfehlen nach Risiko gestaffelte Untersuchungsintervalle. Bei Patienten ohne Hauttumore oder aktinische Keratosen erscheint eine initiale dermatologische Untersuchung mit jährlichen Kontrollen ausreichend, so lange bis sich die erste Läsion entwickelt. Patienten mit aktinischen Keratosen oder nur einem

einzelnen Hauttumor (Basaliom oder Plattenepithelkarzinom) benötigen halbjährliche Untersuchungsintervalle und Patienten mit multiplen oder metastasierenden, Hoch-Risiko-Plattenepithelkarzinomen oder Melanomen sollten mindestens alle drei Monate zur dermatologischen Kontrolle. Die Therapiemaßnahmen sind vergleichsweise aggressiv gestaltet. Aktinische Keratosen sollten nicht länger beobachtet, sondern mittels Kryotherapie, photodynamischer Therapie, bzw. entsprechend bekannten Alternativen, behandelt werden. Nur so könne die Progression hin zu Plattenepithelkarzinomen vermieden werden. Bereits Tumoren mit niedrigem Risikopotential sollten möglichst chirurgisch entfernt werden.

5.1.2. Veränderungen der Mundschleimhaut

Kein Patient unserer Studie hatte eine kanzeröse Neoplasie oder Präkanzerose der Gingiva. In ca. 11% der Fälle lagen Gingivawucherungen in unterschiedlichem Ausprägungsgrad vor. Unsere Patienten wurden mehrheitlich (über 60%) mit Tacrolimus behandelt, so dass die Häufigkeit der Gingivawucherungen etwa mit den von Sekiguchi et al. (2007, S. 547) ermittelten Werten vergleichbar ist.

Sekiguchi et al. (2007, S. 546) untersuchten die Inzidenz und den Schweregrad gingivaler Wucherungen im Vergleich zwischen nierentransplantierten Patienten die mit Tacrolimus (n=20), bzw. mit Ciclosporin (n=20) immunsupprimiert wurden. Die Therapien erfolgten unter Ausschluss von Kalziumkanal-Blockern. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 90 Tagen post transplantationem. Dabei traten durchschnittlich in 17,9% der Ciclosporin-Patienten, aber lediglich in 6,7% der Tacrolimus-Patienten Gingivawucherungen auf.

Wie de Oliveira Costa et al. (2006, S. 969) bestätigen, ist die Prävalenz für Gingivawucherungen bei Ciclosporin behandelten Patienten mit ca. 29% höher, als bei Tacrolimus behandelten mit 16,9%. Weiterhin sind die Gingivawucherungen unter der Ciclosporin Therapie meist stärker ausgeprägt, als bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt wurden.

Entgegen ersten Annahmen von James et al. (2001, S. 851), dass Tacrolimus keinen nachteiligen Einfluss auf die Gingiva hat, muss aus Ergebnissen unserer und der genannten Studien zufolge auch bei der Anwendung von Tacrolimus mit Gingivawucherungen gerechnet werden.

Als Auslöser für gingivale Wucherungen bei Immunsupprimierten wäre etwa eine verstärkte Entzündungsreaktion der Gingiva auf gegebene Reize, wie z.B. lokale Plaque, und daraus resultierend eine übermäßige Vergrößerung des gingivalen Bindegewebes denkbar. Der Zusammenhang zwischen der gleichzeitigen Anwendung von Nifedipin und immunsuppressiven Medikamenten und der damit in Verbindung gebrachten Entstehung von Gingivawucherungen wurde mehrfach beschrieben, ohne dass jedoch ein Wirkmechanismus erkennbar wäre. Morisaki et al. (2000, S. 438) bemerkten im Versuch an Ratten ebenfalls eine verstärkte Präsenz gingivaler Wucherungen bei gleichzeitiger Gabe von Ciclosporin und Nifedipin, während bei alleiniger Anwendung von Ciclosporin weniger Gingivawucherungen und bei der Anwendung von Tacrolimus allein keine Wucherungen der Gingiva erkennbar waren.

Einen unterstützenden Einfluss auf die Entstehung und Ausprägung von Gingivawucherungen hat nach Morisaki et al. (2000, S. 438) die gleichzeitige Gabe von Kalziumkanal-Blockern, insbesondere Nifedipin. In der vorliegenden Studie sind ungefähr die Hälfte der Patienten, bei denen eine Gingivawucherung nachgewiesen wurde, auch mit Kalziumkanal-Blockern behandelt worden. Hauptsächlich kamen hier aber Atenolol und Amlodipin zum Einsatz. Kein Patient bekam Nifedipin. Somit sind die aufgetretenen Gingivawucherungen eher dem alleinigen Einfluss der Immunsuppressiva zuzuschreiben.

Auf Grund der ästhetischen und funktionellen Einschränkungen ist die chirurgische Behandlung meist das Mittel der Wahl bei Gingivawucherungen. Insbesondere dann, wenn das verursachende Medikament nicht ohne weiteres abgesetzt oder ersetzt werden kann. Jedoch empfehlen Aimetti et al. (2005, S. 850), dass einer chirurgischen Therapie immer eine mindestens 12-monatige Parodontitistherapie, mit supra- und subgingivalem Debridement alle zwei Monate und Mundhygieneinstruktionen voraus gehen sollte. Laut Fu et al. (1997, S. 92) ist dentale Plaque ein Kofaktor in der Pathogenese Ciclosporin induzierter Gingivawucherungen. Hinzu kommt, dass etwa 40% der gingivalen Wucherungen durch Entzündungen der Gingiva bedingt werden, die durch dentale Plaque hervorgerufen werden (Kantarci et al., 1999, S. 587). Bei Aimetti et al. (2005, S. 849) konnte teilweise sogar auf eine anschließende chirurgische Entfernung der Gingivawucherungen verzichtet werden.

Eine chirurgische Behandlung der Wucherungen bei unseren Patienten war auf Grund der geringen Ausprägung bei guter Mundhygiene in keinem Fall notwendig. Die Patienten wurden darauf aufmerksam gemacht, sich bei Befundverschlechterung erneut vorzustellen.

5.2. Analyse der Risikofaktoren

Im Zusammenhang mit der Neuentwicklung von Neoplasien bei Transplantationspatienten werden in der Literatur regelmäßig dieselben Risikofaktoren beschrieben. Hierzu zählen die UV-Licht-Exposition, das Alter zum Zeitpunkt der Transplantation, die Dauer der Immunsuppression, die eingesetzten Immunsuppressiva und das Geschlecht (Caforio et al., 2000, S. 226; Naldi et al., 2000, S. 1482; Ramsay et al., 2000, S. 167). In der vorliegenden Studie wurden zusätzlich zu den oben genannten Risikofaktoren auch die Einflüsse von Alkoholkonsum und Rauchen untersucht, um gleichzeitig die Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung von Mundschleimhauttumoren mit abzudecken.

5.2.1. UV-Licht-Exposition

Auffallend war eine OR von 2,73 für Patienten mit hoher Sonnenlichtexposition, die häufiger Basaliome, Plattenepithelkarzinome, sowie aktinische Keratosen des Integuments entwickelten, als Patienten, die regelmäßig Sonnenschutzmittel verwenden oder sich generell nur einer minimalen UV-Licht-Exposition aussetzen. Weiterhin zeigen unsere Ergebnisse eine überwiegende Entwicklung von Tumoren der Haut speziell an sonnenexponierten Arealen im Kopf-Halsbereich (ca. 73%).

Laut Vermeer and Hurks (1994, S. 149) kommt es durch das UV-Licht zu einer Modifikation des Immunsystems in der Haut. Diese so genannte „Photo Immunsuppression“ tritt schon bei geringen UV-B-Dosen auf. Die physiologische Funktion der „Photo Immunsuppression“ wird in der Hemmung einer für die Haut schädlichen entzündlichen Reaktion gesehen. Als pathologische Folge zeigt sich eine erhöhte Prävalenz bei der Entstehung von Präkanzerosen und Neoplasien der Haut, insbesondere bei medikamentös immunsupprimierten Patienten.

Die folgernde Annahme, dass in geografischen Regionen mit hoher UV-Belastung in jedem Fall höhere Inzidenzen für die Entwicklung von Hauttumoren bei

Transplantationspatienten vorliegen müssten, als in Regionen mit niedriger UV-Belastung, wird durch die folgenden Studien kontrovers diskutiert.

Carroll et al. (2003, S. 676) ermittelten in einer australischen Studie für die Entwicklung von Hauttumoren bei immunsupprimierten Patienten in Queensland eine Inzidenz von 33,3% nach 10 Jahren Immunsuppression. Weiter berechneten Bouwes Bavinck et al. (1996, S. 715) die Inzidenz nach 20 Jahren auf 70%, ebenfalls für organtransplantierte Patienten in Queensland, Australien.

Ramsay et al. (2002, S. 953) hatten bei Patienten mit einer Immunsuppressionsdauer von mehr als 20 Jahren, ebenfalls in Queensland, eine kumulative Inzidenz für Hauttumoren von 82,1% festgestellt.

Im Vergleich zu den Werten aus Australien errechneten Moloney et al. (2006, S. 500) bei organtransplantierten Patienten aus Irland lediglich eine Inzidenz von 14% nach 12 Jahren. Wie bereits unter Punkt 5.1.1. erwähnt, führten Bordea et al. (2004, S. 577) eine Datenbankstudie bei Transplantationspatienten aus Oxford durch. Hierbei stellten sie wiederum, trotz des mitteleuropäischen Klimas, eine Inzidenz von immerhin 61% 20 Jahre nach der Transplantation fest. Sie bestätigen damit, dass auch für Patienten, die im gemäßigten Klima Mitteleuropas leben das Risiko für Hauttumoren nach Organtransplantation nicht niedriger ist, als für Transplantationspatienten die in Regionen mit hoher Sonnenlichtexposition leben. Dies wird auch durch die von uns untersuchte Patientengruppe mit einer kumulativen Inzidenz nach 5 Jahren von 9,5% und nach 10 Jahren von 12,6% bestätigt.

Bislang veröffentlichte Studien ließen vermuten, dass das Risiko im gemäßigten Klima entsprechend geringer wäre (London et al., 1995, S. 403; Hartevelt et al., 1990, S. 506). Hartevelt et al. (1990, S. 506) hatten für die Entwicklung von Hauttumoren bei Organtransplantationspatienten in den Niederlanden lediglich eine Inzidenz von 41% nach 20 Jahren Immunsuppression ermittelt.

Hieraus ist ersichtlich, dass die Unterschiede zwischen den geographischen Regionen Australien und Mitteleuropa in den ersten 10 Jahren nach der Transplantation gravierender ausfallen und sich im Laufe von 20 Jahren einander relativ angleichen. Sowohl in klimatisch gemäßigten, als auch in Regionen mit hoher UV-Belastung zählt die UV-Licht-Exposition somit für Transplantationspatienten zu den einflussreichsten Risikofaktoren bei der Entwicklung von Präkanzerosen und Neoplasien der Haut.

5.2.2. Alter zum Zeitpunkt der Transplantation

Unter anderem die im Alter steigende Prävalenz für terminale Niereninsuffizienz und das allgemein gestiegene Alter der Bevölkerung nimmt auch die Anzahl älterer Nierentransplantatempfänger weiter zu (Pedroso et al., 2006, S. 1885). In unserer Studie war eine auffallende Steigerung der Entwicklung von Hauttumoren für über 50-jährige Patienten gegenüber den unter 50-jährigen zu erkennen, hieraus ergab sich eine relative Chance zur Entwicklung von Hauttumoren für über 50-jährige Patienten von 2,02. Dies wird durch die Studie von Moloney et al. (2006, S. 500) bestätigt. Sie beschreiben zwei unterschiedliche Phasen beim Anstieg der Inzidenz für Hautkrebs nach Organtransplantation. Die über 50-jährigen Patienten hatten bereits nach zwei Jahren post transplantationem ein erhöhtes Risiko. Hingegen trat eine Risikoerhöhung bei den jüngeren Transplantatempfängern erst zu einem späteren Zeitpunkt auf (4-6 Jahre post transplantationem). Der Anstieg war bei den unter 50-jährigen aber wesentlich stärker ausgeprägt, als bei den älteren Patienten.

5.2.3. Dauer der Immunsuppression

In mehreren Studien konnten Zusammenhänge zwischen der Dauer der Immunsuppression und einer Steigerung des Hautkrebsrisikos festgestellt werden.

Naldi et al. (2000, S. 1482) haben Nierentransplantationspatienten in Italien untersucht und dabei einen progressiven Anstieg des Risikos in Abhängigkeit von der Dauer der Immunsuppression festgestellt. Hier war die Inzidenz von unter fünf Prozent nach vier Jahren auf ca. 7,5% nach sieben Jahren gestiegen. Nach 15 Jahren stellten sie eine Inzidenz von 28,6% fest.

Bei Hartevelt et al. (1990, S. 506) war in einer niederländischen Untersuchung ebenfalls ein Anstieg in Stufen zu erkennen. Die Inzidenz stieg etwas gemäßiger von drei Prozent nach fünf Jahren über 24% nach 15 Jahren, bis zu 40% nach 20 Jahren.

Initial ausgeprägter zeigte sich die Inzidenz bei Carroll et al. (2003, S. 676), in einer Studie im australischen Queensland. Im Zeitraum bis fünf Jahre nach der Transplantation lag die Inzidenz bei 18,8%. Im weiteren Verlauf verlief der Anstieg der Inzidenz gemächlicher und lag nach zehn Jahren post transplantationem bei 24,8% und stieg auf über 33,3% nach 20 Jahren bis zu 47,1% nach über 20 Jahren.

Die Ergebnisse unserer Untersuchung zeigen, dass fünf Jahre nach der Transplantation die Inzidenz bei circa 9,5% und zehn Jahre nach der Transplantation bei circa 12,6% liegt. Für Patienten mit einer Dauer der Immunsuppression über sieben Jahre hinaus belegt auch die Berechnung einer Odds Ratio von 1,98 einen Anstieg der relativen Chance zur Entwicklung von Hauttumoren gegenüber Patienten mit einer unter sieben Jahren liegenden Immunsuppressionsdauer. Vier Patienten entwickelten innerhalb der ersten fünf Jahre post transplantationem ein Plattenepithelkarzinom, in zwei weiteren Fällen manifestierten sich diese aber erst nach dem achten Jahr.

Eine Zunahme der Inzidenz für Hauttumoren bei Organtransplantationspatienten kann im Verlauf über die Jahre somit in sämtlichen Untersuchungen belegt werden.

5.2.4. Der Einfluss unterschiedlicher immunsuppressiver Regime

Nur in einigen Studien wurden retrospektiv die Auswirkungen von immunsuppressiven Regimen auf Basis von Ciclosporin und Azathioprin auf das Hautkrebsrisiko bei Transplantationspatienten untersucht (Kasiske et al., 2004, S. 907; Fortina et al, 2000, S. 250; Fortina et al., 2004, S. 1079; Bouwes Bavinck et al., 1996, S. 715). Unsere Auswertungen zeigen einen seit Ende der 1990er Jahre einsetzenden Trend von Ciclosporin zu Tacrolimus in der Wahl als Primärtherapeutikum sowohl in der immunsuppressiven Induktions-, als auch in der Erhaltungstherapie. Darüber hinaus wurde Azathioprin zunehmend durch Mycophenolat-Mofetil ersetzt. Studien über den Einfluss dieser neuen Therapiekonzepte auf das Hautkrebsrisiko von Transplantationspatienten sind bislang rar. Erschwerend für die Analyse der Einflüsse unterschiedlicher immunsuppressiver Regime auf die Entwicklung von Hauttumoren ist, dass die Dosierungen nicht fest, sondern patientenindividuell, in Abhängigkeit von der Funktion des Transplantats und eventuellen Abstoßungsreaktionen gestaltet sind.

Kasiske et al. (2004, S. 908) haben für ihre umfangreiche Studie auf die Daten des United States Renal Data System (USRDS) zurückgegriffen. Sie untersuchten bei 35.765 Nierentransplantationspatienten aus dem Zeitraum 1995 bis 2001 Tumorraten der häufigsten Tumortypen, z.B. Tumoren des Darms, der Lunge, des Ösophagus, des Pankreas, aber auch Tumoren der Haut. Sie stellten unter anderem fest, dass Tumoren der Haut bei Transplantationspatienten circa 20-fach erhöht waren im

Vergleich zur Normalbevölkerung der Vereinigten Staaten. Des Weiteren stellten sie heraus, dass mit der Anwendung von Tacrolimus, gegenüber einer Therapie mit Ciclosporin, die Inzidenz für Hauttumoren um 35% gemindert ist. Kasiske et al. wiesen aber auch darauf hin, dieses Ergebnis mit Vorsicht zu genießen, da, wie oben bereits erwähnt, die eingesetzten Immunsuppressiva immer an die patientenindividuelle Situation angepasst werden und dies zu einem systematischen Fehler führt, der in einer Studie kaum herauszufiltern sei.

Fortina et al. (2000, S. 253) haben in einer Studie Herz- (n=252) und Nierentransplantierte (n=228) Patienten hinsichtlich der Auswirkungen von Risikofaktoren auf das Hautkrebsrisiko untersucht und miteinander verglichen. Die Studie kam zu dem Schluss, dass die immunsuppressiven Regime keinen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung von Hauttumoren darstellen. Fortina et al. stellten allerdings nur einen Vergleich zwischen der Doppeltherapie Ciclosporin/Azathioprin und der Dreifachtherapie Ciclosporin/Azathioprin/Kortikosteroide an. Das Ergebnis lässt sich somit nicht auf unsere Studie übertragen.

Im Jahr 2004 haben Fortina et al. (S. 1080) in einer Studie mit herztransplantierten Patienten (n=230) Risikofaktoren für die Entwicklung von Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen untersucht. Auch in diesem Fall bestanden die untersuchten immunsuppressiven Regime aus einer Doppel- oder Dreifachtherapie mit Ciclosporin, Azathioprin und Kortikosteroiden. Evaluiert wurde der Einfluss der immunsuppressiven Regime auf die Entwicklung von Hauttumoren anhand der kumulativen Dosis drei Jahre post transplantationem. Es stellte sich heraus, dass Patienten mit einer höheren kumulativen Dosis an Immunsuppressiva ein vierfach erhöhtes Risiko für Plattenepithelkarzinome hatten, als Patienten mit einer geringeren kumulativen Dosis nach drei Jahren. Für Basaliome konnte dieses Ergebnis nicht beobachtet werden. Daraus wurde gefolgert, dass für die Entwicklung von Plattenepithelkarzinomen anscheinend die Gesamtdosis immunsuppressiver Medikamente eine größere Rolle spielt, als ein bestimmtes immunsuppressives Medikament.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Bouwes Bavinck et al. (1996, S. 715). Sie errechneten eine Inzidenz von sieben Prozent nach einem Jahr Immunsuppression, ansteigend über 45% nach elf Jahren, bis hin zu 70% nach 20 Jahren. Eine Multivarianzanalyse der verwendeten immunsuppressiven Regime konnte keine

Unterschiede in den Gruppen feststellen. Sie folgerten daraus ebenfalls, dass das erhöhte Hautkrebsrisiko zwar in Verbindung zur Immunsuppression steht, das Ergebnis aber nicht abhängig von einem bestimmten Wirkstoff, sondern der Immunsuppression per se ist.

Betrachtet man in unserer Studie die Gesamtmenge aufgetretener M. Bowen, Basaliome, Plattenepithelkarzinome und aktinischer Keratosen, ergibt sich eine Odds Ratio von 1,72 für Ciclosporin basierte Regime. Der Einfluss Tacrolimus basierter Regime auf die Entwicklung von Hauttumoren bei Organtransplantationspatienten im Vergleich zu Ciclosporin stellte sich bei den Patienten unserer Studie also geringer dar. Auffallend war, dass die Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (n=6) ausschließlich den Ciclosporin-Gruppen angehörten. Unsere Ergebnisse bezüglich des Einflusses unterschiedlicher immunsuppressiver Regime auf das Hautkrebsrisiko bei Transplantationspatienten unterstützen die oben erwähnte Aussage von Kasiske et al. (2004, S. 912). Immunsuppression in jeglicher Form ist mitverantwortlich für den Anstieg von Hauttumoren nach Organtransplantation. Tacrolimus basierte Regime scheinen allerdings die de novo Entwicklung von Hauttumoren nach Organtransplantation etwas weniger stark zu begünstigen als Ciclosporin basierte.

Das seit 2001 in Deutschland zugelassene Sirolimus erhielt erst in den letzten Jahren zunehmend Einzug in die immunsuppressive Induktions- und Erhaltungstherapie nach Organtransplantation. Bislang existieren daher nur wenige, kurzzeitige Studien, die die Entwicklung von Tumoren in der Therapie mit Sirolimus evaluiert haben. Kauffman et al. (2005, S. 886-887) stellten in einer groß angelegten Multicenter-Studie mit insgesamt 33.249 Nierentransplantierten Patienten heraus, dass Patienten die in der Erhaltungstherapie mit Sirolimus allein oder sogar in Kombination mit Calcineurininhibitoren, Kortikosteroiden und/oder Mycophenolat-Mofetil behandelt wurden, ein um 60% reduziertes Risiko für die de novo Entwicklung jeglicher Art von Tumoren hatten, einschließlich Hauttumoren. Campistol et al. (2006, S. 588) kommen in ihrer Untersuchung zu dem Schluss, dass sowohl eine kontinuierliche Therapie mit Sirolimus, als auch eine Umstellung ab dem dritten Monat post transplantationem von einer Ciclosporin basierten auf eine Sirolimus basierte Therapie zu einem reduzierten Risiko von de novo Neoplasien nach 5 Jahren führt. Mathew et al. (2004, S. 448) konnten eine um 50% niedrigere Inzidenz für

Neoplasien bei Sirolimus-Patienten (4,2%), im Vergleich zu Patienten die mit Ciclosporin behandelt werden (9,8%), im Zeitraum von 2 Jahren feststellen. Aus unserem Patientenkollektiv wurden nur sechs Patienten im Rahmen einer Doppel- oder Dreifachtherapie mit Sirolimus behandelt. Keiner dieser Patienten entwickelte eine Neoplasie oder Präkanzerose der Haut.

Interessanterweise kann Sirolimus aktuellen Artikeln zufolge in der für die Immunsuppression nötigen Dosierung sogar einen antitumorösen Effekt, durch Angiogenesehemmung, aufweisen (Tessmer et al, 2006, S. 1792; Vasudev and Hariharan, 2007, S. 525).

5.2.5. Geschlecht als Risikofaktor

Kasiske et al. (2004, S. 907) berechneten für die Männer ihrer Studie ein relatives Risiko (RR) für die Entwicklung von Hauttumoren nach Nierentransplantation von 2,18 (95% CI: 1,94 – 2,45 $p < 0,0001$) im Vergleich zu den Frauen der Studie. Auf Grund der hohen Gesamtanzahl untersuchter Patienten ($n=35765$) in der Studie von Kasiske et al. ist das Ergebnis als sehr präzise einzustufen. Festzustellen ist, dass das Risiko nach einer Nierentransplantation einen Hauttumor zu bekommen für Männer circa doppelt so hoch ist wie für nierentransplantierte Frauen.

Insgesamt war in unserer Untersuchung die relative Chance zur Entwicklung von Hauttumoren für Männer deutlich erhöht (OR 3,18).

Bezogen allein auf die Entwicklung von Basaliomen berechneten Kanitakis et al. (2003, S. 1134) für männliche Nierentransplantierte in ihrer Studie ein Verhältnis zu den untersuchten nierentransplantierten Frauen von 4,8:1.

Kennzeichnend war in unserer Studie außerdem, dass bei den über 50-jährigen Frauen die relative Chance zur Entwicklung von Hauttumoren mit einer Odds Ratio von 11 gravierend höher lag, als bei Männern in derselben Altersgruppe (OR 11). Bei den Männern ergab sich bereits ab dem 40. Lebensjahr eine Erhöhung (OR 2,0) der relativen Chance zur Entwicklung von Hauttumoren im Vergleich zu den jüngeren Männern (OR 0,5).

5.2.6. Alkohol als Risikofaktor

Die gängige Literatur geht nicht auf den Konsum von Alkohol und ein damit assoziiertes mögliches Risiko zur Entwicklung von Hauttumoren nach Organtransplantation ein.

Fung et al. (2002, S. 1120) haben in einer großen Studie den Einfluss unterschiedlicher alkoholischer Getränke auf die Entwicklung von Basalzellkarzinomen über einen Zeitraum von zehn Jahren untersucht. Es wurden ca. 100.000 Personen mittels Fragebogen zu ihren Ernährungsgewohnheiten, unter anderem auch zu ihrem Alkoholkonsum, befragt. Ein Vergleich zwischen Personen mit Alkoholkonsum unterschiedlicher Ausprägung und Personen die auf Alkohol verzichtet hatten, zeigte sich ein leicht erhöhtes relatives Risiko in Abhängigkeit der täglichen Alkoholmenge von 1,11 bis 1,29. Dabei war das relative Risiko für die Gruppen mit geringem und mit sehr hohem Alkoholkonsum geringer, als in den zwei mittleren Gruppen. Abschließend kommentieren Fung et al. (S. 1121), dass Alkohol einen moderaten Einfluss auf die Entwicklung von Basalzellkarzinomen zu haben scheint, doch müsste dies durch weitere Studien bestätigt werden.

Sehr wohl bekannt ist Alkohol aber als entscheidender Risikofaktor neben dem Tabakkonsum bei der Entstehung anderer maligner Tumoren, wie zum Beispiel Karzinomen der Mundhöhle, des Ösophagus und der Tonsillen (Scutariu et al., 2007, S. 221).

In unserer Studie konnte kein Zusammenhang zwischen dem Alkoholkonsum und einem Risikoanstieg bei der Entwicklung von Hauttumoren aufgezeigt werden. Eine aussagefähige statistische Auswertung war ohnehin nicht möglich, da ca. 94% der Patienten (n = 119) nach der Transplantation nur noch wenig bis gar keinen Alkohol konsumierten.

5.2.7. Rauchen als Risikofaktor

Nur einzelne Studien über Hauttumoren bei Transplantationspatienten haben auch den Tabakkonsum ihrer Patienten evaluiert.

Ramsay et al. (2003, S. 400) haben in einer Studie mit Nierentransplantationspatienten (n=361) klinische Faktoren und Umwelteinflüsse bestimmt, die mit der Entwicklung von Hauttumoren nach der Transplantation assoziiert werden können. Sie fanden bei den Rauchern ihrer Population, hierzu

zählten auch Ex-Raucher, eine höhere Anzahl von Plattenepithelkarzinomen, nicht aber von Basaliomen, als bei Personen, die niemals geraucht hatten. Allerdings konnten sie weder eine steigende Anzahl von Packungsjahren, noch aktuell aktives Rauchen der Patienten mit einem übermäßigen Anstieg des Risikos für Neoplasien insgesamt in Zusammenhang bringen.

In einer älteren Studie der gleichen Arbeitsgruppe (n=182) über klinische Risikofaktoren für die Entwicklung von Hautkrebs bei Transplantationspatienten stellten Ramsay et al. (2000, S. 400) ebenfalls fest, dass nur bei Patienten, die Raucher oder Ex-Raucher waren, Plattenepithelkarzinome auftraten.

Aus unseren Ergebnissen geht hervor, dass organtransplantierte Raucher mit einem Zigarettenkonsum von mehr als 20 Packungsjahren mit einer Odds Ratio von 1,72 einem moderat erhöhten Risiko für die Entwicklung von Hauttumoren ausgesetzt sind als Nichtraucher. Zieht man allerdings die Raucher mit einem Tabakkonsum unter 20 Packungsjahren hinzu, nähern sich die relativen Chancen von Raucher und Nichtraucher einander an (OR 1,06). Eine erhöhte Anzahl entwickelter Plattenepithelkarzinome bei Rauchern ging aus unserer Untersuchung ebenfalls nicht hervor. Die diagnostizierten Plattenepithelkarzinome traten gleichermaßen bei Rauchern und Nichtrauchern auf.

Abschließend kann über die Analyse der Risikofaktoren gesagt werden, dass es sich scheinbar um multifaktorielle Einflüsse bei der Entwicklung von Hauttumoren nach Organtransplantation handelt, wobei das höchste Risiko durch die anhaltende Immunsuppression und die individuelle UV-Licht-Exposition gegeben ist.

5.3. Composite tissue allotransplantation (CTA)

Als im September 1998 in Frankreich von einem internationalen Chirurgenteam die erste erfolgreiche Handtransplantation durchgeführt wurde, begann eine neue Ära in der Transplantation allogenen Gewebes (Gander et al., 2006, S. 868). Erstmals war es möglich, ein Transplantat aus gemischten, allogenen Geweben (composite tissue allotransplantation – CTA) nicht nur zu transplantieren, sondern auch langfristig erfolgreich zu erhalten. Die Aufmerksamkeit der Öffentlichkeit war geweckt und wissenschaftliche Diskussionen wurden angestoßen.

Der erste Versuch einer Handtransplantation geht aber bereits auf das Jahr 1963 zurück. In Ecuador wurde einem 28-jährigen Mann eine einzelne Hand transplantiert. Die immunsuppressive Therapie zur Prävention einer Abstoßungsreaktion basierte auf einer Doppeltherapie aus Azathioprin und Kortikosteroiden (Gilbert R., 1964, S. 20). Nach nur 3 Wochen kam es zu einer akuten Abstoßungsreaktion mit anschließender Amputation des Transplantats (Anon, 1964, S. 23). Als Anfang der 1980er Jahre große Fortschritte in der Immuntherapie mit Ciclosporin gemacht wurden, schienen CTAs in greifbare Nähe zu rücken.

Bis zur ersten längerfristig erfolgreichen Transplantation vergingen indes noch einmal fast 20 Jahre. Seit 1998 bis Anfang 2006 sind insgesamt 24 allogene Hand-, Unterarm- oder Fingertransplantationen bei 18 (männlichen) Patienten erfolgreich durchgeführt worden (Lanzetta et al., 2007, S. 2).

Neben der Transplantation von Händen, birgt die Composite Tissue Allotransplantation vermeintlich neue Möglichkeiten in der Deckung großer Defekte, beispielsweise im Gesicht. Neben den immunologischen und chirurgischen Hürden werden speziell ethische Bedenken geäußert (Okie S., 2006, S. 894; Devauchelle et al., 2006, S. 203; Hettiaratchy et al., 2004, S. 384). Die Allotransplantation von Händen oder Gesichtsteilen sind in der Regel keine lebensrettenden Eingriffe. Insbesondere eine Gesichtstransplantation führt zu einer Mischung der Identitäten des Spenders und Empfängers. Es handelt sich also um Wahleingriffe zur Verbesserung der Lebensqualität, mit zum Teil die Persönlichkeit verändernden Resultaten.

Im Folgenden sollen die Grenzen aktueller rekonstruktiver Chirurgie aufgezeigt und die neuen Möglichkeiten und Risiken der CTA, unter Berücksichtigung der immunologischen Erfahrungen aus der Organtransplantation, diskutiert werden.

5.3.1. Grenzen aktueller rekonstruktiver Chirurgie im Kopf-Halsbereich

Zu den Möglichkeiten der herkömmlichen Rekonstruktion gehören das wieder Angliedern amputierter Körperteile durch mikrochirurgische Techniken, die Autotransplantation zur Deckung von Gewebedefekten mittels mikrovaskulären Transplantaten aus peripheren Körperregionen und die Nutzung von prothetischen Materialien (Epithesen) zur Abdeckung von Defekten und als Ersatz bei Gewebeverlust.

Sofern Gewebe- oder Körperteile re- bzw. transplantiert werden können, ist es heutzutage sehr gut möglich, größere Defekte zu decken und Form und Funktion weitestgehend wieder herzustellen. Wie Gander et al. (2006, S. 869) in einer Übersichtsarbeit betont haben, entstehen Grenzen der rekonstruktiven Chirurgie da, wo Gewebe großflächig zerstört oder genetisch bedingt nicht angelegt sind. Die Autotransplantation von Geweben und der Einsatz von Epithesen sind geeignet, um große Defekte zu decken, bzw. kosmetisch zu kaschieren. Nicht ortsständiges Gewebe funktionsfähig in Defekte einzufügen, die meist durch Tumor, Trauma oder hereditär bedingte Hypo- oder Aplasien verursacht sind, stellt die Herausforderung an den insbesondere in der Gesichtsregion tätigen plastischen Chirurgen dar. Teilweise muss mit Einschränkungen der Funktion, Ästhetik aber auch mit Wundheilungsstörungen oder Gewebeverlust gerechnet werden. Außerdem sind aktuelle Therapien oft mit mehreren Korrekturingriffen und verzögerter Rehabilitation verbunden. An dieser Stelle könnten die Möglichkeiten der Transplantation allogenen Gewebes die rekonstruktive Chirurgie revolutionieren (Gander et al., 2006 S. 869). Ein Gewebeverlust könnte adäquat ausgeglichen und nachfolgende Korrekturingriffe könnten vermieden werden. Darüber hinaus zeigten sich auch funktionell gute Endergebnisse bei denen von Gander et al. erwähnten Handtransplantationen. Die Composite Tissue Allotransplantation birgt also die Möglichkeit einen Schritt weiter zu gehen als die aktuelle rekonstruktive Chirurgie und auf einem akzeptablen Niveau von Risiko und Nebenwirkungen, nicht zuletzt durch die Immunsuppression, ein hohes Maß an Patientenzufriedenheit und klinischen Erfolgs zu erreichen.

5.3.2. Risiken und Möglichkeiten von Composite Tissue Allotransplantation

Die Durchführbarkeit von CTAs war allzeit limitiert durch die Möglichkeiten der Immunsuppression der Transplantatempfänger. Die für CTA benötigten Dosierungen der bis dato verfügbaren Immunsuppressiva waren aber hoch toxisch. In Tierversuchen wurde die Wirkung von Ciclosporin auf CTAs bei Primaten ermittelt. Abstoßungsreaktionen konnten zwar bis zu 300 Tage unterdrückt werden, die Hautanteile wurden jedoch bereits nach wenigen Monaten abgestoßen (Stark et al., 1987, S. 3968; Daniel et al., 1986, S. 1). So führte bislang insbesondere die Haut

durch ihre lymphatischen Gewebeanteile mit einer sehr hohen Immunogenität (Kanitakis et al., 2003, S. 692) zu klinischen Misserfolgen.

Das immunsuppressive Regime in der Kombination Tacrolimus, Mycophenolat-mofetil und Kortikosteroiden gehört in der Organtransplantation seit Mitte der 1990er Jahre zur Standardtherapie. Im klinischen Einsatz hat sich diese Kombination auch bei den seit 1998 durchgeführten CTAs bewährt. Durch dieses immunsuppressive Regime war man erstmals in der Lage, die starken immunologischen Reaktionen bei Composite Tissue Allotransplantaten zu kontrollieren, bei gleichzeitig akzeptablen systemischen Nebenwirkungen.

Sofern immunsuppressive Regime für die Composite Tissue Allotransplantation dieselben sind, wie sie bei Nierentransplantationspatienten eingesetzt werden, kann erwartet werden, dass die Inzidenz von malignen Tumoren bei den CTA-Patienten ähnlich sein wird (Hettiarachy et al., 2004, S. 387).

Laut Hettiarachy et al. (2004, S. 386) ist ein weiterer Aspekt, der in diesem Umfang bei Organtransplantationen bislang nicht zu berücksichtigen war, im Rahmen von CTAs aber umso wichtiger erscheint, die Spender-Empfänger Paarung. Auf Grund der Tatsache, dass die meisten rekonstruktiven Transplantate im sichtbaren Bereich liegen, muss eine Spenderauswahl nicht nur unter immunologischen, sondern auch unter kosmetischen Gesichtspunkten erfolgen. Allgemein würde das bedeuten, dass Spender und Empfänger desselben Geschlechts, derselben ethnischen Herkunft und ähnlichen Alters sein müssten. Dabei müsste eine Übereinstimmung im Falle einer Gesichtstransplantation natürlich deutlich höher sein, als bei einer Handtransplantation. Aus dieser zusätzlich notwendigen Abgleichung folgt eine erhöhte Schwierigkeit bei der Suche nach einem geeigneten Spender.

Thaunat et al. (2006, S. 2240) fassten in einer Übersichtsarbeit zusammen, dass Composite Tissue Allotransplantate durch das beinhaltete Lymphgewebe das Potential haben, sowohl das Empfängergewebe zu schädigen (Graft-versus-host-disease), als auch das Immunsystem des Empfängers zu deregulieren und somit eine Toleranz gegenüber des Fremdgewebes zu induzieren. Hier würden sich den Transplantationsimmunologen neue Herausforderungen bieten. Denn wäre es möglich, z.B. durch eine simultane Transplantation von Knochenmark, eine Gewebetoleranz auf das Spendergewebe bei einem Empfänger zu induzieren, könnte

auf den lebenslangen Einsatz immunsuppressiver Medikamente verzichtet und damit die problematische Risiko-Nutzenabwägung, speziell bei der nicht lebensrettenden allogenen Gewebetransplantation, überflüssig gemacht werden.

Die mit lebenslanger Immunsuppression einhergehenden Risiken stehen bei Hand- und Gesichtsallotransplantationen in einem anderen Verhältnis zum Nutzen der Transplantation, als bei Organtransplantationen. Risiko und Nutzen der Immunsuppression bei einer Organtransplantation sind einfacher abzuwägen. Die Rettung des Lebens wird mit den Risiken und Nebenwirkungen der Immunsuppression erkaufte. In der Hand- und Gesichtstransplantation ist dadurch eine neue ethische Debatte entstanden: ist es Patienten zuzumuten, die bekannten Risiken für nicht lebensrettende Operationen in Kauf zu nehmen?

Brouha et al. (2006, S. 146) haben die Akzeptanz von Risiken durch lebenslange Immunsuppression anhand von Nierentransplantationspatienten, die bereits mit den Risiken lebten und gesunden Personen, in Bezug auf unterschiedliche Transplantationsarten (Fuß, einzelne Hand, beide Hände, Larynx, Niere, Gesichtshälfte, ganzes Gesicht) untersucht. Beide Gruppen zeigten, dass sie die Risiken der Immunsuppression, auch für die hypothetischen Transplantationen (halbes und ganzes Gesicht) in Kauf nehmen würden.

Barker et al. (2006, S. 666) haben ebenfalls die Akzeptanz von Risiken bei unterschiedlichen Individuen untersucht. Befragt wurden gesunde Personen, Organtransplantierte und im Gesicht entstellte Personen. Organtransplantierte Patienten waren am tolerantesten. Personen mit entstellten Gesichtern waren am wenigsten risikobereit. Alle Befragten würden aber, wenn sie selbst betroffen wären, die höchsten Risiken in Kauf nehmen, um eine mögliche Gesichtstransplantation durchführen lassen zu können.

Die erste Gesichtstransplantation fand im Jahr 2005 in Frankreich statt. Devauchelle et al. (2006, S. 203) berichteten über die chirurgischen Herausforderungen, die Einheilung des Transplantats und den Verlauf in den ersten Monaten nach der Transplantation. Einer 38-jährigen Frau wurden nach einem schweren Hundebiss die Nase, Ober- und Unterlippe, das gesamte Kinn und Teile der rechten und linken Wangen amputiert. Die Spenderin für das Gesichtstransplantat war eine Hirntote,

46 Jahre alte Frau. Laut Devauchelle et al. traten postoperativ keine Probleme auf, die Wundheilung war normal. Die immunsuppressive Therapie bestand aus Tacrolimus, Mycophenolat-Mofetil und Kortikosteroiden. Am 24. Tag nach der Transplantation kam es zu einer akuten Abstoßungsreaktionen. Initial wurde darauf mit einer Dosiserhöhung der Kortikosteroide (von 25 auf 60mg/kg pro Tag) reagiert. In den folgenden Wochen wurden ebenfalls die Dosierungen für Tacrolimus (von 10 auf 15mg pro Tag) und Mycophenolat-Mofetil (von 2 auf 3g pro Tag) erhöht.

Seit 2005 sind zwei weitere Gesichtstransplantationen durchgeführt worden. Hierbei kam es jeweils im ersten halben Jahr nach der Transplantation bei Anwendung desselben immunsuppressiven Regimes ebenfalls zu akuten Abstoßungsreaktionen, die durch drastische Anhebung der Kortikosteroiddosierung abgewendet wurden (Dubernard and Devauchelle, 2008, S. 633).

Die Zukunft der Immunsuppression

Angefacht durch die Debatte über Composite Tissue Allotransplantation werden stetig neue Möglichkeiten gesucht, die Immunsuppression zu verbessern, die Nebenwirkungen zu reduzieren oder ganz neue Konzepte zu entwickeln, die auf lange Sicht die Möglichkeit bieten, auf konventionelle Immunsuppressiva zu verzichten. Im Wesentlichen geht es um den Versuch, das Immunsystem des Empfängers vor oder gleichzeitig zur Transplantation mit dem Immunsystem des Spenders zu „paaren“. Das Immunsystem des Empfängers soll in die Lage gebracht werden, kompatible Abwehrzellen zu produzieren, die parallel sowohl Spender-, als auch Empfängergewebe als eigenes Gewebe erkennen. Eine einmal induzierte Toleranz würde eine lebenslange medikamentöse Immunsuppression überflüssig machen.

Radu et al. (2007, S. 2023) untersuchten hierzu den Effekt von Tryptophan-Metaboliten auf das Immunsystem. Ihr Ziel war es, den Toleranzeffekt des Immunsystems, wie er in der Schwangerschaft auftritt, zu simulieren. Hierzu führten sie bei insgesamt 33 Ratten die Transplantation von Hinterläufen durch. Spender- und Empfängertiere entstammten dabei unterschiedlichen Rassen, so dass eine möglichst große Diskrepanz in der Histokompatibilität erreicht wurde. In drei

Gruppen aufgeteilt wurden die Ratten unterschiedlichen Immuntherapien unterzogen. Eine Gruppe erhielt keine Immunsuppression, eine weitere Gruppe bekam Tryptophan-Metaboliten und die dritte Gruppe wurde mit Tacrolimus immunsupprimiert. Nach 6,58 Tagen traten Abstoßungsreaktionen in der ersten und nach 8,15 Tagen in der zweiten Gruppe auf. Die mit Tacrolimus behandelten Tiere zeigten bis zum Abbruch des Versuchs nach 21 Tagen keinerlei Abstoßungsreaktionen. Dies war der erste Versuch das Immunsystem nach Composite Tissue Allotransplantation mit einem Tryptophan-Metaboliten zu regulieren. Weitere Versuche werden benötigt, um die klinische Relevanz dieser Methode für die Zukunft auszuloten.

Eine weitere Möglichkeit, Transplantattoleranz beim Empfänger zu erzeugen, könnte über die Transplantation von Knochenmark erreicht werden. Hier gibt es in der Forschung unterschiedliche Ansätze.

Zunächst ging man davon aus, unbedingt zweizeitig transplantieren zu müssen. In einer ersten Transplantation sollte das Knochenmark in den Empfänger eingebracht werden, um anschließend innerhalb von 28 Tagen eine Toleranz des Empfängerimmunsystems erzeugen zu können. In einer zweiten Operation schließlich folgt die eigentliche Organtransplantation.

Mittlerweile ist eine simultane Transplantation gelungen, bei der das Spendergewebe zuvor mit 1050 cGy bestrahlt wurde. Im Anschluss an die Transplantation wurde das Empfängertier über 28 Tage mit einer Immuntherapie aus Tacrolimus und Mycophenolat-Mofetil behandelt, so lange bis gemischte Lymphozyten nachgewiesen werden konnten (Prabhune et al., 2003, S. 1549).

Ein weiteres klinisches Problem ist die auftretende Graft-versus-host-Reaktion, welche unter anderem durch das Spenderknochenmark erzeugt wird, aber auch den Lymphozyten des transplantierten Gewebes. Des Weiteren waren bis dato Knochenmarktransplantationen nicht ohne Verzicht auf toxische Prämedikationen möglich (Foster et al., 2003, S. 988).

Beide Verfahren sind noch im Anfangsstadium der Laborversuche, jedoch sind die ersten Ergebnisse bereits vielversprechend. Möglicherweise erlangen sie in den nächsten Jahren auch klinische Relevanz.

6. Zusammenfassung

Die medikamentöse Immunsuppression ist bis dato ein unumgänglicher Schritt nach einer Organtransplantation. Über die letzten fünf Dekaden fand eine respektable Weiterentwicklung und Neuenddeckung von Wirkstoffen zur systemischen Immunsuppression statt. Und obwohl die Agenzien in ihrer Wirkungsweise immer spezifischer und effizienter geworden sind, bleibt doch eine große Bandbreite an Risiken und Nebenwirkungen bestehen. Zu den komplexeren Auswirkungen zählt sicherlich die Entstehung von de novo Neoplasien der Haut, insbesondere im Kopf-Halsbereich. Der reduzierte Zustand des Immunsystems bietet anderen exogenen und endogenen Risikofaktoren ein günstiges Fundament, die Entstehung von Neoplasien zu fördern. Die kumulative Inzidenz von de novo Hauttumoren nach Organtransplantation in der von uns untersuchten Patientengruppe lag 5 Jahre nach der Transplantation bei 9,5%, 10 Jahre danach bei 12,6% und konnte den Nachweis erbringen, dass eine multifaktorielle Ätiologie zu der höheren Inzidenz von Hauttumoren bei organtransplantierten Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung führt.

Die Risikofaktoranalyse für immunsupprimierte Organtransplantationspatienten erbrachte, dass insbesondere eine übermäßige UV-Licht-Exposition (OR 2,73; 95% CI: 2,35-3,10) die Entstehung von Neoplasien und Präkanzerosen begünstigt. Mit zunehmender Transplantatüberlebenszeit gewinnt die Dauer der Immunsuppression (OR 1,98; 95% CI: 1,73-2,22), und damit die kumulative Gesamtdosis, an Bedeutung. Die Art des verwendeten immunsuppressiven Regimes scheint indes weniger einflussreich zu sein, als die Dauer der Immunsuppression per se. Es zeigte sich, dass eine immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus die Entstehung von Neoplasien der Haut weniger fördert, als mit Ciclosporin (OR 1,72; 95% CI: 1,51-1,92).

7. Literaturverzeichnis

Aimetti, M., Romano, F., Debernardi, C. Effectiveness of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival overgrowth. *J Clin Periodontol* 32 (8) (2005) 846-50.

Anon. Hand transplanted from cadaver is reamputated. *Med Trib Med News* 5 (1964) 23

Barker, J. H., Furr, A., Cunningham, M., Grossi, F., Vasilic, D., Storey, B., Wiggins, O., Majzoub, R., Vossen, M., Brouha, P., Maldonado, C., Reynolds, C. C., Francois, C., Perez-Abadia, G., Frank, J. M., Kon, M., Banis, J. C., Jr. Investigation of risk acceptance in facial transplantation. *Plast Reconstr Surg* 118 (3) (2006) 663-70.

Berg, D., Otley, C. C. Skin cancer in organ transplant recipients: Epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol* 47 (1) (2002) 1-17; quiz 18-20.

Bordea, C., Wojnarowska, F., Millard, P. R., Doll, H., Welsh, K., Morris, P. J. Skin cancers in renal-transplant recipients occur more frequently than previously recognized in a temperate climate. *Transplantation* 77 (4) (2004) 574-9.

Bouwes Bavinck, J. N., Hardie, D. R., Green, A., Cutmore, S., MacNaught, A., O'Sullivan, B., Siskind, V., Van Der Woude, F. J., Hardie, I. R. The risk of skin cancer in renal transplant recipients in Queensland, Australia. A follow-up study. *Transplantation* 61 (5) (1996) 715-21.

Brouha, P., Naidu, D., Cunningham, M., Furr, A., Majzoub, R., Grossi, F. V., Francois, C. G., Maldonado, C., Banis, J. C., Martinez, S., Perez-Abadia, G., Wiggins, O., Kon, M., Barker, J. H. Risk acceptance in composite-tissue allotransplantation reconstructive procedures. *Microsurgery* 26 (3) (2006) 144-9; discussion 149-50.

Buell, J. F., Hanaway, M. J., Thomas, M., Alloway, R. R., Woodle, E. S. Skin cancer following transplantation: the Israel Penn International Transplant Tumor Registry experience. *Transplant Proc* 37 (2) (2005) 962-3.

Caforio, A. L., Fortina, A. B., Piaserico, S., Alaibac, M., Tona, F., Feltrin, G., Pompei, E., Testolin, L., Gambino, A., Volta, S. D., Thiene, G., Casarotto, D., Peserico, A. Skin cancer in heart transplant recipients: risk factor analysis and relevance of immunosuppressive therapy. *Circulation* 102 (19 Suppl 3) (2000) III222-7.

Campistol, J. M., Eris, J., Oberbauer, R., Friend, P., Hutchison, B., Morales, J. M., Claesson, K., Stallone, G., Russ, G., Rostaing, L., Kreis, H., Burke, J. T., Brault, Y., Scarola, J. A., Neylan, J. F. Sirolimus therapy after early cyclosporine withdrawal reduces the risk for cancer in adult renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 17 (2) (2006) 581-9.

Carroll, R. P., Ramsay, H. M., Fryer, A. A., Hawley, C. M., Nicol, D. L., Harden, P. N. Incidence and prediction of nonmelanoma skin cancer post-renal transplantation: a prospective study in Queensland, Australia. *Am J Kidney Dis* 41 (3) (2003) 676-83.

Chae, H. J., Ha, M. S., Yun, D. H., Pae, H. O., Chung, H. T., Chae, S. W., Jung, Y. K., Kim, H. R. Mechanism of cyclosporine-induced overgrowth in gingiva. *J Dent Res* 85 (6) (2006) 515-9.

Dahm, F., Weber, M. Kidney transplantation--new developments. *Swiss Surg* 9 (5) (2003) 205-12.

Daniel, R. K., Egerszegi, E. P., Samulack, D. D., Skanes, S. E., Dykes, R. W., Rennie, W. R. Tissue transplants in primates for upper extremity reconstruction: a preliminary report. *J Hand Surg [Am]* 11 (1) (1986) 1-8.

de Oliveira Costa, F., Diniz Ferreira, S., de Miranda Cota, L. O., da Costa, J. E., Aguiar, M. A. Prevalence, severity, and risk variables associated with gingival overgrowth in renal transplant subjects treated under tacrolimus or cyclosporin regimens. *J Periodontol* 77 (6) (2006) 969-75.

DeMarinis, R. M., Boehm, J. C., Dunn, G. L., Hoover, J. R., Uri, J. V., Guarini, J. R., Phillips, L., Actor, P., Weisbach, J. A. Semisynthetic cephalosporins. Synthesis and structure-activity relationships of analogues with 7-acyl groups derived from 2-(cyanomethylthio)acetic acid or 2-[(2,2,2-trifluoroethyl)thio]acetic acid and their sulfoxides and sulfones. *J Med Chem* 20 (1) (1977) 30-5.

Devauchelle, B., Badet, L., Lengele, B., Morelon, E., Testelin, S., Michallet, M., D'Hauthuille, C., Dubernard, J. M. First human face allograft: early report. *Lancet* 368 (9531) (2006) 203-9.

Dissemond, J., Grabbe, S. [Non-surgical therapy of basal cell carcinoma of the head-neck region]. *Laryngorhinootologie* 85 (2) (2006) 133-41; quiz 142-3.

Dubernard, J. M., Devauchelle, B. Face transplantation. *Lancet* 372 (9639) (2008) 603-4.

Dubernard, J. M., Owen, E., Lefrancois, N., Petruzzo, P., Martin, X., Dawahra, M., Jullien, D., Kanitakis, J., Frances, C., Preville, X., Gebuhrer, L., Hakim, N., Lanzetta, M., Kapila, H., Herzberg, G., Revillard, J. P. First human hand transplantation. Case report. *Transpl Int* 13 Suppl 1 (2000) S521-4.

Ellis, J. S., Seymour, R. A., Taylor, J. J., Thomason, J. M. Prevalence of gingival overgrowth in transplant patients immunosuppressed with tacrolimus. *J Clin Periodontol* 31 (2) (2004) 126-31.

Euvrard, S., Kanitakis, J., Claudy, A. [Cutaneous tumors in organ transplant recipients]. *Presse Med* 31 (40) (2002) 1895-903.

Euvrard, S., Kanitakis, J., Decullier, E., Butnaru, A. C., Lefrancois, N., Boissonnat, P., Sebbag, L., Garnier, J. L., Pouteil-Noble, C., Cahen, R., Morelon, E., Touraine, J. L., Claudy, A.,Chapuis, F. Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation* 81 (8) (2006) 1093-100.

Euvrard, S., Kanitakis, J., Pouteil-Noble, C., Claudy, A.,Touraine, J. L. Skin cancers in organ transplant recipients. *Ann Transplant* 2 (4) (1997) 28-32.

Fortina, A. B., Caforio, A. L., Piaserico, S., Alaibac, M., Tona, F., Feltrin, G., Livi, U.,Peserico, A. Skin cancer in heart transplant recipients: frequency and risk factor analysis. *J Heart Lung Transplant* 19 (3) (2000) 249-55.

Fortina, A. B., Piaserico, S., Caforio, A. L., Abeni, D., Alaibac, M., Angelini, A., Iliceto, S.,Peserico, A. Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. *Arch Dermatol* 140 (9) (2004) 1079-85.

Foster, R. D., Pham, S., Li, S.,Aitouche, A. Long-term acceptance of composite tissue allografts through mixed chimerism and CD28 blockade. *Transplantation* 76 (6) (2003) 988-94.

Fu, E., Nieh, S.,Wikesjo, U. M. The effect of plaque retention on cyclosporine-induced gingival overgrowth in rats. *J Periodontol* 68 (1) (1997) 92-8.

Fuente, M. J., Sabat, M., Roca, J., Lauzurica, R., Fernandez-Figueras, M. T.,Ferrandiz, C. 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* 149 (6) (2003) 1221-6.

Fung, T. T., Hunter, D. J., Spiegelman, D., Colditz, G. A., Rimm, E. B.,Willett, W. C. Intake of alcohol and alcoholic beverages and the risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11 (10 Pt 1) (2002) 1119-22.

Gander, B., Brown, C. S., Vasilic, D., Furr, A., Banis, J. C., Jr., Cunningham, M., Wiggins, O., Maldonado, C., Whitaker, I., Perez-Abadia, G., Frank, J. M., Barker, J. H. Composite tissue allotransplantation of the hand and face: a new frontier in transplant and reconstructive surgery. *Transpl Int* 19 (11) (2006) 868-80.

Gilbert, R. Transplant is successful with a cadaver forearm. *Med Trib Med News* 5 (1964) 20

Hariharan, S., Johnson, C. P., Bresnahan, B. A., Taranto, S. E., McIntosh, M. J., Stablein, D. Improved graft survival after renal transplantation in the United States, 1988 to 1996. *N Engl J Med* 342 (9) (2000) 605-12.

Hartevelt, M. M., Bavinck, J. N., Kootte, A. M., Vermeer, B. J., Vandenbroucke, J. P. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. *Transplantation* 49 (3) (1990) 506-9.

Hettiaratchy, S., Randolph, M. A., Petit, F., Lee, W. P., Butler, P. E. Composite tissue allotransplantation--a new era in plastic surgery? *Br J Plast Surg* 57 (5) (2004) 381-91.

James, J. A., Jamal, S., Hull, P. S., Macfarlane, T. V., Campbell, B. A., Johnson, R. W., Short, C. D. Tacrolimus is not associated with gingival overgrowth in renal transplant patients. *J Clin Periodontol* 28 (9) (2001) 848-52.

Kanitakis, J., Alhaj-Ibrahim, L., Euvrard, S., Claudy, A. Basal cell carcinomas developing in solid organ transplant recipients: clinicopathologic study of 176 cases. *Arch Dermatol* 139 (9) (2003) 1133-7.

Kanitakis, J., Badet, L., Petruzzo, P., Beziat, J. L., Morelon, E., Lefrancois, N., Frances, C., Claudy, A., Martin, X., Lengele, B., Testelin, S., Devauchelle, B., Dubernard, J. M. Clinicopathologic monitoring of the skin and oral mucosa of the first human face allograft: Report on the first eight months. *Transplantation* 82 (12) (2006) 1610-5.

Kanitakis, J., Jullien, D., Petruzzo, P., Hakim, N., Claudy, A., Revillard, J. P., Owen, E., Dubernard, J. M. Clinicopathologic features of graft rejection of the first human hand allograft. *Transplantation* 76 (4) (2003) 688-93.

Kantarci, A., Cebeci, I., Tuncer, O., Carin, M., Firatli, E. Clinical effects of periodontal therapy on the severity of cyclosporin A-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 70 (6) (1999) 587-93.

Kasiske, B. L., Snyder, J. J., Gilbertson, D. T., Wang, C. Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 4 (6) (2004) 905-13.

Kauffman, H. M., Cherikh, W. S., Cheng, Y., Hanto, D. W., Kahan, B. D. Maintenance immunosuppression with target-of-rapamycin inhibitors is associated with a reduced incidence of de novo malignancies. *Transplantation* 80 (7) (2005) 883-9.

Kwon, O. J., Kim, Y. H., Ahn, B. K., Kang, C. M., Kwak, J. Y. Long-term graft outcome of living donor renal transplantation: single center experience. *Transplant Proc* 37 (2) (2005) 690-2.

Lanzetta, M., Petruzzo, P., Dubernard, J. M., Margreiter, R., Schuind, F., Breidenbach, W., Nolli, R., Schneeberger, S., van Holder, C., Gorantla, V. S., Pei, G., Zhao, J., Zhang, X. Second report (1998-2006) of the International Registry of Hand and Composite Tissue Transplantation. *Transpl Immunol* 18 (1) (2007) 1-6.

London, N. J., Farmery, S. M., Will, E. J., Davison, A. M., Lodge, J. P. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 346 (8972) (1995) 403-6.

Mathew, T., Kreis, H., Friend, P. Two-year incidence of malignancy in sirolimus-treated renal transplant recipients: results from five multicenter studies. *Clin Transplant* 18 (4) (2004) 446-9.

Moloney, F. J., Comber, H., O'Lorcain, P., O'Kelly, P., Conlon, P. J., Murphy, G. M. A population-based study of skin cancer incidence and prevalence in renal transplant recipients. *Br J Dermatol* 154 (3) (2006) 498-504.

Moloney, F. J., Kelly, P. O., Kay, E. W., Conlon, P., Murphy, G. M. Maintenance versus reduction of immunosuppression in renal transplant recipients with aggressive squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg* 30 (4 Pt 2) (2004) 674-8.

Morisaki, I., Fukui, N., Fujimori, Y., Murakami, J., Daikoku, H., Amano, A. Effects of combined oral treatments with cyclosporine A and nifedipine or diltiazem on drug-induced gingival overgrowth in rats. *J Periodontol* 71 (3) (2000) 438-43.

Naldi, L., Fortina, A. B., Lovati, S., Barba, A., Gotti, E., Tessari, G., Schena, D., Diociaiuti, A., Nanni, G., La Parola, I. L., Masini, C., Piaserico, S., Peserico, A., Cainelli, T., Remuzzi, G. Risk of nonmelanoma skin cancer in Italian organ transplant recipients. A registry-based study. *Transplantation* 70 (10) (2000) 1479-84.

Nikkels, A. F., Nikkels-Tassoudji, N., Jerusalem-Noury, E., Sandman-Lobusch, H., Sproten, G., Zeimers, G., Schroeder, J., Pierard, G. E. Skin cancer screening campaign in the German speaking Community of Belgium. *Acta Clin Belg* 59 (4) (2004) 194-8.

Okie, S. Facial transplantation: brave new face. *N Engl J Med* 354 (9) (2006) 889-94.

Pedroso, S., Martins, L., Fonseca, I., Dias, L., Henriques, A. C., Sarmiento, A. M., Cabrita, A. Renal transplantation in patients over 60 years of age: a single-center experience. *Transplant Proc* 38 (6) (2006) 1885-9.

Prabhune, K. A., Gorantla, V. S., Maldonado, C., Perez-Abadia, G., Barker, J. H., Ildstad, S. T. Mixed allogeneic chimerism and tolerance to composite tissue allografts. *Microsurgery* 20 (8) (2000) 441-7.

Prabhune, K. A., Gorantla, V. S., Perez-Abadia, G., Francois, C. G., Vossen, M., Laurentin-Perez, L. A., Breidenbach, W. C., Wang, G. G., Anderson, G. L., Pidwell, D. J., Barker, J. H., Maldonado, C. Composite tissue allotransplantation in chimeric hosts part II. A clinically relevant protocol to induce tolerance in a rat model. *Transplantation* 76 (11) (2003) 1548-55.

Radu, C. A., Bosch, N., Bauer, T. M., Kleist, C., Jiga, L., Terness, P., Opelz, G., Gebhard, M. M., Germann, G., Baumeister, S. Immunosuppressive effect of tryptophan metabolites in composite tissue allotransplantation. *Plast Reconstr Surg* 119 (7) (2007) 2023-8.

Radwan-Oczko, M., Boratynska, M., Zietek, M., Zoledziwska, M., Jonkisz, A. The relationship of transforming growth factor-beta1 gene polymorphism, its plasma level, and gingival overgrowth in renal transplant recipients receiving different immunosuppressive regimens. *J Periodontol* 77 (5) (2006) 865-73.

Ramsay, H. M., Fryer, A. A., Hawley, C. M., Smith, A. G., Harden, P. N. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *Br J Dermatol* 147 (5) (2002) 950-6.

Ramsay, H. M., Fryer, A. A., Hawley, C. M., Smith, A. G., Nicol, D. L., Harden, P. N. Factors associated with nonmelanoma skin cancer following renal transplantation in Queensland, Australia. *J Am Acad Dermatol* 49 (3) (2003) 397-406.

Ramsay, H. M., Fryer, A. A., Reece, S., Smith, A. G., Harden, P. N. Clinical risk factors associated with nonmelanoma skin cancer in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 36 (1) (2000) 167-76.

Schaefer, I., Rustenbach, S. J., Zimmer, L., Augustin, M. Prevalence of skin diseases in a cohort of 48,665 employees in Germany. *Dermatology* 217 (2) (2008) 169-72.

Scutariu, M. M., Voroneanu, M., Ursache, M. [Detection strategies and risk factors in oral cancers]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 111 (1) (2007) 221-7.

Sekiguchi, R. T., Paixao, C. G., Saraiva, L., Romito, G. A., Pannuti, C. M., Lotufo, R. F. Incidence of tacrolimus-induced gingival overgrowth in the absence of calcium channel blockers: a short-term study. *J Clin Periodontol* 34 (7) (2007) 545-50.

Spolidorio, L. C., Spolidorio, D. M., Massucato, E. M., Neppelenbroek, K. H., Campanha, N. H., Sanches, M. H. Oral health in renal transplant recipients administered cyclosporin A or tacrolimus. *Oral Dis* 12 (3) (2006) 309-14.

Stark, G. B., Swartz, W. M., Narayanan, K., Moller, A. R. Hand transplantation in baboons. *Transplant Proc* 19 (5) (1987) 3968-71.

Szepietowski, J. C., Reich, A., Nowicka, D., Weglowska, J., Szepietowski, T. Sun protection in renal transplant recipients: urgent need for education. *Dermatology* 211 (2) (2005) 93-7.

Tessmer, C. S., Magalhaes, L. V., Keitel, E., Valar, C., Gnatta, D., Pra, R. L., Silveira, F. R., Dos Santos, A. F., Goldani, J. C., Garcia, V. D., Garcia, C. D. Conversion to sirolimus in renal transplant recipients with skin cancer. *Transplantation* 82 (12) (2006) 1792-3.

Thaunat, O., Badet, L., El-Jaafari, A., Kanitakis, J., Dubernard, J. M., Morelon, E. Composite tissue allograft extends a helping hand to transplant immunologists. *Am J Transplant* 6 (10) (2006) 2238-42.

Thiel, G., Bock, A., Spondlin, M., Brunner, F. P., Mihatsch, M., Rufli, T., Landmann, J. Long-term benefits and risks of cyclosporin A (sandimmun)--an analysis at 10 years. *Transplant Proc* 26 (5) (1994) 2493-8.

Vasudev, B., Hariharan, S. Cancer after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 16 (6) (2007) 523-8.

Vermeer, B. J., Hurks, M. The clinical relevance of immunosuppression by UV irradiation. *J Photochem Photobiol B* 24 (3) (1994) 149-54.

Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn PD Dr. Dr. Frank Hölzle, Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der TU München, Klinikum rechts der Isar, danke ich für die Betreuung des Dissertationsvorhabens.

Herrn Dr. Dr. Denys John Loeffelbein, Assistenzarzt der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der TU München, Klinikum rechts der Isar, danke ich ebenfalls für die Betreuung über den gesamten Zeitraum und vor allem für nicht enden wollende Verbesserungsvorschläge.

Herrn Dipl.-Stat. Tim Holland-Letz, Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie der Ruhr-Universität Bochum, danke ich für die freundliche Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Meiner Lebensgefährtin Frau Sandra Nunner danke ich für die Motivation auch in der Schlussphase der Fertigstellung.

Meinen Eltern danke ich für viele glückliche Jahre, das Netz und den doppelten Boden und eine stetige Rückendeckung. Ohne sie wäre ich nie so weit gekommen.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Vor- und Zuname: Kay Szilinski
Anschrift: Kurze Str. 11, 49808 Lingen, Deutschland
Telefon: 0591-1338283
E-Mail: kzille@gmx.de

Geburtsdatum/-ort: 22. Juli 1978 in Unna/Deutschland
Familienstand: ledig
Konfession: evangelisch
Nationalität: Deutsch
Eltern: Ilka Szilinski, geb. Omansick, Kosmetikerin
Rainer Szilinski, Dipl.-Betriebswirt
Geschwister: Dennis Szilinski, Industriekaufmann

Bildungsweg:

Schulbildung: 1985 - 1989 Grundschule: Schillerschule Unna-Massen
1989 - 1998 Ernst-Barlach-Gymnasium Unna
Abschluss: Abitur
1998 - 1999 Zivildienst

Berufsbildung: 1999 - 2000 Praktikum bei der Volksbank Unna Schwerte eG
2000 - 2003 Ausbildung bei der Volksbank Unna Schwerte eG
Abschluss: Bankkaufmann

Hochschulbildung: 2003 - 2008 Studium der Zahnmedizin an der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster
Abschluss: Staatsexamen

Berufsausübung:

seit August 2008 tätig als Assistenz Zahnarzt, Praxis Dr. Felthaus in Berge