

Gutachter: 1.: Prof. Dr. med. E. Stockfleth
2.: Prof. Dr. med. H. Schöfer
3.: Prof. Dr. med. R. Dummer

Datum der Promotion: 27.03.2009

Aus der Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Epitheliale Hauttumoren bei organtransplantierten Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Claas Ulrich

aus Lüneburg

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
1. 1 Hintergrund	1
1. 2 Methodik	1
1. 3 Ergebnisse	1
1. 4 Schlussfolgerung	2
2. Einleitung	2
2. 1 Zielstellung	3
2. 2 Methodik	4
3. Ergebnisse	4
3. 1 Hauttumore	4
3. 2 Mechanismen und Risikofaktoren der Tumorgenese bei Organtransplantierten Patienten	5
3. 2. 1 Immunsuppressive Behandlung	5
3. 2. 2 Ultraviolette Strahlungen	6
3. 2. 3 Infektionen mit Humanen Papilloma Viren (HPV)	6
4. Therapie	7
5. Diskussion	7
6. Erklärung über Anteil an den Publikationen	11
7. Publikationen	12
Azathioprine, UV light, and skin cancer in organ transplant patients—do we have an answer?	12
Successful treatment of multiple actinic keratoses in organ transplant patients with topical 5% Imiquimod: a report of six cases	15
Immunosuppressants and Skin Cancer in Transplant Patients: Focus on Rapamycin	19
Comparative Epidemiology and Pathogenic Factors for Nonmelanoma skin cancer in Organ Transplant Patients	25
Cutaneous precancer in organ transplant recipients: an old enemy in a new surrounding	31
Hauterkrankungen bei organtransplantierten Patienten	34
8. Lebenslauf	44
9. Publikationsliste	46
10. Erklärung über Eigenständigkeit	51
11. Danksagung	53

1. Zusammenfassung

1. 1 Hintergrund

Tumorerkrankungen stellen weltweit die zweithäufigste Todesursache Transplantiertes dar. Nichtmelanozytäre Hautkarzinome (NMSC) sind die häufigsten Neoplasien organtransplantiertes Patienten. Unterschiedliche Arten und Kombinationen immunsuppressiver Medikamente, UV-Exposition vor und nach Transplantation, potentielle onkogene Viren wie das Humane Papilloma Virus (HPV) sowie die individuelle Suszeptibilität (Hauttyp) sind als Risikofaktoren für kutane Neoplasien beschrieben.

1. 2 Methodik

1. Die internationale Datenbank des SCOPE Netzwerkes (Skin Care in Organ Transplant Patients Europe) erfasst Verlaufs- und Risikofaktorendokumentation der dermatologischen Befunde einer Kohorte von 1300 Nieren-, Pankreas-, Leber-, Lungen- und Herztransplantierten der Charité.

2. Die Sicherheit und Effizienz einer topischen Flächentherapie mit dem Immun-Response-Modifizier (IRM) Imiquimod zur Behandlung präinvasiver Plattenepithelkarzinome (aktinische Keratosen) wurde anhand einer Pilotstudie untersucht.

1. 3 Ergebnisse

Bis zu 50% der untersuchten Patienten zeigten im Verlauf nach Transplantation maligne epitheliale Hautveränderungen. 22% der Patienten entwickelten Plattenepithelkarzinome (SCC), 17% Basalzellkarzinome (BCC), präinvasive SCC (Aktinische Keratosen) wurden bei 43% der Patienten gefunden, Morbus Bowen bei 12%. Patienten mit einer Immunsuppression aus Tacrolimus (Tac), Mycophenolat Mofetil (MMF) und Prednisolon (Pred) hatten drei Jahre nach Transplantation signifikant weniger SCC als Patienten mit einer Tac, Azathioprin (Aza), Pred Therapie (0,9 vs. 3, $p < 0,079$). Mit 50% haben Herztransplantierte deutlich vor Lebertransplantierten (38%) und Nierentransplantierten (31%) die meisten Hauttumoren in unserem Untersuchungskollektiv. Das Verhältnis von BCC zu SCC war mit 1:1,3 umgekehrt zu dem immunkompetenter Patienten. Patienten mit einem Lebensalter über 60 zum Zeitpunkt der Transplantation haben eine um den Faktor 7

höhere kumulative SCC-Inzidenz als Patienten die vor dem 40. Lebensjahr transplantiert wurden.

1. 4 Schlussfolgerung

Die standardisierte Dokumentation und epidemiologische Auswertung erlaubt eine prospektive Bewertung von Risikofaktoren und ermöglicht die gezielte Identifikation von Hochrisikopatienten. Auf der Basis unserer Daten werden Organtransplantierte in den SCOPE Mitgliedambulanzen europaweit in risiko-adaptierte Nachsorgeschemata eingeteilt. In ersten Studien dienen diese Daten zudem der Untersuchung dermatologisch nebenwirkungsärmerer Immunsuppressiva bei Hauttumor-Risikopatienten, der Etablierung spezifischer Sonnenschutz – Konzepte sowie präventiver Flächentherapieverfahren mit sogenannten IRMs für Organtransplantierte. Neue Vorsorge und Therapieverfahren könnten dazu beitragen, die Inzidenz invasiver Hauttumoren insbesondere in diesen Hochrisiko-Patientengruppen zu senken.

2. Einleitung

Organtransplantationen zwischen genetisch differenten Individuen wurden erst durch die Entwicklung suffizienter immunsuppressiver Wirkstoffe ermöglicht. Die lebenslange, iatrogene Immunsuppression stellt bis heute die Basisprophylaxe gegen Transplantatabstoßungen dar. Nicht zuletzt seit Einführung der Calcineurininhibitoren (CNI) und weiterer moderner Immunsuppressiva konnte die mittlere Überlebenszeit organtransplantierte Patienten deutlich gesteigert werden. Abstoßungsreaktionen als Hauptkomplikation der Anfangsjahre der Transplantationsmedizin treten zunehmend in den Hintergrund. Direkte und indirekte Folgen einer langfristigen Immunsuppression wie durch CNI induzierte Nephropathien, Gefäß- und Stoffwechselerkrankungen sowie Infektionen und Tumorerkrankungen nehmen an Bedeutung zu.

Unter den Tumorerkrankungen stehen quantitativ Hautumoren – besonders die Gruppe der sogenannten nichtmelanozytären, epithelialen Hauttumoren (NMSC) - weltweit an erster Stelle. Dazu gehören neben Basalzellkarzinomen (BCC) vor allem präinvasive- (aktinische Keratosen - AK) sowie invasive Plattenepithelkarzinome (SCC).

Während eine engmaschige Überwachung der Transplantatfunktion und Immunsuppression organtransplantierte Patienten durch spezielle Ambulanzen in chirurgischen bzw. internistischen Fachgebieten gängige Praxis ist, findet eine standardisierte dermatologische Nachsorge bisher nur in Einzelfällen statt.

1997 wurde eine erste dermatologische Spezialambulanz für organtransplantierte Patienten an der Universitätshautklinik Kiel durch unsere Arbeitsgruppe aufgebaut. Diese wird seit dem Wechsel der Arbeitsgruppe von Professor Stockfleth 2002 an die Charité am Campus Virchow und Mitte weiter geführt. Die Patienten werden nach einem von uns etablierten, standardisierten Untersuchungsmuster nachgesorgt. Sämtliche gesammelte Untersuchungsdaten werden zentrenspezifisch in einer von mir erarbeiteten digitalen, Internet-basierten Datenbank verwaltet und epidemiologisch ausgewertet. Mit der Etablierung weiterer Spezialambulanzen nach diesem Vorbild gründete sich 2001 das SCOPE-Netzwerk (Skin Care in Organ Transplant Patients). Am SCOPE Netzwerk sind neben deutschen Spezialambulanzen auch dermatologische Nachsorgeambulanzen großer Transplantationszentren im europäischen Ausland beteiligt (Oslo, Stockholm, London, Oxford, Dublin, Lyon, Paris, Brüssel, Gent, Leiden, Nimwegen, Zürich, Wien, Graz, Barcelona, Sevilla, Bergamo, Rom, Padua, Ankara und Berlin). Ein analoges Netzwerk ITSCC (International Skin Cancer Collaborative) gründete sich 2002 aus dem SCOPE Netzwerk in den USA, Kanada und Australien.

Im Rahmen der von uns standardisierten, multizentrischen Datenerfassung lassen sich Unterschiede zwischen Tumorinzidenzen, Risikofaktoren wie Sonnenstrahlung, Dialysezeiten, Abstoßungsreaktionen und zentren- oder länderspezifischen Medikations- und Dosierungsprofilen immunsuppressiver Therapien der einzelnen Zentren erfassen und auswerten. Auf der Basis dieser Ergebnisse werden Prophylaxe- und Therapieverfahren evaluiert und optimiert.

Im Folgenden sollen einige aus dermatologischer Sicht relevante Tumorerkrankungen vorgestellt und bezüglich ihrer Diagnostik, Therapie sowie Prophylaxe bewertet werden. Die vorgestellten Ergebnisse basieren auf den von uns gesammelten Zentrumsdaten. Sie werden teilweise vor dem Hintergrund der international im SCOPE/ITSCC Netzwerk vorliegenden Daten diskutiert.

2. 1 Zielstellung

1. Bestimmung der Inzidenz von Tumorerkrankungen des Hautorgans bei Herz-, Leber-, Nieren-, Lunge- und Pankreastransplantierten Patienten.
2. Ermittlung der Bedeutung einzelner Risikofaktoren wie Ultraviolette Strahlung (UV), onkogene Viren sowie unterschiedlicher Immunsuppressiva.
3. Untersuchung der therapeutischen Möglichkeiten immunmodulierender Lokalthérapien mit dem lokalen Immunmodulator Imiquimod in der Behandlung aktinischer Keratosen.

2. 2 Methodik

1. Auswertung dermatologischen Daten von 1300 organtransplantierten Patienten der Berliner Charité.
2. Untersuchungen zur Effizienz Sicherheit des topischen Immunmodulators Imiquimod bei immunkompetenten - und immunsupprimierten Patienten.

3. Ergebnisse

3. 1 Hauttumore

Unsere Patientendaten zeigen eine im Vergleich zur nicht-immunsupprimierten Bevölkerung relative Erhöhung der Inzidenz nichtmelanozytärer Hauttumoren (NMSC) um den Faktor 10. Bei über 40% der von uns untersuchten Organtransplantierten wurden präinvasive und/ oder invasive Hautveränderungen diagnostiziert. 22% der Patienten zeigten neu aufgetretene invasive Plattenepithelkarzinome (SCC), 17% Basalzellkarzinome (BCC), 12% Morbus Bowen und knapp 2% maligne Melanome. Aktinische Keratosen (AK) wurden bei 43% dieser Patienten gefunden. Stratifiziert nach Art des Transplantats fanden sich NMSC bei 50% der untersuchten Herztransplantierten, bei 38% der Lebertransplantierten und 31% der nierentransplantierten Patienten. Charakteristischerweise ist in unserem Patientenkollektiv die Inzidenz BCC/ SCC mit durchschnittlich 1:1,3 umgekehrt zu dem immunkompetenter Vergleichskollektive (1:0,2).

Die Inzidenz nichtmelanozytärer Hauttumore steigt generell mit der Dauer der Immunsuppression an. In unser gepoolten Auswertung aller Transplantations-entitäten wurden aktinische Keratosen nach durchschnittlich 6,3 Jahren, SCC nach 8,5 Jahren und BCC nach 6,4 Jahren post-transplantationem erstdiagnostiziert.

In der organspezifischen Auswertung finden sich exemplarisch bei Nierentransplantierten erste AK nach durchschnittlich 7,6 Jahren, Plattenepithelkarzinome nach 9,2 Jahren und Basalzellkarzinome nach 7,4 Jahren.

Hauptrisikofaktor für das Auftreten von NMSC bei Organtransplantierten ist das Ausmaß der Sonnenexposition vor und nach Transplantation. Damit lassen sich ebenfalls die großen Unterschiede der Hauttumor-Inzidenzen in verschiedenen Ländern erklären. So liegt die Inzidenz nichtmelanozytärer Hauttumoren in unserem Kollektiv (Charité Berlin) 12 Monaten post Transplantation bei 3,5% versus 7% in Australien. 20 Jahren nach Transplantation steigt in Australien die Hauttumor-Inzidenz auf bis zu 70 % an.

3. 2 Mechanismen und Risikofaktoren der Tumorgenese bei organtransplantierten

Patienten

Angesichts des stark gehäuften Auftretens und des aggressiven Verlaufs maligner Hauttumoren bei organtransplantierten Patienten, ist eine Evaluation kanzerogener Risikofaktoren von besonderem Interesse.

Bekannte Risikofaktoren wie die Exposition ultravioletter Strahlung aber auch onkogene Typen des Humanen Papilloma Virus (HPV) sind bereits von immunkompetenten Patienten bekannt. Vor dem Hintergrund einer lebenslangen medikamentösen Immunsuppression ist ihre Bedeutung jedoch neu zu bewerten.

3. 2. 1 Immunsuppressive Behandlung

Als Basisimmunsuppression finden Prednisolon (Pred), Azathioprin (Aza), Ciclosporin A (CyA), Mycophenolat Mofetil (MMF), Tacrolimus (Tac) sowie Sirolimus (Sir) Verwendung. Anti-T-Lymphozyten-Globulin (ATG) und Anti-CD3-Antikörper (OKT 3) werden in der initialen Induktionstherapie sowie bei steroidresistenter Abstoßung eingesetzt. Weitere potente Präparate sind der CD4-Antikörper (OKT4) und der Anti-ICAM-Antikörper (Enlinomab).

Bei der Zuordnung der kumulativen Inzidenz von Plattenepithelkarzinomen in unserem Patientenkollektiv zu den vorhandenen Triple-Kombinationstherapien (CyA + MMF + Pred vs. CyAn + Aza + Pred vs. Tac + MMF + Pred vs. Tac + Aza + Pred) fand sich eine statistisch signifikante, geringere Tumorinzidenz bei Tac + MMF + Pred therapierten Patienten im Vergleich zu Tac + Aza + Pred therapierten nach 3 Jahren Beobachtungszeitraum (0,9 versus 3, $p < 0,079$). Eine ähnliche Tendenz, jedoch ohne

statistische Signifikanz, war im Vergleich CyA + MMF + Pred vs. CyA + Aza + Pred zu beobachten. Des Weiteren wurde eine tendenziell höhere, nicht statistisch signifikante, Tumorinzidenz bei Patienten mit einer CyA haltigen Immunsuppression versus Patienten mit einer Tac-basierte Therapien beobachtet.

3. 2. 2 Ultraviolette Strahlungen

UV-Exposition ist als Hauptrisikofaktor in der Pathogenese maligner Hauttumoren etabliert. In unserem Patientenkollektiv treten AK und invasive SCC zu 66 % an sonnenlichtexponierten Hautarealen wie Gesicht, Ohren, Unterarmen und Handrücken auf. Eine wesentliche Rolle für die Inzidenz benigner und maligner epithelialer Hauttumoren spielt bereits die Sonnenexposition vor Transplantation (TX). Die enge Korrelation zwischen der Anzahl der posttransplantationem entstehenden Hauttumore und dem Alter bei TX konnte von uns bestätigt werden. Stratifiziert man unser Patientenkollektiv bezogen auf das Alter bei Transplantation, finden sich in der Gruppe der ab dem 40. Lebensjahr transplantierten eine deutlich erhöhte SCC-Inzidenz als in der Gruppe der vor dem 40. Lebensjahr transplantierten. So liegt die kumulative Inzidenz von SCC 3 Jahre nach Transplantation (TX) in der Gruppe der bei Transplantation über 60 jährigen bereits bei 7. Bei Patienten die zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr transplantiert wurden bei 3, bei den 40-50 jährigen bei 1,3 und bei den vor dem 40. Lebensjahr transplantierten unter 0,2. Basierend auf diesen Untersuchungen findet derzeit eine Studie zur Untersuchung der protektiven Wirkung eines liposomalen Sonnenschutzes bei Organtransplantierten NMSC-Risikopatienten statt.

3. 2. 3 Infektionen mit Humanen Papilloma Viren (HPV)

Bei der Untersuchung organtransplantierte Patienten fällt eine häufige Co-lokalisierung HPV-induzierter Warzen mit präinvasiven- und invasiven Hauttumoren auf. In der Histologie finden sich häufig morphologische „Mischformen“ aus Warze und frühen Plattenepithelkarzinom. Unter Verwendung sensitiver PCR-Nachweismethoden ist eine Vielzahl unterschiedlicher humaner kutaner Papillomaviren nachweisbar. Die Prävalenz von vulgären Warzen in unserem Gesamt-Untersuchungskollektiv betrug 27,8 %. Dabei waren bei 43% dieser

Patienten mit klinisch evidenten Warzen ebenfalls nichtmelanozytäre Hauttumoren nachweisbar.

Eine kausale pathogenetische Relevanz potentiell onkogener Virusinfektionen am Hautorgan ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Für eine Beteiligung humaner Papillomaviren in der Entwicklung maligner Hauttumoren spricht der Nachweis viraler DNA in bis zu 90% der kutanen Plattenepithelkarzinome unserer transplantierten Patienten.

4. Therapie

Seit 1998 ist der Immun-Response-Modifier Imiquimod als 5% Cremezubereitung für die Indikation Condylomata acuminata zugelassen. 2004/2005 fand die Zulassung für BCC (Europäische Union) sowie AK und BCC (USA) statt. Unter anderem über die Aktivierung des Toll-Like-7 (TLR-7) Signalweges induziert Imiquimod eine lokale, auf die Haut beschränkte Th-1 Immunantwort. Unsere Therapiestudien bei nicht-immunsupprimierten Patienten mit Imiquimod zeigten hohe Ansprechraten sowie Ausbleiben systemischer Nebenwirkungen auch bei Therapie von AK (88% nach 3x/ Woche Applikation, 12 Wochen Therapiedauer) und BCC. Nach selbem Muster wurde bei 6 Organtransplantierten mit aktinischen Keratosen eine Pilotstudie durchgeführt. Nach analog durchgeführter 12 Wochen Imiquimod-Therapie kam es bei 83 % der Patienten zu einer vollständige Abheilung sämtlicher AK im Untersuchungsgebiet. Im 12 Monate Nachbeobachtungszeitraum fanden sich keine klinischen Hinweise auf Rezidive. In der Untersuchung traten keinerlei systemischen Nebenwirkungen auf. Hinweise einer über das Applikationsfeld hinaus gehende lokalen Immunstimulation fanden sich ebenfalls nicht.

Auf der Basis dieser Pilotstudie, findet derzeit eine analog konzipierte Plazebo-kontrollierte europäische Multicenterstudie zur Evaluation dieser neuartigen Therapieform statt.

5. Diskussion

Nach der breiteren Etablierung der Transplantationsmedizin lag der medizinische Fokus zunächst auf dem kurz- und mittelfristigen Erhalt des Transplantats und damit dem Überleben der Patienten. Heutzutage stellen, angesichts rasch ansteigender

Überlebenszeiten nach Tx, Komplikationen der chronischen Immunsuppression zunehmende therapeutische Herausforderungen dar. Neben metabolischen Störungen, Vaskulopathien und der Nephrotoxizität der Calcneurininhibitoren ist dabei besonders die stetig steigende Inzidenz von Tumorerkrankungen von Bedeutung.

Tumorerkrankungen stellen heutzutage die zweithäufigste Todesursache organtransplantierter Patienten dar. Hauttumore stellen dabei den Hauptteil der Neoplasien post transplantationem. Ihre epidemiologische Erfassung im Kontext etablierter Risikofaktoren der Hauttumorgenese erlaubt eine Neubewertung bekannter und vermuteter Risikofaktoren vor dem Hintergrund einer chronischen Immunsuppression.

Von zentraler Bedeutung für die hohe Inzidenz und Prävalenz besonders der nicht-melanozytären, epithelialen Hauttumore ist ein Trias aus Ultravioletter Strahlung (UVA + UVB), der Infektion mit onkogenen Humanen Papilloma Viren (HPV) sowie einer systemischen Immunsuppression.

Der Einfluss Ultravioletter Strahlung ist als multifaktorielles Modell zu verstehen. Neben den direkt mutagenen Effekten ultravioletter Strahlung kommt es ab einer UVB-Dosis von 2 KJ/m² zu lokalen- (Langerhanszelldepletion) und systemischen (IL-10 induzierter Shift zu einer Th-2 lastigen Immunantwort) immunsupprimierenden Effekten. Bei Patienten mit Azathioprin (Aza) als Immunsuppressivum konnte zudem gezeigt werden, dass 6-Thioguanin als Aza-Metabolit in die DNA der Keratinozyten eingebaut wird. Die damit verbundene Verschiebung des UV-Absorptionsspektrums der DNA in Richtung UVA sorgt über die Induktion freier Sauerstoffradikale für das Auftreten spezifischer Mutationen. Diese Ergebnisse stützen die bei unseren Patienten unter Triple-Immunsuppression mit Azathioprin gefundenen, vergleichsweise erhöhten Plattenepithelkarzinom-Inzidenzen.

Das signifikant erhöhte Auftreten nichtmelanozytärer Hauttumoren in den Sonnenlicht-exponierten Hautarealen unterstreicht die Bedeutung eines spezifischen UV-Schutzes für Immunsupprimierte Patienten. Die in diesem Zusammenhang gewonnenen Daten fungieren als Fall-Kontrollgruppe zu einer derzeit über 2 Jahre laufenden Studie zur Inzidenz nichtmelanozytärer Hauttumoren unter täglicher Anwendung einer liposomalen UV-Prophylaxe bei Organtransplantierten. Auch die Bedeutung der kumulativen UV-Exposition konnte anhand unserer Daten quantifiziert werden. Patienten die bei Transplantation (Tx) jünger als 40-50 Jahre waren, entwickelten oft erst nach 7 und mehr Jahren post-

transplantationem Hauttumoren. Bei Patienten über 50 wurden oft schon in den ersten 3 Jahren nach Transplantation Hauttumoren diagnostiziert. Während bisher alle Patienten lediglich nach Überlebenszeit post-Tx, und damit nach ihrer kumulativen Immunsuppressivadosis, in Risikogruppen eingeteilt wurden, erlaubt die Quantifizierung der Sonnenexposition vor Transplantation eine spezifischere Nachsorge.

Die Bedeutung der in Art und Dosierung des Immunsuppressivums unterschiedlichen Therapieregime bezüglich der Tumorentwicklung wird weiter kontrovers diskutiert. Neben der indirekten Begünstigung des Hauttumorwachstums durch die Abschwächung der lokalen Immuno-Surveillance konnten für Cyclosporin und Azathioprin auch direkte, tumorinduzierende Wirkungen in Zellkultur- und Tiermodellen nachgewiesen werden. Cyclosporin war in unserer Analyse der Triple-Therapien ebenfalls positiv mit einer tendenziell höheren Inzidenz invasiver Plattenepithelkarzinome assoziiert als beispielsweise Tacrolimus. Ein gezielter Einsatz von Immunsuppressiva-Kombinationen mit geringerer Assoziation zu Plattenepithelkarzinomen wird durch diese Daten gestützt.

Auch die kausale Verknüpfung des HPV mit Induktion und Promotion von Plattenepithelkarzinomen wird weiterhin kontrovers diskutiert. Alleine der im Vergleich zu nichttransplantierten hochsignifikante Nachweis von kutanen HPV Typen in Hauttumoren Organtransplantierter läßt eine Bedeutung als Co-Faktor vermuten. Für eine tumor-promotende Rolle zumindest der als onkogen bekannten HPV Typen spricht die Entdeckung einer anti-apoptotischen Funktion der viralen E6 Proteine. Die E6 Proteine einiger kutaner HPV Typen degradieren das UV-induzierbare pro-apoptotische Bak-Protein und fördern so die Proliferation infizierter Keratinozyten.

Neben der teilweisen Prävention maligner Hauttumoren durch UV-Schutzmaßnahmen sowie die Auswahl weniger stark tumor-assoziiertes Immunsuppressiva ist die frühzeitige Therapie präinvasiver Plattenepithelkarzinome von zentraler Bedeutung. Die punktuelle Anwendung destrukturierender Maßnahmen wie Laser- und Kryotherapie hat sich aufgrund hoher Rezidivraten als eine allenfalls kurzfristige Therapieoption für besonders hyperkeratotische Einzelherde erwiesen. Darüber hinaus sind destrukturierende Therapieformen angesichts verminderter Wundheilungskapazitäten sowie des erhöhten Risikos von Wundinfektionen bei

immunsupprimierten Patienten generell zurückhaltend zu bewerten. Das von uns in einer Pilotstudie sowie derzeit an einem großen Patientenkollektiv erprobte Konzept der lokalen Immunmodulation stellt eine sichere und effiziente Möglichkeit zur Therapie auch großflächiger Therapieareale (aktinischer Terrainschaden – Feldkanzerisierung) dar.

Die vorgestellten Daten bilden eine Basis für die optimierte dermatologische Nachsorge organtransplantierter Patienten. Die Identifikation von Hoch-Risikogruppen nach Transplantation wird ermöglicht. Gezielte UV-Schutzprogramme, die Auswahl geringer Hauttumor-assoziiierter Immunsuppressiva und eine frühzeitige Flächentherapie aktinischer Keratosen könnten dazu beitragen die Hauttumor Morbidität und Mortalität in diesem besonderen Patientenkollektiv deutlich zu verringern.

6. Erklärung über Anteil an den Publikationen

Bezug nehmend auf beiliegende Publikationsliste erkläre ich hiermit meinen Anteil an den Publikationen wie folgt:

Publikation *Azathioprine, UV light, and skin cancer in organ transplant patients—do we have an answer?*: Erstellung des wissenschaftlichen Konzepts. Alleinige Erstellung des Manuskriptes auf der Basis eigener Daten beziehungsweise selbstständiger Literatursuche, Anfertigung graphischer Darstellungen und Tabellen soweit im Text nicht anderweitige Quellen angegeben sind. Diskussionsleitung mit Koautoren und Durchführung von Korrekturarbeiten.

Publikation *Successful treatment of multiple actinic keratoses in organ transplant patients with topical 5% Imiquimod: a report of six cases*: Anfertigung wesentlicher Textabschnitte auf der Basis eigener Daten oder herausgesuchter Literatur sowie Durchsicht und Korrektur des Manuskripts. Gegebenfalls Rekrutierung und Bereitstellung klinischer Proben.

Publikation *Immunosuppressants and Skin Cancer in Transplant Patients: Focus on Rapamycin*: Erstellung des wissenschaftlichen Konzepts. Alleinige Erstellung des Manuskriptes auf der Basis eigener Daten beziehungsweise selbstständiger Literatursuche, Anfertigung graphischer Darstellungen und Tabellen soweit im Text nicht anderweitige Quellen angegeben sind. Diskussionsleitung mit Koautoren und Durchführung von Korrekturarbeiten.

Publikation *Comparative Epidemiology and Pathogenic Factors for Nonmelanoma Skin Cancer in Organ Transplant Patients*: Anfertigung einiger Textabschnitte, Tabellen oder Graphiken. Bereitstellung von Teilen der verwendeten Daten. Mitarbeit bei der Korrektur.

Publikation *Cutaneous precancers in organ transplant recipients: an old enemy in a new surrounding*: Anfertigung wesentlicher Textabschnitte auf der Basis eigener Daten oder herausgesuchter Literatur sowie Durchsicht und Korrektur des Manuskripts. Gegebenfalls Rekrutierung und Bereitstellung klinischer Proben.

Publikation *Hauterkrankungen bei organtransplantierten Patienten*: Mitarbeit an gemeinschaftlichen Publikationen im Rahmen von Netzwerken durch Bereitstellung von Teilergebnissen wissenschaftlicher Daten und Übernahme kleinerer Textarbeiten.

7. Publikationen

Die Publikationen können aus Gründen des Copyright in der elektronischen Arbeit nicht veröffentlicht werden.

Originalarbeiten S. 12-43 der Druckversion

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Lebenslauf S. 44-45 der Druckversion

9. Publikationsliste

1. **Ulrich C**, Bichel J, Euvrard S, Guidi B, Proby CM, van de Kerkhof PCM, Amerio P, Rønnevig J, Slade HB; Stockfleth E
Topical Immunomodulation under Systemic Immunosuppression. –Results of a Multicenter, Randomized, Placebo Controlled Safety And Efficacy Study of Imiquimod 5% Cream for the Treatment of Actinic Keratoses in Kidney-, Heart-, and Liver Transplant Patients
Br J Dermatol. 2007; 157 Suppl 2:25–31
2. **Ulrich C**, Hackethal M, Meyer T, Geusau A, Nindl I, Ulrich M, Forschner T, Sterry W, Stockfleth E.
Skin infections in organ transplant recipients.
J Dtsch Dermatol Ges. 2007 Nov 9; [Epub ahead of print]
3. Patel MJ, **Ulrich C**, Forschner T.
Genetically determined susceptibility to COX-2 inhibitors: a report of exaggerated responders to diclofenac 3% gel in the treatment of actinic keratoses.
Br J Dermatol. 2007;156 Suppl 3:57-61.
4. **Ulrich C**, Forschner T, Ulrich M, Stockfleth E, Sterry W, Termeer C.
Management of actinic cheilitis using diclofenac 3% gel: a report of six cases.
Br J Dermatol. 2007;156 Suppl 3:43-6.
5. **Ulrich C**, Hackethal M, Ulrich M, Howorka A, Forschner T, Sterry W, Stockfleth E.
Treatment of multiple actinic keratoses with topical diclofenac 3% gel in organ transplant recipients: a series of six cases.
Br J Dermatol. 2007;156 Suppl 3:40-2.

6. Fecker LF, Stockfleth E, Nindl I, **Ulrich C**, Forschner T, Eberle J.
The role of apoptosis in therapy and prophylaxis of epithelial tumours by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).
Br J Dermatol. 2007;156 Suppl 3:25-33.
7. Eberle J, Fecker LF, Forschner T, **Ulrich C**, Rowert-Huber J, Stockfleth E.
Apoptosis pathways as promising targets for skin cancer therapy.
Br J Dermatol. 2007;156 Suppl 3:18-24.
8. Rowert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, **Ulrich C**, Eberle J, Kerl H, Sterry W, Stockfleth E.
Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification.
Br J Dermatol. 2007 May;156 Suppl 3:8-12.
9. Trakatelli M, **Ulrich C**, del Marmol V, Euvard S, Stockfleth E, Abeni D.
Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions.
Br J Dermatol. 2007 May;156 Suppl 3:1-7.
10. Babel N, Eibl N, **Ulrich C**, Bold G, Sefrin A, Hammer MH, Rosenberger C, Reinke P.
Development of Kaposi's sarcoma under sirolimus-based immunosuppression and successful treatment with imiquimod.
Transpl Infect Dis. 2007 Apr 11; epub ahead of printing
11. Kohler A, Forschner T, Meyer T, **Ulrich C**, Gottschling M, Stockfleth E, Nindl I.
Multifocal distribution of cutaneous human papillomavirus types in hairs from different skin areas.
Br J Dermatol. 2007;156:1078-80

12. **Ulrich C**, Stockfleth E.
Azathioprine, UV light and skin cancer in organ transplant patients – do we have an answer ?
Nephrol Dial Transplant. 2007;22:1027-9.
13. **Ulrich C**, Busch JO, Meyer T, Nindl I, Schmook T, Sterry W, Stockfleth E.
Successful treatment of multiple actinic keratoses in organ transplant patients with topical 5 % imiquimod: a report of six cases.
Br J Dermatol. 2006;155:451-4
14. Hackethal M, **Ulrich C**, Stockfleth E.
Skin cancer after organ transplantation
Dtsch Med Wochenschr. 2006;131:1609-13.
15. Otley CC, Berg D, **Ulrich C**, Stasko T, Murphy GM, Salasche SJ, Christenson LJ, Sengelmann R,
Loss GE Jr, Garces J; Reduction of immunosuppression task force for the international transplant skin cancer collaborative and the skin cancer in organ transplant patients Europe. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: expert consensus survey.
Br J Dermatol. 2006;154:395-400.
16. Schmook T, Kraft J, Benninghoff B, Nindl I, Roewert J, **Ulrich C**, Stockfleth E.
Treatment of cutaneous chronic graft-versus-host disease with topical pimecrolimus.
Bone Marrow Transplant. 2005;36:87-8.
17. Schmook T, Budde K, **Ulrich C**, Neumayer HH, Fritsche L, Stockfleth E.
Successful treatment of nephrogenic fibrosing dermopathy in a kidney transplant recipient with photodynamic therapy.
Nephrol Dial Transplant. 2005;20:220-2.

18. Euvrard S, **Ulrich C**, Lefrancois N.
Immunosuppressants and skin cancer in transplant patients: focus on rapamycin.
Dermatol Surg. 2004; 30:628-33

19. **Ulrich C**, Schmook T, Sachse MM, Sterry W, Stockfleth E.
Comparative epidemiology and pathogenic factors for nonmelanoma skin cancer in organ transplant patients.
Dermatol Surg. 2004; 30:622-7

20. Stockfleth E, Nindl I, Sterry W, **Ulrich C**, Schmook T, Meyer T.
Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers.
Dermatol Surg. 2004; 30:604-9.

21. Christenson LJ, Geusau A, Ferrandiz C, Brown CD, **Ulrich C**, Stockfleth E, Berg D, Orengo I, Shaw JC, Carucci JA, Euvrard S, Pacheco T, Stasko T, Otley CC.
Specialty clinics for the dermatologic care of solid-organ transplant recipients.
Dermatol Surg. 2004 30:598-603

22. Nindl I, Meyer T, Schmook T, **Ulrich C**, Ridder R, Audring H, Sterry W, Stockfleth E.
Human papillomavirus and overexpression of P16INK4a in nonmelanoma Skin cancer.
Dermatol Surg. 2004 30:409-14.

23. **Ulrich C**, Schmook T, Nindl I, Meyer T, Sterry W, Stockfleth E.
Cutaneous precancers in organ transplant recipients: an old enemy in a new surrounding.
Br J Dermatol. 2003; 149:40-2.

24. Schmook T, Nindl I, **Ulrich C**, Meyer T, Sterry W, Stockfleth E.
Viral warts in organ transplant recipients: new aspects in therapy.
Br J Dermatol. 2003;149:20-4
25. Meyer T, Nindl I, Schmook T, **Ulrich C**, Sterry W, Stockfleth E.
Induction of apoptosis by Toll-like receptor-7 agonist in tissue cultures.
Br J Dermatol. 2003;149:9-14.
26. Meyer T, Arndt R, Nindl I, **Ulrich C**, Christophers E, Stockfleth E.
Association of human papillomavirus infections with cutaneous tumors in immunosuppressed patients.
Transpl Int. 2003;16:146-53.
27. Stockfleth E, **Ulrich C**, Hauschild A, Lischner S, Meyer T, Christophers E.
Successful treatment of basal cell carcinomas in a nevoid basal cell carcinoma syndrome with topical 5% imiquimod.
Eur J Dermatol. 2002;12:569-72.
28. Stockfleth E, Meyer T, Benninghoff B, Salasche S, Papadopoulos L, **Ulrich C**, Christophers E.
A randomized, double-blind, vehicle-controlled study to assess 5% imiquimod cream for the treatment of multiple actinic keratoses.
Arch Dermatol. 2002;138:1498-502.
29. **Ulrich C**, Christophers E, Sterry W, Meyer T, Stockfleth E.
Hauterkrankungen bei organtransplantierten Patienten
Hautarzt. 2002;53:524-33
30. Stockfleth E, **Ulrich C**, Meyer T, Christophers E.
Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment.
Recent Results Cancer Res. 2002;160:251-8.

31. Stockfleth E, **Ulrich C**, Meyer T, Arndt R, Christophers E.
Skin diseases following organ transplantation--risk factors and new therapeutic approaches.
Transplant Proc. 2001;33:1848-53

10. Erklärung über Eigenständigkeit

„Ich, Claas Ulrich, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Epitheliale Hauttumoren bei organtransplantierten Patienten“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift

11. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Professor Dr. med. Eggert Stockfleth, Leiter des Hauttumorzentrum Charité, unter dessen Betreuung und Anleitung diese Arbeit entstand, für die Überlassung des Themas, sowie für die angenehme Zusammenarbeit in der Durchführung dieser Arbeit.

Meiner lieben Frau und Kollegin Martina Ulrich, unermüdlicher Begleiterin, auch meiner wissenschaftlichen Arbeiten, möchte ich für Ihr Engagement und Unterstützung danken.

Frau Birgit Hinrichs, Projektkoordinatorin im Hauttumorzentrum der Charité, danke ich für die gewissenhafte Durchsicht und Korrekturen der Arbeit, sowie diverser zugrunde liegender Studien.

Schließlich bedanke ich mich bei allen Kolleginnen und Kollegen für die Unterstützung und das stets freundliche und angenehme Arbeitsklima.