

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. H.-J. Pavenstädt –

Neoplasien nach Nierentransplantation

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms - Universität Münster

vorgelegt von

Zumkley, Christian

aus Aichach

2005

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms – Universität Münster

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. H. Jürgens

1. Berichterstatter: Univ.- Prof. Dr. med. R. M. Schaefer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Kisters

Tag der mündlichen Prüfung: 04.07.2005

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik und Poliklinik D
- Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. H.-J. Pavenstädt –
Referent: Univ.- Prof. Dr. med. R. M. Schaefer
Koreferent: Prof. Dr. med. K. Kisters

Zusammenfassung

Neoplasien nach Nierentransplantation

Christian Zumkley

Für chronisch kranke Nierenpatienten besteht nach Nierentransplantation im Vergleich zur Normalbevölkerung ein geringgradiges, jedoch statistisch signifikant erhöhtes Risiko eine Neoplasie zu entwickeln. Hierfür wird die Suppression des Immunsystems verantwortlich gemacht. Insbesondere Hautneoplasien, Non-Hodgkin-Lymphome und Kaposisarkome treten bei immunsupprimierten Patienten vermehrt auf. Während sich in der Literatur eine Korrelation zwischen der Dauer und Dosierung der immunsuppressiven Therapie und dem Auftreten der Malignome findet, ist eine eindeutige Zuordnung zu einem bestimmten immunsuppressiven Medikament nicht möglich. Möglicherweise bewirkt aber die Entwicklung neuer Immunsuppressiva in Zukunft doch eine Senkung der Neoplasieinzidenz. Dies lässt sich zum heutigen Zeitpunkt auch für die bereits in klinischer Prüfung befindlichen Präparate nicht sicher vorhersagen.

Das Ziel des behandelnden Arztes sollte es sein, die Immunsuppression so niedrig wie möglich zu dosieren, da ein kausaler Zusammenhang zur Höhe der Immunsuppression nachgewiesen werden konnte.

Viele der auftretenden Neoplasien, insbesondere der Hauttumoren sind chirurgisch therapierbar, eventuell sogar heilbar, vorausgesetzt, dass sie frühzeitig erkannt werden. Deshalb sollten transplantierte Patienten regelmäßig auf neuentstandene Neoplasien untersucht werden.

In den verschiedenen Studien fielen vor allem bei den kutanen Neoplasien regionalen Unterschiede auf. Es zeigte sich, dass Sonnenexposition unter Immunsuppression einen besonders hoch einzuschätzenden Risikofaktor für Neoplasien darstellt. Eine Reduktion der Sonnenexposition kann somit das Neoplasierisiko senken.

Zusammenfassend muss dennoch gesagt werden, dass Transplantationen für den Patienten deutlich mehr Nutzen als Risiken bringen. Regelmäßige Kontrollen und ausführliche Nachuntersuchungen können die Risiken für die Patienten minimieren, jedoch nie gänzlich ausschließen.

Tag der Promotion: 04.07.2005

Für meine Eltern und besonders meine Mutter Christina Lumkley

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	1
II	Transplantation	3
	1. Historisches	3
	2. Therapieentwicklung nach Transplantation	7
	2.1 Wirkungsweise der Immunsuppressiva	8
	2.1.1 Kortikosteroide	8
	2.1.2 Azathioprin	8
	2.1.3 Ciclosporin A	10
	2.1.4 Tacrolimus	11
	2.1.5 Sirolimus und RAD001	11
	2.1.6 Antikörper	13
	2.1.7 Migrationshemmer	17
	2.1.8 Neue DNA-Synthesehemmer	19
III.	Immunsuppressives Regime nach Nierentransplantation	21
IV.	Neoplasien	25
	1. Neoplasien bei Dialysepatienten	25
	2. Neoplasien nach Nierentransplantation	26
	2.1 Malignomübertragung durch den Donor	26
	2.2 Aktivierung einer vorbestehenden, nichtbekannten Neoplasie	27
	2.3 De novo entstehende Neoplasien	28
	2.3.1 Hauttumoren	28
	2.3.2 Lymphome	29
	2.3.3 Kaposisarkom	31
	2.3.4 Anogenitale Neoplasien	33

2.3.5 Häufigste Tumoren (nach Literatur)	34
V. Diskussion	42
VI. Zusammenfassung	57
VII. Literaturverzeichnis	59
VIII. Danksagung	71
IX. Lebenslauf	72

I. Einleitung

Bereits seit 1968 (09) wird in der Literatur immer wieder über eine erhöhte Neoplasierate nach Organtransplantation berichtet. Es ist gut dokumentiert, dass im Vergleich zu der Normalbevölkerung bei organtransplantierten, immunsupprimierten Patienten vermehrt Neoplasien auftreten (36-51, 53-56, 57, 62). So wird die Tumorzinzidenz bei der Normalbevölkerung westeuropäischer Länder mit 0,5- 1% angegeben (5, 20, 32, 44, 56).

Die Inzidenz von Neoplasien bei Transplantatträgern ist offenbar in den verschiedenen Kontinenten sehr unterschiedlich. Für Europa wird die Neoplasierate bei transplantierten Patienten mit 2- 8%, für Amerika mit 6% und für Australien mit bis zu 24% angegeben. Diese deutlichen Unterschiede werden vor allem durch eine höhere Inzidenz von Hautkrebs in Ländern mit starker Sonneneinstrahlung erklärt (2, 14).

Bemerkenswert erscheint auch, dass bestimmte Neoplasien vermehrt einzelne ethnische Gruppen betreffen. So tritt nach Nierentransplantation beispielsweise das sehr seltene Kaposisarkom besonders häufig bei Patienten arabischer, mediterraner oder jüdischer Abstammung auf (10, 37).

Neoplasien können bei Transplantatempfängern entweder bereits okkult vorbestehen, de novo auftreten oder in seltenen Fällen durch den Organspender beziehungsweise das Spenderorgan übertragen werden. Erste Beobachtungen von Tumorerkrankungen bei transplantierten Patienten wurden bei Empfängern gemacht, die ein Transplantat eines tumorkranken Spenders erhielten (50). Dies erklärt sich dadurch, dass unter Immunsuppression die übertragenen Tumorzellen ungehindert

wachsen können, während bei einem intakten Immunsystem diese Zellen zerstört würden (56). Aus diesem Grund werden heute nur noch Spender ausgewählt, bei denen keine Tumorerkrankung bekannt ist. Ausnahmen bilden Spender mit intracerebralen Tumoren, welche kaum metastasieren, oder Spender mit Tumoren niedriggradiger Malignität wie beispielsweise Basaliomen (48, 49).

Aufgrund dieser Beobachtungen wurden von Penn et al. aus den USA und Sheil et al. aus Australien große Register angelegt, die über Art und Inzidenz von Tumorerkrankungen nach Organtransplantation Auskunft geben, zum Beispiel Israel Penn International Transplant Tumor Registry IPITTR, frühere Bezeichnung CTTR, Cincinnati Transplant Tumor Registry (46-50). Häufigkeit und Risiko für die verschiedenen Krebsarten können so leichter erkannt werden. Aufgrund der Erkenntnisse aus den Registern können jetzt außerdem Präventivmaßnahmen für Organtransplantationen entwickelt werden, um das Risiko einer Tumorentwicklung nach Transplantation zu senken.

Die Analyse der Daten machte beispielsweise deutlich, dass nach Transplantation vor allem auf mögliche Tumoren der Haut und im Genitalbereich geachtet werden muss. Verdächtige Veränderungen sollten reseziert und durch histologische Untersuchung abgeklärt werden. Weiterhin sollten nierentransplantierte Patientinnen regelmäßig gynäkologisch untersucht werden, um beispielsweise durch einen Zervixabstrich frühzeitig ein Karzinom in dieser Region diagnostizieren zu können.

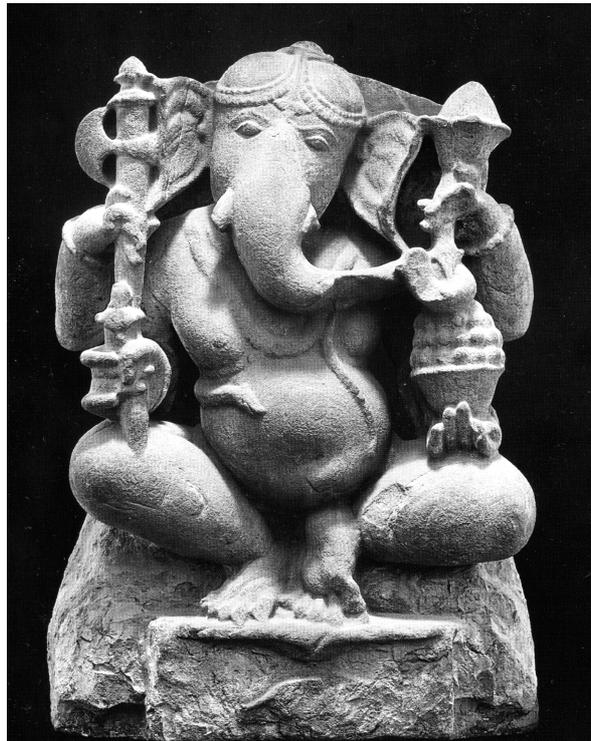
Bei Patienten, die wegen einer Analgetikanephropathie eine Transplantatniere erhalten haben, sollte aufgrund der hohen Inzidenz von Urothelkarzinomen eine regelmäßige, engmaschige Kontrolle der verbliebenen Eigennieren, der ableitenden Harnwege sowie der Harnblase durchgeführt werden (19, 31).

Auch für andere Karzinome bestehen jetzt Vorsorgeempfehlungen.

II. Transplantation

1. Historisches

In verschiedenen Kulturkreisen findet man über Jahrhunderte überlieferte Geschichten, die von Organ- oder Körperteilersatz, also quasi Transplantationen, berichten. Der älteste Bericht stammt aus der hinduistischen Mythologie und beschreibt bereits im 12. Jh. v. Chr. die Entstehung des elefantenköpfigen Gottes Ganesha. Als der Gott Shiva erkannte, dass er fälschlicherweise seinen Sohn enthauptet hatte, beschloss er kurzerhand seinem Sohn den Kopf desjenigen Lebewesens aufzusetzen, das ihm als erstes begegnen würde. Seitdem ziert den in Indien sehr verehrten Gott Ganesha ein Elefantenkopf.



Ganesha

Aus dem 3. Jh. v. Chr. wird von dem chinesischen Arzt Pien Ch'iao berichtet, der die Herzen zweier Menschen ausgetauscht haben soll.

Auch die Schutzpatrone der Ärzte und Apotheker Kosmas und Damian sollen im 3. Jh. n. Chr. die Transplantation eines Beines durchgeführt haben. Hierbei sollen sie einem weißen Mann das Bein eines verstorbenen dunkelhäutigen Menschen verpflanzt haben.

Die ersten dokumentierten Transplantationen wurden im 19. Jahrhundert durchgeführt, hauptsächlich handelte es sich um Hauttransplantationen.

1902 verpflanzte Wiener Chirurg H. Ullman erstmalig im Tierversuch die Eigenniere eines Hundes aus dem Nierenlager in den Nackenbereich des Tieres. Damit wurde zum ersten Mal die Lage eines Organs durch Transplantation verändert.

1906 führte Dr. Mathieu Jaboulay in Lyon die ersten, erfolglosen Versuche einer Nierentransplantation durch.

1912 erhielt der Franzose Alexis Carrel den Nobelpreis für seine grundlegenden Arbeiten über die Gefäßnaht und die Transplantation von Blutgefäßen und Organen. Durch diese Arbeiten wurde der Grundstein für die Gefäßchirurgie und auch für die Transplantationschirurgie gelegt.

1933 wurde von Dr. Yu Yu Voronoy aus Kiew die erste Niere von einem verstorbenen Spender transplantiert. Die Transplantatnieren nahm jedoch ihre Arbeit nicht auf, so dass die Empfängerin nach 4 Tagen verstarb.

1944 beschrieb der britische Zoologe Brian Medawar als erster die immunologischen Grundlagen der Abstoßungsreaktionen auf fremdes Gewebe.

1960 erhielt Medawar hierfür den Nobelpreis.

1952 führte J. Hamburger, Paris, die erste Nierentransplantation von einem Lebendspender (Mutter auf Kind) durch, allerdings nur mit kurzdauerndem Erfolg.

1954 gelang einem Team unter der Leitung von Dr. Joseph Murray in Boston die erste Isotransplantation bei eineiigen Zwillingen.

1958 wurde von Dausset, Paris, das Human Leukocyte Antigen-System (HLA-System) entdeckt. Das HLA-System ermöglicht dem Immunsystem anhand spezifischer Merkmale eigenes und fremdes Gewebe zu unterscheiden. In den folgenden Jahren erkannte man, dass man mit Hilfe einer Immunsuppression die Abstoßung eines Transplantates verhindern kann.

1959 gelangen dann sowohl Hamburger in Paris als auch Merrill in Boston die ersten erfolgreichen Transplantationen bei zweieiigen Zwillingen. Durch Bestrahlung konnte die Organabstoßung verhindert werden. Die Patienten überlebten 20 bzw. 26 Jahre.

1964 führten Borsing und Nagel, Berlin, die erste erfolgreiche Nierentransplantation von Mutter auf Tochter in Deutschland durch.

1964 wurden ebenso die ersten Versuche einer Xenotransplantation durch Creech und Reemtsma in den USA unternommen. Hierbei wurden Organe von Schimpansen verwendet. Die Patienten überlebten teilweise für mehrere Monate.

1966 wurde die erste erfolgreiche Pankreastransplantation durch Lillehei in Minneapolis durchgeführt.

1967 gelang Barnard in Kapstadt die erste Herztransplantation.

Im selben Jahr wird in Utrecht Eurotransplant gegründet. Der Initiator van Rood kann durch eine Studie den Einfluss des HLA- (Human Leukocyte Antigen) Systems auf Überlebenszeit und Annahme des transplantierten Organs nachweisen.

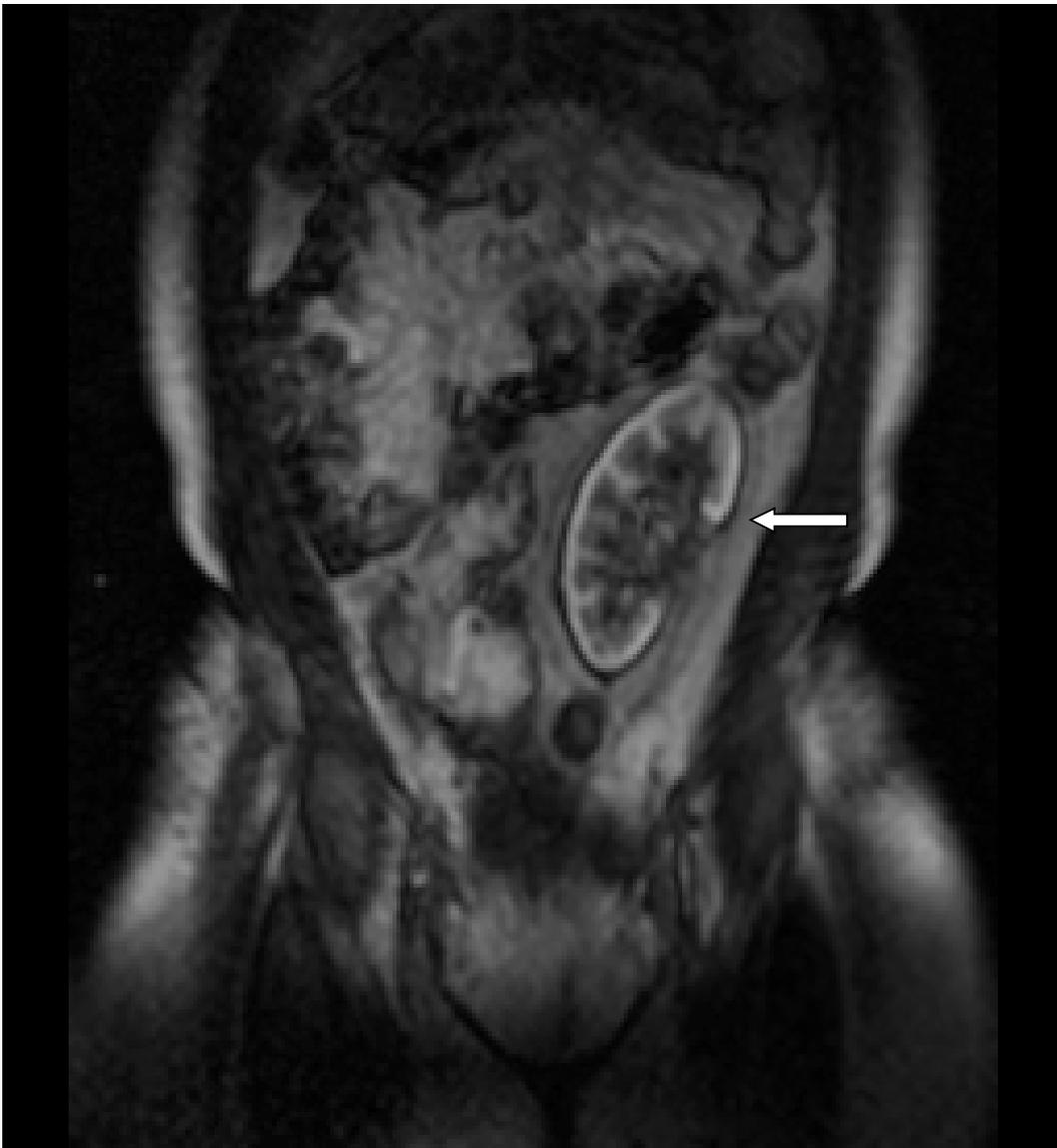
In den folgenden Jahrzehnten konnten weitere Organsysteme, durch Verbesserung der chirurgischen Methoden, transplantiert werden.

1989 erfolgte die erste Multi-Organ-Transplantation durch Margreiter in Innsbruck.

1998 gelingt die erste Handtransplantation durch Dubemard in Lyon.

Auch werden Versuche mit implantierbaren, künstlichen Organen (Herz) gemacht.

1999 wird von Korfer und Pae in Bad Oeynhausen das erste Kunstherz inklusive der Batterie implantiert (70, 71, 72).



Transplantatniere, MR mit Kontrastmittel

2. Therapieentwicklung nach Transplantation

Die Verhinderung der Abstoßungsreaktion stellte die Transplantationsmedizin vor eine schwer lösbare Aufgabe.

Anfänglich standen neben Bestrahlungstherapie, Splenektomie und Einsatz von Kortikosteroiden keine weiteren immunsuppressiven Methoden zur Verfügung.

1970 gelang mit der Entdeckung der Ciclosporine (Pilzkulturen) ein großer Fortschritt für die immunsuppressive Therapie. Borel (Sandoz – Basel) entdeckte die hemmende Wirkung der Ciclosporine auf Lymphozytenkulturen. Weitere Versuche zeigten, dass Lymphozyten 300-mal stärker als andere Zelllinien durch Ciclosporin gehemmt wurden.

1976 wurden hierzu erste Tierversuche in Cambridge durchgeführt.

1978 wurde Ciclosporin A in England erstmalig zur Immunsuppression klinisch angewendet.

1983 erfolgte die Zulassung als Immunsuppressivum in Deutschland.

1984 erster Einsatz von Ciclosporin A (Sandimmun) zur Verhinderung und auch zur Behandlung einer Abstoßungsreaktion in Deutschland.

Im selben Jahr wird in Japan Tacrolimus (FK 506), eine neue immunsuppressive Substanz entdeckt.

1990 werden erste Erfahrungen mit Tacrolimus als immunsuppressives Medikament nach Nierentransplantationen gesammelt.

1995 erfolgte die weltweite Zulassung von Tacrolimus (11, 70, 71).

2.1 Wirkungsweise der Immunsuppressiva

2.1.1 Kortikosteroide

Kortikosteroide wurden ursprünglich als entzündungshemmende Medikamente mit sehr breitem Wirkungsspektrum eingeführt. Zusätzlich besitzen sie eine nichtselektive, immunsuppressive Wirkung. Bei Langzeitanwendung und hoher Dosierung treten vielfältige, schwere Nebenwirkungen auf. Hierzu gehören beispielsweise Osteoporose, Diabetes mellitus oder das Cushing-Syndrom. Durch Kurzzeitanwendung oder rasche Dosisreduktion können diese Nebenwirkungen gemindert werden. Trotz dieser Gefahren werden vor allem direkt nach einer Transplantation und bei Abstoßungsreaktionen immer noch Kortikosteroide eingesetzt.

Wirkungsweise:

- die Synthese von Zytokinen wird gehemmt und damit wird eine Aktivierung von Lymphozyten verhindert
- die Entwicklung von Monozyten zu Makrophagen wird verhindert
- die Migration- und Phagozytosefähigkeit von Makrophagen wird gehemmt

(69)

2.1.2 Azathioprin

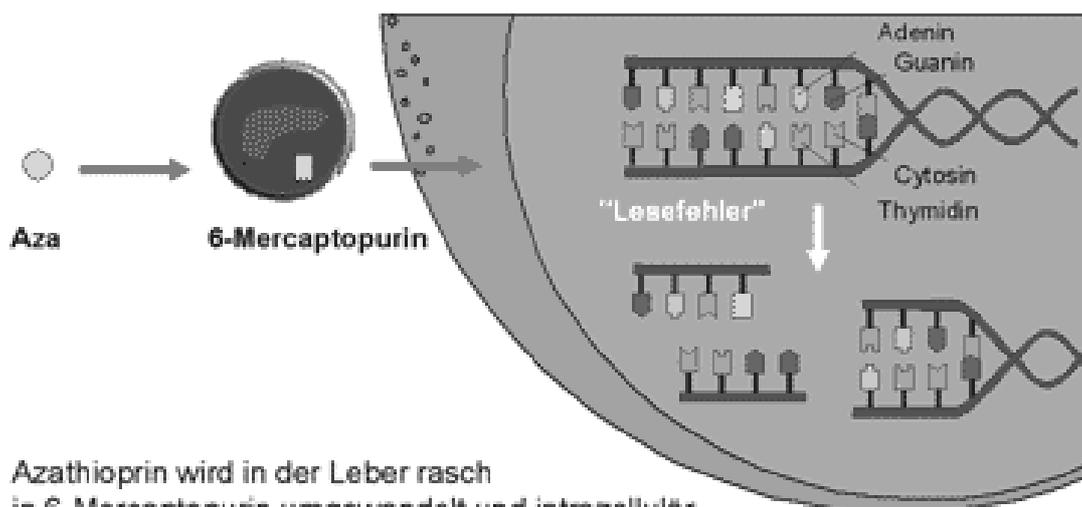
Azathioprin gehört als Antimetabolit zur Gruppe der DNA-Synthesehemmer. Schon Anfang der 60er Jahre wurde Azathioprin als erstes Medikament zur Verhinderung der

Transplantatabstoßungsreaktion eingesetzt. Bis Anfang der 90er Jahre gehörte es in Kombination mit Kortikosteroiden und Ciclosporin A zur Standardtherapie nach Nierentransplantation (27).

Azathioprin hemmt neben den T-Lymphozyten auch andere Körperzellen, beispielsweise im Knochenmark. Aufgrund dieser doch sehr unspezifischen Wirkweise und den hiermit verbundenen schweren Nebenwirkungen wird Azathioprin heute kaum noch eingesetzt.

Wirkungsweise:

Azathioprin verhindert die Proliferation von T- und B-Zellen, indem es als „falscher“ Purinbaustein in die DNA und RNA der Zellen eingebaut und so die weitere Proteinsynthese unterdrückt wird.



Azathioprin wird in der Leber rasch in 6-Mercaptopurin umgewandelt und intrazellulär als falscher Baustein anstelle der Purinbasen Adenin und Guanin eingebaut. Das führt zum Abbruch der Kette beim Ablesen der DNA bzw. RNA. Dadurch wird die Proteinsynthese in Zellen unterdrückt, die sich teilen.

(69)

2.1.3 Ciclosporin A

Ciclosporin A gehört zu den Calcineurininhibitoren. Die Immunsuppressiva dieser Klasse hemmen die Produktion von Zytokinen, die ruhende T-Lymphozyten in so genannte Killerzellen transformieren können, die dann wiederum ein Transplantat angreifen. Die gegen eine bakterielle Infektion gerichteten Teile des Immunsystems werden hierdurch nur teilweise betroffen. Ciclosporin A ist seit 1983 in Deutschland zur Immunsuppression zugelassen und hat zu deutlich besseren Erfolgen bei Organtransplantationen geführt.

Leider hat es auch deutliche Nebenwirkungen, vor allem ist die Nephrotoxizität zu nennen. Die Nebenwirkungen treten dosisabhängig auf, so dass eine Dosisreduktion oft die Nebenwirkungen verringert. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten können zu einer Veränderung des Ci-closporin-Blutspiegels führen. Regelmäßige Kontrollen des Blutspiegels sind daher unerlässlich.

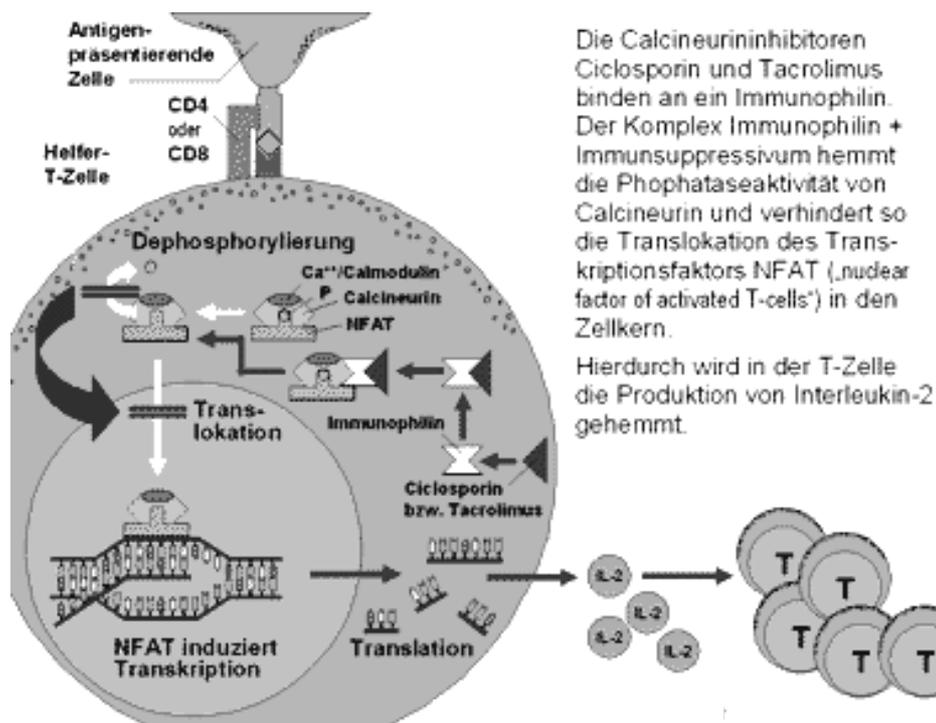
Wirkungsweise:

Ciclosporin A hemmt die Synthese von Interleukin 2 (IL2) und verhindert damit die Aktivierung von T-Lymphozyten. Dazu bindet das Ciclosporin an das Immunophilin Cyclophilin. Dieser Komplex inhibiert den Calcineurin- Calmodulin- Komplex und verhindert über das fehlende IL2 die Aktivierung der CD4-Zellen und zusätzlich die Proliferation schon aktivierter T-Lymphozyten. Hierdurch kommt es zu einer reversiblen Hemmung des Immunsystems.

(69)

2.1.4 Tacrolimus

Tacrolimus oder FK506 gehört wie Ciclosporin A zu den Calcineurininhibitoren. Die Wirkungsweise ist beinahe identisch, jedoch bindet Tacrolimus an ein anderes Immunophilin, das FK- bindende Protein. Auch dieser Komplex inhibiert den Calcineurin- Calmodulin-Komplex.



(69)

2.1.5 Sirolimus und RAD001

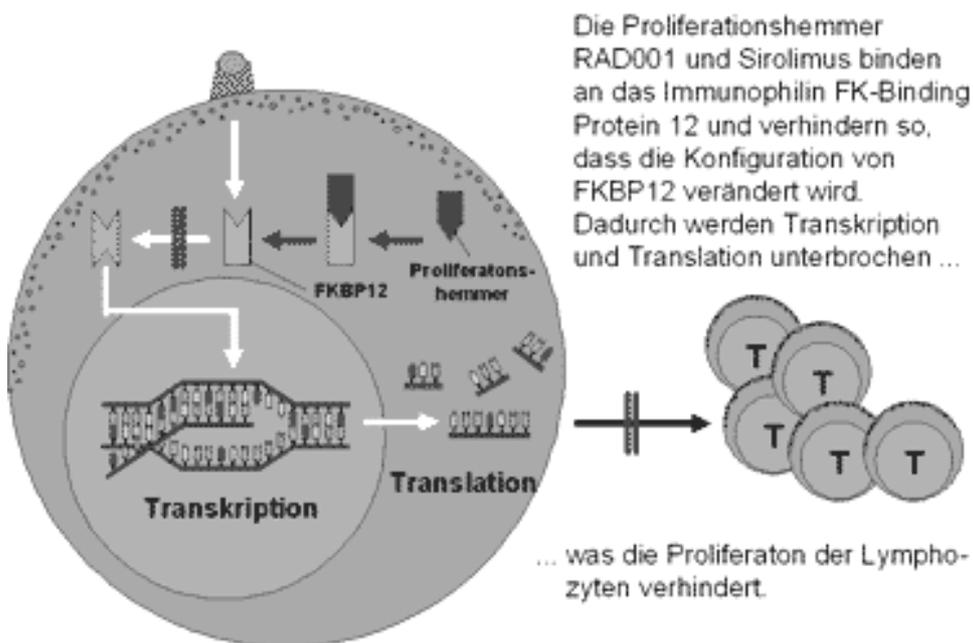
Sirolimus und RAD001 gehören zu den Proliferationshemmern. Diese beiden Wirkstoffe sind im Gegensatz zu Ciclosporin und Tacrolimus nierenverträglich. Die Proliferationshemmer verstärken jedoch bei gleichzeitiger Gabe mit Calcineurininhibitoren sowohl deren

Nephrotoxizität als auch ihre immunsuppressive Wirkung. Aus diesem Grund darf Sirolimus in Deutschland zur Verhinderung einer Abstoßungsreaktion bisher nur in den ersten 3 Monaten nach Transplantation in Kombination mit Ciclosporin eingesetzt werden. RAD001 kann in Kombination mit einer reduzierten Ciclosporindosis verabreicht werden.

Der Einsatz beider Wirkstoffe sollte sich auf erwachsene Patienten mit einem niedrigen bis mittleren immunologischen Risiko beschränken.

Wirkungsweise:

Beide Substanzen blockieren den IL2-Rezeptor und hemmen so die Proteinkinasen. Im Gegensatz zu den Calcineurininhibitoren greifen sie also in einem späteren Stadium der Lymphozytenaktivierung ein. Eine weitere Wirkung ist die Proliferationshemmung glatter Muskel- und Endothelzellen, die bei der chronischen Abstoßung eines Transplantates eine große Rolle spielen.



2.1.6 Antikörper

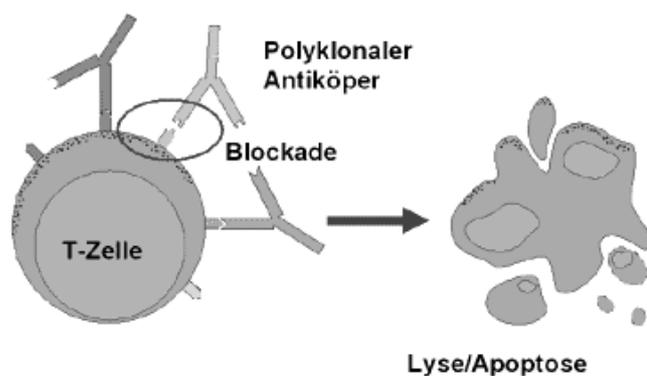
Antikörper werden vor allem direkt vor oder nach einer Transplantation eingesetzt. Durch Inaktivierung der Empfängerlymphozyten wird das Transplantatorgan nicht sofort als fremd erkannt und nicht abgestoßen.

In der Transplantationsmedizin kommen sowohl polyklonale als auch monoklonale Antikörper zum Einsatz.

Bei polyklonalen Antikörpern handelt es sich um tierische Antikörper. Diese werden durch Impfung von Tieren mit menschlichen Lymphozyten gewonnen. Diese Gemische werden als Anti-T-Lymphozyten- Globulin (ATG) bezeichnet. Ein Nachteil ist, dass sie gegen alle T-Lymphozyten gerichtet sind und dadurch zum Teil zu erheblichen Nebenwirkungen führen. Problematisch ist auch, dass sie vom Immunsystem des Empfängers als „fremd“ erkannt werden, so dass es zu Anti-Antikörperbildung und allergischen Reaktionen kommt.

Wirkungsweise:

ATG bindet an verschiedenen Oberflächenstrukturen der T-Lymphozyten und führt zur Zellinaktivierung und letztlich zur Elimination durch Lyse und möglicherweise auch durch Apoptose.



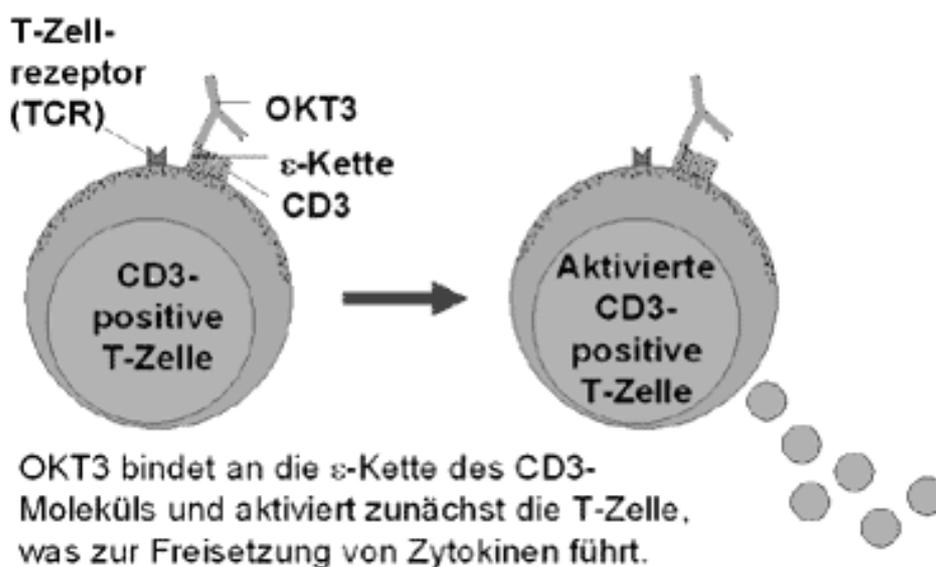
Monoklonale Antikörper richten sich nur gegen einen Rezeptor auf der Zielzelle.

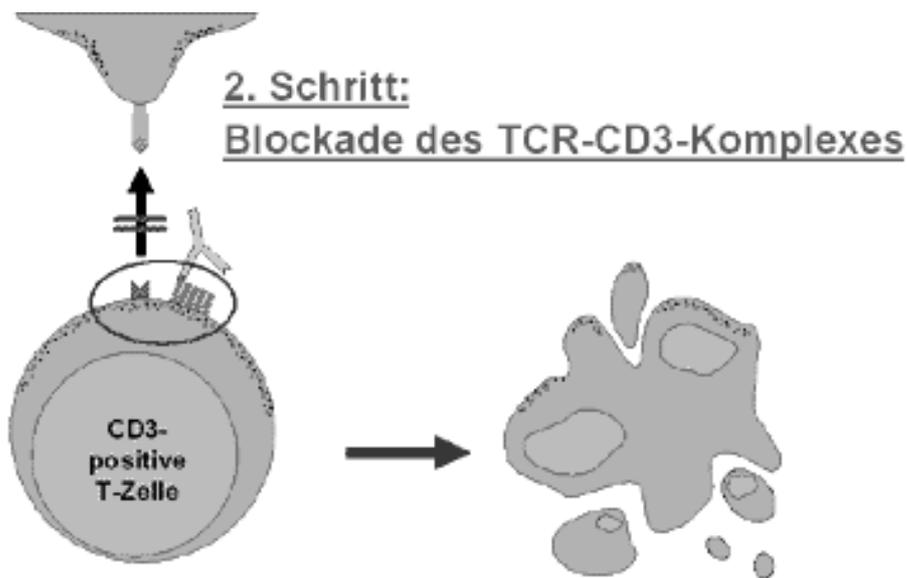
Der erste Antikörper dieser Klasse war Muromonab-CD3 (OKT3). Dieser richtet sich gegen CD3 positive T-Zellen. Hier bindet er an die ϵ -Kette des CD3-Moleküls. Bei OKT3 handelt es sich um einen gentechnisch hergestellten Mausantikörper, der vom menschlichen Immunsystem als fremd erkannt wird und zur Bildung von Humanen Antimaus- Antikörpern (HAMA) führt. Diese Antikörper führen wiederum zur Elimination von OKT3 und damit zu dessen Wirkungslosigkeit. Weiterhin können HAMA zu anaphylaktischen Reaktionen, zum Zytokin- Release- Syndrom oder auch möglicherweise zur Bildung von Lymphomen führen. Mit Hilfe der Gentechnik werden heute monoklonale rekombinante Antikörper produziert, die denselben Wirkmechanismus wie OKT3 haben, jedoch vom Immunsystem toleriert werden, da sie menschlichen Antikörpern nahezu vollständig gleichen.

Wirkungsweise:

Die Wirkung von OKT3 erfolgt in 2 Schritten:

1. Schritt: Aktivierung und Zytokinausschüttung

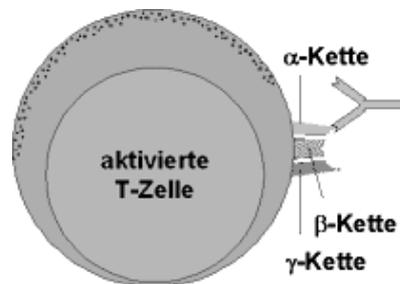




Die Bindung von OKT3 an die α -Kette des CD3-Moleküls blockiert den TCR-CD3-Komplex - was die Erkennung von Antigenen verhindert ... und führt letztendlich zur Lyse und Apoptose der T-Zellen.

Bisher eingesetzte monoklonale rekombinante Antikörper binden an die α -Kette des IL2 Rezeptors einer aktivierten T-Zelle. Hierdurch wird sowohl die Bindung von IL2 als auch von IL15 an die T-Zelle verhindert. Beide Botenstoffe aktivieren T-Zellen über denselben Rezeptor.

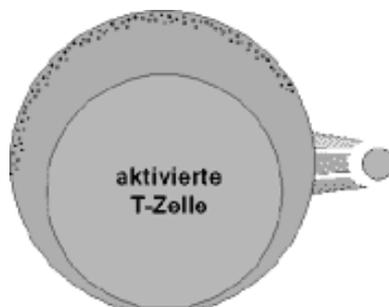
(69)



Eine Zytokinausschüttung ist nicht mehr möglich - und damit auch keine Proliferation von T-Zellen, die fremde Antigene erkennen



Ruhende T-Zellen bleiben unbeeinflusst, da deren IL-2-Rezeptor nur aus einer β - und γ -Kette besteht.



Wenn eine T-Zelle durch ein Antigen aktiviert wird, löst das die Bildung der α -Kette aus. Erst dann ist die Bindung von IL-2 möglich.

2.1.7 Migrationshemmer

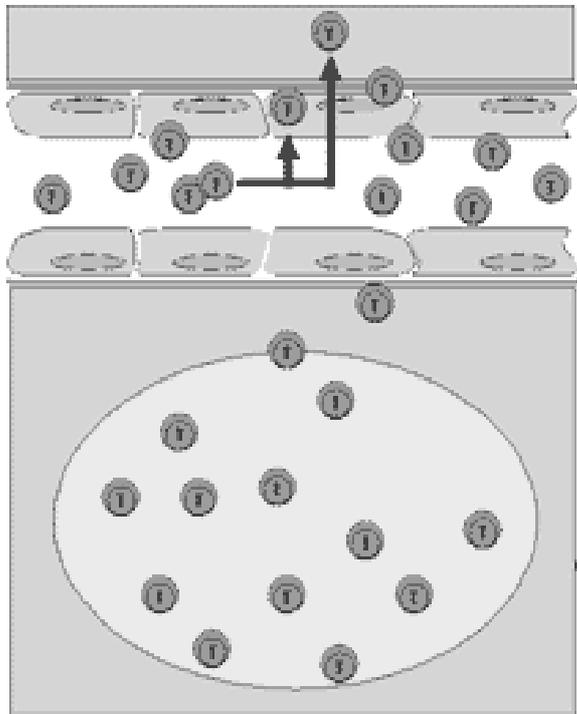
Bei Migrationshemmern handelt es sich um einen völlig neuen, vielversprechenden Therapieansatz.

Migrationshemmer verhindern, dass Lymphozyten aus lymphathischem Gewebe wie z.B. Lymphknoten in die Blutbahn wandern können. Es findet also eine Reduzierung der im Blut zirkulierenden T- und B-Lymphozyten statt, so dass weniger zytotoxische T-Zellen das Transplantat angreifen können. Die T- oder B- Zellaktivierung, deren Proliferation, die Produktion von Zytokinen und die Produktion von Antikörpern wird nicht unterbunden. In ersten Tierversuchen wurde zusätzlich beobachtet, dass unter der Gabe von Migrationshemmern die Abwehr von viralen Infektionen intakt bleibt.

Es handelt es sich also bei dieser Substanzklasse um Immunmodulatoren und nicht um Immunsuppressiva im eigentlichen Sinn.

Hierzu gehören die Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor (S1P-R) Agonisten. Ein Beispiel hierfür ist FTY720, das sich zurzeit in der klinischen Erprobung befindet.

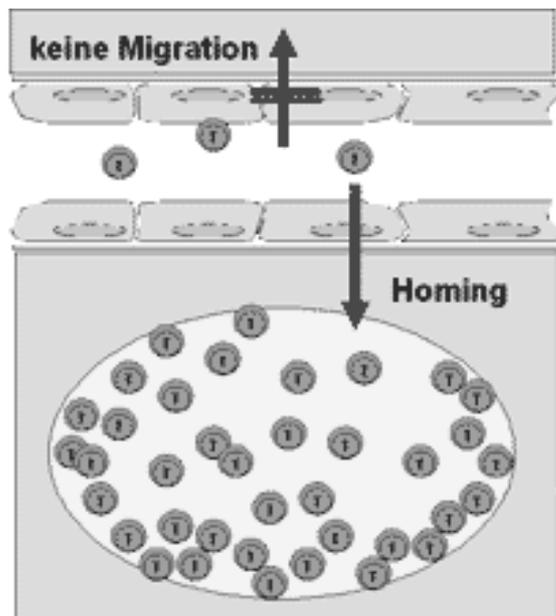
Wirkungsweise:



Ohne FTY720:

Zirkulierende zytotoxische T-Zellen greifen das Endothel an und/oder infiltrieren das fremde Gewebe (Transplantat) – und leiten so eine Abstoßungsreaktion ein.

Lymphatisches Gewebe (Lymphknoten, Peyer'sche Plaques)



Mit FTY720:

Die aktivierten T-Zellen akkumulieren im lymphatischen Gewebe.

Die Anzahl zytotoxischer Lymphozyten im Blutkreislauf - und damit auch im Transplantat - nimmt deutlich ab.

Lymphatisches Gewebe (Lymphknoten, Peyer'sche Plaques)

(69)

2.1.8 Neue DNA-Synthesehemmer

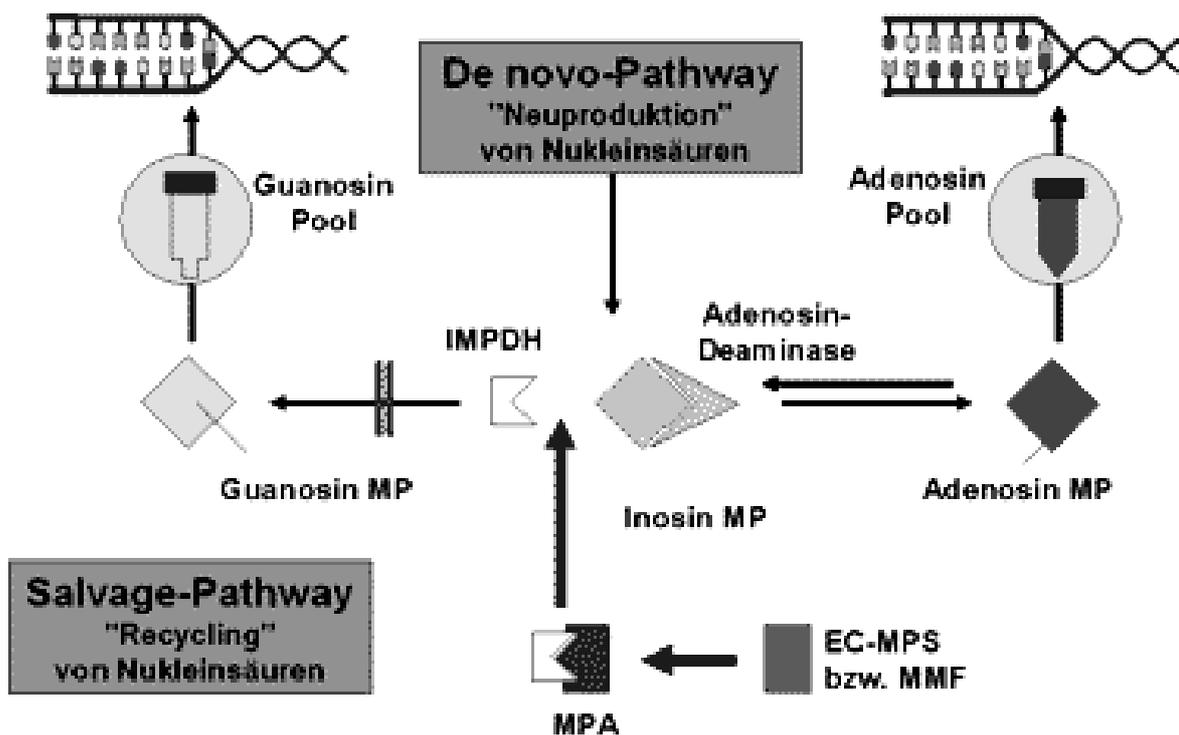
Eine neu entwickelte Substanz, die in die Gruppe der DNA-Synthesehemmer gehört, ist der Enzymblocker Mycophenolatmofetil (MMF) und die magensaftresistente Formulierung Natrium-Mycophenolat (EC-MPS).

Natrium-Mycophenolat ist bisher in Deutschland für den klinischen Einsatz noch nicht zugelassen.

Die Mycophenolsäure (MPA), als wirksamer Bestandteil, hemmt die Inosinmonophosphatdehydrogenase (IMPDH), die für die de novo-Synthese von Guanodin und damit der Purinsynthese von Bedeutung ist. Die DNA- und RNA-Synthese der T- und B-Lymphozyten erfolgt ausschließlich über die de novo-Synthese ihrer Nucleinsäuren (De novo-Pathway). Im Gegensatz dazu können andere Zellen einen großen Teil ihrer Purinbausteine wiederverwenden (Salvage-Pathway).

Mit MMF und EC-MPS hat man einen hochselektiven DNA-Synthesehemmer entwickelt, der deutlich geringere knochenmarksdepressive Wirkungen als Azathioprin zeigt.





(69)

III. Immunsuppressives Regime nach Nierentransplantation

Wie im vorausgehenden Kapitel besprochen stehen zur Immunsuppression eine Reihe verschiedener Substanzen zur Verfügung. Zur Zeit stehen für den klinischen Einsatz Kortikosteroide, Azathioprin, Ciclosporin A, Tacrolimus, Sirolimus, spezifische Antikörper gegen Lymphozyten und der neue DNA-Synthesehemmer Mycophenolatmofetil (MMF) zur Verfügung.

In den verschiedenen Transplantationszentren werden unterschiedliche Kombinationen von Immunsuppressiva eingesetzt.

Über viele Jahre wurde eine Kombination aus Ciclosporin A, Azathioprin und Kortikosteroiden angewandt. Später wurde Azathioprin durch MMF ersetzt. Ein anderes, häufig eingesetztes Therapieverfahren besteht aus der Kombination von Tacrolimus, MMF und Kortikosteroiden. Experimentelle Kombinationen aus Sirolimus, MMF und Kortikosteroiden oder auch erweitert durch Ciclosporin A werden erprobt (28).

Der Ersatz von Azathioprin durch MMF in der Kombination mit Ciclosporin A und Kortikosteroiden führte zu deutlich besseren Therapieerfolgen. So konnten die 5-Jahres Überlebenszeit der Patienten erhöht und auch die Überlebensrate der Transplantate verbessert werden.

In einer ersten Studie aus Rumänien, bei der neben MMF und Kortikosteroiden zusätzlich Sirolimus eingesetzt wird, zeigte sich bei jedoch geringer Patientenzahl eine Steigerung der 1-Jahres Überlebensrate auf 100%. Zusätzlich sank die Rate der akuten Transplantatabstoßung unter diesem neuen Therapieregime auf Null.

Weiter wurde beobachtet, dass unter der neuen Medikamentenkombination einige Nebenwirkungen deutlich seltener oder

gar nicht auftraten. So zeigten beispielsweise die Hypertonus- Rate und die Rate der klinisch manifesten Cytomegalie- Virus- (CMV) Infektionen einen deutlichen Rückgang. Andere Nebenwirkungen wie Nephrotoxizität, Hyperuricämie oder Neurotoxizität wurden nicht beobachtet.

Als neue Nebenwirkungen traten Hypokaliämie und Thrombozytopenie in bemerkenswert hohen Prozentsatz auf. Auffallend war außerdem ein sehr hoher Anstieg der Hyperlipidämie- Rate (28).

The Frequency of the Main Side Effects for Cyclosporine, Tacrolimus and Sirolimus

	Cyclosporine	Tacrolimus	Sirolimus
Nephrotoxicity	38,81	32,46	-
Hyperkalemia	27,76	34,21	-
Hypokalemia	-	-	41,67
Hyperuricemia	46,74	26,32	-
Hypomagnesemia	47,88	37,72	-
Hypertension	47,88	31,58	8,33
Hyperlipidemia	36,83	32,46	83,33
Diabetes mellitus	2,83	13,16	-
Neurotoxicity	28,90	44,74	-
Gingival hyperplasia	14,73	-	-
Hirsutism	39,94	-	-
Thrombocytopenia	-	-	33,33
Gastrointestinal disorders	-	21,93	16,67
Clinical CMV infections	14,73	23,68	8,33

All values are presented as percentages

Tabelle aus: Ten Years of Cyclosporine Use in Renal Transplantation: A Single- Center Experience With 479 Renal Transplants. M. Lucan et al (28).

Diese Ergebnisse konnten auch in Studien aus Japan, Deutschland, Spanien und den Niederlanden bestätigt werden (11, 16, 26, 32, 67).

Da immer wieder neue therapeutische Konzepte erprobt werden um weiter verbesserte Therapieerfolge zu erzielen, andererseits das therapeutische Konzept auch der immunologischen Risikolage des jeweiligen Patienten angepasst werden muss, gibt es zur Zeit keine

festgelegten Richtlinien zur Immunsuppression nach Nierentransplantation.

Eine gewisse Standardisierung hat sich für die Erhaltungstherapie ergeben:

So wird in den internationalen Transplantationszentren aufgrund langjähriger Erfahrungen Prednison in einer Erhaltungsdosis von 5mg pro Tag gegeben, während die Dosierung des Calcineurininhibitors Ciclosporin A individuell ermittelt werden muss.

Seit einer internationalen Konsensuskonferenz im September 2002 gibt es für die deutschen Transplantationszentren Empfehlungen zur Blutspiegelkontrolle von Ciclosporin. Es hatte sich erwiesen, dass die Bestimmung des so genannten C₂-Spiegels (gemessene Wirkstoffkonzentration zwei Stunden nach Medikamenteneinnahme) die beste Möglichkeit darstellt um auf Unter- oder Überdosierungen zu reagieren.

1995 wurde Sandimmun® Optoral (identisch mit Neoral®) entwickelt. Dabei handelt es sich um eine Weiterentwicklung von Sandimmun mit hervorragender immunsuppressiver Aktivität, gleichbleibender Absorption und vorhersagbarer Pharmakokinetik. Die Substanz ist eine gastrointestinal gut verträgliche und den Stoffwechsel betreffend nahezu neutrale, wasserlösliche Mikroemulsion. Das führte zu einer guten Compliance der Patienten und damit zu einem zuverlässigen Therapiemonitoring. Nach den Erfahrungen mit dem C₂-Monitoring konnte man Zielspiegelempfehlungen für die Ciclosporintherapie nach Transplantation aufstellen.

Das C₂-Monitoring ermöglicht es auch, Patienten mit verminderter oder verzögerter Resorption von Ciclosporin frühzeitig zu erkennen und dementsprechend vorsichtig zu therapieren (11, 26, 35).

Persönliche Nachfragen haben ergeben, dass in Deutschland die Transplantationszentren entsprechend dem immunologischen Risiko der Patienten eine Kombinationstherapie auswählen.

So wurde in der Nephrologie der Universitätsklinik Münster sowohl prä- als auch postoperativ ein ganz individuelles therapeutisches Konzept entwickelt.

Im Knappschaftskrankenhaus Bochum- Langendreer bevorzugt man dagegen bei Patienten mit einem normalen immunologischen Risiko ohne größere HLA – Mismatches eine Standardtherapie mit Tacrolimus, MMF und Prednison.

Vor der Transplantation erhalten die Patienten insgesamt 2-mal 250 mg Prednison i.v., am ersten postoperativen Tag 125 mg Prednison i.v.. Die Prednisondosis wird am zweiten postoperativen Tag auf 25 mg reduziert und nach Möglichkeit oral gegeben. Danach folgt ein langsames Ausschleichen bis auf 5 mg/die.

Bei Beginn der Organtransplantation erhalten die Patienten zusätzlich einmalig Antikörper (ATG), wobei sich die Dosierung nach dem Körpergewicht (1,25 mg/kg KG) richtet.

Zur weiteren Immunsuppression werden Tacrolimus und MMF eingesetzt. Die tägliche Tacrolimusdosis richtet sich nach dem Blutspiegel. In Langendreer werden weiterhin C₀-Spiegel bestimmt, da sich dies hier in der Praxis am besten bewährt hatte. Dabei gelten in den ersten Wochen nach Transplantation Blutspiegelwerte von 8 - 15 µg/ml, später von 8 - 12 µg/ml als Richtwerte. Mycophenolatmofetil (MMF) wird nach der Transplantation 2-mal täglich in einer Dosierung von je 1g gegeben.

IV. Neoplasien

1. Neoplasien bei Dialysepatienten

Im Vergleich zur Normalbevölkerung treten Neoplasien bei Dialysepatienten häufiger auf. Bei einem Teil der Patienten ist allerdings die Neoplasie selbst die Ursache der Niereninsuffizienz. Bei diesen Neoplasien handelt es sich z. B. um Myelomnieren oder Hypernephrome. Bei anderen Patienten kann durch die ursächlichen Auslöser der Niereninsuffizienz wie beispielsweise Phenacetinabusus eine Prädisposition für Neoplasien im Bereich der ableitenden Harnwege und der Blase geschaffen werden.

Häufig bilden sich in den Eigenorganen chronischer Dialysepatienten zystische Veränderungen, aus denen dann wiederum später Neoplasien entstehen können.

Beobachtungen lassen vermuten, dass die im Rahmen einer Niereninsuffizienz auftretenden chronischen Urämien in gewisser Weise immunsuppressiv wirken. Die über längere Zeit angehäuften harnpflichtigen Substanzen behindern offenbar die Immunantwort, so dass theoretisch die Krebszellen leichter wachsen können (17, 19, 20, 25, 27, 29, 56).

Non-Hodgkin-Lymphome treten bei Dialysepatienten im Vergleich zur Normalbevölkerung in etwas höherer Inzidenz auf. Bei den meisten anderen Tumoren zeigt sich keine signifikante Differenz.

Die kontinuierliche medizinische Überwachung der Dialysepatienten führt dazu, dass Neoplasien bei dieser Patientengruppe früher als bei der Normalbevölkerung entdeckt werden. Hieraus könnte eine statistisch falsch hohe Tumorinzidenz bei dieser Patientengruppe resultieren.

2. Neoplasien nach Nierentransplantation

2.1 Malignomübertragung durch den Donor

Zu Beginn der Nierentransplantationschirurgie wurden vereinzelt Neoplasien vom Organspender auf den Empfänger übertragen. Dabei waren die beim Spender vorliegenden Neoplasien zum Zeitpunkt der Organtransplantation unbekannt.

Bei bis zu 40% der Fälle von übertragenen Neoplasien kam es unter Immunsuppression beim Rezipienten zum Ausbruch der Krebserkrankung (38, 46, 50).

In solchen glücklicherweise nur selten vorkommenden Fällen muss das Transplantatorgan sofort entfernt werden und die Immunsuppression beendet werden. Anschließend folgt meistens eine auf die jeweilige Neoplasie abgestimmte Therapie aus Chemotherapie und/oder Bestrahlung. Bei niereninsuffizienten oder dialysepflichtigen Patienten ist eine solche Behandlung oft nur eingeschränkt oder gar nicht möglich.

Aus diesem Grund werden heute Spender mit bekannten Neoplasien entweder gar nicht oder nur nach jahrelanger Rezidivfreiheit für eine mögliche Organspende in Erwägung gezogen. Eine gewisse Ausnahme

bilden niedrig maligne Hauttumoren wie Basaliome oder primäre Hirntumoren, welche nur äußerst selten metastasieren.

Bei dem Verdacht auf eine Neoplasie sollten die betroffenen Organe des Donors histologisch auf suspekte Läsionen untersucht werden. Vor der Transplantation müssen die zu transplantierenden Nieren ebenfalls makroskopisch genau inspiziert werden, verdächtige Läsionen müssen histologisch auf ihre Dignität untersucht werden. Wird im Spenderorgan eine Neoplasie entdeckt, sollte das Organ am besten nicht transplantiert werden, es sei denn, es ist möglich ein sehr kleines Malignom zu reseziieren.

2.2 Aktivierung einer vorbestehenden, nichtbekannten Neoplasie beim Empfänger

Unter der Immunsuppression kann es vorkommen, dass eine beim Rezipienten vorbestehende, unbekannte Neoplasie zum Ausbruch kommt. Hierunter fallen bis auf Leukämien und andere Erkrankungen des hämatopoetischen Systems alle auch in der Normalbevölkerung vorkommenden Karzinome. Zum Teil können auch die für niereninsuffiziente oder dialysepflichtige Patienten typischen Neoplasien des Urogenitalsystems zum Ausbruch kommen (25, 64).

Häufig werden diese Neoplasien jedoch bei den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen transplantierter Patienten relativ früh entdeckt, so dass für die Patienten in der Regel eine recht gute Heilungschance besteht.

Dagegen ist jedoch auch vorstellbar, dass es unter Immunsuppression zu einer deutlich früheren Metastasierung der Neoplasien kommt. In diesem Fall wird eine kurative Therapie oft erschwert oder sogar unmöglich.

Ein weiteres Problem stellt eine Metastasierung in das Transplantat dar, da dann eine Explantation unumgänglich wird.

Zusätzlich ist die Funktion des Transplantates oft geringgradig eingeschränkt, so dass eine suffiziente Chemotherapie, die das Organ weiter in seiner Funktion einschränken würde, unmöglich ist (39, 46, 50, 64).

2.3 De novo entstehende Neoplasien

2.3.1 Hauttumoren

Die weitaus häufigsten Hautneoplasien nach Nierentransplantation sind Plattenepithelkarzinome (Spinaliome). In geringerer Anzahl treten Basalzelltumoren und sehr selten Melanome auf.

Definition:

1. Plattenepithelkarzinom der Haut: Ursprung sind die Keratinozyten der Haut, sie kommen vor allem an sonnenexponierten Stellen vor. Klinisch zeigen sie sich als unscharf begrenzte derbe Knoten, die teilweise ulzerieren können und mit den unteren Hautschichten verwachsen sein können. Abhängig von der Differenzierung können sie teilweise verhornend sein. Eine Metastasierung ist bei einer Größe von mehr als 2 cm möglich.

2. Basaliom: Basaliome sind lokal infiltrierend und destruierend wachsende Tumoren, jedoch nicht metastasierend. Der Ursprungsort sind die Basalzellen der Epidermis, jedoch nicht in behaarten Hautarealen. Unterschiedliche Arten können unterschieden werden: nodulär-ulzeröses Basaliom, multizentrisches Basaliom, sklerodermiformes Basaliom sowie fibroepitheliales Basaliom.
3. Malignes Melanom: Melanozytenkarzinom, das häufig an besonders sonnenexponierten Hautarealen auftritt. Hier unterscheidet man das superfiziell spreitende Melanom, das lentigo-maligna-Melanom und das noduläre Melanom.

Im Gegensatz zu Basaliomen metastasieren Plattenepithelkarzinome und Melanome, jedoch erst ab einer gewissen Größe. Alle Hauttumoren haben gemeinsam, dass sie bevorzugt an lichtexponierten Hautarealen auftreten (52).

Für die Entstehung der Hauttumoren nach Nierentransplantation spielt neben Sonnenexposition die Überlebenszeit nach Nierentransplantation eine wichtige Rolle (14, 24, 34).

Mit der Dauer der Immunsuppression wächst die Anzahl der Patienten, die an Hautkrebs erkranken. Allerdings kann Hautkrebs, insbesondere ein Plattenepithelkarzinom, schon früh nach Transplantation auftreten.

Zusätzliche Risikofaktoren für die Entstehung von Hauttumoren sind Virusinfektionen, vor allem mit Papillomaviren, sowie eine vorbestehende Hyperkeratose.

Die Therapie besteht in einer radikalen Exzision, Radiatio oder Kryotherapie.

Zur Minimierung des Risikos Hautkrebs zu entwickeln sollten nierentransplantierte Patienten Sonnenexposition so weit wie möglich meiden.

2.3.2 Lymphome

Nach Nierentransplantationen treten vor allem Lymphome vom Non-Hodgkin-Typ aus der B-Zell-Reihe auf.

Definition:

Non-Hodgkin-Lymphome (NHL):

Hierbei handelt es sich um primäre Neoplasien des lymphatischen Gewebes, der Ursprung sind meistens Zellen der B- oder T-Zell-Reihe. Die NHL können sowohl nodal als auch extranodal auftreten, jedoch sich auch als Leukämien manifestieren.

Die genaue Ätiologie ist nicht sicher bekannt. Es wird jedoch ein Zusammenhang mit Virusinfektionen beispielsweise durch Epstein-Barr-Viren (Burkitt-Lymphom in Afrika), gewisse Herpes-Viren (humanes B-lymphotropes Virus HBLV) oder auch durch das humane Immundefekt Virus (HIV) diskutiert (3, 7, 10, 12, 23, 52, 55, 60).

Im Unterschied zur Normalbevölkerung treten bei nierentransplantierten Patienten vermehrt extranodale Manifestationen des NHL auf, wobei oft das ZNS betroffen ist. Hierbei findet sich bevorzugt ein Befall des Gehirns, seltener des Rückenmarks. Bei Auftreten neurologischer Symptome nach einer Nierentransplantation muss differentialdiagnostisch neben einer hypertensiven Enzephalopathie, Meningitis (Listerien, Zytomegaliviren), Abszess, intracranielle Blutung oder Apoplex auch an das ZNS-Lymphom gedacht werden.

Eine weitere Lokalisation für Non-Hodgkin-Lymphome ist der Gastrointestinaltrakt. Hier können Blutungen und Perforationen mit Peritonitis hervorgerufen werden.

Bei einem gewissen Anteil der Lymphome findet sich eine Assoziation mit Epstein-Barr-Viren (EBV). Therapeutisch kann hierbei durch Reduzierung der Immunsuppression meistens eine komplette Remission erreicht werden. Auch antivirale Medikamente wie beispielsweise Aciclovir können zur Heilung dieser Lymphome führen (3, 55, 60).

In einigen Fällen kann es zu einer malignen Transformation kommen. In diesen Fällen ist eine Reduktion der Immunsuppression nicht erfolgreich. Die Therapie bei Auftreten eines malignen Lymphoms besteht aus dem Einsatz von Chemotherapeutika und dem kompletten Abbruch der Immunsuppression. Dies führt häufig zum Verlust des Transplantates, manchmal auch zum Tod des Patienten, da diese Lymphome oft therapieresistent sind (23, 60).

2.3.3 Kaposisarkom

Definition:

Das Kaposisarkom nimmt seinen Ausgang von Endothelzellen und glatten Muskelzellen. Es beginnt meistens mit Ausbildung multipler Hauttumoren (dermale Form). Zum Teil breitet sich das Sarkom auf Schleimhäute und Lymphknoten aus. Am Ende der Erkrankung kann es innere Organe als generalisierte Form befallen.

Insgesamt werden 4 Formen unterschieden:

1. klassische Form ohne HIV-Assoziation. Betroffen werden vor allem Männer im 6. Lebensjahrzehnt aus Polen, Russland, Italien und Zentralafrika. Oft tritt das Kaposisarkom in Assoziation mit malignen Lymphomen, Leukämien oder anderen, den Immunstatus

alterierenden Erkrankungen auf. Der Verlauf geht oft über viele Jahre. Lange Zeit ist diese Form lokal auf die Haut, vor allem auf den Bereich der Unterschenkel und Füße beschränkt. Häufig kann es zu spontanen Regressionen kommen. Erst mit der Zeit erfolgt eine Ausbreitung auf die gesamte Körperoberfläche. Bei langem Verlauf ist ein Übergreifen auf Lymphknoten und innere Organe möglich.

2. Lymphadenopathische Form, eine HIV-Assoziation liegt vermutlich nicht vor. Vor allem Kinder aus Zentralafrika werden hiervon betroffen. Bei der lymphadenopathischen Form dominiert der primäre Lymphknotenbefall. Zusätzlich kommt es oft zu einer Mitbeteiligung der inneren Organe, jedoch fast nie der Haut. Gekennzeichnet ist diese Form durch einen rasch progredienten, fatalen Verlauf.
3. Transplantatassoziierte Form bei immunsupprimierten Empfängern von Organtransplantaten. Hierbei treten zum Teil lediglich kutane, zum Teil aber auch generalisierte Formen des Kaposisarkoms auf.
4. HIV-assoziierte Form bei etwa 30% der AIDS-Patienten. Zu Beginn handelt es sich um die kutane Form. Bei 50% der Patienten kommt es zusätzlich zu einer Lymphknotenbeteiligung. Etwa ein Drittel der Betroffenen zeigt eine Organbeteiligung (52).

Bei nierentransplantierten Patienten tritt das Kaposisarkom mit etwa 4-5% aller de novo- Neoplasien relativ häufig auf. Eine besonders hohe Inzidenz zeigt sich bei Patienten arabischer, mediterraner oder jüdischer Herkunft. Männliche Patienten sind insgesamt häufiger betroffen (15, 37). Eine mögliche Assoziation des Kaposisarkoms mit bestimmten Viren wie Epstein-Barr- oder Herpesvirus wird diskutiert, da oft in histologischen Präparaten intrazelluläre Virusanteile nachgewiesen werden können (3, 37).

Meist tritt die kutane Form mit Befall der Haut, der Konjunktiven oder der Schleimhaut des Oropharynx auf. Bei etwa einem Drittel der Patienten findet sich die oft disseminierte, interstitielle Form mit Beteiligung des Magen-Darm-Traktes, der Lunge, lymphatischer Organe und anderer Organe.

Tritt bei einem transplantierten Patienten eine rot-bräunliche, makulopapulöse Läsion der Haut oder der Schleimhaut des Oropharynx auf, sollte ein Kaposisarkom diagnostisch in Betracht gezogen werden. Bei positivem histologischem Ergebnis eines Hautbefundes sollte ein weiteres Staging des Patienten in Bezug auf die möglicherweise vorliegende viszerale Form mittels bildgebender Verfahren wie Computertomographie, Sonographie oder Magnetresonanztomographie durchgeführt werden.

Als Behandlungsoptionen stehen bei kutanen Formen Resektion oder Bestrahlung zur Verfügung, bei viszeralen Formen muss oft auch eine Chemotherapie durchgeführt werden. In etwa der Hälfte der Fälle kann so eine Remission erreicht werden. Häufig muss zusätzlich die Immunsuppression reduziert oder unterbrochen werden. Dies kann dann eine Funktionsreduktion oder sogar eine Abstoßung des Transplantatorgans zur Folge haben.

Eine große Gefahr für die Patienten stellt eine zusätzliche Virusinfektion mit dem Herpes- oder dem Epstein-Barr-Virus dar. Es besteht dann die Möglichkeit eines Rezidives sowohl an der ursprünglichen Lokalisation des Tumors als auch der erneuten Bildung von kutanen oder viszeralen Tumormanifestationen.

Nach der Literatur sollen auch andere Sarkome ebenfalls mit einer vermehrten Häufigkeit von bis zu 2% nach Nierentransplantationen auftreten können (37).

2.3.4 Anogenitale Neoplasien

Bei nierentransplantierten Patienten können auch verschiedene Tumoren der Anogenitalregion auftreten. Davon sind Frauen zu zwei Drittel und Männer zu einem Drittel betroffen (42).

Formen:

1. Vulvaneoplasien: hierbei dominieren Plattenepithelkarzinome, die in 25% der Fälle multizentrisch auftreten. Des Weiteren können Bartholin-Drüsen-Karzinome sowie das vulväre Paget-Karzinom auftreten.
Häufig findet sich eine Assoziation zu dem Humanen Papilloma Virus (HPV), oder ebenso zu dem Herpes Simplex Virus Typ2 (HSV-II).
2. Das Zervixkarzinom tritt zu 90% als Plattenepithelkarzinom und zu 10% als Adenokarzinom auf. Auch hier ist eine Verbindung zu Virusinfektionen mit HPV, vor allem Typ 16 und 18 beobachtet worden.
3. Bei männlichen Patienten treten vor allem Plattenepithelkarzinome des Penis und des Skrotums auf. Auch hier zeigt sich eine Verbindung zu einer HPV-Infektion mit Typ 16.

Im Vergleich zur Normalbevölkerung treten diese neoplastischen Veränderungen bei nierentransplantierten Patienten bereits in einer jüngeren Altersstufe auf.

Viele der Karzinome liegen bei Diagnosestellung noch lokal begrenzt als Carcinoma in situ vor. Somit ist oft eine operative Therapie möglich. Bei einer zugrunde liegenden Virusinfektion ist jedoch immer mit Rezidiven zu rechnen. Anamnestisch lässt sich häufig eine schon vor der Transplantation vorhandene Virusinfektion eruieren (52).

2.3.5 Häufigste Tumoren (nach Literatur)

Für die in der Normalbevölkerung auftretenden häufigsten Tumoren ist die Inzidenz bei nierentransplantierten Patienten nur gering erhöht. Im Vergleich von Kollektiven der Normalbevölkerung mit entsprechenden Kollektiven nierentransplantierter Patienten treten Lungen-, Prostata-, Kolon-, Rektum-, und Mammakarzinome etwa gleich häufig auf (10, 22, 63, 68).

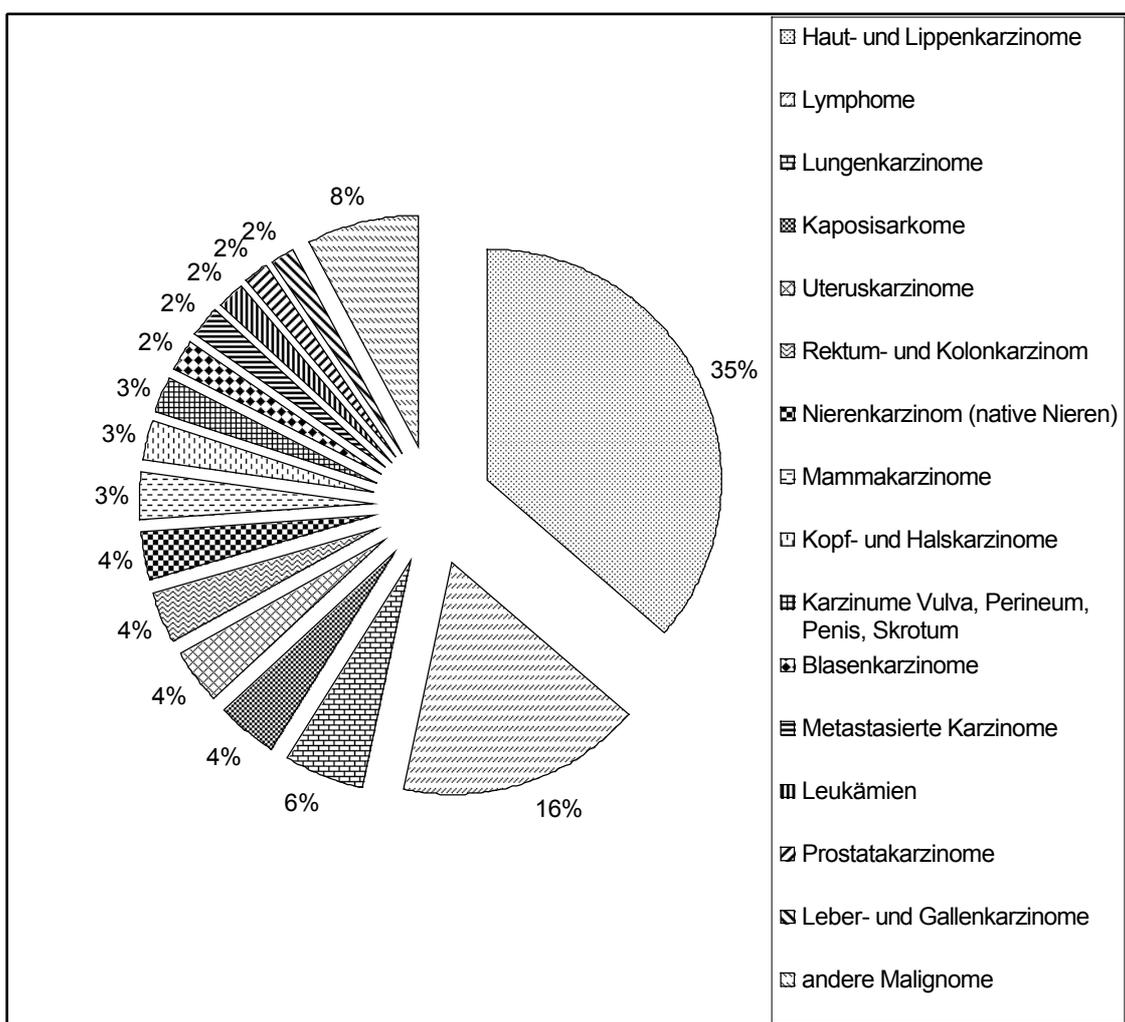
Dagegen zeigt sich im Vergleich von transplantierten Patienten mit einem Kollektiv nicht transplantierte Personen eine signifikant höhere Inzidenz für Haut- und Lippenkrebs. Hierbei handelt es sich um Plattenepithelkarzinome (Spinaliome) und Basaliome. Für das Auftreten dieser Tumoren spielt zusätzlich der Grad der Sonnenscheinexposition eine entscheidende Rolle. In Gebieten mit geringem Sonnenschein ist die Inzidenz für nierentransplantierte Patienten 4 bis 7-mal höher, in Ländern mit einer hohen Sonnenscheinrate jedoch bis zu 20-mal höher als für die Normalbevölkerung (53, 55).

Zusätzlich zeigt sich in mehreren Studien eine deutliche Präferenz sonnenexponierter Hautareale wie Kopf oder Rücken (14, 34).

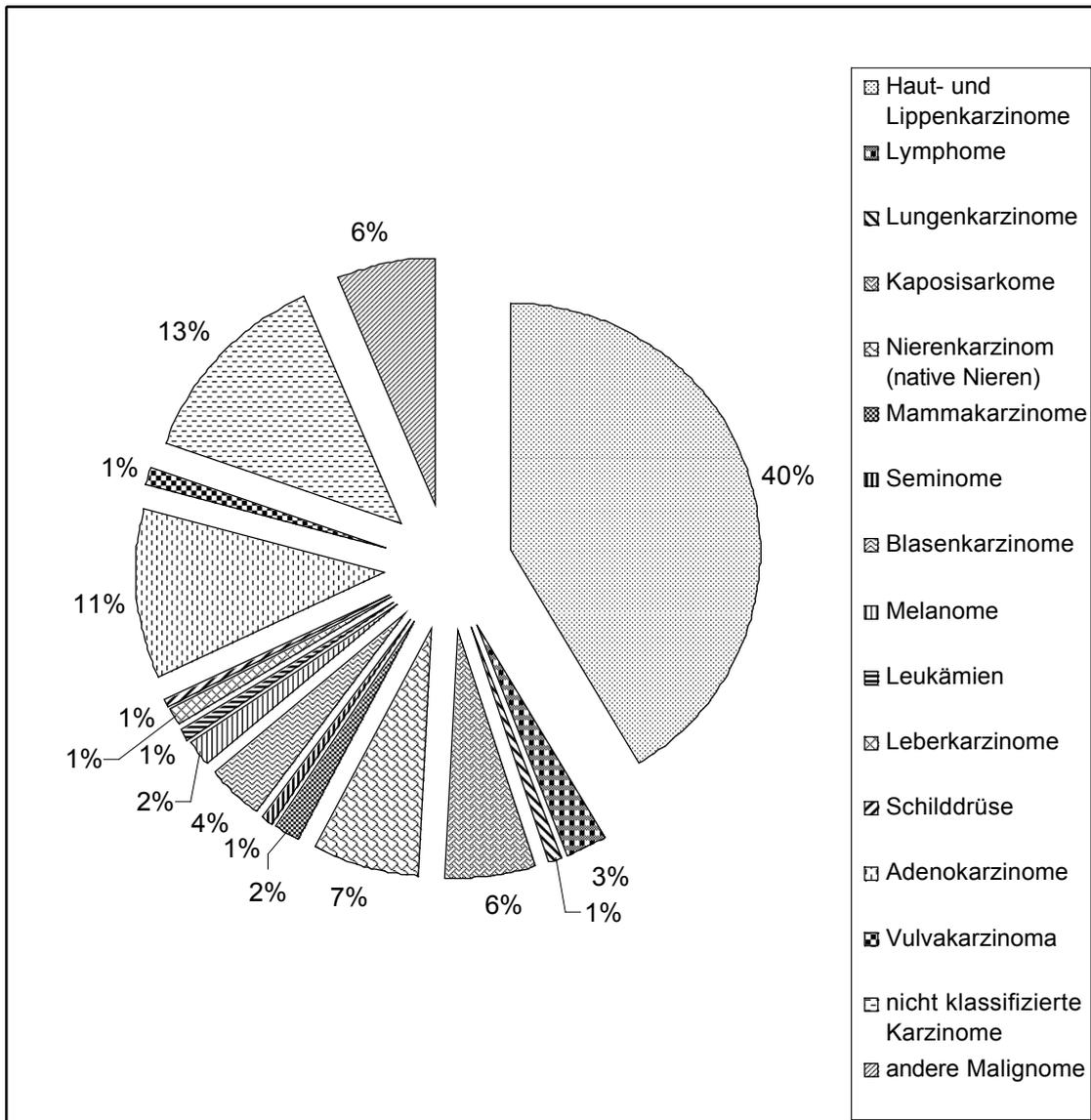
Das Non-Hodgkin-Lymphom und das Kaposi Sarkom, normalerweise selten auftretende Krebserkrankungen, kommen besonders häufig bei

immunsupprimierten nierentransplantierten Patienten vor. Hierbei zeigt sich eine Erhöhung der Inzidenz für das Non-Hodgkin-Lymphom um das 30 bis 50-fache, für das Kaposisarkom um das 400 bis 500-fache (10, 15, 42).

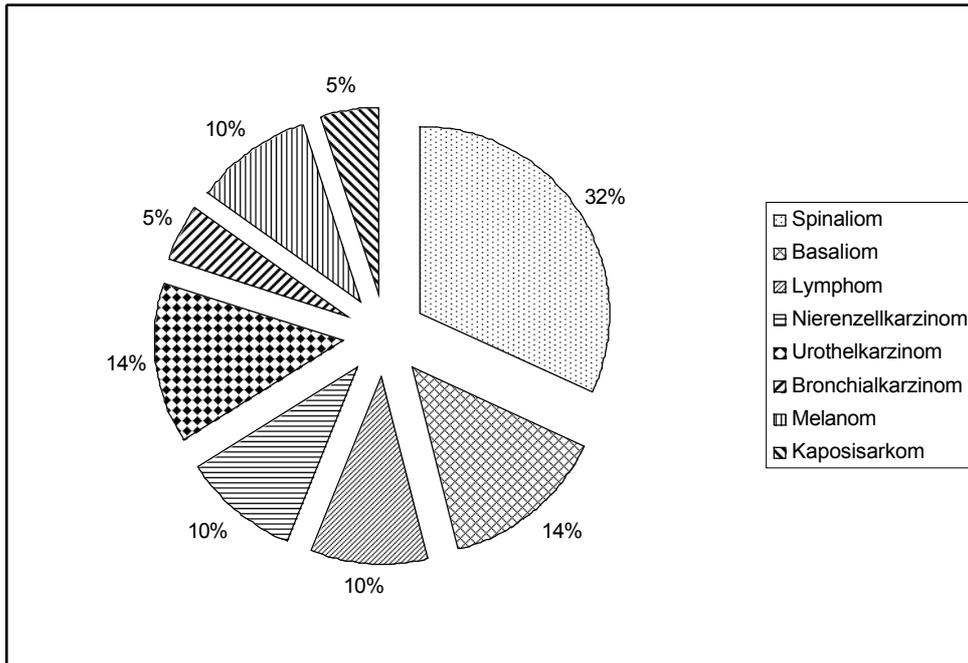
Weitere häufig auftretende Neoplasien nach Nierentransplantation sind Melanome, Nierenzellkarzinome der nativen Nieren und Urothelkarzinome (12, 21, 22, 31, 64, 68).



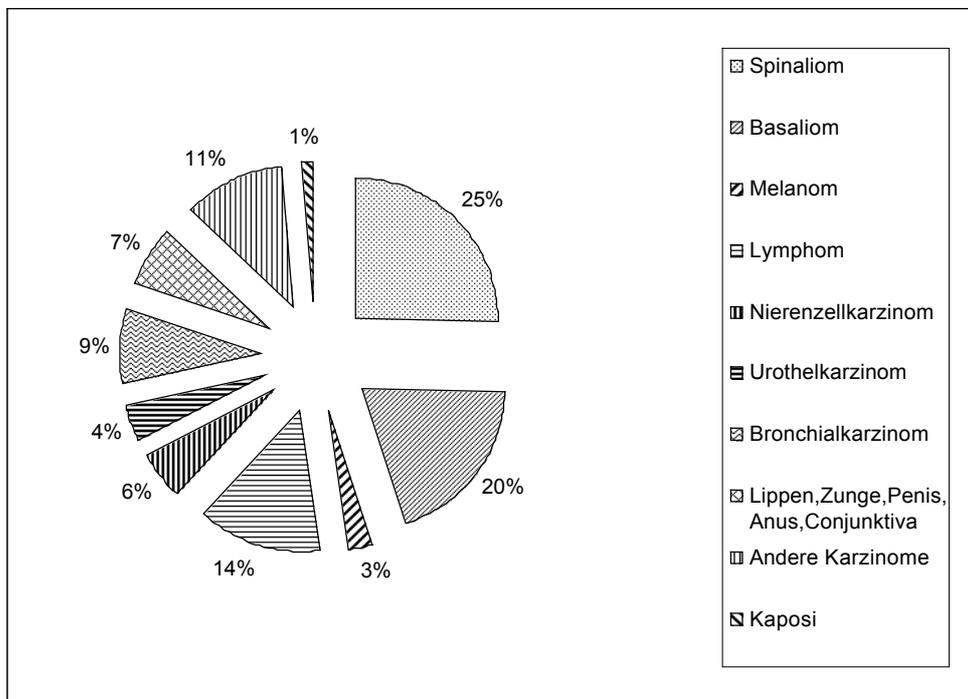
Prozentuale Verteilung von de novo aufgetretenen Neoplasien nach Organtransplantation (9324 Fälle) (First-Penn, 1998) (10)



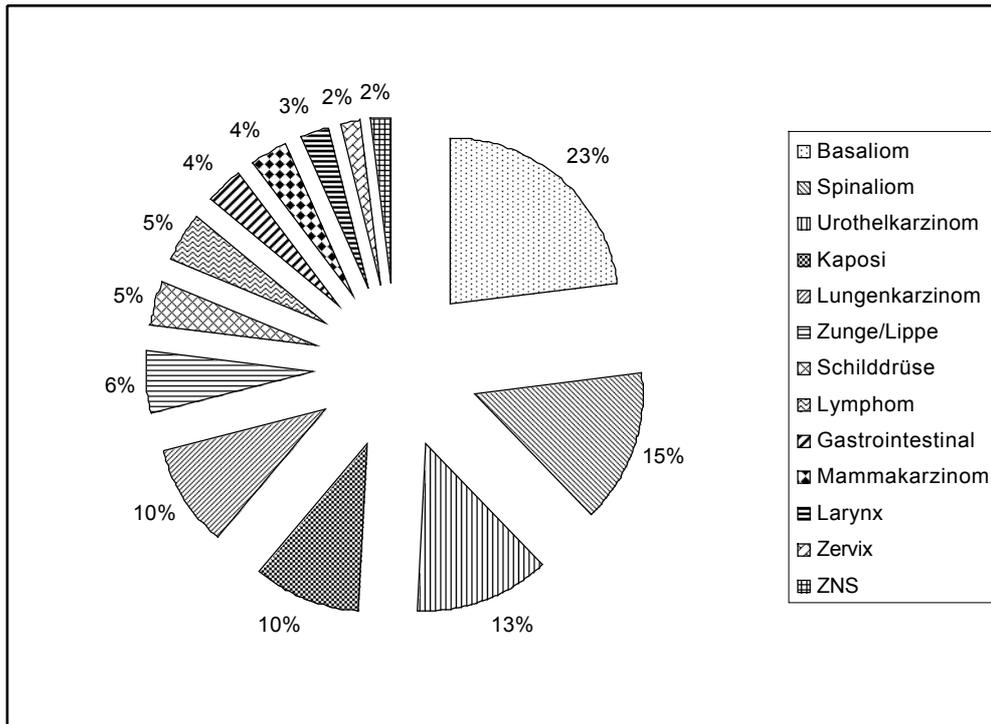
Prozentuale Verteilung von de novo aufgetretenen Neoplasien nach Nierentransplantation (7851 Fälle) (IPITTR Dr. Buell persönliche Kommunikation)



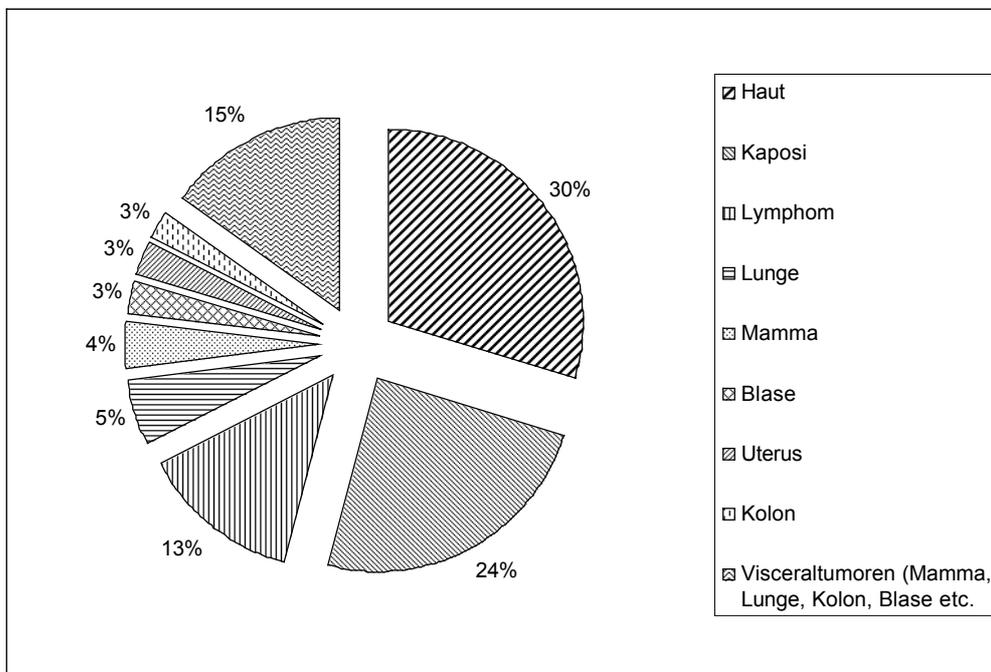
Prozentuale Verteilung von 21 Neoplasien bei 302 nierentransplantierten Patienten der Nephrologie der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Münster (21) im Zeitraum von 1995-2000



Prozentuelle Verteilung von 71 Neoplasien nach Nierentransplantation am Hammersmith Hospital, London bei 624 Patienten im Zeitraum von 1961 bis 1990 (12)

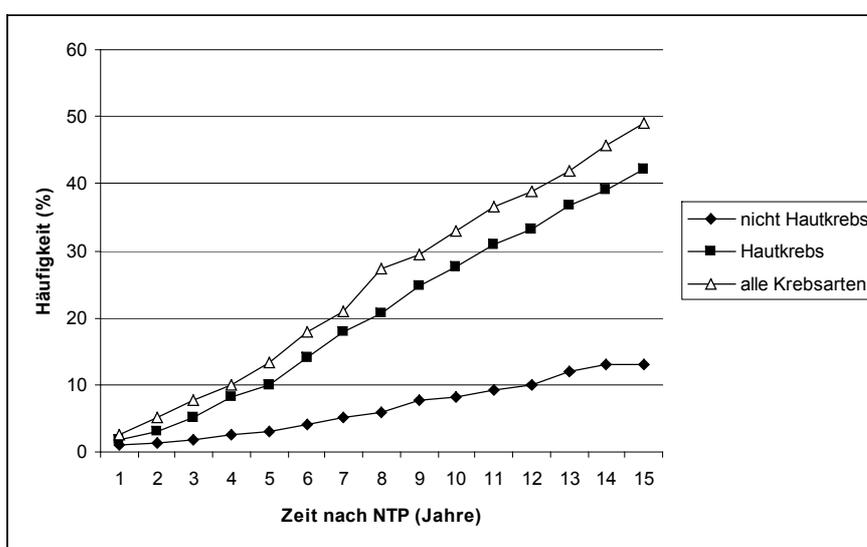


Prozentuelle Verteilung von 108 Neoplasien bei 2159 nierentransplantierten Patienten der Semmelweis Universität Budapest von 1973 bis 2001 (22)



Prozentuelle Verteilung von 74 Neoplasien bei 1055 nierentransplantierten Patienten aus dem Laiko Hospital, Athen von 1983 bis 2001 (68)

Es hat sich gezeigt, dass die bei nierentransplantierten Patienten auftretenden Tumorerkrankungen häufig relativ junge Patienten betreffen. Außerdem hängt die Inzidenz für Tumorerkrankungen auch von Dauer und Intensität der Immunsuppression ab. So steigt die Tumorrage deutlich mit Dauer der Zeit nach Transplantation an. In einer Studie zeigte sich, dass nach 1 Jahr 3% der Patienten an einer Krebserkrankung litten, nach 5 Jahren betrug dieser Anteil 14%, nach 10 Jahren 33% und nach 15 Jahren 50% (55).



Prozentuales Auftreten von Neoplasien nach Nierentransplantationen in Abhängigkeit von der Zeit (55)

Zusätzlich zeigte sich eine gewisse zeitliche Häufung. Normalerweise dauert es 15- 20 Jahre, bis bestimmte onkogene Faktoren zu einer Neoplasie führen. Bei Nierentransplantierten treten Tumoren schon nach relativ kurzer Zeit auf. Das Kaposisarkom tritt im Mittel schon nach etwa 20- 24 Monaten als sehr frühe Neoplasie auf, wobei Schwankungsbereiche von 4 bis 85 Monaten angegeben werden.

Bei anderen Tumoren finden sich in der Literatur sehr unterschiedliche Zeitangaben. Beispielsweise zeigt sich in der Literatur für Lymphome eine

Variationsbreite für die mittlere Zeit bis zum Auftreten der Tumoren von 37 bis 78 Monaten, für Zervixkarzinome von 17 bis 98 Monaten (22).

Insgesamt scheint es, dass die Art der Immunsuppression keinen Einfluss auf die Tumorhäufigkeit hat. Jedoch werden Non-Hodgkin-Lymphome und Kaposisarkome unter der Therapie mit Ciclosporin A häufiger beobachtet. Die Inzidenz von Hauttumoren war unter dieser Therapie reduziert (10, 22, 68).

V Diskussion

Die vorliegende Arbeit hat zur Aufgabe, das gehäufte Auftreten von Neoplasien nach Nierentransplantationen anhand von Literatur zu untersuchen.

Zum besseren Verständnis wurden dem Kapitel Neoplasien zunächst ein Überblick über Wirkungsweise der Immunsuppressiva und immunsuppressives Regime nach Nierentransplantation vorangestellt.

Schon kurz nachdem Nierentransplantationen in größerer Anzahl durchgeführt wurden, erkannte man, dass die Neubildung von Malignomen beim Rezipienten oder die Übertragung einer Neoplasie vom Donor auf den Rezipienten eine nicht zu unterschätzende Gefahr darstellt. Für die Entwicklung dieser Neoplasien scheint die notwendige immunsuppressive Therapie mitverantwortlich zu sein.

Burnet (6) vermutete 1967, dass das Immunsystem für die Prävention und Restriktion des Wachstums von Tumorzellen von großer Bedeutung ist.

Im selben Jahr veröffentlichten **Swanson** und **Schwartz** (61) einen Artikel, in dem sie die Hypothese aufstellen, dass immunsuppressive Therapie die Entstehung von Neoplasien begünstigen könnte.

Doak et al. (9) vermuteten 1968, also wenige Jahre nach den ersten erfolgreichen Nierentransplantationen, dass immunsuppressive Therapie die Inzidenz von Neoplasien bei Transplantatempfängern erhöhen könnte. Sie berichteten in einem Case- Report das Auftreten von

Retikulozellsarkomen (heute Non-Hodgkin-Lymphom) bei zwei Patienten nach Nierentransplantation.

Der Zusammenhang zwischen Immunsuppression und dem Auftreten von Neoplasien wurde zwei Jahre später von **Penn** (50) bestätigt. Er begann schon 1968 zuerst in Denver, später in Cincinnati, Daten von organtransplantierten Patienten zu sammeln und im Bezug auf Neoplasien auszuwerten und eine stetig wachsende Datenbank aufzubauen. Diese Datenbank wurde zunächst Cincinnati Transplant Tumor Registry (CTTR) genannt, später wurde sie im Gedenken an ihren 1999 verstorbenen Begründer in Israel Penn International Transplant Tumor Registry (IPITTR) umbenannt.

In der 1970 erschienenen Publikation „Malignant Tumors in Organ Transplant Recipients“ (50) veröffentlichte **Penn** eine Sammlung von Case Reports, die ihm von zahlreichen Medizinern zugetragen worden waren.

Bei einem Teil dieser Fälle waren offenbar durch die Nierentransplantation selbst Neoplasien übertragen worden, in anderen Fällen lagen Neoplasien bereits zum Zeitpunkt der Transplantation beim Empfänger vor.

In einer weiteren Patientengruppe, bei denen die Nierentransplantation wegen vorliegender Nierenmalignome wie Wilmstumoren oder Hypernephromen erfolgte, zeigten sich bereits nach kurzer Zeit Rezidive oder Metastasen, insbesondere wenn zwischen Tumorexstirpation und Nierentransplantation nur eine geringe Zeitspanne lag. **Penn** vermutete daher, dass für diese Malignompatienten aufgrund vorliegender, okkulten Mikrometastasen eine hohe Gefahr für das Wiederauftreten der Malignome nach Transplantation und immunsuppressiver Therapie vorliege. 1995 forderte **Penn** (38) für Patienten mit Wilmstumoren eine

rezidivfreie Zeit von mindestens zwei Jahren nach primärer Tumorbehandlung, ehe eine Transplantation durchgeführt werden sollte.

Den weitaus meisten Berichten zufolge entwickelten sich nach Nierentransplantation De novo- Malignome.

So stellten **Penn et al.** 1971 (49) eine Zusammenstellung von Ergebnissen aus dem damals noch in Denver beheimateten Register vor. Dabei handelt es sich ausschließlich um De novo- Malignome, die nach Transplantation beim Empfänger aufgetreten waren. 1972 (47, 48) veröffentlichten sie weitere Arbeiten zu diesem Thema, jedoch mit deutlich größerer Fallzahl.

Unter 93 Transplantatempfängern, von denen 91 Nierentransplantate und 2 Herztransplantate erhielten, waren insgesamt drei, bei denen Nieren von tumorkranken Spendern transplantiert wurden. Hierbei handelte es sich in zwei Fällen um Spender mit Medulloblastomen und im dritten Fall um einen Spender mit Kolonkarzinom, das jedoch fünf Jahre vor Transplantation operativ entfernt worden war. In allen drei Fällen entwickelten sich beim Empfänger De novo- Neoplasien, die keinerlei Zusammenhang mit der ursprünglichen Neoplasie der Donatoren aufwiesen.

Schon 1970 (50) vermutete **Penn** nach Literaturstudien, dass Patienten mit primären zerebralen Malignomen als mögliche Spender in Frage kommen, da normalerweise primäre Zerebraltumoren höchst selten in andere Körperregionen metastasieren.

1978 wies **Penn** (45) darauf hin, dass in solchen Fällen unbedingt durch histologische Untersuchung die Diagnose eines primären Hirntumors abgesichert werden muss. Es ist große Vorsicht geboten, da Metastasen anderer okkulten Karzinome, vor allem von Bronchialkarzinomen, als primäre Zerebraltumoren maskiert in Erscheinung treten können.

Bei der Vielzahl der De novo- Malignome konnte weder bei Spender noch Empfänger eine vorausgehende Tumorerkrankung eruiert werden. 93 Transplantatpatienten entwickelten 35 mesenchymale Tumoren und 58 epitheliale Tumoren. Die Prognose der mesenchymalen Malignome ist schlecht, während Patienten mit epithelialen Tumoren eine deutlich bessere Prognose haben (50).

Penn und **Starzl** (47, 48) folgerten, dass chronische immunsuppressive Therapie mit einer erhöhten Inzidenz für mesenchymale und epitheliale Malignome verbunden ist. Therapeutisch können epitheliale Tumore mit gängigen Maßnahmen (OP, Radiotherapie) erfolgreich behandelt werden, während bei mesenchymalen Tumoren mit schlechter Prognose eine drastische Reduktion der immunsuppressiven Therapie oder sogar ein Abbruch der Therapie erforderlich wird.

Mit der Problematik einer Tumorübertragung mit dem Transplant vom Donor auf den Rezipienten befassten sich **Wilson** und **Penn** 1975 (65). Sie analysierten die Daten von 47 Patienten, die ein Transplantatorgan von tumorkranken Spendern erhielten. Für die Transplantatempfänger war somit das Risiko gegeben, mit dem Spenderorgan einen Tumor vom Spender übertragen zu bekommen. Bei 15 Patienten waren im Transplantatorgan nachweislich Neoplasien vorhanden. Bei drei dieser Fälle handelte es sich um primäre Nierenzellkarzinome. In den anderen zwölf Fällen fanden sich im Transplantatorgan Metastasen, die von Tumoren (vorwiegend Bronchialkarzinome) der Donatoren stammten. Bei früher Diagnosestellung beschränkten sich diese Neoplasien auf das Transplantatorgan und zum Teil die nähere Umgebung. Bei späterer Diagnosestellung (ab vier Monaten nach Transplantation) waren schon Fernmetastasen beim Rezipienten nachzuweisen.

In solchen fatalen Situationen sind therapeutische Maßnahmen kaum noch möglich. So führte in insgesamt sechs Fällen die mittransplantierte Neoplasie direkt zum Tod des Patienten.

Bei einer frühen Diagnosestellung war es möglich, das Transplantatorgan wieder zu explantieren oder sehr kleine Neoplasien zu resezieren. Beobachtungen haben in wenigen Fällen gezeigt, dass nach Abbruch der immunsuppressiven Therapie für eine gewisse Zeit eine Rückbildung der Metastasen eintrat, wobei gleichzeitig das Transplantatorgan geopfert wurde.

1995 veröffentlichte **Penn** einen Artikel über primäre Nierentumoren (38).

In dieser Publikation handelte es sich um drei verschiedene Patientengruppen.

Die erste Gruppe umfasste 47 Patienten, die ein Transplantatorgan eines an einem Nierentumor erkrankten Spenders erhalten hatten. Bei 30 Spendern wurde schon bei der Organentnahme die Neoplasie entdeckt. Hiervon wurden 14 Nieren nach vollständiger Tumorresektion transplantiert. In zwei weiteren Spenderorganen wurde der Tumor nicht beziehungsweise nur unvollständig reseziert. In diesen beiden Fällen starben die Empfänger an der resultierenden disseminiert metastasierenden Tumorerkrankung. In weiteren 14 Fällen war die kontralaterale Niere des Spenders von einem Tumor befallen, die zu transplantierte Niere erschien tumorfrei. In einem dieser Fälle zeigte sich bei der histologischen Aufarbeitung der nach Abstoßung explantierten Niere ein Tumor im Transplantat.

In insgesamt 17 Fällen wurde die Neoplasie im Transplantat nicht erkannt. Sieben Patienten verstarben an einer disseminierten Metastasierung des übertragenen Nierentumors.

Die zweite Gruppe umfasste insgesamt 350 Organempfänger, die schon vor der Transplantation an einem Nierentumor litten. Bei 71 dieser Patienten wurden nach bilateraler Nephrektomie in den Eigennieren vorher unbekannte Nierentumore diagnostiziert. In dieser Patientengruppe traten nach Transplantation keine Rezidive auf. Von den anderen 279 Patienten hatten insgesamt 70 Patienten ein Rezidiv ihres Tumors. Etwa zwei Drittel der Rezidive traten innerhalb von zwei Jahren auf.

Die dritte Gruppe umfasste insgesamt 256 Empfänger, die nach Transplantation eine De novo- Neoplasie entwickelten. 222 Patienten entwickelten Tumore in den belassenen, erkrankten Eigennieren. Der Grund hierfür lag nach Meinung von **Penn** nicht in der Immunsuppression nach Nierentransplantation, sondern in der Ätiologie der Niereninsuffizienz, insbesondere einer Analgetikanephropathie. In diesem Zusammenhang erwähnt **Penn** die hohe Inzidenz von Tumoren des Nierenbeckens infolge von Analgetikamissbrauch.

Auch andere Autoren, **Walz et al.** (64), beobachteten eine Häufung von Urothelkarzinomen bei Transplantatempfängern, bei denen eine medikamentös induzierte interstitielle Nephritis als Grundkrankheit vorlag. In diesen Fällen wird die karzinogene Wirkung von Phenacetin ursächlich für die Entwicklung des Neoplasmas beim Rezipienten verantwortlich gemacht.

Penn forderte schon 1995 (38), dass alle Spender auf mögliche Tumorerkrankungen untersucht werden sollten. Die sicherste Methode bei verstorbenen Organspendern ist nach seiner Meinung die Autopsie. Diese ist jedoch oft vor Transplantation nicht möglich. Zusätzlich kann das Autopsieergebnis wegen der teilweise sehr kurzen extrakorporalen Überlebenszeit der Organe nicht abgewartet werden. Es erscheint deshalb besonders wichtig, dass Informationen über bei der Autopsie

nachgewiesene pathologische Befunde an die Transplantationstherapeuten weitergegeben werden, damit adäquat reagiert werden kann. Grundsätzlich müssen die Transplantatorgane und weitere zugängliche Organe (z.B. Leber) während der Explantation genau untersucht werden.

Durch die technische Entwicklung haben sich neue diagnostische Möglichkeiten ergeben. Aufgrund der deutlich verbesserten Qualität der diagnostischen Geräte kann heute beispielsweise eine intraoperative Ultraschalluntersuchung nahezu überall durchgeführt werden.

Aufgrund der Erkenntnisse aus den über Jahre zusammengetragenen Daten lassen sich einige grundsätzliche Kriterien für die Auswahl von Spenderorganen ableiten:

Donatoren mit bekannter Neoplasie sind als Spender weitestgehend auszuschließen.

Jedes Spenderorgan sollte genau untersucht werden, um die Übertragung eines Tumors durch ein Transplantat soweit wie möglich auszuschließen.

Ein Beispiel für die Aktivierung einer vorbestehenden, nicht bekannten Neoplasie gibt **Penn** 1970 in der Case- Reportsammlung „Malignant Tumors in Organ Transplant Recipients“ (50). Er berichtet über einen 32 jährigen Patienten, der nach Nierentransplantation und entsprechender immunsuppressiver Therapie bereits zwei Monate nach Transplantation an einem Hodentumor mit disseminierter Metastasierung verstarb.

In einer Publikation von 1971, die sich mit der Datenanalyse von 40 Patienten mit malignen Tumoren nach Organtransplantation befasst, erwähnt **Penn** (49), dass bei dem 32 jährigen Mann histologisch ein kleiner primärer Hodentumor nachgewiesen werden konnte. Wegen der kurzen Zeitspanne zwischen der Transplantation und dem Tod des

Patienten vermutete er, dass dieser Tumor bereits zum Zeitpunkt der Transplantation vorhanden war und dass es unter dem Einfluss der Immunsuppression zu einer Metastasierung kam.

Ebenso bezweifeln **Walz et al.** (64) in ihrer Publikation von 1992 zu De-novo- Malignomen unter Immunsuppression, dass Neoplasien, die innerhalb weniger Wochen oder Monate bis zu 1 Jahr nach Transplantation auftreten, uneingeschränkt als Transplantationsfolge interpretiert werden können. Als Beispiel führen die Autoren den Fall eines Patienten an, bei dem zwei Monate nach Transplantation einer Niere ein Bronchialkarzinom diagnostiziert wurde. Die Autoren sind der Überzeugung, dass dieser Tumor präexistent war, da die Wachstumskinetik eines Tumors ein so schnelles Wachstum auch unter Immunsuppression unmöglich erscheinen lässt. Bei 5 weiteren Patienten, bei denen innerhalb eines Jahres nach Transplantation Neoplasien diagnostiziert wurden, nehmen die Autoren ebenfalls präexistente Tumoren an.

Mit den heute zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten sollten bei eingehender präoperativer Untersuchung der potentiellen Transplantatempfänger solche Tumoren entdeckt und behandelt werden können.

Sowohl **Walz et al.** (64) als auch **Penn** (39) stellten daher 1992 bzw. 1993 die Forderung auf, dass alle Patienten auf der Warteliste für Organtransplantationen alle 2 Jahre (**Walz**) beziehungsweise jedes Jahr (**Penn**) auf eine mögliche Tumorerkrankung hin untersucht werden sollten.

Aktuell wird dies von den verschiedenen Transplantationszentren unterschiedlich gehandhabt. In Langendreer werden die Patienten vor der Meldung an Eurotransplant auch auf Tumore hin untersucht, während der

Wartezeit wird eine erneute Tumorsuche nur bei Verdacht durchgeführt. Insgesamt liegt ein großer Teil der Verantwortung bei den betreuenden Dialyseärzten. Ähnlich wird es in auch in der Universitäts-Klinik Münster gehandhabt (persönliche Kommunikation).

Es resultieren folgende allgemeine Forderungen:

Nicht nur Spender und Spenderorgane, sondern auch Transplantatempfänger sollten hinsichtlich vorliegender, okkulten Neoplasien eingehend untersucht werden (Ultraschall, CT, MRT) (38).

Krebskranke Niereninsuffiziente und Dialysepatienten sollten wegen der zu erwartenden Verschlechterung der Krebserkrankung durch Immunsuppression von der Transplantation ausgeschlossen werden (42).

Nach einer erfolgreichen Krebstherapie sollten die Patienten wenigstens zwei Jahre rezidivfrei sein, bevor sie einer Nierentransplantation zugeführt werden.

Für Patienten mit Kolon- und Mammakarzinomen sowie Melanompatienten wird eine längere rezidivfreie Zeit gefordert, da diese Tumoren noch nach mehr als zwei Jahren rezidivieren können (38, 39).

In den zitierten Arbeiten versuchen die Autoren auch zu klären, welche Rolle einem gestörten Immunsystem für die Entstehung der Neoplasien zukommt.

Die Weiterentwicklung der klinischen Medizin mit der Möglichkeit von Organtransplantationen machte die Entwicklung einer effizienten medikamentösen Therapie zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen

notwendig. Dies hat wiederum zur Folge, dass eine Transplantation verschiedene Risiken für Komplikationen mit sich bringt, wie Infektionen etc., aber auch die Gefahr einen malignen Tumor zu entwickeln (4).

Die Ätiologie dieser Neoplasien ist offenbar multifaktoriell.

Normalerweise ist das Immunsystem eines gesunden Menschen in der Lage gesunde Zellen von mutierten Körperzellen zu unterscheiden. Für die Erkennung und Unterscheidung der Zellen sind verschiedene Oberflächenmoleküle der Zellen von Bedeutung. Tumorzellen verlieren oft die Fähigkeit diese Moleküle in ausreichender Menge zu exprimieren und können daher vom Immunsystem als fremd erkannt werden. Daraufhin läuft ein komplizierter Mechanismus ab, der am Ende die Vernichtung dieser Zellen zur Folge hat. Das Immunsystem hat somit eine Aufsichtsfunktion über die Zellen des Körpers.

Bei einem gestörten Immunsystem geht diese Aufsichtsfunktion verloren. Hierdurch können zu Tumorzellen mutierte Körperzellen überleben und sich weiter vermehren. Diese Mutationen werden durch verschiedene Ursachen in Gang gesetzt:

So kann ultraviolettes Licht zu genetischen Mutationen vor allem von Hautzellen an besonders lichtexponierten Stellen führen (13, 14, 24, 34).

Bestimmte Viren, vor allem der Herpesfamilie, können das Erbgut einer Zelle so verändern, dass die Zelle entarten kann (14).

Verschiedene Erreger wie Bakterien, Viren oder Pilze werden ebenso wie ein Transplantat, das als kontinuierliches Stimulans wirkt, ursächlich für eine Störung des Immunsystems verantwortlich gemacht.

Insgesamt wird die normale, altersabhängige Tumorzinzidenz erhöht, so dass in der Normalbevölkerung später auftretende Tumoren nach Transplantationen in jüngerem Alter zu beobachten sind (4).

Birkeland suchte 1983 nach möglichen Erklärungen für das auffallend gehäufte Auftreten von Neoplasien bei transplantierten Patienten. Er stellte mehrere Faktoren, die ursächlich eine Rolle spielen können, in folgender Tabelle zusammen:

1. Urämie als Zustand des Immundefizits
 2. Immunsuppression
 - a. Interferenz mit der Immunüberwachung
 - b. direkter Zelleffekt
 - c. Potenzierung von Umweltkarzinogenen
 3. Onkogene Viren (Erleichterung durch Immunsuppression)
 4. Chronische Stimulation durch Antigene wie:
 - a. das Transplantat
 - b. Bakterien, Viren, Pilze
 5. Verlust der T-Suppressor-Funktion (durch 1, 2 und 4)
 6. Intensivierung (durch 1-4) der normalen altersabhängigen Tumorinzidenz
-

Tabelle nach **Birkeland** (4)

Zahlreiche Autoren veröffentlichten Daten über die Verteilung der nach Transplantation beobachteten Neoplasien.

Nach den Publikationen verschiedener Autoren (10, 12, 22, 68), sowie eigener Daten und den neuesten Daten aus dem IPITTR (Dr. Buell, persönliche Kommunikation) sind die Hauttumore Spinaliom und Basaliom prozentual am häufigsten vertreten. Die Angaben hierfür liegen

zwischen 30 und 46%. Der niedrigste Wert von 30% findet sich in der griechischen Studie (68) und weicht damit deutlich von den übrigen Publikationen ab. Dagegen weist diese Studie einen deutlich höheren Anteil von Kaposisarkomen auf. Dies lässt sich mit der höheren genetischen Disposition für Kaposisarkome der griechischen Bevölkerung (15, 52) und damit natürlich auch der griechischer Organempfänger erklären. Auch in arabischen Ländern liegt eine bekannte genetische Disposition für Kaposisarkome vor (52). Erste klinische Daten lassen ein deutlich erhöhtes Risiko für Kaposisarkome bei Patienten aus diesen Ländern erkennen. Bisher liegen jedoch nur sehr geringe Patientenzahlen vor (36, 37). In den anderen Studien liegt der Anteil an Kaposisarkomen bei 1-14%. Möglicherweise lässt sich der sehr niedrige Wert von 1% aus London (12) ebenfalls genetischen erklären.

Im Gegensatz zur Normalbevölkerung liegt der Anteil der Spinaliome nach Transplantation über dem Anteil der Basaliome. Das Wachstum der Spinaliome zeigt sich deutlich aggressiver. Es werden Metastasierungen beobachtet, die sogar zum Tod des Patienten führen können (56).

Nur in der Studie aus Budapest ist das Verhältnis von Spinaliomen zu Basaliomen umgekehrt. Diese auffälligen Ergebnisse konnten bis jetzt nicht erklärt werden. Auch hier spielen vermutlich genetische Ursachen eine Rolle.

Von allen Autoren wird ein überdurchschnittlich hoher Anteil von Nieren- und Blasenkarzinomen berichtet. Erklärt werden diese Beobachtungen mit maligner Transformation von Nieren- und Urothelzellen durch die Grunderkrankung, die zu Niereninsuffizienz und notwendiger Transplantation geführt hat. Beispielhaft wird besonders auf die Analgetikanephropathie hingewiesen (20, 64).

Häufig beobachtet werden auch Lymphome, wobei es sich vorzugsweise um Non-Hodgkin Lymphome handelt. Bekannterweise spielen für die Entwicklung der Lymphome onkogene Viren eine große Rolle. Birkeland (3) betont, dass er in fast allen Fällen von Lymphomen das Genom des Epstein Barr Virus in den Malignomzellen nachweisen konnte. Die veröffentlichten Werte für Lymphome schwanken zwischen 3 und 16%. Auffallend hohe Werte finden sich bei **First** und **Penn** (10), deren Ergebnisse, im Gegensatz zu anderen Autoren, sich aus der Analyse großer Zahlen unterschiedlicher Organtransplantationen herleiten. Diese Ergebnisse von **First** und **Penn** lassen sich möglicherweise damit erklären, dass für Organtransplantationen von beispielsweise Leber, Lunge und Herz andere immunsuppressive Konzepte verfolgt werden, die durch stärkeres Absenken der Immunkompetenz das Auftreten von Virusinfektionen begünstigen.

Die verschiedenen Studien, die sich ausschließlich auf Nierentransplantationen beziehen, zeigen insgesamt ähnliche prozentuale Verteilungen der unterschiedlichen Neoplasien.

Regionale und ethnische Unterschiede können für unterschiedliche Zahlen verantwortlich gemacht werden. Obwohl die europäischen Studien als Single-Center Studien weniger Fallzahlen aufweisen, ergeben sich Übereinstimmungen mit den Ergebnissen der großen amerikanischen Multi-Center Studien des IPITTR.

In der vorliegenden Literatur wird auch die Entstehung von Neoplasien unter Immunsuppression diskutiert. Einstimmig ist in allen Artikeln von einer erhöhten Tumorinzidenz die Rede. Es ist nicht möglich ein bestimmtes immunsuppressives Medikament zu identifizieren unter dem gehäuft Neoplasien auftreten. Besonders in frühen Veröffentlichungen wird von einem deutlich erhöhten Risiko berichtet. Zu dieser Zeit wurden

jedoch Immunsuppressiva im Vergleich zu heute in sehr hohen Dosen eingesetzt (5, 10, 20, 22, 68).

Dantal zeigte 1998, dass es einen Zusammenhang zwischen der Dosis von Ciclosporin A und der Tumorinzidenz gibt:

je niedriger die Dosis, desto weniger Neoplasien traten auf (8).

Einzelne Autoren verglichen die Inzidenz zwischen verschiedenen immunsuppressiven Kombinationstherapien und kamen zu dem Ergebnis, dass die Tumorinzidenz für Kombinationen von Steroiden mit Ciclosporin A bzw. Azathioprin nahezu identisch ist (18, 22). Jedoch traten unter der Kombination mit Ciclosporin A Neoplasien deutlich früher als unter der Kombination mit Azathioprin auf (40). Insbesondere die Kombination von Steroiden, Azathioprin und Ciclosporin A erschien mit einem erhöhten Tumorrisiko verbunden zu sein. Daher wurde diese Kombinationstherapie schon wenige Jahre nach ihrer Einführung wieder verlassen (20).

Ein Beleg für einen kausalen Zusammenhang von immunsuppressiver Therapie und erhöhter Tumorinzidenz ergibt sich auch aus der Beobachtung, dass bei Einsatz von Immunsuppressiva in der Therapie anderer Erkrankungen wie der rheumathoiden Arthritis vermehrt Tumoren beobachtet werden (20, 46).

Zum Auftreten von Neoplasien unter neueren Immunsuppressiva liegen bisher keine ausreichenden Daten vor. Zu Sirolimus werden bisher nur geringere Nebenwirkungen berichtet, Migrationshemmer befinden sich noch in der klinischen Erprobung.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass jegliche Art von Immunsuppression zu einem erhöhten Neoplasierisiko führt.

Um dieses Risiko möglichst niedrig zu halten ergeben sich therapeutische Richtlinien:

Immunsuppressiva müssen so niedrig dosiert werden, dass einerseits eine Abstoßungsreaktion noch verhindert wird und andererseits die Tumorzinzidenz niedrig gehalten wird (8) transplantierte Patienten müssen lebenslang regelmäßig auf die Entstehung von Neoplasien untersucht werden (2, 4, 8, 38, 56, 64)

Für die Zukunft besteht die Hoffnung, dass durch Einsatz von weiterentwickelten Immunsuppressiva und/oder optimierte Kombinationstherapien das Risiko für Neoplasien nach Nierentransplantation weiter sinkt.

VI Zusammenfassung

Für chronisch kranke Nierenpatienten besteht nach Nierentransplantation im Vergleich zur Normalbevölkerung ein geringgradiges, jedoch statistisch signifikant erhöhtes Risiko eine Neoplasie zu entwickeln. Hierfür wird die Suppression des Immunsystems verantwortlich gemacht. Insbesondere Hautneoplasien, Non-Hodgkin-Lymphome und Kaposisarkome treten bei immunsupprimierten Patienten vermehrt auf. Während sich in der Literatur eine Korrelation zwischen der Dauer und Dosierung der immunsuppressiven Therapie und dem Auftreten der Malignome findet, ist eine eindeutige Zuordnung zu einem bestimmten immunsuppressiven Medikament nicht möglich. Möglicherweise bewirkt aber die Entwicklung neuer Immunsuppressiva in Zukunft doch eine Senkung der Neoplasieinzidenz. Dies lässt sich zum heutigen Zeitpunkt auch für die bereits in klinischer Prüfung befindlichen Präparate nicht sicher vorhersagen.

Das Ziel des behandelnden Arztes sollte es sein, die Immunsuppression so niedrig wie möglich zu dosieren, da ein kausaler Zusammenhang zur Höhe der Immunsuppression nachgewiesen werden konnte.

Viele der auftretenden Neoplasien, insbesondere der Hauttumoren sind chirurgisch therapierbar, eventuell sogar heilbar. Voraussetzung dafür ist allerdings, dass sie frühzeitig erkannt werden. Deshalb sollten transplantierte Patienten regelmäßig auf neuentstandene Neoplasien untersucht werden.

In den verschiedenen Studien fielen vor allem bei den kutanen Neoplasien regionalen Unterschiede auf. Es zeigte sich, dass Sonnenexposition unter Immunsuppression einen besonders hoch

einzuschätzenden Risikofaktor für Neoplasien darstellt. Eine Reduktion der Sonnenexposition kann somit das Neoplasierisiko senken.

Zusammenfassend muss dennoch gesagt werden, dass Transplantationen für den Patienten deutlich mehr Nutzen als Risiken bringen. Regelmäßige Kontrollen und ausführliche Nachuntersuchungen können die Risiken für die Patienten minimieren, jedoch nie gänzlich ausschließen.

VII. Literaturverzeichnis

1. Barrett, W. L.; First, M. R.; Aron, B. S.; Penn, I.;
Clinical Course of Malignancies in Renal Transplant Recipients
Cancer, Vol. 72, 7, 2186-2189 (1993)

2. Bencini, P. L.; Montagnino, G.; De Vecchi, A.; Tarantino, A.; Crosti, C.;
Caputo, R.; Ponticelli, C.;
Cutaneous Manifestations in Renal Transplant Recipients
Nephron, Vol.34, 79-83 (1983)

3. Birkeland, S. A.; Hamilton-Dutoit, S.;
Is Posttransplant Lymphoproliferative Disorder (PTLD) caused by
any specific Immunosuppressive Drug or by the Transplantation per
se?
Transplantation, Vol. 76, S. 984-988 (2003)

4. Birkeland, S. A.;
Malignant Tumors in renal Transplant Patients
Cancer, Vol. 51, S. 1571-1575 (1983)

5. Blohmé, I.; Brynger, H.;
Malignant Disease in Renal Transplant Patients
Transplantation, Vol.39 1, 23-25 (1985)

6. Burnet, F. M.;
Immunological Aspects of Malignant Disease
The Lancet, 1171-1174 (1967)

7. Catena, F.; Nardo, B.; Liviano d'Arcangelo, G.; Stefoni, S.; Arpesella, G.; Faenza, A.; Cavallari, A.;
De Novo Malignancies after Organ Transplantation
Transplantation Proceedings, Vol. 33, S. 1858-1859 (2001)

8. Dantal, J.; Hourmant, M.; Cantarovich, D.; Giral, M.; Blancho, G.; Dreno, B.; Souillou, J.-P.;
Effect of Long- term Immunosuppression in Kidney-Graft Recipients on Cancer Incidence: Randomised Comparison of two Cyclosporin Regimes
The Lancet, Vol.351, 623-628 (1998)

9. Doak, P. B.; Montgomerie, J. Z.; North, J. D. K.; Smith, F.;
Reticulum Cell Sarcoma after Renal Homotransplantation and Azathioprine and Prednisone Therapy
British Medical Journal, 4, 746-748 (1968)

10. First, M. R.; Peddi, V. R.;
Malignancies Complicating Organ Transplantation
Transplantation Proceedings, Vol. 30, S. 2968-2770 (1998)

11. Fritsche, L.; Dragun, D.; Neumayer, H. H.; Budde, K.;
Impact of Cyclosporine an the Development of Immunosuppressive Therapy
Transplantation Proceedings, Vol.36 (Suppl 2S) 130S-134S (2004)

12. Gaya, S. B. M.; Rees, A. J.; Lechter, R. I.; Williams, G.; Mason, P. D.;
Malignant Disease in Patients with Long-Term Renal Transplants
Transplantation, Vol. 59, 1706-1709 (1995)

13. Hardie, I. R.; Strong, R. W.; Hartley, L. C.J., Woodruff, P. W. H.;
Clunie, G. J. A.;
Skin cancer in Caucasian renal allograft recipients living in a
subtropical climate
Surgery, Vol 87 S. 177-183 (1980)

14. Hartevelt, M. M.; Bouwes Bavinck, J. N.; Kootte, A. M. M.;
Vermeer, B. J.; Vandenbroucke, J. P.;
Incidence of Skin Cancer after Renal Transplantation in the
Netherlands
Transplantation, Vol.49, 506-509 (1990)

15. Harwood, A. R.; Soba, D.; Hofstader, S. L.; Goldstein, M. B.;
Cardell, C. J.; Holecek, M. J.; Kununetz, R.; Giammarco, R. A.;
Kaposi's Sarcoma in Recipients of Renal Transplants
The American Journal of Medicine, Vol.67, 759-765 (1979)

16. Hesselink, D. A.; Smak Gregoor, P. J. H.; Weimar, W.;
The Use of Cyclosporine in Renal Transplantation
Transplantation Proceedings, Vol.36 (Suppl 2S) 99S-106S (2004)

17. Jacobs. C.; Brunner, F. P.; Chantler, C.; Donckerwolcke, R. A.;
Hathway, R. A.; Kramer, P.; Selwood, N. H.; Wing, A. J.;
Malignant Diseases in Patients Treated by Dialysis and
Transplantation in Europe
Transplantation Proceedings, Vol. 13, S. 729-732 (1981)

18. Kehinde, E. O.; Petermann, A.; Morgan, J. D.; Butt, Z. A.;
Donnelly, P. K.; Veitch, P. S.; Bell, P. R. F.;
Triple therapy and incidence of de novo cancer in renal transplant
recipients
British Journal of Surgery, Vol. 81, S. 985-986 (1994)

19. Kinlen, L. J.; Eastwood, J. B.; Kerr, D. N. S.; Moorhead, J. F.;
Oliver, D. O.; Robinson, B. H. B.; De Wardener, H. E.; Wing, A. J.;
Cancer in patients receiving dialysis
British Medical Journal, 1401-1403 (1980)

20. Kinlen, L. J.; Scheil, A. G. R.; Peto, J.; Doll, R.;
Collaborative United Kingdom-Australasian study of cancer in
patients treated with immunosuppressive drugs
British Medical Journal, 1461-1466 (1979)

21. Kisters, K.;
Neoplasien nach Nierentransplantation
Spektrum der Nephrologie Heft 1 3-7 (2000)

22. Langer, R. M.; J ray, J.; T th, A.; H dv gi, M., V gs , G.; Perner, F.;
De Novo Tumors after Kidney Transplantation: The Budapest
Experience
Transplantation Proceedings, Vol. 35, 1396-1398 (2003)

23. Libertiny, G.; Watson, C. J. E.; Gray, D. W.R.; Welsh, K. I.;
Morris, P. J.;
Rising Incidence of Post- Transplant Lymphoproliferative Disease
in Kidney Transplant Recipients
British Journal of Surgery, Vol. 88, 1330-1334 (2001)

24. Liddington, M.; Richardson, A. J.; Higgins, R.M.; Endre, Z. H.;
Venning, V. A.; Murie, J. A.; Morris, P. J.;
Skin Cancer in Renal Transplant Recipients
British Journal of Surgery, Vol.76, 10, 1002-1006 (1989)
25. Lindner, A.; Farewell, V. T.; Sherrard, D. J.;
High Incidence of Neoplasia in Uremic Patients Receiving Long-
Term Dialysis
Nephron, Vol.27, 292-296 (1981)
26. Lloveras, J.;
Use of Cyclosporine in Renal Transplantation
Transplantation Proceedings, Vol. 36 (Suppl 2S) 107S-113S (2004)
27. London, N. J.; Farmery, S. M.; Will, E. J.; Davison, A. M.;
Lodge, J. P. A.;
Risk of neoplasia in renal transplant patients
The Lancet, Vol. 346, S. 403-406 (1995)
28. Lucan, M.; Iacob, G.; Lucan, C.; Lăpușan, C.; Munteanu, A.; Sîrbu, S.;
Ten Years of Cyclosporine Use in Renal Transplantation: A Single-
Center Experience with 479 Renal Transplants
Transplantation Proceedings, Vol.36 (Suppl 2S), 177S-180S (2004)
29. Matas, A. J.; Stimmons, R. L.; Kjellstrand, C. M.; Buselmeier, T. J.;
Najarian, J. S.;
Increased Incidence of Malignancy during Chronic Renal Failure
The Lancet, 883-886 (1975)

30. Marćen, R.; Pascual, J.; Tato, A. M.; Teruel, J. I.; Villafruela, J. J.;
Fernández, M.; Tenorio, M.; Burgos, F. J.; Ortuñ o, J.;
Influence of Immunosuppression on the Prevalence of Cancer after
Kidney Transplantation
Transplantation Proceedings, Vol. 35, S. 1714-1716 (2003)
31. Matzkies, F. K.; Tombach, B.; Dietrich, M.; Kisters, K.;
Barenbrock, M.; Schaefer, R. M.; Berdel, W. E.; Rahn, K. H.;
MVAC-Therapy for advanced Urothelial Carcinoma in an Anuric
Renal Transplant Recipient
Nephrology Dialysis Transplantation, Vol.15, 110-112 (2000)
32. McKhann, C. F.;
Primary Malignancies in Patients undergoing Immunosuppression for
Renal Transplantation
Transplantation, Vol.8, 2, 209-212 (1969)
33. Morales, J. M.;
Influence of the new Immunosuppressive Combinations on Arterial
Hypertension after Renal Transplantation
Kidney International, Vol.62 (Suppl 82) S81-S87 (2002)
34. 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, Vol.70, 1479-1484 (2000)

35. Nashan, B.; Armstrong, V. W.; Budde, K.; Fricke, L.; Heemann, U.; Lück, R.; Röthele, E.; Scheuermann, E. H.; Suwelack, B.; Cyclosporin C₂- Monitoring zur Optimierung der Immunsuppression nach Nierentransplantation- Empfehlungen anhand erster Erfahrungen in Deutschland
Transplantationsmedizin, Vol. 15, S. 15-24 (2003)
36. Penn, I.;
Posttransplant Malignancies,
Transplantation Proceedings, Vol.31, 1260-1262 (1999)
37. Penn, I.;
Sarkomas in Organ Allograft Recipients
Transplantation, Vol.60, 12, 1485-1491 (1995)
38. Penn, I.;
Primary Kidney Tumors before and after Renal Transplantation
Transplantation, Vol. 59 480-485 (1995)
39. Penn, I.;
The Effect of Immunosuppression on Pre-existing Cancers
Transplantation, Vol. 55, 4, 742-747 (1993)
40. Penn, I.; Brunson, M. E.;
Cancer after Cyclosporine Therapy
Transplantation Proceedings, Vol. 20, Suppl. 3, S. 885-892 (1988)
41. Penn, I.;
Cancers following Cyclosporine Therapy
Transplantation, Vol.43, 1, 32-35 (1987)

42. Penn, I.;
Cancers of the Anogenital Region in Renal Transplant Recipients,
Cancer, Vol.58, 611-616 (1986)
43. Penn, I.;
Kidney Transplantation Following Treatment of Tumors
Transplantation Proceedings, Vol. 18, Suppl. 3 S. 16-20 (1986)
44. Penn, I.;
The Occurrence of Cancer in immune Deficiencies
Current Problems in Cancer, Year Book Medical Publisher (1982)
45. Penn, I.;
Malignancies associated with Immunosuppressive or Cytotoxic
Therapy
Surgery, Vol.83, 5, 492-502 (1978)
46. Penn, I.;
Chemical Immunosuppression and Human Cancer
Cancer, Vol. 34 1474-1480 (1974)
47. Penn, I.; Starzl, T. E.;
A Summery of the Status of De Novo Cancers in Transplant
Recipients
Transplantation Proceedings, Vol.4, 4, 719-732 (1972)
48. Penn, I.; Starzl, T. E.;
Malignant Tumors arising De Novo in Immunosuppressed Organ
Transplant recipients
Transplantation, Vol.14, 4, 407-417 (1972)

49. Penn, I.; Halgrimson, C. G.; Starzl, T. E.;
De Novo Malignant Tumors in Organ Transplant Recipients
Transplantation Proceedings, Vol.3, 1, 773-778 (1971)
50. Penn, I.;
Malignant Tumors in Organ Transplant Recipients
Springer Verlag, New York, (1970)
51. Penn, I.; Groth, C. G.; Brettschneider, L.; Martin, Jr. A. J.;
Marchioro, T. L.; Starzl, T. E.;
Surgically Correctable Intra-Abdominal Complications Before and
After Renal Homotransplantation
Annals of Surgery, Vol.168, 5, 865-870 (1968)
52. Riede, U.-N.; Schäfer, H.-E.
Allgemeine und Spezielle Pathologie
Thieme Verlag, Stuttgart, 1995
53. Sheil, A. G. R.;
Patterns of Malignancies Following Renal Transplantation
Transplantation Proceedings, Vol.31, 1263-1265 (1999)
54. Sheil, A. G. R.; Disney, A. P.S., Mathew T. H., Amiss, N.;
De Novo Malignancies Emerge as a Major Cause of Morbidity and
Late Failure in Renal Transplantation
Transplantation Proceedings, Vol. 25 S. 1383-1384 (1993)
55. Sheil, A. G. R.;
Cancer after Transplantation
World Journal of Surgery, Vol.10, 389-396 (1986)

56. Sheil, A. G. R.; Flavel, S.; Disney, A. P. S.; Mathew, T. H.;
Cancer Development in Patients Progressing to Dialysis and Renal
Transplantation
Transplantation Proceedings, Vol.17, 2, 1685-1688 (1985)
57. Sheil, A. G. R.; Mahony, J. F.; Horvath, J. S.; Johnson, J. R.;
Tiller, D. J.; Stewart, J. H.; May, J.;
Cancer Following Successful Cadaveric Donor renal
Transplantation
Transplantation Proceedings, Vol. 13, S. 733-735 (1981)
58. Sheil, A. G. R.;
Cancer in Renal Allograft Recipients in Australia and New Zealand
Transplantation Proceedings, Vol. 9, S. 1133-1136 (1977)
59. Sloan, G. M., Cole, P.; Wilson, R. E.;
Risk Indicators of De Novo Malignancy in Renal Transplant
Recipients
Transplantation Proceedings, Vol. 9, S. 1129-1132 (1977)
60. Starzl, T. E.; Porter, K. A.; Iwatsuki, S.; Rosenthal, J. T.;
Shaw, Jr. B. W.; Atchison, R. W.; Nalesnik, M. A.; Ho, M.;
Griffith, B. P.; Hakala, T. R.; Hardesty, R. L.; Jaffe, R.;
Bahnson, H. T.;
Reversibility of Lymphomas and Lymphoproliferative Lesions
developing under Cyclosporin-Steroid Therapy
The Lancet, 583-587 (1984)

61. Swanson, M. A.; Schwartz, R. S.;
Immunosuppressive Therapy: The Relation between Clinical
Response and Immunologic Competence
The New England Journal of Medicine, Vol.277, 4, 163-170 (1967)
62. Tremblay, F.; Fernandes, M.; Habbab, F.; Edwardes, M. D.;
Loertscher, R.; Meterissian, S.;
Malignancy after Renal Transplantation: Incidence and Role of
Type of Immunosuppression
Annals of Surgical Oncology, Vol. 9, S. 785-788 (2002)
63. Veroux, M.; Puliatti, C.; Fiamingo, P.; Cappello, D.; Macarone, M.;
Puliatti, D.; Vizcarra, D.; Gagliano, M.; Veroux, P.;
Early De Novo Malignancies after Kidney Transplantation
Transplantation Proceedings, Vol.36, 718-720 (2004)
64. Walz, M. K.; Albrecht, K. H.; Niebel, W.; Eigler, F. W.;
De-novo-Malignome unter medikamentöser Immunsuppression
Dtsch. Med. Wschr. Vol. 177, S. 927-934 (1992)
65. Wilson, R. E.; Penn, I.;
Fate of Tumors Transplanted with a Renal Allograft
Transplantation Proceedings, Vol.7, 2, 327-331 (1975)
66. Winkelhorst, J. T.; Brokelman, W. J.; Tiggeler, R. G.; Wobbes, Th.
Incidence and clinical course of de-novo malignancies in renal
allograft recipients
European Journal of Surgical Oncology, Vol. 27, S. 409-413 (2001)

67. Yoshimura, N.; Okamoto, M.; Akioka, K.; Kaihara, S.;
Optimization of the Use of Cyclosporine in Renal Transplantation
Transplantation Proceedings, Vol. 36 (Suppl 2S) 181S-185S (2004)
68. Zavos, G.; Bocos, J.; Papaconstantinou, J.; Boletis, J.;Gazouli, M.;
Pappas, P.; Kostakis, A.;
Study of „ De Novo“ Malignancies among Greek Renal Transplant
Recipients
Transplantation Proceedings, Vol. 35, 1399-1403 (2003)

Internet:

69.

www.novartistransplantation.de/pub/immunsuppressivetherapie/index.shtml

70. http://www.iop-berlin.de/geschichte_der_transplantation_1.htm.

71. http://www.iop-berlin.de/geschichte_der_transplantation_2.htm

72. <http://www.info-dialyse.de/transhistorie.php>

Alle Links zuletzt am 27.03.2005 überprüft.

VIII. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. K. Kisters für die Überlassung des Themas sowie für seine Anregungen und Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Für die freundliche und großzügige Übermittlung der neuesten Daten des „Israel Penn International Transplant Tumor Registry“ danke ich Herrn Dr. Buell und seinen Mitarbeitern in Cincinnati.

IX Lebenslauf

Christian Zumkley

- 04.08.1973 in Aichach geboren
Eltern: Prof. Dr. med. Heinz Zumkley, 1987 verstorben
und Dr. med. Christina Zumkley, geb. Kuhn
- 1979-1983 Grundschulbesuch Marienschule Roxel,
Münster/Westfalen
- 1983-1992 Besuch des Annette-von-Droste-Hülshoff-Gymnasiums
in Münster
- Abitur
- 1992-1993 Ableistung des Grundwehrdienstes
- Beginn des Studiums der Humanmedizin
an der Westfälischen Wilhelms- Universität Münster
- 1996 Ärztliche Vorprüfung
- 1997 1. Staatsexamen
- 1999 2. Staatsexamen
- 1999-2000 PJ: Universitätskliniken Münster (Radiologie);
Clemenshospital Münster (Innere Medizin, Chirurgie)
- 09.05.2000 3. Staatsexamen
- 15.09.2000-
14.03.2002 AiP: Institut für Mikrotherapie (Radiologie)
Prof. Dr. Grönemeyer
- 18.03.2002 Approbation als Arzt
- 01.04.2002-
31.12.2003 Assistenzarzt - Knappschaftskrankenhaus Bochum-
Langendreer – Radiologie – Prof. Dr. Heuser
- 01.01.2004-
31.03.2004 Assistenzarzt Klinik Holthausen - Prof. Dr. Ischebeck
- seit
01.04.2004 Assistenzarzt - St. Anna Hospital Herne – Medizinische Klinik I
– Prof. Dr. Kisters (klinisches Jahr)

seit
01.02 2001 Mitglied RSNA (Radiological Society of North America)
Member in Training

Bochum, den 04.04.2005.....