

**Aus dem Institut für Pathologie
des HELIOS Klinikums Bad Saarow
Akademisches Lehrkrankenhaus
der Medizinischen Fakultät Charité- Universitätsmedizin Berlin**

Dissertation

**Retrospektive Untersuchungen zu Todesursachen bei Patienten nach
Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzell-Transplantation
(ABSZT) im Autopsiematerial des Instituts für Pathologie des Klinikums
Bad Saarow**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité- Universitätsmedizin Berlin

**von
Najaf Tayefeh
aus Berlin**

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. habil. St. Koch
2. Prof. Dr. med. V. Krenn
3. Prof. Dr. med. Chr. Röcken

Datum der Promotion: 23.09.2007

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	7
2. Wissenschaftliche Grundlagen	9
2.1. Stammzell-Transplantation	9
2.1.1. Theorie und Definition	9
2.1.2. Stammzellarten	9
2.1.2.1. Embryonale Stammzellen	9
2.1.2.2. Nabelschnurblut-Stammzellen	10
2.1.2.3. Adulte Stammzellen	10
2.1.3. Spendertypen der Stammzellen	12
2.1.3.1. Autologe Stammzellen	12
2.1.3.2. Allogene Stammzellen	12
2.1.3.3. Syngene Stammzellen	13
2.1.3.4. Xenogene Stammzellen	13
2.1.4. Risiken und Nebenwirkungen der Stammzell-Transplantation.....	13
2.1.5. Stammzellgewinnung	15
2.1.6. Stammzellmobilisierung	16
2.1.7. CD-34-positive Zellen	16
2.1.8. Stammzellapherese	17
2.1.9. Vorteile der Blutstammzell-Transplantation	18
2.2. Indikationen für eine Stammzell-Transplantation	18
2.2.1. Hämatopoetische Erkrankungen	18
2.2.1.1. Systematik der Neoplasien des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes	19
2.2.1.2. Indikationen für eine Stammzelltransplantation bei hämatopoetischen Erkrankungen	23
2.2.2. Solide Tumoren	23
2.2.3. Autoimmunerkrankungen	25
2.3. Möglichkeiten und Grenzen der Autopsie-Diagnostik.....	26
2.3.1. Obduktionsdiagnostik	26

2.3.2.	Historische Entwicklung	28
2.3.3.	Gesetzliche Grundlagen	29
2.3.3.1.	Klinisch-wissenschaftliche Sektion nach §§8ff BbgBestG	29
2.3.3.2.	Anatomische Sektion nach §§14ff BbgBestG	30
2.3.3.3.	Sektion im Auftrag der Angehörigen, sog. Privatsektion nach § 9 Abs. 2 BbgBestG	30
2.3.3.4.	Privatversicherungsrechtliche Sektion nach § 10 Abs. 2 BbgBestG	30
2.3.4.	Aktuelle Situation der Autopsie-Diagnostik in Deutschland und im Land Brandenburg	31
2.4.	Aufgabenstellung	33
3.	Eigene Untersuchungen	34
3.1.	Aufgaben und Struktur des Klinikums Bad Saarow	34
3.2.	Patienten	38
3.2.1.	Indikationen für die ABSZT in Bad Saarow	38
3.2.1.1.	Akute myeloische Leukämie (AML)/ Myelodysplastisches Syndrom	38
3.2.1.2.	Akute lymphatische Leukämie (ALL)	38
3.2.1.3.	Chronische Myeloische Leukämie (CML)	39
3.2.1.4.	Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)	39
3.2.1.5.	Multipl. Myelom (Plasmozytom)	40
3.2.1.6.	Non-Hodgkin-Lymphome	40
3.2.1.7.	Morbus Hodgkin	41
3.2.1.8.	Solide Tumoren	42
3.2.2.	Stammzell-Transplantationszentrum im Klinikum Bad Saarow	42
3.3.	Obduktionen	43
4.	Ergebnisse	45
4.1.	Altersverteilung	45
4.2.	Anzahl der Transplantationen	46
4.3.	Indikationen für eine autologe Blutstammzell-Transplantation	47
4.4.	Änderungen der Indikationen für die ABSZT in Bad Saarow	48
4.5.	Überleben nach der ABSZT	49
4.6.	Die obduzierten Verstorbenen	51

4.7.	Übereinstimmung zwischen Leichenschauchein- und Obduktionsdiagnosen	53
4.8.	Nebenwirkungen der ABSZT bei den obduzierten Verstorbenen	55
4.9.	Komplikationen der ABSZT bei den obduzierten Verstorbenen	57
4.10.	Überlebensdauer der obduzierten Verstorbenen nach der ABSZT	60
4.11.	Zeit zwischen Erstdiagnosen (ED) und ABSZT	61
4.12.	Nebendiagnosen	62
4.13.	Todesursachen der Obduzierten laut Autopsiebericht	64
5.	Diskussion	67
5.1.	Diskussion der Methode	67
5.1.1.	Patientendaten	67
5.1.2.	Unterschiedliche Klassifikationen	68
5.1.3.	Obduktionstechnik im Klinikum Bad Saarow	68
5.1.4.	Indikationen	69
5.2.	Diskussion der Ergebnisse	69
5.2.1.	Anzahl der Transplantationen	69
5.2.2.	Überleben nach der ABSZT	75
5.2.3.	Obduktionsrate bei den verstorbenen Patienten nach ABSZT	77
5.2.4.	Komplikationen und Nebenwirkungen der ABSZT	78
5.2.5.	Übereinstimmungsgrad der Todesursachen	85
6.	Zusammenfassung	89
7.	Literaturverzeichnis	93
8.	Tabellenverzeichnis	98
9.	Abbildungsverzeichnis	99
10.	Anhang	100
11.	Lebenslauf	112
12.	Danksagung	114

Abkürzungsverzeichnis

ABSZT	Autologe Blutstammzell-Transplantation
ABTOSA	Arbeitsgemeinschaft Brandenburgischer Tumorzentren, Onkologischer Schwerpunkte und Arbeitskreise
ADT	Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
ARDS	Adult Respiratory Distress Syndrome
BbgBestG	Brandenburger Bestattungsgesetz
BK	Blutkultur
Ca.	Karzinom
CIMF	Chronische idiopathische Myelofibrose
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CML	Chronische Myeloische Leukämie
COPD	Chronic Obstruktive Pulmonary Disease
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DRG	Diagnosis Related Groups
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantationen
ED	Erstdiagnose
GI-Blutung	gastrointestinale Blutung
HKBS	HELIOS Klinikum Bad Saarow
HD	Hauptdiagnose
ICB	Intrakranielle Blutung
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten
IfSG	Infektionsschutzgesetz
KHK	Koronare Herzkrankheit
KL	Kreislauf
LAE	Lungenarterienembolie
LWK	Lendenwirbelkörper
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MMA	Militärmedizinische Akademie
NCI	National Cancer Institute
ND	Nebendiagnosen
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NVA	Nationale Volksarmee
OB	Oberbauch
OBTZ	Ost-Brandenburgisches Tumorzentrum
OMF	Osteomyelofibrose
SCLC	kleinzelliges Bronchialkarzinom
SGB	Sozialgesetzbuch
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
StPO	Strafprozessordnung
TAA	Tachyarrhythmia absoluta
ÜE	Übereinstimmung der Todesursache
VHF	Vorhofflimmern

1. Einleitung

Die chirurgisch-operative Tumorentfernung, die Chemotherapie, die Strahlentherapie und die kombinierten Verfahren sind trotz viel versprechender Fortschritte mit neueren Methoden auch heute immer noch die wesentlichen Eckpfeiler der Tumorbehandlung.

Zu den moderneren Therapiemethoden gehören:

- Hochdosischemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation
- Immuntherapie
- Therapie mit Angiogenese-Hemmern
- Therapie mit Signaltransduktionshemmern
- Gentherapie
- Photodynamische Therapie

Im Gegensatz zu den anderen genannten modernen Therapieformen ist die Stammzelltherapie eine etablierte Methode, wobei inzwischen ausreichende klinische Erfahrungen mit verschiedenen Formen der Stammzelltransplantation vorliegen.

Humane Stammzellen wurden erstmals Anfang der 70er Jahre therapeutisch eingesetzt. E. Donnall Thomas (Nobelpreis 1990) und seiner Arbeitsgruppe gelang es bereits 1972, Patienten mit aplastischer Anämie und 1977 Patienten mit akuten Leukämien durch Knochenmark-Transplantation erfolgreich zu behandeln.

Bis Ende der 80er Jahre war die Stammzelltherapie nur durch Knochenmark-Transplantation möglich, obwohl tierexperimentelle Erfahrungen auch mit peripheren Blutstammzellen in den 70er und 80er Jahren gemacht wurden. Systematische Untersuchungen und Transplantationen peripherer Blutstammzellen wurden erst Mitte der achtziger Jahre durchgeführt (SCHWELLA 1999). Die Erkenntnisse über die Mobilisation von hämatopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark ins periphere Blut im Anschluss an eine zytostatische Chemotherapie und/oder nach Verabreichung eines hämatopoetischen Wachstumsfaktors hatten wegweisende Bedeutung für die Separation und Transplantation peripherer Blutstammzellen (SCHWELLA 1999).

Die seit 1985 weltweit und seit 1994 auch im Klinikum Bad Saarow durchgeführten autologen Blutstammzell-Transplantationen (ABSZT) haben dazu geführt, dass Patienten mit bestimmten Erkrankungen, die bis dahin infauste Prognosen hatten, zumindest für einige Zeit in Remissionsstadien geführt wurden. Ein großer Teil von diesen Patienten konnte für einige

Jahre rezidivfrei überleben. Obwohl eine dauerhafte kurative Behandlung durch eine ABSZT in den meisten Fällen nicht gelingt, sterben dennoch viele mit dieser modernen Methode behandelte Patienten wesentlich später als jene Patienten mit gleicher Diagnose, die diese Therapie nicht erhielten.

In den ersten Jahren nach Einführung der autologen Stammzelltransplantation wurde die Indikation für das Therapieverfahren, teils wissenschaftlich begründet, teils auf Hoffnung und Euphorie basierend, dass viele maligne Erkrankungen durch eine Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation behandelt werden könnten, sehr breit gestellt. Die großen Erwartungen hinsichtlich der ABSZT haben sich leider nicht in vollem Umfang erfüllt. Aufgrund der gewonnenen Erfahrungen haben sich die Indikationen für die ABSZT weltweit und so auch in Bad Saarow im Laufe der Zeit geändert. Die ABSZT wird heute restriktiver, für deutlich weniger Indikationen angewandt. Damit verbunden war die Zunahme von allogenen Blutstammzelltransplantationen. Dennoch hat die ABSZT einen etablierten und anerkannten Stellenwert in der Onkologie, wobei neuerdings auch weitere Therapieoptionen (z. B. Behandlung der rheumatoiden Arthritis) erschlossen wurden.

Ziel der vorliegenden retrospektiven Arbeit war, zunächst festzustellen, wie viele Patienten sich im Zeitraum von September 1994 bis Ende 2005 im Klinikum Bad Saarow einer autologen Blutstammzell-Transplantation unterzogen haben, welche Grunderkrankungen durch diese Therapie behandelt wurden und wie die individuelle Krankheitssituation durch die Behandlung beeinflusst werden konnte.

Unter der wissenschaftlichen Leitung von Privatdozent Dr. med. habil. Wolfgang Schultze, der die ABSZT am Klinikum Bad Saarow eingeführt hat, fanden in den Jahren 1996, 1998 und 2000 in Bad Saarow die „Internationalen Stammzellworkshops“ statt, zu denen sich namhafte Wissenschaftler aus zahlreichen Staaten, darunter Mitarbeiter von Thomas, die sich mit der Forschung und therapeutischen Anwendung der ABSZT befassten, zusammenfanden. Auf keinem dieser Meetings, auch nicht in der entsprechenden Fachliteratur, sind Angaben zur Letalität und zu pathologisch-anatomisch verifizierten Auswirkungen bzw. Komplikationen der ABSZT gemacht worden. Dieser speziellen Fragestellung widmet sich die vorliegende Arbeit. Aus pathologisch-anatomischer Sicht sollte die Patientengruppe näher untersucht werden, die nach erfolgter ABSZT verstorben ist, wobei sämtliche bekannt gewordenen Sterbefälle (Früh- und Spätphase) in die Untersuchungen einbezogen wurden, jedoch nur die obduzierten Sterbefälle eingehend ausgewertet werden konnten.

2. Wissenschaftliche Grundlagen

In diesem Kapitel werden zunächst die theoretischen Grundlagen der Stammzelltherapie, Definition, Stammzellarten, Spendertypen, Risiken der Stammzelltherapie, Stammzellgewinnung und Vorteile der peripheren Blutstammzell-Transplantation ausführlich erörtert. Danach werden die Erkrankungen, die mit einer Stammzelltherapie behandelt werden, systematisch besprochen. Nachfolgend werden die Möglichkeiten und Grenzen der Autopsie-Diagnostik, deren gesetzliche Grundlagen und der aktuelle Stellenwert der Autopsie in der Bundesrepublik Deutschland dargelegt. Schließlich wird nach den vorangegangenen Ausführungen die Aufgabenstellung dieser Arbeit formuliert.

2.1. Blutstammzell-Transplantation

2.1.1. Theorie und Definitionen

Der menschliche Organismus entsteht aus einer einzigen Zelle, die sich in verschiedene Zelltypen differenziert und damit die Bausteine für die Entwicklung verschiedener funktionsfähiger Organe bereitstellt. Diese sogenannten Stammzellen, die aus der Ur-Zelle entstehen, sind teilungsfreudige Vorläuferzellen der differenzierten Körperzellen. Sie besitzen zwei wichtige Eigenschaften: erstens können sie sich endlos teilen und neue teilungsfähige Stammzellen bilden, zweitens können sie sich zu verschiedenen Körperzelltypen wie Blutzellen oder Herzmuskelzellen ausdifferenzieren und somit die entsprechenden Organe bilden. Die Stammzellen dienen nicht nur der biologischen Entwicklung eines Organismus, sondern auch der körpereigenen Regeneration verschiedener Gewebe.

2.1.2 Stammzellarten

Man unterscheidet verschiedene Stammzellarten: embryonale, Nabelschnurblut- und adulte Stammzellen.

2.1.2.1. Embryonale Stammzellen

Embryonale Stammzellen werden aus dem Inneren der Zellmasse (Embryoblast) der vier Tage alten Blastozysten entnommen und gelten als omnipotente Stammzellen, aus denen sich

der gesamte menschliche Organismus entwickeln kann. Es ist der Stand kontroverser Diskussionen, ob diese Zellen totipotente oder omnipotente Fähigkeiten besitzen. Unter Totipotenz im engeren Sinne versteht man die Fähigkeit zur Bildung eines ganzen, zum individuellen Leben fähigen Embryonalkörpers (DENKER 2003). Das heißt, die Frage, ob aus einer embryonalen Stammzelle ein normaler, lebensfähiger Embryo entstehen könnte, ist noch offen.

2.1.2.2. Nabelschnurblut-Stammzellen

Eine weitere Quelle für Blutstammzellen ist das Nabelschnurblut von Neugeborenen. Die darin enthaltene Zahl von Stammzellen reicht allerdings meist nur für die Transplantation bei Kindern und Jugendlichen aus. Ob sich die Nabelschnurblut-Stammzellen im Labor vermehren lassen, wird untersucht. Nabelschnurblutbanken werden zur Zeit weltweit aufgebaut. Nabelschnurblut-Stammzellen befinden sich im kindlichen Blutkreislauf und können zum Zeitpunkt der Geburt aus der Nabelschnur und der Plazenta gewonnen werden. In Deutschland wird das Nabelvenenblut als Stammzellquelle sehr selten verwendet. Dies wurde z. B. 2004 in 14 Fällen und 2005 in nur 10 Fällen durchgeführt (OTTINGER 2006).

2.1.2.3. Adulte Stammzellen

Auch nach der Geburt existiert im menschlichen Organismus eine kleine Anzahl Stammzellen, die so genannten adulten Stammzellen. Sie sind Vorläuferzellen, die in einem ausgewachsenen Organismus dafür sorgen, dass fehlerhafte, kranke oder abgestorbenen Zellen angemessen ersetzt werden.

Im menschlichen Organismus werden im Knochenmark aus hämatopoetischen Stammzellen pro Tag etwa 10^{12} (entspricht etwa 1 kg) hämatopoetische Zellen gebildet (ENGELHARDT 2003). Zu den adulten Blutstammzellen gehören die **pluripotenten**, undeterminierten Stammzellen, aus denen unterschiedliche Zelltypen gebildet werden können, und die sogenannten **unipotenten**, bereits determinierten Stammzellen, die sich nur zu einer bestimmten Zellart entwickeln.

Tabelle 2.1: Totipotenz, Pluripotenz und Multipotenz von Stammzellen (modifiziert nach ENGELHARDT 2003)

Totipotenz, Pluripotenz und Multipotenz von Stammzellen			
	Zelle	Vorkommen	Eigenschaften
Totipotenz	Embryonen (Zygote)	Zygote (Blastomere) bis 8-Zell-Stadium	Differenzierung in jede Körperzelle möglich (Bildung eines kompletten, selbstständig lebensfähigen Organismus)
Pluripotenz	Embryonale Stammzelle (ES) Embryonale Keimzelle (EG) Embryonale Karzinomzelle (EC)	Blastozyste embryonale Gonaden Teratokarzinom	Differenzierung in zahlreiche Zelltypen (Fähigkeit, jedes Gewebe inklusive der Keimbahn zu bilden, aber keine komplette Organismusstehung möglich)
Multipotenz	Gewebspezifische Stammzelle	Hämatopoetische Stammzelle Muskelstammzelle Leberstammzelle Neuronale Stammzelle	Fähigkeit, eine begrenzte Zahl anderer Gewebe zu bilden (Transdifferenzierung in jeweils andere Gewebetypen?)

Die adulten Stammzellen können aus dem Knochenmark oder aus dem Blut gewonnen werden. Die Knochenmarkpunktion muss wegen erheblicher Beschwerden unter Narkose durchgeführt werden. Die Erythrozyten werden nach Abtrennung der Stammzellen dem Spender zurücktransfundierte.

Die Stammzellgewinnung aus dem Blut wird Leukapherese genannt und setzt voraus, dass diese Zellen aus ihrem Hauptsitz im Knochenmark mobilisiert werden. Dies geschieht durch Gabe von blutbildendem Wachstumshormon (z.B. G-CSF oder GM-CSF) oder durch Chemotherapie oder durch die Kombination aus beiden.

Die so gewonnenen peripheren Blutstammzellen erlauben eine raschere Rekonstruktion der Hämatopoese nach Transplantation, was zusammen mit anderen Fortschritten im Bereich der supportiven Therapie zu einer deutlichen Abnahme der transplantationsassoziierten Toxizität und Mortalität führt (SEYFARTH 2002). Insgesamt hat die Gewinnung der mobilisierten

peripheren Blutstammzellen aufgrund zahlreicher Vorteile im autologen Bereich die Knochenmarktransplantation nahezu vollständig abgelöst (SEYFARTH 2002).

2.1.3. Spendertypen der Stammzellen

Je nach Spender werden folgende Stammzellen unterschieden: autologe, allogene, syngene und xenogene.

2.1.3.1. Autologe Stammzellen

Hier werden die Stammzellen vom Patienten selbst gewonnen. Primäres Hauptziel ist die maximale Ausnutzung der Dosisintensivierung bei der Chemotherapie mit myeloablativer Therapie, wobei die malignen Zellen des Patienten vernichtet werden sollen (GRATWOHL 1996, LINK 1997). Bei dieser Therapieform treten keine Abstoßungsreaktionen auf und daher ist keine immunsuppressive Nachbehandlung nötig. Der Nachteil dieser Methode ist, dass ein Rezidiv der Vorerkrankung auftreten kann. Zum einen kann das gewonnene Stammzell-Präparat maligne Zellen enthalten, zum anderen fehlt der Schutz vor einem Rezidiv durch die Graft-versus-Leukämie- (GvL) bzw. Graft-versus-Tumor-Reaktion.

Um die Kontamination durch maligne Zellen zu minimieren, wird das gewonnene Präparat einem **In-vitro-Purging** unterzogen. Dabei wird das Präparat mit Zytostatika, monoklonalen Antikörpern oder durch selektive Anreicherung der Stammzellen behandelt. Allerdings ist der eindeutige Vorteil durch Purging noch nicht belegt (LINK 1997).

2.1.3.2. Allogene Stammzellen

Hier stammen die hämatopoetischen und lymphopoetischen Stammzellen aus dem Knochenmark oder aus dem Blut eines gesunden Spenders und sind daher sicher frei von malignen Zellen und sollten zusätzlich eine Graft-versus-Leukämie bzw. einen Graft-versus-Tumor-Effekt ausüben (GRATWOHL 1996). Voraussetzung für eine allogene Transplantation ist eine HLA (human leukocyte antigen)-Kompatibilität zwischen Spender und Empfänger. Die HLA-Merkmale werden mit serologischen, biochemischen und molekulargenetischen Testverfahren bestimmt. Zur Absicherung wird ein MLC-Test (mixed lymphocyte culture) zwischen Lymphozyten des Patienten und des Spenders durchgeführt (LINK 1997). Die am besten geeigneten Spender sind meist nahe Verwandte, da hier oft eine

hohe HLA-Kompatibilität vorliegt und somit das Risiko einer akuten oder chronischen Abstoßungsreaktion geringer ist als bei nicht verwandten Spendern.

Insgesamt werden folgende allogene Spendertypen unterschieden: (LINK 1997)

- HLA-identische Geschwister
- HLA-nichtidentisches Familienmitglied
- HLA-kompatibler Fremdspender

Vollständigkeitshalber müssen hier noch zwei Sonderformen erwähnt werden.

2.1.3.3. Syngene Stammzellen

Bei der **syngenen** Stammzelltransplantation stammen die Zellen von einem eineiigen Zwillingsspende. Damit sind die Vorteile von autologer und allogener Stammzelltransplantation kombiniert.

2.1.3.4. Xenogene Stammzellen

Bei der **xenogenen** Transplantation stammen die Zellen von einer anderen Spezies.

2.1.4. Risiken und Nebenwirkungen der Stammzelltransplantation

Die Stammzelltransplantation in Form der Knochenmark-Transplantation oder der peripheren Blutstammzell-Transplantation stellt nicht die eigentliche Behandlungsmethode der verschiedenen Erkrankungen dar. Durch die Möglichkeit, Knochenmarkzellen oder Blutstammzellen extrakorporal zu kultivieren, anzureichern bzw. zu asservieren, sind nunmehr Optionen für eine weit über die konventionelle Dosierung hinaus gehende (Hochdosis)-Chemotherapie gegeben. Somit dient die Transplantation der Abwendung bzw. Prophylaxe von den Nebenwirkungen (knochenmarktoxische Wirkung) der Hauptbehandlung, also der Hochdosischemotherapie mit oder ohne Bestrahlung bei malignen Grunderkrankungen. Wie jede andere effektive Therapie in der Medizin, sind die Chemotherapie und auch die Strahlentherapie der Gesetzmäßigkeit des Dosis-Wirkungs-Gesetzes unterworfen. Das bedeutet, je höher die Dosis ist, desto größer sind die zu erwartenden Wirkungen und die Behandlungserfolge. Gleichzeitig steigen dabei die Risiken und die Nebenwirkungen in Zahl und Intensität drastisch. Die Risiken einer Stammzelltransplantation sind von sehr vielen individuellen Faktoren abhängig. Hierzu

gehören u. a. **Diagnose, Alter, Vorbehandlungen, Begleiterkrankungen** und Zustand des Patienten sowie **Konditionierungs-Schema und Form der Stammzell-Transplantation**.

Die Indikation einer Stammzelltransplantation wird nach gründlicher Abwägung von Nutzen und Risiko und beim Fehlen alternativer Behandlungsmethoden gestellt, weil sie mit beträchtlichen Konsequenzen für Leib und Seele des Patienten verbunden ist und potenziell lebensgefährlich sein kann. Bei der **autologen Stammzelltransplantation** gehen die Gefahren besonders von der **Panzytopenie**, d.h. dem vorübergehenden Mangel an Blutzellen und von der Organtoxizität der Konditionierungsbehandlung aus. Die Panzytopenie macht die Patienten vorübergehend für Infektionen durch Bakterien, Viren und Pilze anfällig. Diese kritische Zeit dauert in der Regel 1-3 Wochen, je nachdem, wie schnell das Knochenmark rekonstituiert ist. Während dieser Zeit ist die Gabe von Antibiotika notwendig. Außerdem müssen je nach Bedarf Erythrozyten und Thrombozyten transfundiert werden. Die Organtoxizität äußert sich u.a. in einer Schädigung von Schleimhautzellen im Magen-Darm- und Urogenitaltrakt. Die Mukositis, eine schmerzhafte Entzündung der Mundschleimhaut, ist eine fast unausweichliche Nebenwirkung der Hochdosistherapie. Heute stehen moderne Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung, um die Beschwerden effektiv zu lindern. Aber auch andere Organe können durch die Chemotherapie geschädigt werden. Hierzu gehören in erster Linie Leber, Lunge, Herz, Haut und ZNS. Die Gefahr eines "graft failures", d.h. eines Transplantatversagens, ist gering. Risiken und Nebenwirkungen bei der allogenen Stammzelltransplantation sind höher als bei der autologen Stammzelltransplantation.

Zu den Risiken der allogenen Stammzelltransplantation zählen noch zusätzlich die "**Graft-versus-Host-Disease**" (**GvHD**) und die "**veno-occlusive disease**" (**VOD**). "Graft-versus-Host-Disease" (GvHD) ist eine immunologische Reaktion der Fremdspenderzellen gegen Empfängerzellen. Diese stellt bei akutem Auftreten eine große therapeutische Herausforderung dar. Tritt eine GvHD nach einhundert Tagen auf, wird sie definitionsgemäß als "chronisch" bezeichnet (cGvHD). Sie kann sich an Haut, Mundhöhle, Augen, Magen-Darm-Trakt, Lunge, Leber, Gelenken und Muskeln manifestieren. Der Schweregrad einer GvHD wird nach internationalen Kriterien in Grad I-IV eingeteilt. In vielen Fällen ist eine "Low grade" GvHD (bis Grad II) aus therapeutischen Gründen erwünscht, um durch die "Graft-versus-Tumor" (GvT)-Reaktion ein Aufflammen der Grunderkrankung zu verhindern. Die Eindämmung einer cGvHD sowie Prävention und Behandlung von Infektionen gehören nach einer Stammzelltransplantation zu den wichtigsten Aufgaben in der Langzeitbetreuung.

Die "veno-occlusive disease" (VOD) ist ein Krankheitsbild mit Verschluss von Lebervenen, mit Leberschwellung und Anstieg der Leberwerte. Sie ist eine gefährliche Komplikation und tritt nach Literaturangaben in bis zu 20 % der Fälle auf. Die häufigsten Nebenwirkungen der Stammzelltherapie werden unten zusammengefasst:

- Knochenmark-Toxizität (z.B. Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie)
- Mukositis
- Übelkeit/Erbrechen
- Diarrhoe
- Schmerzen, besonders abdominelle Schmerzen
- Exanthem
- Fieber mit oder ohne Infektionen
- ZNS-Toxizität (z. B. Verwirrtheit/Desorientiertheit und Unruhe)
- Kardiotoxizität (z. B. Herzrhythmusstörungen)
- Hepatotoxizität
- Nephrotoxizität

2.1.5. Stammzellgewinnung

Stammzellen können zu Transplantationszwecken aus **Knochenmark, peripherem Blut** oder aus der **Nabelschnur** des Neugeborenen gewonnen werden. Hämatopoetische Progenitorzellen sind mit 1-4 % ein sehr kleiner Anteil der Knochenmarkzellen und unter physiologischen Bedingungen nur in ganz geringer Anzahl im peripheren Blut zu finden (SEYFARTH 2002).

Um Stammzellen aus dem Knochenmark zu gewinnen, wird bei der allogenen Transplantation dem Fremdspender in Narkose mit Hilfe mehrerer Punktionen am Beckenkamm 500 bis 1000 ml Knochenmarkblut entnommen, in dem erfahrungsgemäß eine ausreichende Zahl von Stammzellen für den Wiederaufbau der Blutbildung enthalten ist. Abgesehen vom normalen Narkoserisiko ist die Knochenmarkentnahme ungefährlich.

2.1.6. Stammzellmobilisierung

Um Stammzellen aus dem Knochenmark ins periphere Blut zu mobilisieren, müssen die Patienten (bei autologer Transplantation) oder die Fremdspender (bei allogener Transplantation) einen Wachstumsfaktor, den so genannten Granulozyten-kolonie-Stimulierenden Faktor (G-CSF) oder Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierenden Faktor (GM-CSF) über mehrere Tage erhalten. Wegen der geringeren Nebenwirkungen hat sich G-CSF im klinischen Alltag gegenüber GM-CSF durchgesetzt.

Bei Patienten, denen Stammzellen zur späteren autologen Rückübertragung entnommen werden sollen, kombiniert man G-CSF häufig mit einer Chemotherapie, die gleichzeitig gegen die Grunderkrankung wirkt und die Neubildung von Blutzellen anregt. Die „mobilisierende“ Chemotherapie hängt im Wesentlichen von der zu behandelnden Grunderkrankung ab.

Die Kombination von Chemotherapie und hämatopoetischem Wachstumsfaktor kann die Zahl der zirkulierenden Blutstammzellen um den Faktor 1000 steigern (SCHWELLA 1999). Die tägliche subcutane Applikation von G-CSF (Neupogen®) soll ab Tag +1 bis zum Ende der Stammzellapherese durchgeführt werden. Als Dosisempfehlung gilt 5-10 µg/kg KG/d.

2.1.7. CD-34 positive Zellen

Mit spezifischen Antikörpern gegen Antigene auf der Zelloberfläche können Vorläuferzellen schon in einem sehr frühen Entwicklungszustand von anderen sogenannten mononukleären Zellen unterschieden werden. Weit über einhundert dieser Oberflächenantigene sind heute schon identifiziert. Man beschreibt sie durch Ziffern, denen die Buchstaben CD für "cluster of differentiation" vorangestellt werden. Das Oberflächenantigen CD-34 ist gegenwärtig der wichtigste "Marker" für hämatopoetische Stammzellen. Vor der Transplantation wird das Transplantat auf den Gehalt an CD-34⁺-Zellen geprüft, um eine Mindestzahl dieser Zellen zu gewährleisten. Als ausreichende Menge an Progenitorzellen für eine Transplantation gelten 2×10^6 /kg KG CD-34⁺-Stammzellen. Weniger als 10 % der CD-34⁺-Stammzellen sind so genannte "pluripotente" Zellen und können zur dauerhaften Rekonstitution aller Zellreihen der Hämatopoese beitragen. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass etwa 100 solcher

hochgereinigten Zellen zur kompletten Rekonstitution der Hämatopoese führten (SCHWELLA 1999).

2.1.8. Stammzellapherese

Die Stammzellen können durch den Nachweis des CD-34-Antigens an der Zelloberfläche über spezielle Messgeräte erkannt und anschließend durch eine Art Blutwäsche aus dem Venenblut gesammelt werden. Dieses Verfahren zur Stammzellernte nennt man **Leukapherese**. In der Regel braucht man eine bis drei Leukapheresen, um eine ausreichende Anzahl von Stammzellen zu gewinnen.

Bei der autologen Transplantation besteht die Möglichkeit, dass das so gewonnene Transplantat mit malignen Zellen kontaminiert sein kann. Durch sog. "**Purging**" versucht man die malignen Zellen aus dem Transplantat zu entfernen. Gleichzeitig werden auch andere Blutzellen wie Leukozyten, ausdifferenzierte Granulozyten, Erythrozyten und Thrombozyten aus dem Transplantat entfernt. Purging oder Reinigung des Blutes erfolgt heute mit magnetischen oder immunoadhäsiven Verfahren. Bei beiden Methoden nutzt man die Antigenstruktur der Stammzellen, die CD-34⁺-Eigenschaft.

Stammzellpräparate werden im sterilen, pyrogenfreien Behälter gesammelt und können bei 4 °C (\pm 2) bis maximal 72 Stunden gelagert werden. Für eine längere Lagerung ist die Kryokonservierung in gasförmigem oder flüssigem Stickstoff mit einer geeigneten Gefrierschutzlösung notwendig (Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen s. Lit.). Die Lagerungstemperatur beträgt etwa -192 °C.

Laut Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen (erarbeitet vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer unter Mitwirkung des Paul-Ehrlich-Institutes s. Lit.) sollten für eine Stammzellseparation für eine autologe Blutstammzell-Transplantation folgende Voraussetzungen angestrebt werden:

- Leukozytenzahl im peripheren Blut > 1000/ μ l
- Thrombozytenzahl im peripheren Blut bei Erwachsenen > 50 000/ μ l und bei Kindern > 30 000/ μ l
- Das bei einer Stammzellentnahme prozessierte Blutvolumen sollte in der Regel das Vierfache des jeweiligen Körperblutvolumens nicht übersteigen.

- Anzahl und Dauer der Apherese ist so zu planen, dass pro kg Körpergewicht mindestens 2×10^6 CD-34-positive Zellen für jede autologe Transplantation erreicht werden.

2.1.9. Vorteile der Blutstammzell-Transplantation

Stammzellen zur Transplantation bei hämatologischen Erkrankungen, soliden Tumoren und auch bei anderen selteneren Indikationen werden entweder aus dem Knochenmark oder aus dem peripheren Blut gewonnen. Zur Knochenmark-Punktion wird eine ca. 2-stündige Allgemeinanästhesie mit entsprechenden Risiken notwendig. Bei der Gewinnung von Stammzellen aus dem peripheren Blut fehlen die genannten Narkoserisiken. Deshalb hat diese Methode beim Spender eine deutlich bessere Akzeptanz. Außerdem kommt die Blutbildung nach der Transplantation von peripheren Blutstammzellen schneller wieder in Gang als bei der Übertragung von Knochenmark (BORNHÄUSER 2002). Dadurch verkürzt sich die Zeit der Infektionsgefährdung. Beim autologen Verfahren haben die Stammzellen aus dem Blut die Knochenmarkszellen praktisch vollständig abgelöst, beim allogenen Verfahren geht die Entwicklung auch zunehmend in diese Richtung. Bei fast allen autologen Transplantationen wurden in allen Indikationen Blutstammzellen bevorzugt. Der Anteil der Transplantationen mit Knochenmark liegt bei den Diagnosen Lymphom, Myelom und solider Tumor nur bei etwa 1 Prozent (OTTINGER 2006).

2.2. Indikationen für eine Stammzell-Transplantation

In diesem Kapitel werden die drei Erkrankungsgruppen, hämatopoetische Erkrankungen, solide Tumoren und Autoimmunerkrankungen, die mit Stammzelltransplantation behandelt werden, ausführlich diskutiert.

2.2.1. Hämatopoetische Erkrankungen

Da die Hauptindikation für die Stammzelltransplantation die hämatopoetischen und lymphatischen Erkrankungen darstellen, wird im folgenden zuerst eine systematische Klassifikation dieser Erkrankungen nach dem WHO-Schema dargestellt und erst danach auf die gesicherten Indikationen nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft eingegangen.

2.2.1.1. Systematik der Neoplasien des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes

Obwohl es verschiedene Klassifikations-Systeme bei diesen Erkrankungen gibt, wird hier nur die WHO-Klassifikation berücksichtigt und - ohne dabei ins Detail zu gehen – werden alle Formen der Neoplasien des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes erwähnt. In der klinischen Praxis werden viele dieser Erkrankungen (in einem nicht selektionierten Patientengut) nur sehr selten beobachtet.

Einteilung der Tumoren des hämatopoetischen und lymphatischen Gewebes modifiziert nach WHO-Klassifikation (2001):

*** Chronische myeloproliferative Syndrome (MPS):**

Monoklonale Erkrankungen der myeloischen Stammzellen mit autonomer Proliferation einer oder mehrerer hämatopoetischer Zellreihen (Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten).

Folgende Erkrankungen werden darunter subsummiert:

- Polycythämia vera
- Chronische myeloische Leukämie
- Essentielle Thrombozythämie
- Chronische idiopathische Myelofibrose (Osteomyelosklerose)
- Chronische neutrophile Leukämie
- Chronische eosinophile Leukämie (Hypereosinophilie)

*** Myelodysplastische/Myeloproliferative Syndrome (MPS/MDS):**

Darunter werden folgende Erkrankungen definiert:

- Chronische myelomonozytäre Leukämie
- Atypische chronische myeloische Leukämie
- Juvenile myelomonozytäre Leukämie

*** Myelodysplastische Syndrome (MDS):**

Heterogene klonale Erkrankungen einer frühen hämatopoetischen Stammzelle mit ineffektiver Hämatopoese und peripherer Zytopenie. Meist sind mehrere Zellreihen (Granulo-, Erythro-, Thrombopoese) betroffen. Das Knochenmark ist oft zellreich mit erhöhtem Blastenanteil und morphologischen Zellatypien (Dyshämatopoese). Selten besteht eine Knochenmarkhypoplasie

(sog. hypoplastisches MDS). Ein Teil der Patienten entwickelt nach Monaten oder Jahren eine AML.

Nach WHO-Klassifikation gehören folgende Erkrankungen dazu:

- Refraktäre Anämie
- Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten
- Refraktäre Anämie mit Blasten-Exzeß
- Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie
- Myelodysplastisches Syndrom mit isolierter Abnormalität im del(5q)-Chromosom

* **Akute myeloische Leukämie (AML):**

Maligne klonale Neoplasie einer frühen myeloischen Vorläuferzelle mit gestörter Ausreifung und abnormer Expansion im Knochenmark und Ausschwemmung unreifer Blasten ins periphere Blut. Klinisch führend sind die Zeichen der Verdrängung der normalen Hämatopoese. Es werden verschiedene Subtypen der AML unterschieden.

* **Präkursor-B-Zell-Neoplasien („ALL“)**

- Präkursor-B-Zell lymphoblastische Leukämie/Lymphom (B-ALL)

* **Präkursor-T-Zell-Neoplasien („ALL“)**

- Präkursor-T-Zell lymphoblastische Leukämie/Lymphom (T-ALL)
- Blastisches NK-Zell-(Natürliche Killerzellen)-Lymphom

* **Reife B-Zell-Neoplasien (NHL)**

Maligne klonale Neoplasien des lymphatischen Gewebes, die vom B-Zell-System (B-NHL) ihren Ausgang nehmen. Sie werden nach WHO-Schema wie folgt eingeteilt:

- Chronische lymphatische Leukämie (B-CLL)
- Kleinzelliges lymphozytisches Lymphom
- Prolymphozytenleukämie vom B-Zell-Typ
- Lymphoplasmazytisches Lymphom
- Marginalzonen-Lymphom der Milz
- Haarzell-Leukämie
- Plasmazell-Myelome
- Solitäres Knochen-Plasmozytom

- Extraossäres Plasmozytom
- Mucosa-assoziiertes Lymphom (MALT-Lymphom)
- Nodales Marginalzonenlymphom
- Follikuläres Lymphom
- Mantelzell-Lymphom
- Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
- Mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom
- Intravaskuläres großzelliges B-Zell-Lymphom
- Primäres Erguß-Lymphom
- Burkitt-Lymphom/Leukämie

* **Reife T-Zell- und NK-Zell-Neoplasien (NHL)**

Maligne klonale Neoplasien des lymphatischen Gewebes, die vom T-Zell-System (T-NHL) oder vom Natürliche-Killer-Zellen-System (NK-NHL) ihren Ausgang nehmen. Sie werden nach WHO-Schema wie folgt eingeteilt:

- T-Zell prolymphatische Leukämie
- T-Zell groß-granulär lymphatische Leukämie
- Aggressive NK-Zell-Leukämie
- Adulte-T-Zell Leukämie/Lymphom
- Extranodales-NK/T-Zell-Lymphom (nasaler Typ)
- T-Zell-Lymphom (enteropathischer Typ)
- Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom
- Subkutanes panniculitisähnliches T-Zell-Lymphom
- Mycosis fungoides
- Sézary-Syndrom
- Primär kutanes anaplastisch-großzelliges Lymphom
- Peripheres T-Zell-Lymphom (nicht näher spezifiziert)
- Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
- Anaplastisches großzelliges Lymphom

* **Hodgkin-Lymphom**

Maligne lymphatische Systemerkrankung, die histologisch durch große Blasten (Hodgkin-Zellen), mehrkernige Riesenzellen (Sternberg-Reed-Riesenzellen) und Granulationsgewebe („Lymphogranulomatose“) gekennzeichnet ist.

Histologische Subtypen des Hodgkin-Lymphoms:

- Noduläres (lymphozytenprädominantes) Hodgkin-Lymphom
- Klassisches Hodgkin-Lymphom:
 - § Nodulär sklerosierendes klassisches Hodgkin-Lymphom
 - § Lymphozytenreiches klassisches Hodgkin-Lymphom
 - § Lymphozytenarmes klassisches Hodgkin-Lymphom
 - § Gemischtzelliges klassisches Hodgkin-Lymphom

* **Immundefizienz-assoziierte lymphoproliferative Erkrankungen**

Lymphoproliferative Erkrankungen, die im Rahmen einer Immunsuppression verschiedener Genese auftreten können, werden eingeteilt in:

- Lymphomatoide Granulomatose (B-Zell-Proliferation)
- Lymphomatoide Papulose (T-Zell-Proliferation)
- Polymorphe Posttransplantations-lymphoproliferative Störung

* **Neoplasien der Histiozyten und dendritischen Zellen**

Neoplasien aus Histiozyten und dendritischen Zellen werden eingeteilt in:

- Histiozytisches Sarkom
- Langerhans-Zell-Histiozytose
- Langerhans-Zell-Sarkom
- Sarkom der dendritischen Zellen (interdigitating)
- Follikuläres Sarkom aus dendritischen Zellen

* **Mastozytose**

Neoplasien, die ihren Ausgang von den Mastzellen nehmen und eingeteilt werden in:

- Kutane Mastozytose
- Systemische Mastozytose bei anderen klonalen hämatologischen (Nicht-Mastzell) Erkrankungen
- Aggressive systemische Mastozytose
- Mast-Zell-Leukämie
- Mast-Zell-Sarkom
- Extrakutanen Mastosarkom

2.2.1.2. Indikationen für eine Stammzelltransplantation bei hämatopoetischen Erkrankungen

Nach dem aktuellen Stand der Wissenschaft gelten heute folgende gesicherte Indikationen (EHNINGER u. ERNST 2005):

Für die **allogene Stammzelltransplantation**:

- Schwere aplastische Anämie, paroxysmale nächtliche Hämoglobinämie
- Akute Leukämien und Myelodysplasien
- Chronische myeloische Leukämie
- Philadelphia-Chromosom negative myeloproliferative Syndrome bei jungem Erkrankungsalter (Polycythämia vera, idiopatische Myelofibrose)

Für die **autologe Stammzelltransplantation**:

- Multiples Myelom (Plasmozytom)
- „niedrig maligne“ Lymphome (einschließlich CLL)
- aggressive Non-Hodgkin-Lymphome mit hohem Risikoindex

Weitere eindeutige Indikationen sind Rezidive nach erfolgreicher konventioneller Primärbehandlung bei diesen Erkrankungen sowie bei Morbus Hodgkin (EHNINGER u. ERNST 2005).

2.2.2. Solide Tumoren

Bei folgenden soliden Tumoren wurde eine Hochdosischemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie mit nachfolgender Stammzelltransplantation besonders zu Beginn der Ära der Stammzelltherapie eingesetzt:

- Ø Mammakarzinom
- Ø Ovarialkarzinom
- Ø Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)
- Ø Hodentumoren
- Ø Weichteilsarkom

- Ø Magenkarzinom
- Ø Nierenzellkarzinom.

Dabei wurde fast ausschließlich die autologe Stammzelltherapie nach Hochdosis-Chemotherapie vorgenommen (EHNINGER u. ERNST 2005).

Nach einer myelosuppressiven Hochdosistherapie mit Zytostatika mit oder ohne Strahlentherapie, bei der es zu einer starken Unterdrückung, aber nicht zu einer völligen Zerstörung des Knochenmarks kommt, steht überwiegend ein Stammzellsupport im Vordergrund. Die angestrebten Ziele sind in den adjuvanten Situationen eine Verminderung der Rezidivrate, im metastasierten Stadium die Heilung oder die Verlängerung des therapiefreien Intervalls bei guter Lebensqualität (EHNINGER u. ERNST 2005).

Die negativen Erfahrungen mit der Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation haben dazu geführt, dass man heute die Indikation bei soliden Tumoren strenger und zum größten Teil nur im Rahmen klinischer Studien stellen muss. Mit Ausnahme der metastasierten Keimzelltumoren des Mannes sowie bestimmter kindlicher Tumoren wie Neuro- oder Medulloblastom, stellen solide Tumoren heute keine Standardindikation für eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation dar.

Kritisch wird heute die Indikation für dieses Therapieverfahren bei jüngeren Patienten mit Mamma-, Ovarial- und kleinzelligem Bronchialkarzinom gesehen. Beim Magenkarzinom sowie bei Knochen- und Weichteilsarkomen sind Hochdosisverfahren in aktuelle Studienkonzepte integriert (EHNINGER u. ERNST 2005).

Obwohl beim metastasierten Nierenzellkarzinom Erfolg versprechende Ergebnisse mit nicht-myeloablativer allogener Stammzelltherapie beschrieben wurden (SEYFARTH 2002), besteht weiterhin keine übereinstimmende Haltung gegenüber dieser Indikation.

2.2.3. Autoimmunerkrankungen

Eine Autoimmunerkrankung ist dadurch gekennzeichnet, dass das Immunsystem gegen körpereigene Bestandteile (Autoantigene) reagiert und es zu einer antikörper- oder zellvermittelten, meist inflammatorischen Reaktion mit Gewebszerstörung kommt (KABELITZ u. HERMELER 2003). Als Beispiele seien nur einige bekannte Autoimmunerkrankungen genannt:

- Ø systemischer Lupus erythematodes
- Ø rheumatoide Arthritis
- Ø multiple Sklerose
- Ø Psoriasis vulgaris
- Ø Morbus Crohn
- Ø Colitis ulcerosa
- Ø Morbus Wegener

Prinzipiell sind zwei Perspektiven für den Einsatz von Stammzellen in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen denkbar (KABELITZ u. HERMELER, 2003):

1. Nach Zerstörung des körpereigenen Immunsystems könnte ein neues Immunsystem mit Toleranz für körpereigene Antigene durch transplantierte Stammzellen regeneriert werden.
2. Es ist denkbar, dass die durch die Autoimmunerkrankung zerstörten Gewebe durch Stammzellen ersetzt werden können. Zum Beispiel ist theoretisch eine Remyelinisierung entmarkter Axone im fortgeschrittenen Stadium der multiplen Sklerose möglich.

Hämatopoetische Stammzelltransplantationen sind zwar in der Therapie von Autoimmunerkrankungen bisher kein etabliertes Verfahren, sind aber bereits mehrfach in Pilotstudien bei sonst therapierefraktären Fällen eingesetzt worden. Zum Beispiel liegen ermutigende Ergebnisse der autologen Stammzelltransplantation bei therapierefraktärem systemischen Lupus erythematodes (SLE) an der Charité Berlin vor (KABELITZ u. HERMELER 2003).

2.3. Möglichkeiten und Grenzen der Autopsie-Diagnostik

In diesem Kapitel werden zunächst die Autopsie, ihre historische Entwicklung und die gesetzlichen Grundlagen in Deutschland erörtert und nachfolgend die aktuelle Situation der Autopsie-Diagnostik in der Bundesrepublik Deutschland und im Bundesland Brandenburg dargestellt.

2.3.1. Obduktionsdiagnostik

Ärzte, die viele Sektionen durchgeführt oder gesehen haben, haben zumindest gelernt, zu zweifeln. Diejenigen dagegen, die sich nicht mit den oft bedrückenden Befunden der Autopsie auseinandersetzen, schweben in den Wolken eines unkontrollierten Optimismus (Morgagni 1682-1771).

Die Obduktion (Sektion, Autopsie, innere Leichenschau) ist eine zentrale Säule der Qualitätssicherung im Gesundheitswesen und stellt somit einen essentiellen Bestandteil der Gesundheitsfürsorge dar (Bundesärztekammer, Stellungnahme zur „Autopsie“, 2005, s. Lit.). Die Obduktion wird von einem Facharzt für Pathologie durchgeführt. Nach gründlicher äußerlicher Untersuchung der Leiche wird diese durch einen Schnitt geöffnet, der die inneren Organe freilegt. Nachdem deren Lage notiert wurde, werden sie zur makroskopischen Untersuchung und zur weiteren mikroskopischen Analyse entfernt. Obduktionen werden in der Regel kurz nach Eintritt des Todes durchgeführt.

Eine Obduktion ist die medizinische Untersuchung eines toten menschlichen Körpers einschließlich der inneren Organe zur Bestimmung der Todesursache oder zum Studium pathologischer Veränderungen. Häufig können bei der Obduktion zu Lebzeiten nicht nachgewiesene Erkrankungen festgestellt werden. So besitzt die Obduktion eine zentrale Rolle für die klinische Qualitätskontrolle. Weiterhin dienen Obduktionen auch der Ausbildung von Medizinstudenten und jungen Ärzten. Auch wissenschaftliche Fragestellungen werden im Rahmen der klinischen Obduktionen bearbeitet. Für eine klinische Sektion existieren folgende Gründe (SCHWARZE u. PAWLITSCHKO 2003):

- Information, Schutz und Wahrnehmen der Belange von Angehörigen und Hinterbliebenen
- Entlastung der Angehörigen und der Ärzte von Selbstvorwürfen und von Schuldzuweisungen

- Feststellung der Todesursache und –art sowie der Folgen von erworbenen, ererbten oder erblichen Grund- und Begleiterkrankungen und Dokumentation übriger Befunde mit oder ohne Krankheitswert (Kausalität, Mortalität, Multimorbidität)
- (Fach-)ärztliche Weiterbildung und Ausbildung, Information und Meinungsbildung über Sinn und Wert einer klinischen Sektion. Zugewinn an Erkenntnis und an Kenntnis über sich (ab-)wandelnde bekannte oder über neue Krankheitsbilder
- Ausbildung von Studenten und angehenden Ärzten (klinische Pathologie inklusive Sektionsorgan-Demonstration als ein aktiver Teil des studentischen Unterrichts), Lehre und Forschung
- Qualitätssicherung von Diagnostik und Therapie, Erkennung von unerwarteten Komplikationen einschließlich unerwünschter Ereignisse, von Nebenwirkungen und von anderen Therapiefolgen, wie Schäden durch Medikamente/-Kombinationen
- Mögliche Kosteneinsparung in der klinischen Medizin
- Obduktion im Zusammenhang mit einer Organtransplantation, das heißt nach jeder Explantation
- Validierung und Reliabilitätskontrolle von Todesursachen- und Krankheitsstatistiken und anderen epidemiologischen Erhebungen (bei Infektionen, Umweltschäden, Medikamenteneinwirkungen und anderen)

Aktuell werden im Zeitalter der DRG´s drei Gründe für die zukünftige Steigerung der Bedeutung der klinischen Obduktion im Krankenhausalltag von den Pathologen genannt (KRUKEMEYER 2006):

- Qualitätskontrolle: Die im Fallpauschalengesetz geforderte kontinuierliche Qualitätsprüfung kann effektiv nur mit Hilfe der klinischen Obduktion dauerhaft und unabhängig dokumentiert werden. Nur so kann der Gefahr, notwendige diagnostische Leistungen aufgrund des ökonomischen Drucks nicht mehr zu veranlassen und somit fehlerhafte Diagnosen zu riskieren, entgegengewirkt werden.
- Ökonomie: Die durch die Obduktion neu entdeckten Neben- und Hauptdiagnosen werden nicht selten zur Erhöhung der Entgeltberechnung der Krankenhäuser führen.
- Rechtssicherheit: Klinische Obduktionen führen zur Präzisierung und Objektivierung der Diagnosen. Sie geben dem behandelnden und kodierenden Arzt Sicherheit vor unbeabsichtigten, jedoch rechtsrelevanten Falschabrechnungen gegenüber den Krankenkassen. Dies gilt insbesondere, wenn die Todesursache nicht eindeutig geklärt ist.

2.3.2. Historische Entwicklung

Obwohl die endgültige Etablierung der Pathologischen Anatomie als medizinische Spezialdisziplin erst im Laufe des 19. Jahrhunderts stattgefunden hat, lassen sich die ersten Leichenöffnungen ab 18.000 v. Chr. bis 4.000 v. Chr. nachweisen (GROSS 2002). Ursprünglich wurden weltweit in vielen verschiedenen Kulturen gelegentlich ritualisierte beziehungsweise kultisch motivierte Leichenöffnungen durchgeführt. Die Vertreter der griechischen Heilkunde gewannen ihr anatomisches Wissen ausschließlich aus den Sektionen von Tieren (GROSS 1999).

Mit der Gründung einer anatomischen Schule 320 v. Chr. in Alexandria hat Ptolemäus I. (GROSS 1999) eine neue Phase in der Geschichte der Medizin eingeleitet, wonach bekannte Mediziner wie *Herophilos von Chalkedon* und *Erasistratos von Keos* in der Folgezeit mit der Autopsie menschlicher Leichname begannen. Mit der Eroberung Alexandrias durch die Römer endete die dortige Obduktionspraxis, weil nach den Vorstellungen der Römer die Leiche „religiös“ und damit untastbar war (GROSS 1999).

Auch das Christentum stand einer Verletzung des Leichnams bis weit in das Mittelalter hinein sehr ablehnend gegenüber. Die Eröffnung der menschlichen Leiche galt als barbarisch und unsinnig. Erst im Hoch- und Spätmittelalter führte vor allem das Wüten der Pest dazu, dass einzelne Päpste der Durchführung von Sektionen nun positiver gegenüberstanden. In Salerno, Padua und Mailand wurden bereits im 13. und 14. Jahrhundert gelegentlich Sektionen vorgenommen (GROSS 1999). Grundlegend beeinflusste de' Luzzi (Bologna 1316) mit den ersten Veröffentlichungen einer Sektionsanleitung und eines anatomischen Lehrbuches die Entwicklung der inneren Leichenschau (MODELMOG 1993; GROSS 2002). Die erste sicher dokumentierte Erwähnung einer ärztlichen Leichenöffnung findet sich in der Chronik des Salimbene von Parma 1302 (GROSS 2002).

Im deutschen Sprachraum wurden an den Universitäten in Wien (1404) und Prag (1460) die ersten (offiziellen) Autopsien durchgeführt (GROSS 1999). Das erste Anatomiebuch des Menschen „*De humani corporis fabrica libri VII*“ wurde von Vesal (1514–1564) verfasst. Er vertrat entgegen der damals vorherrschenden Meinung die Einstellung, dass für Erkenntnisse des Körperbaus allein Studien der menschlichen Leiche zuverlässig sind (BREDAHL 2006).

Die Grundlagen der Pathologischen Anatomie wurden von Morgagni (1682-1771) in „De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis libri V“ (Venedig, 1761) schriftlich niedergelegt. Er verglich die Ergebnisse zahlreicher postmortaler Untersuchungen mit den Krankheitsgeschichten, um Zusammenhänge zwischen Krankheiten und Veränderungen der Organe zu entdecken. Krankheitsbedingten Veränderungen an Herz, Lunge und Leber widmete er sein besonderes Interesse.

Zur endgültigen Etablierung der modernen Pathologie im Laufe des 19. Jahrhundert (GROSS 2002) haben Carl von Rokitansky (1804 – 1876) und nicht zuletzt Rudolf Virchow (1821-1902) als Begründer der Zellulärpathologie und Verfasser des Buches „Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre (1858)“ entscheidend beigetragen. Infolgedessen hat die Zahl der Obduktionen stark zugenommen (MODELMOG 1993) und in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts konnten an den meisten Universitäten Lehrstühle und Institute für Pathologie entstehen (BREDAHL 2006).

2.3.3. Gesetzliche Regelungen

In den einzelnen Bundesländern gelten unterschiedliche Regelungen bezüglich der Obduktion. Bundesgesetzlich sind nur folgende Sektionen geregelt:

- Ø Gerichtliche Sektion gemäß §§87ff Strafprozessordnung,
- Ø Seuchensektion gemäß §§26 ff Bundesinfektionsschutzgesetz,
- Ø Sozialversicherungsrechtliche (berufsgenossenschaftliche) Sektion gemäß §§ 103 ff. SGB VII

Im Land Brandenburg werden nach dem Landesbestattungsgesetz die klinisch-wissenschaftliche, die anatomische sowie die so genannte Privatsektion und die privatversicherungsrechtliche Sektion unterschieden.

2.3.3.1. Klinisch-wissenschaftliche Sektion nach §§8ff BbgBestG

Unter einer klinisch-wissenschaftlichen Sektion wird die als letzte ärztliche Handlung durchgeführte fachgerechte Öffnung der Leiche mit Entnahme und Untersuchung der Organe und Gewebe sowie die äußere Wiederherstellung des Leichnams verstanden.

Ziele der klinisch-wissenschaftlichen Obduktion sind:

- Ø Todesursachenstatistik
- Ø Kontrolle der ärztlichen Behandlung
- Ø Forschung, Aus- und Weiterbildung der Ärzte
- Ø Gewissheit für die Angehörigen
- Ø Dokumentation für spätere gerichtliche Auseinandersetzungen

2.3.3.2. Anatomische Sektion nach §§14ff BbgBestG

Die anatomische Sektion wird im Rahmen der Ausbildung in medizinischen oder naturwissenschaftlichen Fächern durchgeführt. Voraussetzung ist das Vorliegen einer schriftlichen Zustimmung des Verstorbenen zu Lebzeiten oder einer schriftlichen Zustimmung der Eltern bei Fehlgeburten, Totgeborenen und bei minderjährig verstorbenen Kindern. Außerdem darf als Todesart nur ein natürlicher Tod vorliegen.

2.3.3.3. Sektion im Auftrag der Angehörigen, sog. Privatsektion nach § 9 Abs. 2 BbgBestG

Auf Wunsch der nächsten Angehörigen und oft zur Vermeidung einer späteren Auseinandersetzung mit den Angehörigen über Todesursachen oder vermeintliche Behandlungsfehler der Ärzte kann eine Sektion durchgeführt werden.

2.3.3.4. Privatversicherungsrechtliche Sektion nach § 10 Abs. 2 BbgBestG

Auch zur Klärung versicherungsrechtlicher Probleme kann im Rahmen der entsprechenden Versicherungsverträge eine Sektion vorgenommen werden.

In der aktuellen Stellungnahme des wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer (BÄK) werden folgende Sektionen genannt:

- Ø Klinische Sektion
- Ø Anatomische Sektion
- Ø Gerichtliche Sektion

- Ø Weitere Sektionsarten wie die Sektion nach dem Infektionsschutzgesetz (§§ 1, 25 und 26), die Sektion nach dem Gesetz über die Feuerbestattung sowie nach dem Unfallversicherungsrecht im Sozialgesetzbuch VII (§ 63 Abs. 2).

2.3.4. Aktuelle Situation der Autopsie-Diagnostik in Deutschland und im Land Brandenburg

Jährlich versterben in der Bundesrepublik Deutschland etwa 860.000 Personen. Eine intensive Diskussion wird über die niedrige Zahl der Obduktionen innerhalb der Ärzteschaft und auch in der Öffentlichkeit geführt. Auch darüber, dass die Obduktion bei der Bestimmung der Todesursache anderen Verfahren wie der Labordiagnostik, radiologischen oder endoskopischen Verfahren überlegen ist, besteht kein Zweifel. Trotzdem ist die Zahl der Obduktionen in Deutschland und auch weltweit rückläufig. Folgende mögliche Ursachen für den Rückgang der Obduktionen von in Kliniken Verstorbenen werden vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer in seiner neuesten Stellungnahme (2005) angenommen (s. Lit.):

- Die Fehleinschätzung seitens des behandelnden Arztes, ein Fall sei „klar“
- Angst vor Aufdeckung eigener Fehler (Diagnostik, Therapie)
- Arbeits- und Zeitaufwand
- Zu lange dauernde oder nicht praxisnahe Beantwortung klinischer Fragen durch den Pathologen
- Fehlendes Bewusstsein über den Erkenntniswert der Obduktion
- Unzureichende Ausbildung in der Pathologie während des Studiums
- Mangelnde Erfahrung im Umgang mit Angehörigen von Verstorbenen und fehlende Anleitung zu Aufklärungsgesprächen
- Kostendenken und Sparzwang
- Inadäquate finanzielle Belastung durch Obduktionen wegen unzureichender Kostenerstattung
- Wandel des Aufgabenfeldes der Pathologie (Verschiebung von der Autopsie zur Diagnostik am Operationspräparat oder Biopsat)
- Publikationen auf der Basis von Obduktionsergebnissen sind wenig attraktiv
- Unklare Rechtslage

Die durchschnittliche Obduktionsrate aller in Deutschland verstorbenen Personen wird auf unter 8 % (BREDAHL 2006), 4-6 % (DETTMEYER u. MADEA 2002), etwa 3 % (KRUKEMEYER 2006) oder sogar nur knapp über 1 % (HÖPCKE u. WAGNER 1998) geschätzt. Dabei muss man berücksichtigen, dass die meisten Obduktionen bei stationär behandelten und im Krankenhaus Verstorbenen stattfinden. Nach einer Umfrage im Jahre 2000 unter je 35 Universitäts- und kommunalen pathologischen Instituten/Kliniken werden die Obduktionsraten für die Universitätsinstitute mit 10,1 % bis 47,4 % (Median 23,3 %) und für die kommunalen Institute mit 2,6 % bis 52,8 % (Median 13,3 %) angegeben (SCHWARZE u. PAWLITSCHKO 2003). Bei nicht im Krankenhaus Verstorbenen wird noch seltener obduziert, so dass die Obduktionsrate in diesem Sektor vernachlässigbar klein geschätzt werden dürfte.

Die Situation im Land Brandenburg ist vergleichbar mit der Gesamtsituation in der Bundesrepublik Deutschland. Nach einer Umfrage des Ministeriums für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Frauen des Landes Brandenburg vom April 2000 wurde eine Obduktionsrate für das Jahr 1997 von etwa 10 %, bezogen auf die im Krankenhaus Verstorbenen und von etwa 5 %, bezogen auf alle Verstorbenen im Land ermittelt (STOSIEK 2002). Weiterhin verfügen 29 Krankenhäuser (= 58 %) über eigene Räumlichkeiten, in denen Obduktionen vorgenommen werden können, 21 Krankenhäuser (= 42 %) haben keine solche Möglichkeiten (STOSIEK 2002). In weiteren Krankenhäusern des Landes Brandenburg wurden in den Jahren nach 2000 ebenfalls die räumlichen Möglichkeiten für die Durchführung von Obduktionen (meist im Zusammenhang mit „Modernisierungsmaßnahmen“) beseitigt. Vier Krankenhäuser (= 8 %) haben 1997 mit 759 Fällen knapp zwei Drittel und die übrigen 46 Häuser (= 92 %) haben ein Drittel der gesamten Obduktionen im Land Brandenburg durchgeführt (STOSIEK 2002). Wie man leicht erkennen kann, existieren deutliche institutionelle Unterschiede in der Obduktionsfrequenz auch im stationären Bereich.

2.4. Aufgabenstellung

Ausgehend von der Tatsache, dass seit 1994 am Klinikum Bad Saarow ein Stammzell-Transplantationszentrum besteht, in dem bis Ende 2005 insgesamt 348 autologe Blutstammzell-Transplantationen bei 303 Patienten durchgeführt wurden, ist es Aufgabe der vorliegenden Arbeit, folgende Fragen retrospektiv zu analysieren:

- Bei welchen Indikationen wurden ABSZT durchgeführt?
- Haben sich die Indikationen zur ABSZT in Klinikum Bad Saarow während des Untersuchungszeitraumes geändert?
- Wie viele von den transplantierten Patienten leben noch?
- Woran sind die transplantierten Patienten gestorben? Speziell sollte untersucht werden, ob der Todeseintritt ursächlich mit der Grunderkrankung, den Folgen der Transplantation oder mit anderen Erkrankungen zusammenhängt.
- Sind die Todesfälle in der Frühphase oder der Spätphase nach Transplantation beobachtet worden?
- Welche morphologisch fassbaren Komplikationen bzw. Nebenwirkungen, wie z. B. Blutungen, opportunistische Infektionen, Mykosen usw. wurden nach der ABSZT festgestellt?
- Inwiefern sind die eigenen Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Transplantationszentren vergleichbar bzw. kongruent?
- Wie hoch ist der Übereinstimmungsgrad zwischen den klinischen Leichenschaudiagnosen, dokumentiert im Leichenschauschein, und den Obduktionsergebnissen?

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Aufgaben und Struktur des Klinikums Bad Saarow

Das Klinikum Bad Saarow ist 1954 als Zentralkrankenhaus der kasernierten Volkspolizei (KVP) der DDR gegründet worden. Später wurde das Krankenhaus zum Zentralen Lazarett der Nationalen Volksarmee (NVA) umstrukturiert. Am 1. Dezember 1981 wurde die Militärmedizinische Akademie (MMA) gegründet, deren klinische Basis das Zentrale Lazarett bildete. Seit den 80-iger Jahren war das Haus als Militärmedizinische Akademie Ausbildungsstätte der Militärmediziner. Schon damals wurden nicht nur Armeeingehörige, sondern auch die Zivilbevölkerung in verschiedenen fachlich und technisch modern ausgestatteten Fachabteilungen behandelt. Das Klinikum Bad Saarow gehörte in dieser Zeit zu den besten und modernsten Krankenhäusern der DDR. Zum Zeitpunkt der Gründung der Akademie verfügte die Einrichtung über 25 Kliniken, Institute und Abteilungen mit 800 Betten. Der stationären medizinischen Betreuung dienten 23 Fachgebiete mit zehn subspezialisierten Arbeitsrichtungen. Die MMA hatte als höchste militärmedizinische Einrichtung der DDR weit reichende Aufgaben in der medizinischen Betreuung zu erfüllen und führend zahlreiche militärmedizinische Forschungsthemen zu bearbeiten. Ihr oblag in erster Linie die spezialisierte und hoch spezialisierte ambulante und stationäre medizinische Betreuung erkrankter Armeeingehöriger und Zivilbeschäftigter sowie deren Familienangehöriger. Auch die Durchführung von Jahresgrunduntersuchungen für festgelegte Personengruppen sowie deren Dispensaire-Betreuung, die gutachterliche Tätigkeit und die zentrale Kurkommission waren in Bad Saarow angesiedelt.

Nach der Wiedervereinigung Deutschlands 1990 wurde die Militärmedizinische Akademie durch die Bundeswehr übernommen. 1991 wurde das Klinikum dem Landkreis Oder-Spree zugeordnet und die Geschäftsbesorgung der HUMAINE Gesellschaft für Klinikmanagement mbH München übertragen. Im Juli 1998 fusionierte das Klinikum Bad Saarow mit dem Kreiskrankenhaus Fürstenwalde/Spree, einem kommunalen Haus der Grundversorgung. Schon vor der Fusionierung beider Häuser wurden sämtliche Obduktionen sowie die intravitalen bioptischen Untersuchungen des Krankenhauses Fürstenwalde durch das Institut für Pathologie des Klinikums Bad Saarow durchgeführt. Seit 1998 ist das Klinikum Bad Saarow ein Akademisches Lehrkrankenhaus der Charité Berlin.

Seit September 2006 gehört das Klinikum Bad Saarow zum HELIOS Krankenhauskonzern, in den die HUMAINE Klinikgruppe integriert wurde.

1992 wurde in Bad Saarow das „Ost-Brandenburgische Tumorzentrum“ (OBTZ) gegründet, das nach dem Strukturkonzept der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren (ADT) ein regionales Tumorzentrum darstellt. Das Klinikum Bad Saarow ist seit der Gründung des Tumorzentrums dessen Mitglied und zugleich die klinische Leiteinrichtung des Ost-Brandenburgischen Tumorzentrums.

Das OBTZ arbeitet fachübergreifend mit Kliniken und niedergelassenen Ärztinnen und Ärzten der ostbrandenburgischen Region zusammen. Spezielle Fachrichtungen des Klinikums Bad Saarow, wie zum Beispiel die internistische Onkologie, Neurochirurgie, Mammazentrum, Strahlentherapie und nuklearmedizinische Therapie sind überregional wirksam. Ziel des OBTZ's ist die Verbesserung der flächendeckenden patientennahen Betreuung onkologischer Patienten. Durch die Förderung der fachgebietsbezogenen und interdisziplinären Zusammenarbeit aller an der Tumorbekämpfung beteiligten Ärzte, Einrichtungen und Organisationen soll die Diagnostik, Therapie, Rehabilitation und Nachsorge sowie die soziale und psychologische Betreuung von Krebspatienten verbessert werden. Dem Tumorzentrum gehören zurzeit etwa 70 natürliche und juristische Personen an.

Mit dem Onkologischen Schwerpunkt in Frankfurt/Oder besteht eine enge Kooperation bei der Führung eines gemeinsamen Klinischen Krebsregisters, in das die Patientendaten eingegeben werden. Das OBTZ ist Gründungsmitglied der Arbeitsgemeinschaft Brandenburgischer Tumorzentren, Onkologischer Schwerpunkte und Arbeitskreise (ABTOSA, jetzt Tumorzentrum Land Brandenburg e. V.).

Mit der Gründung des Tumorzentrums am Standort des Klinikums Bad Saarow war eine Selektion des Patientengutes verbunden. Schwerpunkt des Leistungsspektrums des Klinikums bildet, neben der akutmedizinischen Versorgung, die überregionale Versorgung von Tumorpatienten. Nur etwa 40 % der Tumorpatienten stammen aus dem engeren regionalen Versorgungsgebiet des Klinikums.

Entsprechend Landeskrankenhausbettenplan des Landes Brandenburg ist das Klinikum Bad Saarow ein Krankenhaus der qualifizierten Regelversorgung mit 12 Kliniken (siehe Tabelle 3.1.) und folgenden 3 Instituten:

- Ø Institut für Pathologie
- Ø Institut für Radiologie
- Ø Zentrallabor.

Außerdem verfügt das Klinikum über eine Krankenhausapotheke.

Tabelle 3.1.: Klinikstruktur und Bettenanzahl des Klinikums Bad Saarow 2005

Kliniken	Bettenzahl (n)
Klinik für Anästhesiologie/Intensivtherapie/Rettungsmedizin	16
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie	63
Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe	35
Klinik für Gefäßchirurgie	32
Klinik für HNO-Heilkunde	25
Klinik(en) für Innere Medizin	187
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	28
Klinik für Neurochirurgie	34
Klinik für Neurologie	34
Klinik für Traumatologie und Orthopädie	85
Klinik für Urologie	38
Institut für Nuklearmedizin und Strahlenheilkunde	20
Gesamtbettenzahl	597

Im Jahre 1994 wurde an der Klinik für Innere Medizin des Klinikums Bad Saarow im Land Brandenburg das erste und seinerzeit auch einzigste Stammzell-Transplantations-Zentrum gegründet. Erst viel später sind weitere Zentren in Potsdam (2000), in Cottbus (1996) und in Frankfurt/Oder (2004) etabliert worden.

Damit man einen Gesamtüberblick über Stammzelltransplantationen in Deutschland erhält, ist in Abbildung 3.1. ein Auszug der Standorte für allogene und autologe Stammzell-Transplantations-Zentren in Deutschland aus dem Jahresbericht 2005 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) eingefügt.



Ab. 3.1.: Standorte deutscher Transplantationszentren für allogene (links) und autologe (rechts) Stammzelltransplantation (Stand Oktober 2005)
[aus dem Jahresbericht 2005 Deutsches Register für Stammzelltransplantation (DRST)]

3.2. Patienten

3.2.1. Indikationen für die ABSZT in Bad Saarow

Die Stammzelltransplantation spielt bei der Behandlung von hämatologischen Systemerkrankungen und auch bei der Therapie von verschiedenen soliden Tumoren sowie einzelnen gutartigen Erkrankungen eine große Rolle. Welche Form der Stammzelltransplantation (autolog oder allogene) bei den einzelnen Erkrankungen vorgenommen wird, hängt von verschiedenen Faktoren ab und wird in zum Teil groß angelegten und multizentrischen Studien weiter untersucht. Bei den folgenden Krankheiten wurde im Klinikum Bad Saarow seit 1994 eine Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender Blutstammzell-Transplantation vorgenommen. Es ist wichtig zu erwähnen, dass sich die Indikationen für die Stammzelltherapie im Laufe der letzten Jahre weltweit und auch im Klinikum Bad Saarow geändert haben.

3.2.1.1. Akute myeloische Leukämie (AML)/Myelodysplastisches Syndrom

Für einen Patienten mit einem HLA-identischen Geschwister ist die allogene Transplantation die Therapie der Wahl (GRATWOHL 1996). Die autologe Stammzelltransplantation ist dann indiziert, wenn kein geeigneter Spender zur Verfügung steht. Dies wird zur Zeit im Rahmen von kontrollierten Studien durchgeführt.

Im Klinikum Bad Saarow wurde bei AML und myelodysplastischem Syndrom eine therapeutische Strategie entsprechend der AMLCG Studie (Studienleiter: Prof. Dr. T. Büchner, Universität Münster) verfolgt. Dabei wurde die Wertigkeit einer Hochdosistherapie mit autologer Blutstammzelltransplantation als zweiter Konsolidierung versus Standarderhaltungstherapie getestet.

3.2.1.2. Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Für die akute lymphatische Leukämie gibt es weniger Studien über den Stellenwert der Transplantation als bei akuter myeloischer Leukämie (GRATWOHL 1996).

Die Therapie wird entsprechend des Subtyps und des Risikoprofils festgelegt. Bei Hochrisikopatienten ist die allogene Blutstammzell-/Knochenmarktransplantation vom HLA-kompatiblen Familienspender die Postremissionstherapie der Wahl. Wenn kein Familienspender zur Verfügung steht, kann eine autologe Stammzelltransplantation durchgeführt werden. Die Indikation zur Fremdspendertransplantation ist aufgrund der hohen Komplikationsrate streng zu stellen. Da bei Niedrigrisiko-Patienten die Überlebenschancen nach Chemotherapie und allogener Stammzell-/Knochenmarktransplantation identisch sind, erfolgt die Transplantation erst nach Rezidiv in zweiter oder späterer Remission.

Im Klinikum Bad Saarow wurde die Therapie der akuten lymphatischen Leukämie entsprechend dem Therapieprotokoll der „Multizentrischen Therapiestudie der akuten lymphatischen Leukämie des Erwachsenen 6/99“ (Studienleiter: Prof. Dr. D. Hölzer, Universität Frankfurt/M.) durchgeführt.

3.2.1.3. Chronische myeloische Leukämie (CML)

Die allogene Stammzell-/Knochenmarktransplantation vom Familienspender ist bei der chronischen myeloischen Leukämie die Therapie der ersten Wahl. Besonders muss diese bei Hochrisikopatienten so früh wie möglich in Betracht gezogen werden. Die CML in chronischer Phase ist weltweit die häufigste Indikation für eine allogene Transplantation (GRATWOHL 1996). Die chronische myeloische Leukämie ist auch die häufigste Indikation für eine unverwandte Knochenmarktransplantation (GRATWOHL 1996).

Im Klinikum Bad Saarow wurde nach der CML 95 Studie der Ostdeutschen Studiengruppe eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation nur dann durchgeführt, wenn durch eine konservative Interferon/Chemotherapie keine partielle oder komplette Remission herbeigeführt werden konnte.

3.2.1.4. Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Obwohl bei der chronischen lymphatischen Leukämie beide Formen der Stammzelltransplantation (allogen und autogen) zur Verbesserung der Prognose führen können, scheint die allogene Stammzelltransplantation zu besseren Ergebnissen zu führen.

Während die autologe Blutstammzell-Transplantation bei mittlerweile guter Verträglichkeit durch das regelmäßige Auftreten von Rezidiven gekennzeichnet ist, scheint durch die allogene Stammzelltransplantation eine komplette und andauernde Eradikation des malignen Klons möglich zu sein, wobei allerdings ein deutlich höheres Risiko der therapieassoziierten Mortalität akzeptiert werden muss (SEYFAHRTH 2002).

Im Klinikum Bad Saarow wurde die Patientenrekrutierung entsprechend der CLL3-Studie (Studienleiter: Prof. Dr. N. Schmitz, Kiel) vorgenommen.

3.2.1.5. Multiples Myelom (Plasmozytom)

Die Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzell-Transplantation gilt bei jüngeren Patienten als Standardindikation, wobei eine sequenzielle zweifache ABSZT („Tandemtransplantation“) möglicherweise die besten Ergebnisse liefert. Eine Heilung mit der Hochdosischemotherapie ist allerdings nicht möglich. Die allogene Stammzell-Transplantation ist wegen ihrer ausgeprägten Toxizität und hohen Mortalität nur bei Hochrisikopatienten indiziert (SEYFAHRTH 2002).

Bei Risikopatienten wird in Studien die frühe auto-, gefolgt von einer allogenen Stammzelltransplantation geprüft, wobei die Ergebnisse der allogenen Stammzell-Transplantation bisher enttäuschend sind (ENGELHARDT 2006).

Im Klinikum Bad Saarow wurde die Primärtherapie des multiplen Myeloms entsprechend des Studienprotokolles der Süddeutschen Hämoblastosengruppe (SHG) e.V. „Multizentrische, offene, randomisierte Studie zur Optimierung beim multiplen Myelom: Single Hochdosistherapie vs. Tandem-Hochdosistherapie und Transplantation peripherer hämatopoetischer Progenitorzellen“ (Studienleiter: Prof. Dr. H. Goldschmidt, Heidelberg) durchgeführt.

3.2.1.6. Non-Hodgkin-Lymphome

Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation wird als etabliertes Therapieverfahren bei der Behandlung der Rezidive aggressiver und indolenter Lymphome eingesetzt. Gleichfalls wird sie bei Progress unter Primärtherapie, aber Ansprechen unter Sekundärtherapie durchgeführt.

Bei Patienten mit hochmalignen oder intermediärem Non-Hodgkin-Lymphomen und hohen Risikofaktoren sollte die autologe Transplantation in erster Remission geplant werden. Die autologe Transplantation für hochmaligne Lymphome im ersten Rezidiv ist die Therapie der Wahl (GRATWOHL 1996). Nach einer Untersuchung von MILPIED et al. (2004) haben die Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten mit dem höchsten Risiko ein ereignisfreies 5-Jahres-Überleben nach Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation von 56,7 % gegenüber 28,6 % bei herkömmlicher Chemotherapie erreicht.

Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten sind im Klinikum Bad Saarow die am häufigsten mit autologen Blutstammzellen transplantierten Patienten. Sie wurden zum Teil im Rahmen der Deutschen Multizenterstudie des Kompetenznetzwerkes Lymphome (Studienleiter: Prof. Dr. W. Hiddemann, München) und zum Teil auch ohne Beteiligung an einer Studie in Bad Saarow mit ABSZT behandelt.

3.2.1.7. Morbus Hodgkin

Die Hochdosischemotherapie mit autologer Blutstammzell-Transplantation ist bei Hodgkin-Lymphomen, die auf primäre Chemotherapie resistent sind, die Therapie der 1. Wahl. Auch bei Patienten mit einem Rezidiv innerhalb des ersten Jahres sollte dies in Erwägung gezogen werden (GRATWOHL 1996).

Die allogene Stammzelltransplantation bleibt wegen ihrer hohen Mortalität Hochrisikopatienten vorbehalten. Die Prognose von Patienten mit primär therapieresistenten oder nach Erreichen einer vollständigen Tumorreduktion (komplette Remission) wieder auftretenden Hodgkin-Lymphomen richtet sich nach der Länge der Remissionszeit. Primär progrediente Patienten haben eine sehr schlechte Prognose, Patienten mit einem Frührezidiv (innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende) haben mit einer Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation eine 20- bis 40-prozentige Heilungschance (DIEHL 2002).

Im Klinikum Bad Saarow wurde die Therapie im Rahmen der Deutschen Morbus-Hodgkin-Studiengruppe (Studienleiter: Prof. Dr. V. Diehl, Köln) durchgeführt.

3.2.1.8. Solide Tumoren

Solide Tumoren, die im Klinikum Bad Saarow mit ABSZT behandelt wurden, werden hier lediglich erwähnt, weil die Indikation für eine Stammzelltherapie heute nur noch bei wenigen dieser Erkrankungen eindeutig ist.

Die meisten Indikationen im Klinikum Bad Saarow wurden bei Mammakarzinomen, Ovarialkarzinomen, kleinzelligen Bronchialkarzinomen, Sarkomen und Keimzelltumoren gestellt. Im letzten Abschnitt des Untersuchungszeitraums wurden nur noch hämatologische Erkrankungen mit Stammzelltherapie behandelt. Die letzten Blutstammzell-Transplantationen bei den soliden Tumoren im Klinikum Bad Saarow wurden 2001 bei zwei Patientinnen mit Mammakarzinom durchgeführt. Andere solide Tumoren wurden nur in den ersten Jahren nach der Gründung des Stammzell-Transplantations-Zentrums mit Hochdosis-Chemotherapie und ABSZT behandelt. Die letzten Ovarialkarzinome wurden 1999, Hoden-Tumoren 2000, Sarkome 1999 und kleinzelligen Bronchialkarzinome 1998 in Bad Saarow transplantiert.

3.2.2. Stammzell-Transplantationszentrum im Klinikum Bad Saarow

Die Klinik für Innere Medizin im Klinikum Bad Saarow verfügt seit 1994 über ein Stammzell-Transplantations-Zentrum. Dieses wurde vom damaligem Chefarzt der Klinik für Innere Medizin, Herrn PD Dr. med. W. Schultze, gegründet und umfasst folgende Einrichtungen:

- Hämatologisch-onkologische Fachambulanz
- Hämatologisch-onkologische Station mit 50 Betten
- Stammzell-Herstellungslabor mit folgenden Leistungen:
 - Separation und Präparation von Blutstammzellen
 - Kryokonservierung und Lagerung von Blutstammzellen
 - Immunologische Reinigung von Stammzelltransplantaten (Positives Purgung)

Die Patienten für die autologe Blutstammzell-Transplantation im Klinikum Bad Saarow wurden von folgenden Einrichtungen zugewiesen:

- Hämatologisch-onkologische Fachambulanz des Klinikums Bad Saarow
- andere Fachabteilungen des Klinikums Bad Saarow (die Profilierung des Klinikums als Tumorzentrum war dabei infolge des seit 1992 bestehenden Ost-Brandenburgischen Tumorzentrum (OBTZ) in Bad Saarow von wesentlicher Bedeutung)
- niedergelassene Kolleginnen und Kollegen
- im ersten Teil des Untersuchungszeitraums aus anderen Kliniken des Landes Brandenburg und auch aus Berlin, da Herr PD Dr. Schultze als Gründer des Stammzell-Transplantations-Zentrums aus Berlin gekommen war und seine dort behandelten Patienten zum Teil auch in Bad Saarow weiter betreute. Außerdem war zum damaligen Zeitpunkt kein derartiges Zentrum im Land Brandenburg vorhanden.

Zu allen Patienten standen alle Dokumentationen im Archiv des Klinikum Bad Saarow sowie im Klinischen Krebsregister Frankfurt (Oder), Außenstelle Bad Saarow, zur Verfügung.

3.3. Obduktionen

Für das Klinikum Bad Saarow wurde in den Jahren von 1992 bis 2001 eine durchschnittliche Obduktionsfrequenz von 28,4 % erzielt (BREDAHL 2006), die nicht nur deutlich über der Obduktionsrate in Deutschland liegt, sondern auch im Hinblick auf eine ärztliche Qualitätskontrolle den Forderungen an eine ausreichende Anzahl an Obduktionen entspricht. Obduktionen tragen zum einen zur Sicherung der Qualität der medizinischen Leistungen in fast allen konservativen und operativ klinischen Disziplinen bei. Zum anderen wird auch die Qualität der Arbeit in der Pathologie selbst überprüft und bewertet. Zu Lebzeiten stattgefundenen diagnostische und therapeutische Maßnahmen werden von Fachärzten retrospektiv kontrolliert und ausgewertet. Interdisziplinäre Fallbesprechungen und klinisch-pathologische Konferenzen ermöglichen eine sofortige Weitergabe der Ergebnisse an die entsprechenden Bereiche der Kliniken und somit eine direkte Rückkopplung.

Die Obduktionen im Klinikum Bad Saarow wurden durch Fachärzte für Pathologie oder Assistenzärzte mit mehrjähriger Erfahrung in der Pathologie durchgeführt. Eine Befundbesprechung mit dem Chefarzt oder dem Oberarzt wurde in jedem einzelnen Fall durchgeführt. Außerdem wurden in den meisten Fällen die Befunde durch den Pathologen den behandelnden Kolleginnen und Kollegen demonstriert. Dabei wurden die klinischen Diagnosen, die Behandlungsmaßnahmen und die Sektionsbefunde fachübergreifend diskutiert. Bei der Obduktion standen zu jedem Fall die gesamten klinischen Unterlagen und Verläufe zur Verfügung und wurden in die Beurteilung der Befunde einbezogen.

Die standardisierte Durchführung der Obduktion erfolgte unter Einbeziehung aller drei Körperhöhlen (Schädel, Thorax und Abdomen) mit histologischen Untersuchungen der inneren Organen sowie des Knochenmarkes der Wirbelsäule und des Femurs, wobei ein Vergleich mit den bioptischen (zytologischen und histologischen) Vorbefunden vorgenommen wurde. Zu jedem Fall standen die asservierten Paraffinblöckchen und die angefertigten Schnittpräparate für eventuelle spätere Nachuntersuchungen zur Verfügung.

Monatlich finden im Klinikum klinisch-pathologische Konferenzen statt, auf denen ausgewählte Sterbe- beziehungsweise Obduktionsfälle erörtert werden. In regelmäßigen Abständen werden Lehrsektionen veranstaltet, an denen neben Ärzten auch Pflegepersonal sowie auszubildende Pflege- und Rettungsassistenten teilnehmen.

4. Ergebnisse

4.1. Altersverteilung

In der Zeit von 1994 bis Ende 2005 wurden im Klinikum Bad Saarow insgesamt 348-mal Hochdosismethoden mit nachfolgenden autologen Blutstammzell-Transplantationen (ABSZT) durchgeführt. Davon waren 166 Frauen (47,7 %) und 182 Männer (52,3 %). Die mit ABSZT behandelten Patienten waren zwischen 19 und 77 Jahre alt (Altersmedian 54, Mittelwert 51,25). Die meisten Patienten gehörten der Altersgruppe zwischen 51 und 60 Jahren an (Abb. 4.1.).

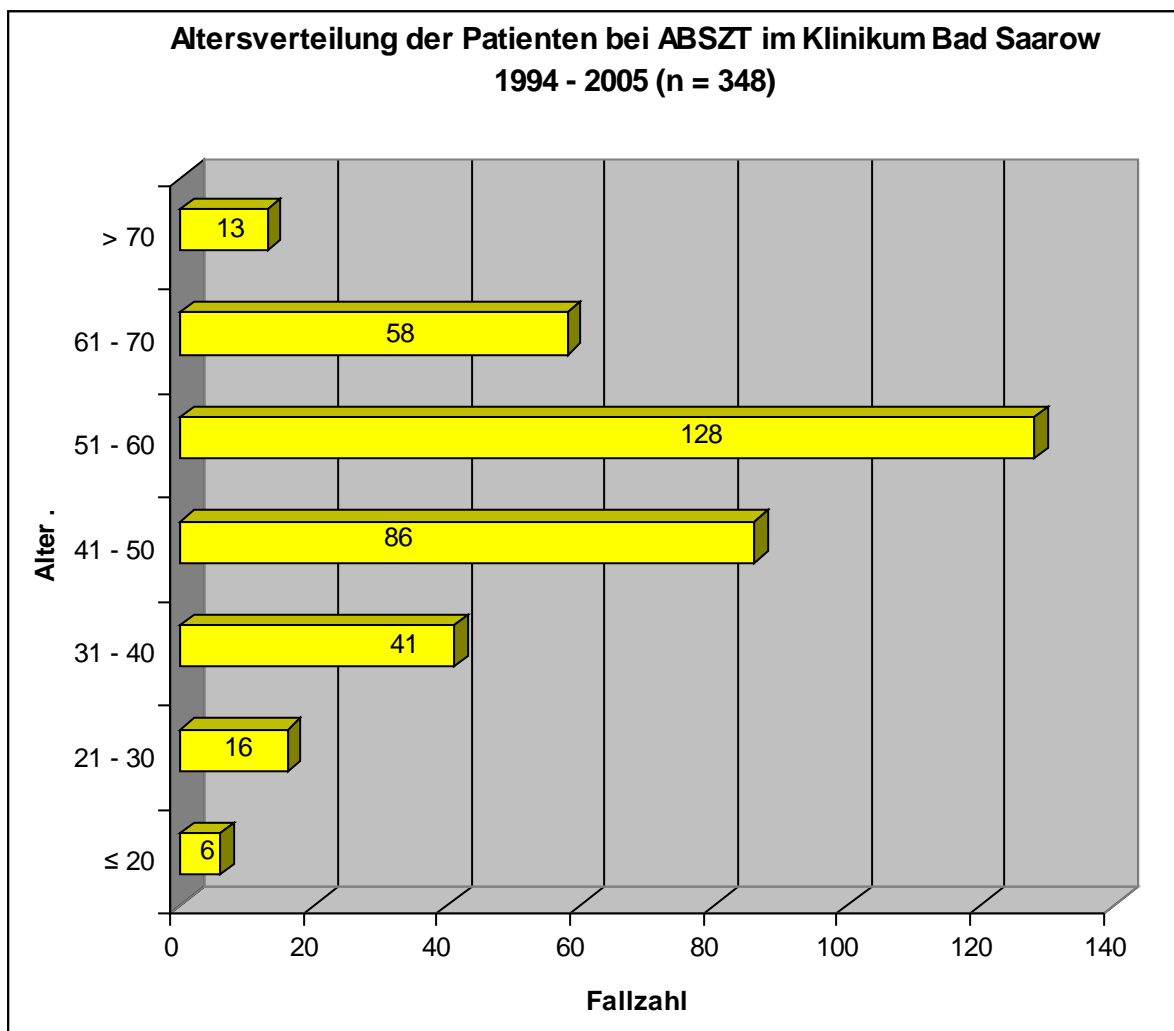


Abb. 4.1.: Altersverteilung der Patienten bei ABSZT im Klinikum Bad Saarow (1994-2005) (n = 348)

4.2. Anzahl der Transplantationen

Mit der ABSZT wurde ab September 1994 begonnen. Danach war ein jährlicher Zuwachs der Transplantationen bis zum Jahr 2000 (mit Ausnahme des Jahres 1999) zu verzeichnen. Die meisten Transplantationen wurden in den Jahren 1998 und 2000 mit je 53 Fällen durchgeführt. Ab dem Jahr 2001 sind die Transplantationszahlen ständig gesunken. Ein leichter Anstieg der Transplantationen ist im Jahr 2005 im Vergleich zu den vorangegangenen 3 Jahren festzustellen (Abb. 4.2.).

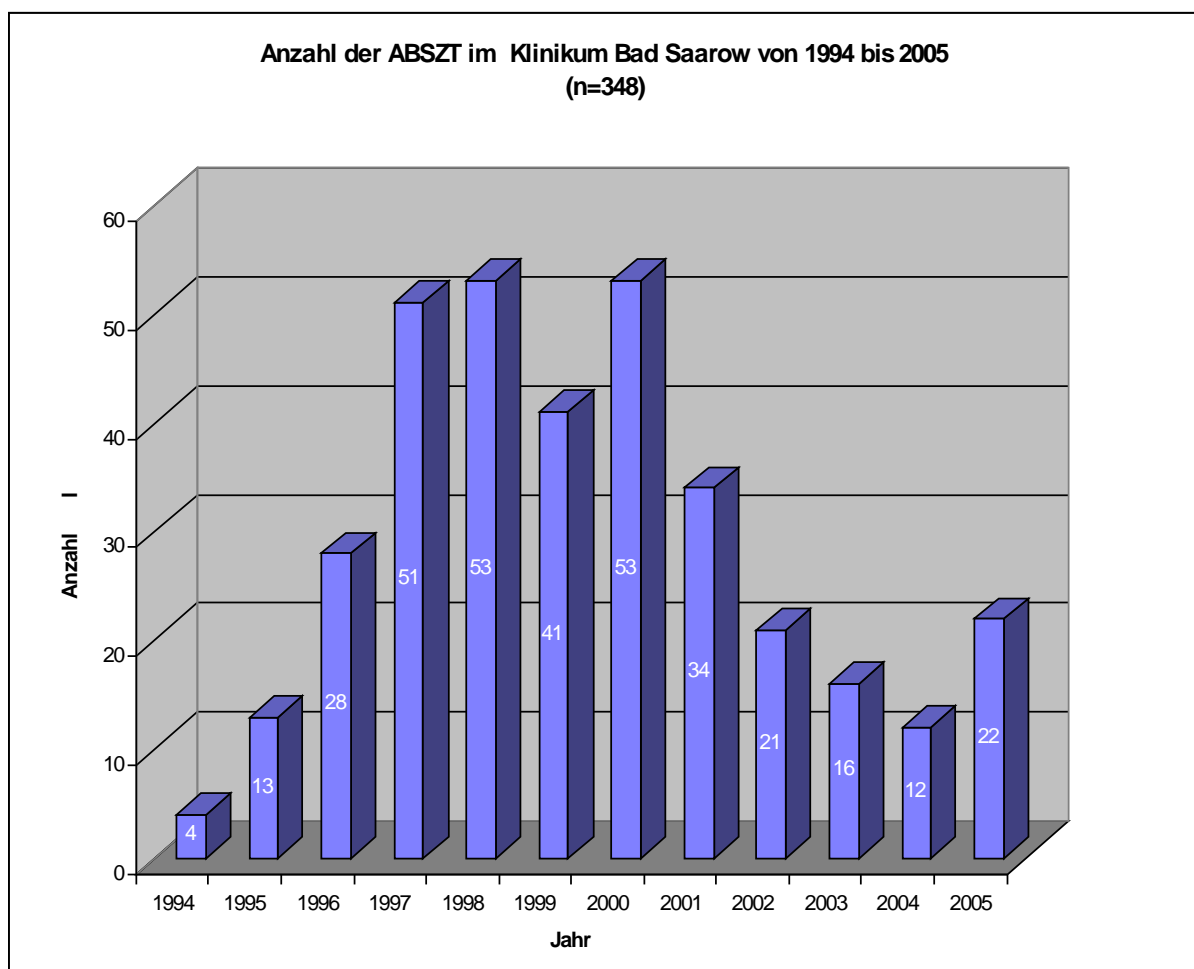


Abb. 4.2. : Zahl der ABSZT im Klinikum Bad Saarow von 1994 bis Ende 2005
(n=348)

4.3. Indikationen für eine autologe Blutstammzell-Transplantation

Das Non-Hodgkin-Lymphom mit 119 Fällen (34 %), gefolgt vom Plasmozytom mit 99 Fällen (28,4 %) sind die Krankheiten, bei denen am häufigsten eine ABSZT im Untersuchungszeitraum im Klinikum Bad Saarow vorgenommen wurde. Bei den soliden Tumoren ist das Mammakarzinom mit 33 Fällen (9,5 %) führend. Auch seltenere Malignome, wie Peritonealkarzinome, Liposarkome, Schwannome und Keimzelltumoren, wurden im Klinikum Bad Saarow in den ersten Jahren nach der Gründung des Stammzellzentrums durch autologe Blutstammzell-Transplantation behandelt.

In der Tabelle 4.1. sind alle Diagnosen, die zur Behandlung mit einer Hochdosis-Chemotherapie und ABSZT im Untersuchungszeitraum im Klinikum Bad Saarow führten, aufgelistet.

Tabelle 4.1.: Diagnosen, die Indikation für ABSZT im Klinikum Bad Saarow waren (1994-2005) (n = 348)

Diagnosen	Anzahl der Pat. mit ABSZT	Anteil (%)
NHL	119	34,1
Plasmozytom	99	28,4
Mammakarzinom	33	9,5
AML	31	8,9
M. Hodgkin	22	6,3
CML	9	2,6
Ovarialkarzinom	8	2,3
Sarkom	5	1,4
ALL	5	1,4
Hoden-Tm/Keimzell-Tm	5	1,4
SCLC	5	1,4
OMF (CIMF)	1	0,3
MDS	1	0,3
Sonstige	5	1,4
Gesamt	348	100

Unter den 119 Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten, die mit einer ABSZT behandelt wurden, kommen lediglich 6 NHL-Subgruppen vor. Die drei häufigsten Non-Hodgkin-Lymphome sind das diffuse großzellige B-Zell-Lymphom, das folliculäre Lymphom und die B-CLL. Alle alten Krankheitsbezeichnungen in den Akten und Unterlagen der Patienten wurden von uns der neuen WHO-Klassifikation angepasst. In der Tabelle 4.2. sind alle Non-Hodgkin-Lymphome nach der Häufigkeit ihres Vorkommens aufgelistet.

**Tabelle 4.2. : Non-Hodgkin Lymphome mit Z. n. ABSZT im Klinikum Bad Saarow
1994-2005 (n=119)**

Non-Hodgkin-Lymphome	Anzahl der Pat. mit ABSZT	Anteil (%)
Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom	41	34,4
Follikuläres Lymphom	36	30,2
B-CLL	29	24,3
Mantelzell-Lymphom	8	6,7
T-Zell-Lymphome	3	2,5
Lymphoplasmazytisches Lymphom	2	1,7
Gesamt	119	100

4.4. Änderung der Indikationen für die ABSZT in Bad Saarow

Die Indikationen für eine autologe Blutstammzell-Transplantation haben sich in den vergangenen Jahren, die im Untersuchungszeitraum liegen, geändert (Tab. 4.3.). Non-Hodgkin-Lymphome und Plasmozytome gehören weiterhin zu den am meisten mit einer ABSZT therapierten Krankheiten. Im letzten Abschnitt des Untersuchungszeitraumes wurden in Bad Saarow nur noch Plasmozytome, andere NHL, AML und Hodgkin-Lymphome mit einer ABSZT behandelt. Das Mammakarzinom, das am Anfang an dritter Stelle der Indikationen für eine ABSZT stand, wurde ab 2002 gar nicht mehr durch eine ABSZT therapiert. Auch bei den anderen soliden Tumoren wie Ovarialkarzinomen, Hodentumoren und kleinzelligen Bronchialkarzinomen ist die Indikationsstellung für eine ABSZT im Klinikum Bad Saarow im Untersuchungszeitraum zurückgegangen.

Die Tabelle 4.3. gibt einen Gesamtüberblick über die Indikationen und die Veränderungen im Laufe des Untersuchungszeitraumes in Bad Saarow. Unter „sonstige“ sind die malignen

Schwannome und Peritonealkarzinome, die in der Anfangsphase nach der Gründung des Transplantationszentrums auch mit einer Hochdosis-Chemotherapie und ABSZT behandelt wurden, subsummiert.

Tabelle 4.3.: Indikationen für eine ABSZT im Klinikum Bad Saarow 1994-2005

Diagnosen	Fallzahl											Gesamt
	1994/95	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	
<i>NHL</i>	4	6	8	13	20	27	16	7	11	2	5	119
<i>Plasmozytom</i>	2	10	18	17	6	10	8	5	5	5	13	99
<i>Mamma-Ca</i>	5	1	10	4	2	9	2	0	0	0	0	33
<i>AML</i>	0	5	3	3	1	1	7	3	0	4	4	31
<i>M. Hodgkin</i>	3	3	3	5	2	1	1	3	0	1	0	22
<i>CML</i>	0	1	2	1	5	0	0	0	0	0	0	9
<i>Ovarial-Ca</i>	0	1	2	3	2	0	0	0	0	0	0	8
<i>Sarkom</i>	1	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	5
<i>ALL</i>	0	0	0	0	0	2	0	3	0	0	0	5
<i>Hoden-Tm</i>	0	1	1	2	0	1	0	0	0	0	0	5
<i>SCLC</i>	2	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	5
<i>MDS</i>	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
<i>OMF(CIMF)</i>	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
<i>sonstige</i>	0	0	2	0	1	2	0	0	0	0	0	5
Gesamt	17	28	51	53	41	53	34	21	16	12	22	348

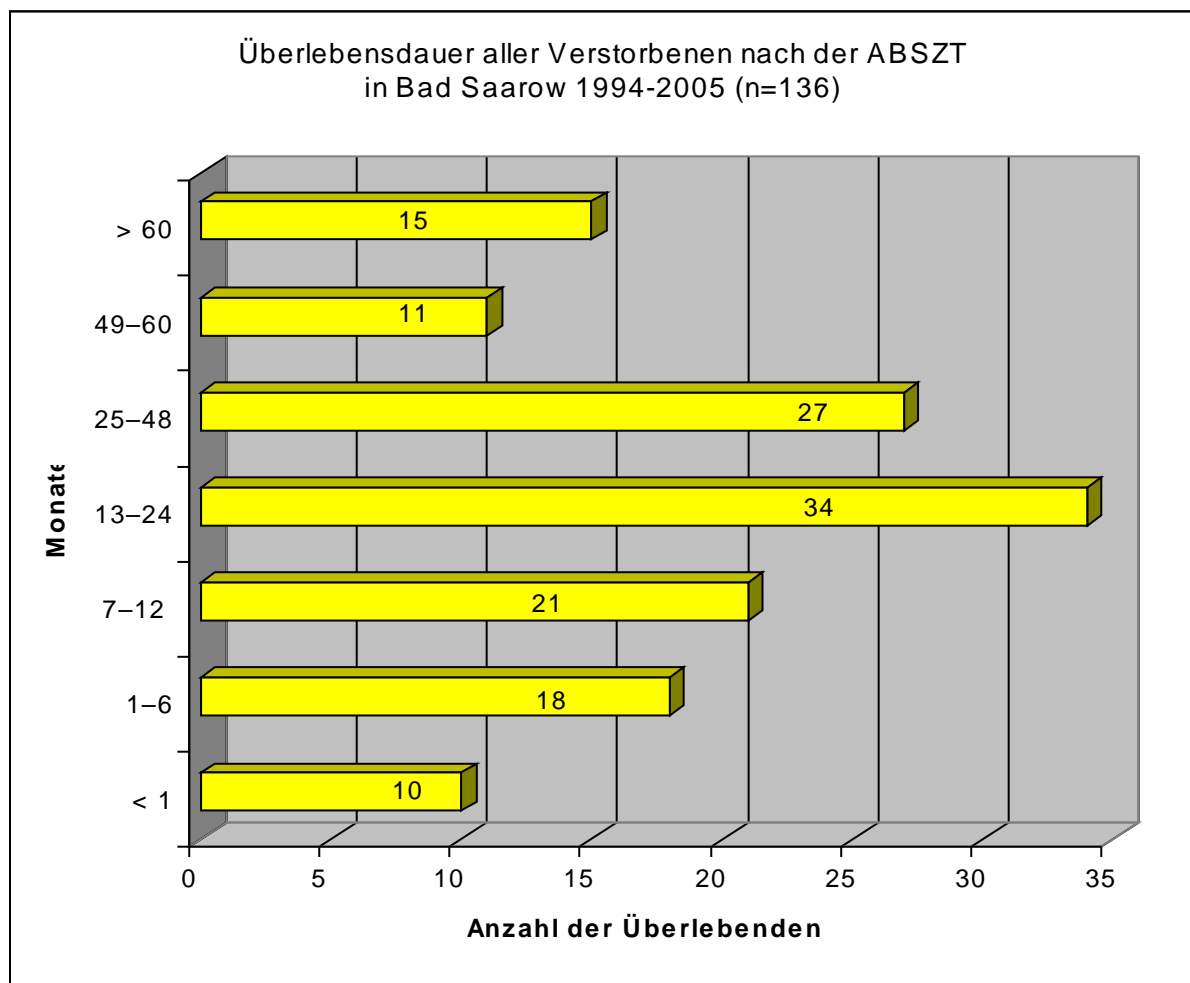
4.5. Überleben nach der ABSZT

Insgesamt haben 35 Patienten eine so genannte Tandem-Transplantation erhalten, d.h. sie sind zweimal transplantiert worden. Fünf Patienten sind sogar dreimal transplantiert worden. Nach Abzug der Mehrfach-Transplantationen resultieren 303 Patienten, die sich vom September 1994 bis Ende 2005 einer ABSZT im Klinikum Bad Saarow unterzogen haben.

Nach den Patientenunterlagen im Archiv des Klinikum Bad Saarow und nach den vorhandenen Daten im Ost-Brandenburgischen Tumorzentrum sind von den 303 Patienten, die im Zeitraum von 1994 bis Ende 2005 in Bad Saarow mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie mit nachfolgender autologer Blutstammzell-Transplantation

behandelt wurden, 140 Patienten bis zum Ende des Untersuchungszeitraumes verstorben. Das entspricht 46,2 % der transplantierten Patienten und 40,2 % aller Transplantationen.

Von vier Verstorbenen ist kein genauer Todeszeitpunkt bekannt, so dass wir nicht sagen können, wie lange sie nach der ABSZT gelebt haben. Von den übrigen 136 Verstorbenen hat ein Patient mit 105 Monaten am längsten und ein Patient mit 6 Tagen am kürzesten nach der ABSZT gelebt. Durchschnittlich haben die Verstorbenen 26 Monate nach der ABSZT gelebt. Die meisten Verstorbenen haben zwischen 13 bis 24 Monate nach der ABSZT gelebt (s. Abb. 4.3.). 13 Patienten sind innerhalb von 60 Tage nach der ABSZT verstorben, so betrug die Frühmortalität, definiert als das Sterben innerhalb von zwei Monaten nach der Transplantation, 3,7 %. Nur 10 Verstorbene haben weniger als 30 Tage nach der autologen Blutstammzell-Transplantation überlebt. Das entspricht etwa 7,1 % aller Verstorbenen und 2,9 % aller Transplantationen.



**Abb. 4. 3.: Überlebensdauer der Verstorbenen nach einer ABSZT im Klinikum
Bad Saarow (1994-2005) (n=136)**

4.6. Die obduzierten Verstorbenen

Von den 140 Verstorbenen nach der ABSZT innerhalb des Untersuchungszeitraumes sind wiederum 34 Verstorbene obduziert worden. Das sind etwa 24,3 % der Verstorbenen mit Zustand nach ABSZT. Die 34 obduzierten Fälle wurden genauer untersucht (s. Tabelle A 2 mit Gesamtdaten im Anhang).

Bei 34 Obduzierten sind insgesamt 42 autologe Blutstammzell-Transplantationen durchgeführt worden. Acht Verstorbene wurden 2-mal transplantiert. Diese Transplantationen wurden in der Tabelle A 2 im Anhang mit „I.“ und „II.“ nach den Initialen der Verstorbenen gekennzeichnet. Die meisten Obduktionen wurden im Jahre 2000 mit 8 Fällen durchgeführt (Abb. 4.4.). Das ist zugleich das Jahr mit der höchsten Anzahl an Transplantationen.

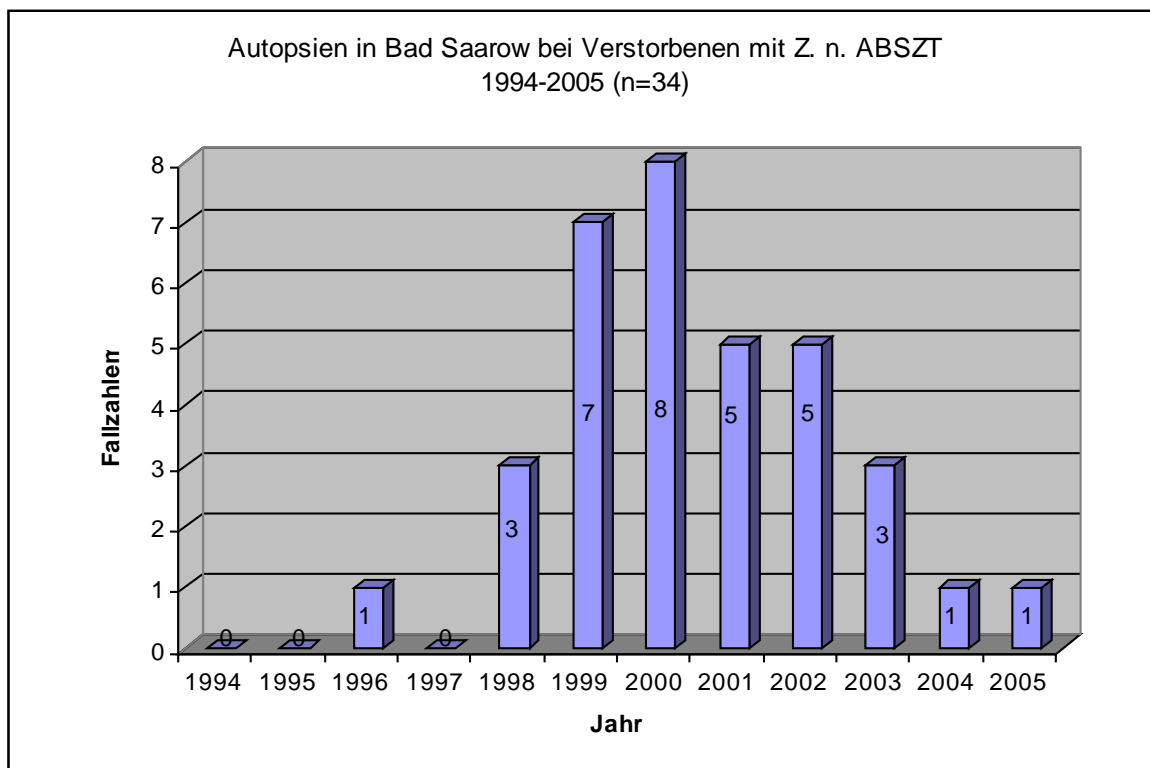


Abb. 4.4.: Autopsien im Klinikum Bad Saarow bei den Verstorbenen mit Z. n. ABSZT 1994-2005 (n=34)

Von den 34 Obduzierten waren Männer mit 21 Fällen (61,8 %) gegenüber 13 obduzierten Frauen (38,2 %) in der deutlichen Überzahl, besonders wenn man die Geschlechtsverteilung

der gesamten Transplantationspatienten im Untersuchungszeitraum mit 52,3 % Männer und 47,7 % Frauen betrachtet. Das bedeutet, dass die verstorbenen Männer häufiger als die verstorbenen Frauen nach der ABSZT obduziert wurden. Der Altersmedian lag bei 56 Jahren (Spanne 32 - 71 Jahre). Kein Patient war jünger als 30 Jahre. Die meisten Obduzierten waren in der Altersgruppe zwischen 51 und 60 Jahren, was der Altersverteilung der Stammzelltransplantierten im gleichen Zeitraum in Bad Saarow entspricht (Abb. 4.4. und 4.5.).

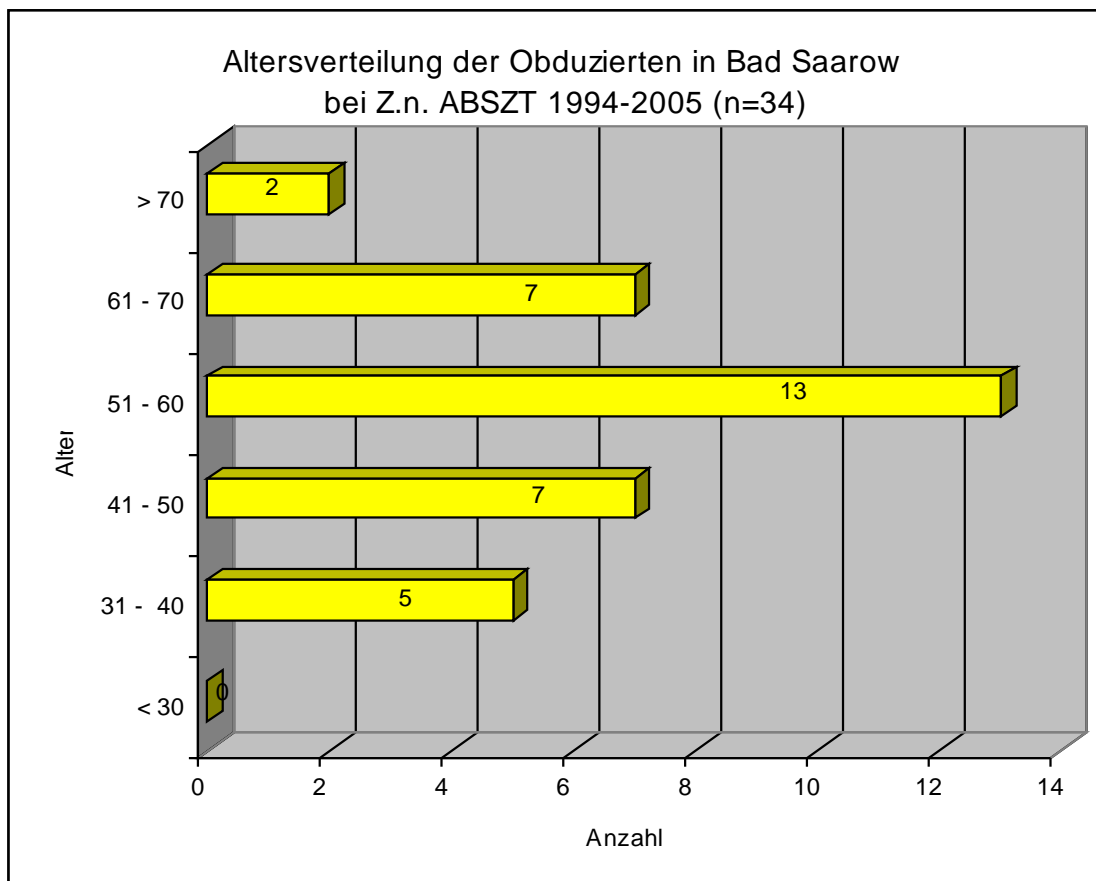


Abb. 4.5.: Altersverteilung der obduzierten Verstorbenen im Klinikum Bad Saarow bei Z. n. ABSZT (1994-2005) (n=34)

Die Häufigkeit der Erkrankungen bei obduzierten Verstorbenen, die eine Indikation für eine Hochdosistherapie und ABSZT waren, ist denen der Gesamttransplantationen ähnlich. Als Hauptdiagnosen wurden die Krankheiten ausgewiesen, die Anlass für eine Behandlung mit einer Hochdosis-Chemotherapie und autologen Blutstammzell-Transplantation waren. Bei den obduzierten Verstorbenen ist das Non-Hodgkin-Lymphom mit 13 Fällen führend, gefolgt vom Plasmozytom mit 6 und der AML mit 5 Fällen (Tabelle. 4.4).

Tabelle 4.4.: Hauptdiagnosen bei den obduzierten Verstorbenen mit Z. n. ABSZT im Klinikum Bad Saarow (1994-2005) (n=34)

Diagnose	Anzahl der Obduzierten	Anteil (%)
NHL	13	38,2
Plasmozytom	6	17,6
AML	5	14,7
M. Hodgkin	3	8,8
CML	2	5,9
Mammakarzinom	2	5,9
ALL	1	2,9
Liposarkom	1	2,9
Embryonaler Keimzelltumor	1	2,9
Gesamt	34	100

4.7. Übereinstimmung zwischen Leichenschauschein- und Obduktionsdiagnosen

Bei den obduzierten Patienten wurde der Übereinstimmungsgrad zwischen der Leichenschauschein- und der Obduktionsdiagnose überprüft. Zu diesem Zweck wurden bei allen Obduzierten die Autopsieberichte (s. Anhang) als Hauptquelle benutzt und mit den Leichenschauscheinen verglichen. Im ersten Teil der Autopsieberichte sind Name, Geburtsdatum, Adresse, Sterbedatum, Sterbeort, Beruf, ausgeübte Tätigkeit des Verstorbenen und Autopsieantragsteller eingetragen. Im zweiten Teil der Autopsieberichte ist unter Nummer 10 die Todesursache laut Leichenschauschein und unter Nummer 11 die Todesursache laut Autopsiebefund in Form einer Kausalkette (Ia, Ib, Ic und II) eingetragen. Dabei sind die Diagnosen nach ICD-10 codiert. Gleiches gilt auch für Leichenschauschein-Diagnosen. Nach der Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ist „Die Krankheit oder die Verletzung, die den Ablauf der direkt zum Tode führenden Krankheitszustände auslöst, oder die Umstände des Unfalls oder der Gewalteinwirkung, die den tödlichen Ausgang verursachten“ als Grundleiden definiert und wird auf dem Leichenschauschein in der Kausalkette an letzter Stelle (Ic) genannt.

Wenn nur eine Todesursache angeführt ist, wird diese in Zeile Ia) als „unmittelbar zum Tode führende Krankheit“ eingetragen. Sind mehrere Diagnosen genannt, werden zudem in den Zeilen Ib) und Ic) „Krankheiten, die die unmittelbare Todesursache unter Ia) herbeigeführt haben, mit der ursprünglichen Ursache, dem Grundleiden, an letzter Stelle“ aufgezählt.

Unter der Rubrik II. werden „andere wesentliche Krankheitszustände, die zum Tode beigetragen haben, ohne mit der Krankheit selbst oder mit dem die Krankheit verursachenden Zustand im Zusammenhang zu stehen“ benannt. Es wird nur auf die Übereinstimmung der Grundleiden, die im Leichenschauchein und im Autopsiebericht eingetragen sind, eingegangen. Dieses Vorgehen hinsichtlich der Todesursache wird genauso durch die amtliche Todesursachenstatistik praktiziert.

Zur Ermittlung des Übereinstimmungsgrades wurde abweichend von üblichen Einteilungen nur zwischen „Übereinstimmung“ und „Nichtübereinstimmung“ unterschieden. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen in unserer Studie wurde auf eine Einteilung in vier Kategorien „Übereinstimmung“, „Teilweise Übereinstimmung“, „Keine Übereinstimmung“ und „Klinische Verdachtsdiagnose“ (BREDAHL 2006) verzichtet. Ein Fall galt als positive „Übereinstimmung“, wenn die autoptisch ermittelten Grundleiden im Leichenschauchein unter Punkt I, gleichgültig, ob unter Ia), Ib) oder Ic) eingetragen waren. Anderenfalls galt er als „Nichtübereinstimmung“.

Bei 27 Fällen (79,4 %) ist eine Übereinstimmung und bei 7 Fällen (20,6 %) keine Übereinstimmung vorhanden. Bei den Fällen mit „Nichtübereinstimmung“ ist das autoptisch ermittelte Grundleiden in einem Fall unter Punkt II im Leichenschauchein erwähnt, so dass dieser Fall streng genommen auch als „teilweise Übereinstimmung“ gelten würde.

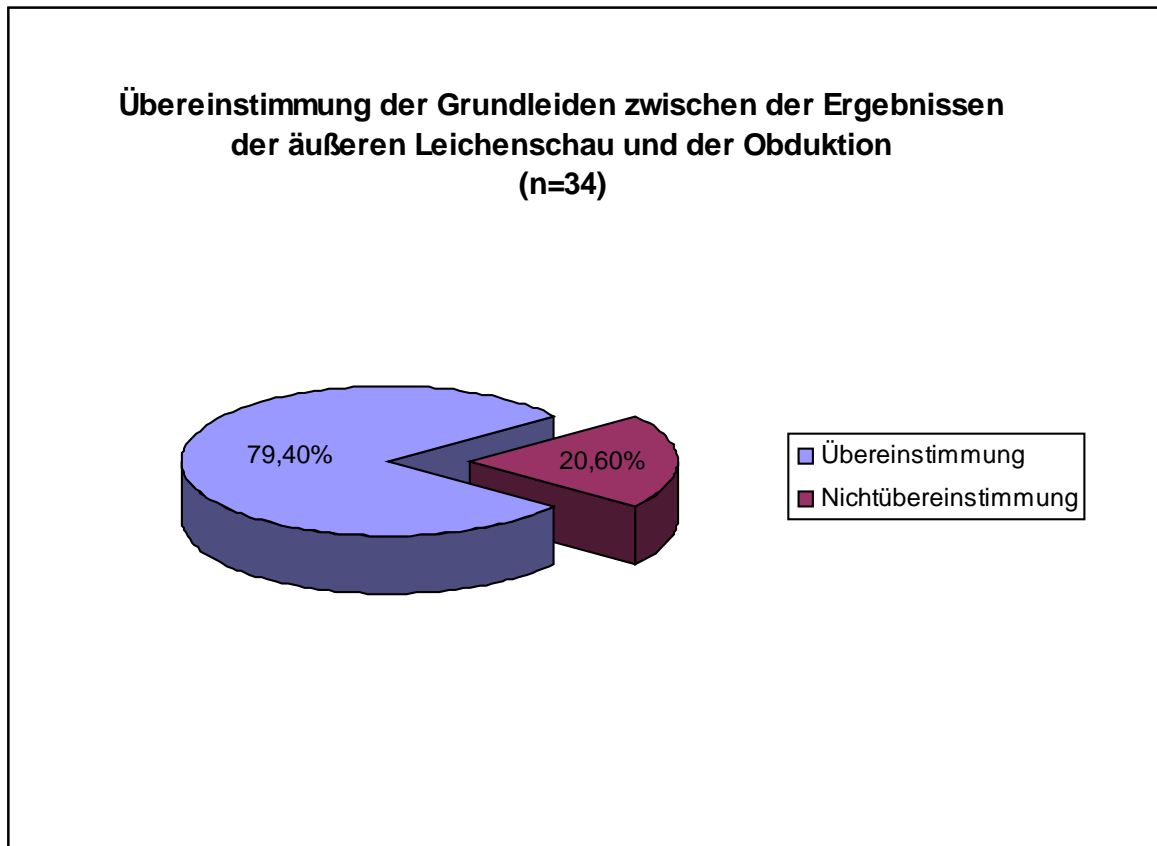


Abb. 4.6.: Übereinstimmung der Grundleiden zwischen Ergebnissen der äußeren Leichenschau und der Obduktion bei Verstorbenen mit Z. n. ABSZT im Klinikum Bad Saarow (1994-2005) (n=34)

4.8. Nebenwirkungen der ABSZT bei den obduzierten Verstorbenen

Nach einer Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender ABSZT zeigen alle Patienten Nebenwirkungen. Die Anzahl und die Intensität der Nebenwirkungen ist unterschiedlich und hängt vom Allgemeinzustand der Patienten, den Vorerkrankungen, dem Alter, dem Stadium der Grunderkrankung und der Dosis der Chemo- und eventuell der Strahlentherapie ab. Die Nebenwirkungen der Hochdosistherapie beruhen auf der hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizität dieser Behandlung und werden nach den Kriterien des National Cancer Institute (NCI) in vier Schweregrade eingeteilt (s. Anhang). Da bei dieser retrospektiven Analyse nicht alle Schweregradeinteilungen den Akten zu entnehmen waren und oft die Symptome ohne Berücksichtigung der NCI-Kriterien in den Unterlagen dokumentiert sind, wurde in dieser Arbeit nur das Vorhandensein einer Nebenwirkung ohne Berücksichtigung des Schweregrades statistisch ausgewertet. Das Vorhandensein eines Symptoms bedeutet mindestens Schweregrad I nach den NCI-Kriterien. Außerdem sind in der

vorliegenden Arbeit die hämatologischen Toxizitäten wie Anämie, Thrombozytopenie und Leukopenie, die im Allgemeinen bei allen Patienten mit Nebenwirkungen höherer Schweregrade vorhanden und der Grund für die Transfusionen und letztendlich auch für die Stammzelltransplantationen waren, nicht berücksichtigt.

Bei den 34 obduzierten Verstorbenen sind insgesamt 42 Transplantationen durchgeführt worden. Acht Patienten wurden zwei Mal transplantiert. Im Folgenden werden die Nebenwirkungen und Komplikationen der ABSZT bei 42 Transplantationen näher betrachtet. In der Tabelle 4.5. sind die am häufigsten aufgetretenen Nebenwirkungen, zum Teil abweichend von den NCI- Kriterien, aufgelistet. Der prozentuelle Anteil bezieht sich auf 42 Transplantationen bei den obduzierten Verstorbenen.

Tabelle 4.5.: Die häufigsten Nebenwirkungen der ABSZT bei den obduzierten Verstorbenen im Klinikum Bad Saarow (1994-2005)

Nebenwirkungen der ABSZT	Anzahl	Anteil (%)
Fieber $\geq 38,0$ °C	37	88,1
Mukositis	34	81
Übelkeit/Erbrechen	33	78,6
Diarrhoe	28	66,6
Schmerzen	24	57,1
Exanthem	17	40,5
Neurotoxizität	12	28,6
Kardiotoxizität	8	19,0
Nephrotoxizität	3	7,1
Hepatotoxizität	2	4,8
Pulmonale Toxizität	2	4,8
Abgeschlagenheit/Müdigkeit	4	9,5
Follikulitis	2	4,8

Fieber als Zeichen der Infektionen in der neutropenischen Phase mit 37 Fällen (88,1 %), gefolgt von Mukositis mit 34 Fällen (81 %) und Übelkeit/Erbrechen mit 33 Fällen (78,6 %) sind die am meisten aufgetretenen nichthämatologischen Nebenwirkungen. Übelkeit und

Erbrechen sind in den meisten Patientenakten zusammen mit oder ohne Schweregradeinteilung angegeben. Auch die Diarrhoe, Schmerzen in verschiedenen Körperteilen (meistens epigastrische Schmerzen) und Exanthem als Zeichen einer dermatologischen Toxizität sind häufige Ereignisse. Die Mukositis als Folge der direkten toxischen Wirkung der Zytostatika auf die Basalzellen der Mukosa wird von den Patienten als die schwerwiegendste Nebenwirkung im Rahmen der Hochdosistherapie empfunden.

4.9. Komplikationen der ABSZT bei den obduzierten Verstorbenen

Am Anfang dieses Kapitels ist es wichtig zu erwähnen, dass wir zwischen Nebenwirkungen der Hochdosistherapie mit nachfolgender ABSZT, die wie schon oben ausgeführt nach den Kriterien des National Cancer Institute (NCI) in vier verschiedene Schweregrade eingeteilt werden, und Komplikationen der Methode unterschieden haben. Als Frühkomplikationen wurden die als solche ausgewiesenen Befunde oder Feststellungen der Kliniker unmittelbar nach der Transplantation wie nachgewiesene Infektionen, Blutungen, Organversagen oder andere Beschwerden, die Anlass für eine nicht geplante Intervention wie z. B. eine Operation oder eine maschinelle Beatmung gegeben haben, bezeichnet. Außerdem wurden die Obduktionsbefunde bei den Verstorbenen, die innerhalb von 60 Tagen nach der Transplantation verstarben, als Komplikationen berücksichtigt, da diese in den meisten Fällen zugleich die Todesursache darstellten.

Von den 42 Transplantationen, die bei 34 später obduzierten Patienten durchgeführt wurden, wurden bei 9 Transplantationen nur eine und bei weiteren 8 Transplantationen jeweils 2 Komplikationen dokumentiert. Somit sind insgesamt bei 17 Fällen, d.h. bei etwa 40,5 % der Transplantationen bei obduzierten Verstorbenen eine oder zwei Komplikationen festgestellt worden.

Bei 13 (30,9 %) von 42 durchgeführten Transplantationen waren eine oder zwei Infektionen (wie mikrobiologisch gesicherte Bakteriämie, Sepsis, klinisch und/oder radiologisch oder durch Obduktionsbefund gesicherte Pneumonie oder Peritonitis usw.) vorgekommen. Insgesamt wurden 16 Infektionen bei diesen 13 Transplantationen dokumentiert. Die Bakteriämie ist mit 7 Fällen (16,7 % aller Transplantationen und 43,7 % aller dokumentierten Infektionen) die häufigste Form der dokumentierten Infektionen nach der ABSZT. Einmal wurde *Candida glabrata* in der Blutkultur festgestellt.

Drei Blutungskomplikationen (7,1 %), je eine in Gastrointestinaltrakt, Bronchialsystem und intrakraniell, wurden dokumentiert. Zwei von diesen drei Blutungen wurden erst nach dem Tod und durch die Obduktion festgestellt oder gesichert.

Sieben pulmonale Frühkomplikationen (16,7 %), davon 4 Pneumonien (9,5 %), zwei ARDS und eine Lungenarterienembolie wurden bei den Obduzierten in den ersten 2 Monaten nach der Transplantation festgestellt. Zwei Pilzpneumonien, einmal eine Aspergillus- und einmal eine Candida-Pneumonie, wurden als Frühkomplikation der Hochdosistherapie und ABSZT identifiziert.

Als klinische Frühinfektionen kann man die vier Pneumonien, zwei Peritonitiden und je eine Sepsis und einen Abszess im rechten Oberarm bezeichnen (19 %). Weitere Einzelheiten sind in der Tabelle 4.6. dargestellt. Beachtlich ist, dass bei vielen obduzierten Verstorbenen mehr als eine Komplikation festgestellt wurde. So sind zum Beispiel bei einem Patienten eine mikrobiologisch gesicherte Bakteriämie und ein klinisch festgestellter Abszess in Oberarm aufgetreten; bei einem weiteren Patienten eine Sepsis und eine Peritonitis, bzw. eine Bakteriämie und eine autoptisch gesicherte GI-Blutung (s. Tabelle A 2 im Anhang).

Tabelle 4.6.: Frühkomplikationen der ABSZT im Klinikum Bad Saarow bei Obduzierten Verstorbenen (1994-2005)

Komplikation	Anzahl	Anteil (%) aller ABSZT bei Obduzierten (n=42)
Bakteriämie/Candidämie	8	19,0
Pneumonie	4	9,5
ARDS	2	4,8
GI-Blutung	1	2,4
Intrakranielle Blutung	1	2,4
Blutung im Bronchialsystem	1	2,4
Sepsis	1	2,4
Subileus/paralytischer Ileus	2	4,8
Peritonitis	2	4,8
Multiorganversagen	1	2,4
Abszess im Oberarm	1	2,4
Lungenarterienembolie	1	2,4

Von den insgesamt 25 dokumentierten Komplikationen sind 5 Fälle (20 % aller Komplikationen) erst nach dem Tod des Patienten und nur durch die Obduktion diagnostiziert worden. In einem Fall mit GI-Blutung wurde der klinische Verdacht durch die Obduktion bestätigt. Bei weiteren 4 Fällen wurden die Komplikationen klinisch und autoptisch diagnostiziert. Tabelle 4.7. enthält alle Komplikationen mit Ausnahme der mikrobiologisch festgestellten 7 Bakteriämien und einer Candidämie mit der dazugehörigen Art ihrer Verifizierung (klinisch und/oder autoptisch). Es sind insgesamt 17 Komplikationen (Infektionen und Nichtinfektionen), die bei 12 Obduzierten (28,6 % aller Transplantationen) entweder klinisch oder durch die Autopsie oder klinisch und autoptisch verifiziert wurden.

Tabl. 4.7.: Frühkomplikationen und ihre Verifizierung bei den obduzierten Verstorbenen nach ABSZT im Klinikum Bad Saarow (1994-2005)

Nr.	Komplikation	Art der Verifizierung
1	ICB	autoptisch
2	GI-Blutung	klinischer Verdacht, autoptisch gesichert
3	Lungenarterienembolie	klinisch und autoptisch
4	Totaler paralytischer Ileus	klinisch
5	Pneumonie	klinisch
6	Peritonitis	autoptisch
7	Aspergillus-Pneumonie	autoptisch
8	Pneumonie	klinisch
9	ARDS	klinisch und autoptisch
10	ARDS	klinisch und autoptisch
11	Blutung in Bronchialsystem	klinisch
12	Subileus	klinisch
13	Candida-Pneumonie	autoptisch
14	MOV	klinisch
15	Sepsis	klinisch und autoptisch
16	Peritonitis	autoptisch
17	Abszess im rechten Oberarm	klinisch

Wie schon erwähnt waren in 8 Fällen (19,0 % aller Transplantationen) mikrobiologisch dokumentierte Infektionen vorgekommen. Darunter befanden sich wiederum 7 Bakteriämien und eine Candidämie. Hauptursache der Bakteriämien waren grampositive Erreger wie Staphylokokken und Streptokokken. Bei den sieben Blutkulturen wurden insgesamt 11 verschiedene Bakterienspecies isoliert. In einer Blutkultur wurden vier verschiedene, in einer weiteren zwei und in den restlichen fünf Blutkulturen wurden je eine Bakterienspecies isoliert. Von den 11 isolierten Species sind 4 Staphylokokken, 4 Streptokokken, 2

Pseudomonas aeruginosa und einmal *E.-coli*-Bakterien (s. Tabelle 4.8.). Somit ergibt sich ein etwa 73-prozentiger Anteil an grampositiven Erregern.

Tabl. 4.8.: Isolierte Bakterienspecies in den Blutkulturen von obduzierten Verstorbenen nach ABSZT im Klinikum Bad Saarow (1994-2005)

Bakteriengattung	Anzahl	Species
Staphylokokken	4	2 x <i>Staphylococcus. epidermidis</i> 1 x <i>Staphylococcus aureus</i> (koagulase negativ) 1 x <i>Staphylococcus warneri</i> (koagulase negativ)
Streptokokken	4	1 x <i>Streptococcus faecalis</i> 1 x <i>Streptococcus agalactiae</i> 1 x <i>Streptococcus mitis</i> (vergrünende Streptokokken) 1 x <i>Streptococcus sanguis</i>
Pseudomonas	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Escherichia	1	<i>E. coli</i>

Interessanterweise wurden bei allen acht Obduzierten, die innerhalb von 60 Tagen nach der Hochdosistherapie und ABSZT verstorben waren, eine oder sogar zwei Komplikationen klinisch, mikrobiologisch oder durch Obduktion festgestellt. Die sehr hohe (100-prozentige) Komplikationsrate bei den Verstorbenen innerhalb der ersten 2 Monate nach der ABSZT hat offensichtlich zu der Entscheidung für eine Obduktion in diesen Fällen beigetragen.

4.10. Überlebensdauer der obduzierten Verstorbenen nach der ABSZT

Anhand der Unterlagen von obduzierten Verstorbenen wurde die Länge der Überlebensdauer nach der ABSZT untersucht. Ein Patient hat mit 91 Monaten am längsten und ein anderer Patient mit 12 Tagen am kürzesten nach der ABSZT gelebt. Die meisten Obduzierten haben nach der ABSZT zwischen 13 und 24 Monaten gelebt. Nur 7 Obduzierte haben länger als 48 Monate überlebt. Fünf Obduzierte haben weniger als 30 Tage nach der ABSZT gelebt. Das entspricht etwa 14,7 % aller obduzierten Patienten (s. Abb. 4.8.). Ein Vergleich dieser Zahl mit dem prozentualen Anteil aller nach der ABSZT verstorbenen Patienten (s. Kapitel 4.5.), die weniger als 30 Tage überlebt haben (7,1 % aller Verstorbenen nach der ABSZT),

verdeutlicht, dass Patienten, die nach der ABSZT nicht lange überlebten, überproportional häufiger obduziert wurden.

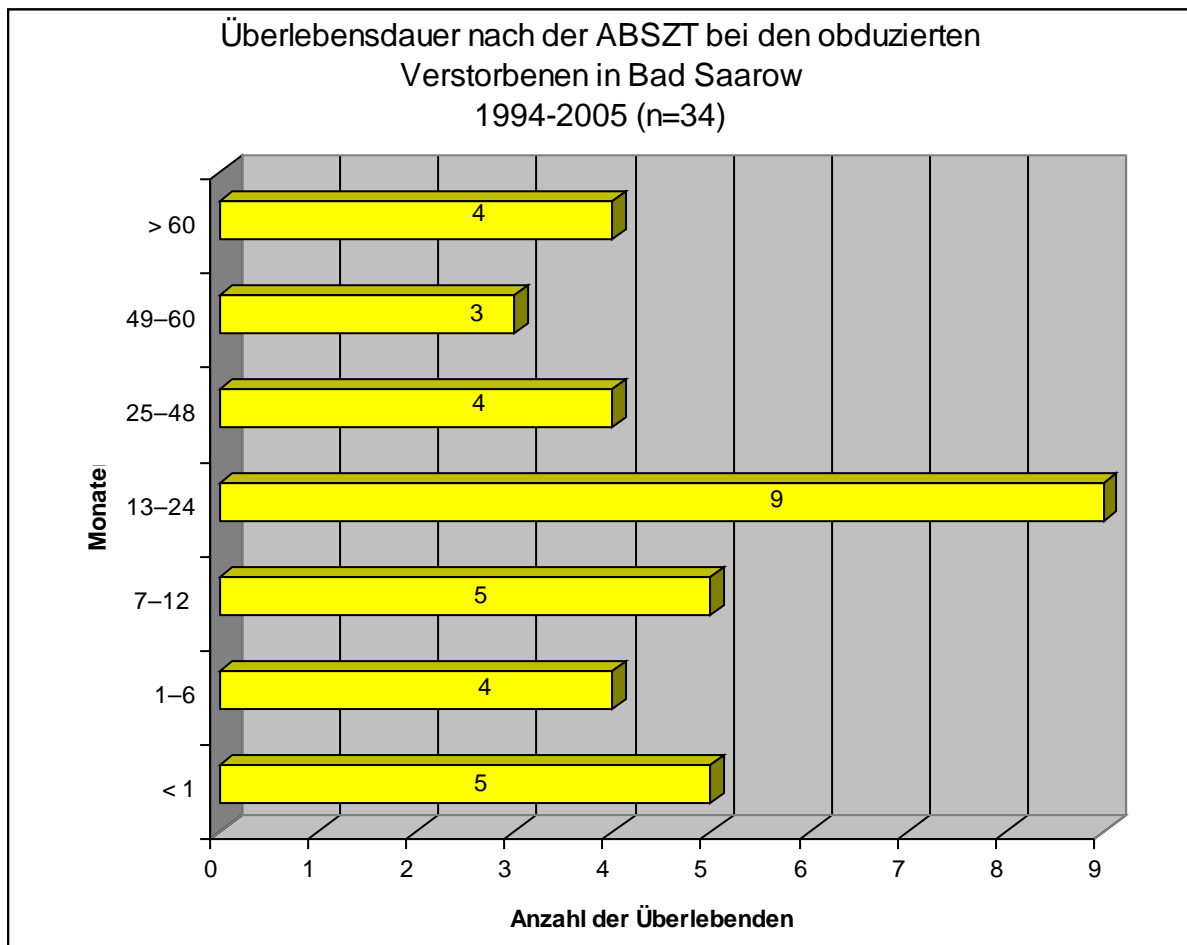


Abb. 4. 8.: Überlebensdauer nach der ABSZT bei den obduzierten Verstorbenen (1994-2005) (n=34)

4.11. Zeit zwischen Erstdiagnose (ED) und ABSZT

Am längsten ist die Zeitdauer zwischen Erstdiagnose und der Stammzell-Transplantation bei einem Patienten mit einer B-CLL als Hauptdiagnose. Sie betrug 24 Jahre, gefolgt von zwei Patienten, beide mit Morbus Hodgkin als Hauptdiagnose, nach 23 und 14 Jahren. Am frühesten wurde 4 Monate nach der Erstdiagnose eines Mammakarzinoms und eines IgG-Plasmozytoms eine Hochdosis-Chemotherapie und eine ABSZT durchgeführt. Die meisten obduzierten Verstorbenen wurden 6 bis 12 Monate nach der Feststellung ihrer Haupterkrankung durch eine Hochdosis-Chemotherapie mit der darauf folgenden ABSZT behandelt (s. Tabelle 4.9.). Eine nähere Interpretation des Zeitintervalles zwischen

Erstdiagnose und Beginn der Hochdosistherapie/ABSZT in Abhängigkeit von den bestehenden Grundleiden ist wegen der niedrigen Zahl der Obduzierten nicht sinnvoll.

Tabelle 4.9.: Zeit zwischen ED und ABSZT bei den obduzierten Patienten im Klinikum Bad Saarow (1994-2005) (n=34)

Zeit zwischen ED und ABSZT (Monate)	Anzahl der Obduzierten
< 6	4
6–12	10
13-24	8
25–48	7
49–60	2
> 60	3

4.12. Nebendiagnosen

Die meisten obduzierten Patienten hatten weitere Erkrankungen, die entweder unabhängig von der zur ABSZT führenden Grundkrankheit existierten oder im Zusammenhang mit der Grundkrankheit entstanden waren bzw. sich verschlechtert hatten. Als Beispiele für eigenständige Nebendiagnosen seien Hypertonie, KHK, COPD und Diabetes mellitus genannt. Bei Erkrankungen, die im Rahmen der Grunderkrankung und/oder Therapie-maßnahmen entstanden waren oder die sich verschlechtert haben könnten, sind als Beispiel die hämolytische Anämie, die Polyneuropathie oder die Niereninsuffizienz zu erwähnen. Lediglich bei 7 Obduzierten waren keine Nebendiagnosen festgestellt worden. Ein Obduzierter hatte 6 Nebendiagnosen. Am häufigsten lagen bei den obduzierten Verstorbenen 2 Nebendiagnosen vor (Tab. 4.10.).

**Tabelle 4.10.: Häufigkeit der Nebendiagnosen bei den obduzierten Verstorbenen im
Klinikum Bad Saarow (1994-2005)**

Anzahl der Nebendiagnosen	Anzahl der Obduzierten
6	1
5	3
4	2
3	4
2	9
1	8
0	7

Die am häufigsten aufgetretenen Nebendiagnosen bei den obduzierten Patienten mit Zustand nach ABSZT sind in Tabelle 4.11. dargestellt. Die arterielle Hypertonie mit 9 Fällen, gefolgt von Diabetes mellitus und KHK mit je 6 Fällen, sind die am häufigsten vorkommenden Nebendiagnosen bei den obduzierten Verstorbenen mit Zustand nach ABSZT.

**Tabelle 4.11.: Die häufigsten Nebendiagnosen bei den obduzierten Patienten mit Zustand
nach ABSZT im Klinikum Bad Saarow (1994-2005)**

Nebendiagnose (ND)	Anzahl der Obduzierten mit ND
Hypertonie	9
Diabetes mellitus	6
KHK	6
Niereninsuffizienz	5
COPD	3
Tachyarrhythmia absoluta bei VHF	3
Hyperthyreose	2
Polyneuropathie	2
Autohämolytische Anämie	2
Schlafapnoe-Syndrom	2
Depression	2
Tetraparese	2
Z. n. Beinvenenthrombose	2

4.13. Todesursachen der obduzierten Verstorbenen laut Autopsiebericht

In 16 Autopsieberichten wurde als Todesursache unter Rubrik I nur eine Diagnose eingetragen. Das heißt, es wurde keine Gliederung in Ia), Ib) und Ic) vorgenommen und damit die unmittelbar zum Tode führende Krankheit von den Grundleiden nicht unterschieden. Wenn man als Todesursache die Krankheiten unter Ic), oder falls keine Eintragung unter Ic) vorliegt, die Erkrankungen unter Ib) bzw. die einzige unter Rubrik I eingetragene Krankheit annimmt, dann sind 26 Patienten (76,4 %) an den Erkrankungen verstorben, die Indikation für die Hochdosis-Chemotherapie und autologe Blutstammzell-Transplantation waren. Acht Patienten (23,5 %) sind an einer anderen Krankheit als an ihrer Haupterkrankung verstorben (Abbildung 4.9. und Tabelle 4.12.).

Tabelle 4.12.: Autoptische Todesursachen bei den obduzierten Verstorbenen mit Z. n. ABSZT im Klinikum Bad Saarow (1994-2005) (n=34)

Todesursache lt. Autopsie	Anzahl	Anteil (%)
NHL	8	23,5
Plasmozytom	6	17,6
AML	4	11,7
Pneumonie	3	8,8
CML	2	5,9
M. Hodgkin	2	5,9
Metast. Mammakarzinom	2	5,9
Liposarkom des Retroperitoneums	1	2,9
Embryonaler Keimzelltumor	1	2,9
Eitrig abszedierte Pyelonephritis bds.	1	2,9
Sigmaperforation mit Peritonitis	1	2,9
Metast. Bronchialkarzinom (2. Tumor)	1	2,9
Akute Pankreatitis	1	2,9
GI-Blutung	1	2,9
Gesamt	34	100

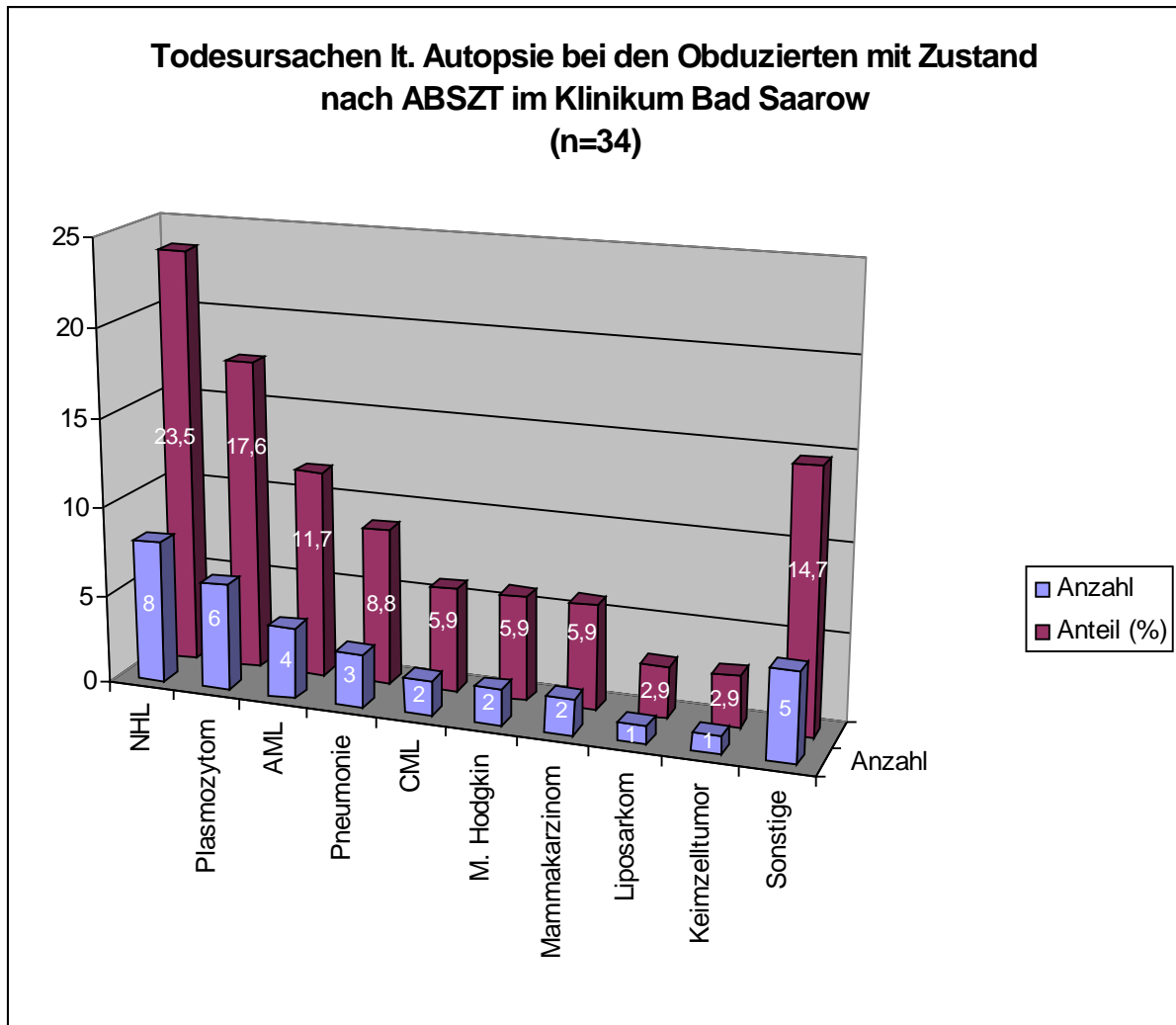


Abb. 4.9.: Todesursachen laut Autopsiebericht bei den obduzierten Verstorbenen mit Zustand nach ABSZT im Klinikum Bad Saarow (1994-2005)

Die meisten obduzierten Patienten sind laut Autopsiebericht an einem Non-Hodgkin-Lymphom mit 8 Fällen (23,5 %), gefolgt vom Plasmozytom mit 6 Fällen (17,6 %) und der AML mit 4 Fällen (11,7 %) verstorben. Eine Pneumonie war mit 3 Fällen (8,8 % aller Obduzierten) als Hauptursache des Todes vertreten. Unter Sonstige sind 5 Fälle mit folgenden Diagnosen als Todesursache subsummiert: GI-Blutung, akute Pankreatitis, Sigmaperforation mit Peritonitis, eitrig-abszedierte Pyelonephritis und metastasiertes Bronchialkarzinom als Zweitumor (s. Tabelle A 2 mit Gesamtdaten im Anhang). Bei den Fällen, die eine Gliederung der Todesursache in Ia), Ib) und Ic) hatten, sind unter Ia), das heißt, der direkt zum Tode führenden Krankheit, folgende Diagnosen eingetragen (s. Tabelle 4.13.):

Tabelle 4.13.: Laut Autopsiebericht direkt zum Tode führende Diagnosen (Ia) bei den Obduzierten mit Z. n. ABSZT in Bad Saarow (1994-2005)

Direkt zum Tode führende Krankheit	Anzahl
Pneumonie	4
ARDS	3
Lungenembolie	2
Septischer Schock	2
ICB	1
Protrah. hämorrhagischer Schock	1
Pseudomembranöse Enteritis	1
GI-Blutung	1
Fibrinös-eitrige Peritonitis	1
Urosepsis	1
Hämorrhagisches Lungenödem	1

Die Analyse der Todesursachen der 34 Obduzierten ergibt unter anderen Gesichtspunkten weitere interessante Aspekte. Bei insgesamt 8 Autopsieberichten war unter der Rubrik I (ungeachtet, ob die Eintragung unter Ia, Ib oder Ic vorgenommen wurde) die Diagnose „Pneumonie/Bronchopneumonie“ und davon viermal eine Pilzpneumonie vermerkt worden. Das bedeutet, dass 23,5 % der Obduzierten eine Pneumonie und die Hälfte davon eine Pilzpneumonie hatten, was durch die Immunsuppression bei Hochdosis-Chemotherapien zu erklären ist. Diese Zahl ist natürlich von der Zahl der Pneumonien als Frühkomplikationen nach der ABSZT zu unterscheiden.

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Methode

5.1.1. Patientendaten

Bei dem untersuchten Kollektiv handelt es sich um 303 Patienten, die in dem Zeitraum von 1994 bis Ende 2005 im Klinikum Bad Saarow mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie mit nachfolgender autologer Blutstammzell-Transplantation behandelt wurden. Da ein Teil der Patienten mehr als einmal transplantiert wurde, ist die Gesamtzahl der Transplantationen mit 348 höher als die Gesamtzahl der Patienten. Aus dem genannten Grund wurden bei den unterschiedlichen Betrachtungen unterschiedliche Zahlen herangezogen. Besonders wenn es um die Zahl der Verstorbenen in dem Zeitraum oder die Todesursachen der obduzierten Verstorbenen geht, kann jeder Patient nur einmal herangezogen werden. In die Statistiken über Transplantationszahlen oder Komplikationen und Nebenwirkungen der Therapie sind alle Transplantationen, auch Mehrfachtransplantationen, eingeflossen.

Bei der Betrachtung der Überlebensdauer nach der ABSZT wurden die Sterbedaten der Patienten in den Datenbanken des Klinikums Bad Saarow und des Ost-Brandenburgischen Tumorzentrums (OBTZ) herangezogen. Daraus resultiert, dass nur bei 136 Patienten verbindliche Angaben über Sterbedatum und damit eine genaue Überlebensdauer nach der ABSZT vorliegen. Von vier Patienten fehlen die Sterbedaten, obwohl man weiß, dass sie gestorben sind. 132 Patienten lebten nachweislich noch bis Ende 2005. Sie sind in kontinuierlicher Behandlung und Nachbeobachtung. Bei den restlichen 31 Patienten ist eine Ermittlung der Überlebensdauer nicht möglich gewesen. Ein Teil dieser Patienten hat sich aus verschiedenen Gründen, wie z. B. Umzug in einen Ort außerhalb des medizinischen Versorgungsbereiches des Klinikums Bad Saarow, unserer Nachbeobachtung entzogen. Es ist auch zu vermuten, dass einige Patienten ihr Leben nach einer solchen schwerwiegenden Erkrankung und komplizierten Behandlung so arrangiert haben, dass sie nicht mehr ständig unter Beobachtung bleiben möchten. Außerdem ist es wahrscheinlich, dass ein Teil dieser Patienten zu Hause gestorben ist und weder Stammzellzentrum noch Tumorzentrum darüber informiert wurden. Somit können keine exakten Angaben zur Letalität des Bad Saarower Patientenkollektives mit ABSZT erhoben werden.

5.1.2. Unterschiedliche Klassifikationen

Die retrospektive Untersuchung wurde über einen längeren Zeitraum von 12 Jahren (1994 bis 2005) durchgeführt. In diesem Zeitraum wurde die internationale Klassifikation der lymphoproliferativen Erkrankungen zweimal überarbeitet. Im entsprechenden Zeitraum wurde einige Zeit die Kiel-Klassifikation, einige Zeit die REAL-Klassifikation und zuletzt die WHO-Klassifikation praktiziert. Deshalb sind einige Erkrankungen in den Unterlagen unterschiedlich bezeichnet worden. Als Beispiel seien die Non-Hodgkin-Lymphome genannt (z. B. das zentroblastisch-zentrozytische Lymphom der Kiel-Klassifikation entspricht dem Follikelzentrumslymphom in der REAL-Klassifikation und dem follikulären Lymphom in der WHO-Klassifikation). Aus dem genannten Grund existieren für die Erkrankungen mancher Patienten 3 unterschiedliche Bezeichnungen. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden diese in die derzeit gültige WHO-Klassifikation übertragen, um eine statistische Auswertung zu ermöglichen.

5.1.3. Obduktionstechnik im Klinikum Bad Saarow

Die Untersuchung wurde anhand des Autopsiematerials im Institut für Pathologie des Klinikums Bad Saarow innerhalb von 12 Jahren von 1994 bis Ende 2005 durchgeführt. Theoretisch wäre eine Änderung der Obduktionstechnik in diesem Zeitraum denkbar. Es ist aber eine Tatsache, dass seit dem Bestehen des Instituts für Pathologie und damit über den gesamten Untersuchungszeitraum die Obduktionen nach dem gleichen Prinzip und der gleichen Technik durchgeführt werden. Es wurden keinerlei methodische Änderungen in diesem Zeitraum vorgenommen. Jede Obduktion wird vom Chefarzt oder Oberarzt abgenommen und nach wie vor von Fachärzten für Pathologie oder Assistenzärzten mit mehrjähriger Erfahrung in der Pathologie durchgeführt. Es werden nach äußerer Besichtigung der Leiche alle drei Körperhöhlen (Schädel, Thorax und Abdomen) eröffnet und die inneren Organe zur makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung entnommen. Die histologische Untersuchung des Knochenmarks der Wirbelsäule und des Femurs sowie der inneren Organe und des Gehirns gehören zum Hauptbestandteil der Obduktion. Ein Vergleich mit den bioptischen, zytologischen und histologischen Vorbefunden, falls vorhanden, wird in jedem einzelnen Fall vorgenommen. Für eventuelle spätere Nachuntersuchungen werden Paraffinblöcke und angefertigte Schnittpräparate asserviert.

5.1.4. Indikationen

Innerhalb des Untersuchungszeitraumes haben sich die Indikationen für die Stammzelltransplantation geändert. Die Häufigkeit der Transplantationen bei bestimmten Erkrankungen im Klinikum Bad Saarow entspricht nicht die Häufigkeit des Auftretens dieser Erkrankungen in dieser Region. Erstens, weil viele Patienten, besonders im ersten Abschnitt der Untersuchungszeit, aus anderen Regionen in Bad Saarow behandelt wurden. Zweitens wurden seitens der Fachgesellschaften mit dem Fortschritt der Wissenschaft die Indikationen für die Stammzell-Transplantation geändert und diese Änderungen sind, wie im Kapitel 4.4 und 5.2.1 erläutert, auch in Bad Saarow statistisch nachvollziehbar.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Anzahl der Transplantationen

Es wurden in der Zeit von 1994 bis Ende 2005 insgesamt 348 autologe Blutstammzell-Transplantationen bei 303 Patienten im Klinikum Bad Saarow durchgeführt. Frauen sind mit 47,7 % und Männer mit 52,3 % vertreten. Somit überwiegen ABSZT bei männlichen Patienten geringfügig. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Transplantation zwischen 19 und 77 Jahre alt. Die meisten Transplantationen wurden im Alter von 51-60 Jahren durchgeführt (Altersmedian = 54).

Die Zahl der autologen Blutstammzell-Transplantationen hat von 1994 bis 2000 (mit Ausnahme 1999) zugenommen. Ab dem Jahr 2001 sind die Transplantationszahlen ständig gesunken. Ein leichter Anstieg der Transplantationszahlen ist im Jahr 2005 im Vergleich zu den vorangegangenen 3 Jahren festzustellen.

Der Rückgang der autologen Blutstammzell-Transplantationen im Klinikum Bad Saarow steht mit den Ergebnissen anderen Stammzellzentren im Einklang. Eine statistische Auswertung der Transplantationen der Medizinischen Hochschule Hannover von 1986 bis Oktober 2005 zeigt einen deutlichen Rückgang des Anteils der autologen Transplantationen ab 1999 bei steigender Gesamtzahl der Transplantationen. Die höchsten autologen Transplantationszahlen präsentierten die Kollegen in Hannover mit 78 Fällen im Jahre 1997 bei einer Gesamtzahl der Transplantationen von 110 Fällen. Demzufolge betrug der Anteil der

autologen Stammzelltransplantationen in Bezug auf Gesamtzahl der Transplantationen in der Medizinischen Hochschule Hannover im Jahre 1997 etwa 71 % und ist kontinuierlich bis zum Ende der Auswertungszeit gesunken. Im Jahre 2001 ist dieser Anteil noch 42,3 %, im Jahr 2004 nur noch 35,7 % und in den letzten Monaten der Auswertungszeit, nämlich von Januar bis Oktober 2005, beträgt dieser Anteil nur noch 37 % (Statistiken zur Knochenmark- und Blutstammzell-Transplantation an der Medizinischen Hochschule Hannover; Internetveröffentlichung 2006, s. Ltr.).

Aus den veröffentlichten Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen e.V. (DRST) geht hervor, dass die Zahl der autologen Transplantationen in der Bundesrepublik Deutschland von 1998 bis 2001 zunächst gesunken war. Seit 2002 nimmt die Anzahl autologer Stammzelltransplantationen jedoch wieder zu und hat inzwischen das Niveau von 1998 sogar übertroffen (OTTINGER 2006).

Für das Absinken der Transplantationszahlen im Klinikum Bad Saarow ab dem Jahre 2000 sind in erster Linie die Änderungen der Indikationen für diese Therapieform seitens der Fachgesellschaften verantwortlich. Die Euphorie der Anfangszeit, die mit großer Hoffnung auf die stammzellgestützte Hochdosis-Chemotherapie verbunden war, hat im Bereich der soliden Tumoren, insbesondere beim Mammakarzinom, einen Rückschlag erhalten. Nach der Veröffentlichung der Ergebnisse neuerer Studien, insbesondere von STADTMAUER et al. (2000), die gegen die stammzellgestützte Hochdosis-Chemotherapie beim Mammakarzinom sprach und nicht zuletzt nach dem Wissenschaftsskandal (NIETZ 2000) um den südafrikanischen Forscher BEZWODA, der die Daten einer Studie zugunsten der Wirksamkeit der Hochdosis-Chemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation gefälscht hatte, ist die Zahl der ABSZT bei soliden Tumoren und speziell beim Mammakarzinom auf Null gesunken. Auch der Rückgang der Zahl der autologen Stammzelltransplantationen in Deutschland wird mit den überwiegend negativen Ergebnissen vergleichender Therapiestudien bei Patientinnen mit Mammakarzinom erklärt (OTTINGER 2006).

Während im Jahre 1997 von 51 Transplantationen im Klinikum Bad Saarow 10 Patientinnen ein Mammakarzinom als Hauptdiagnose hatten (etwa 20 % der Fälle), ist diese Zahl im Jahre 2001 auf 2 Fälle bei insgesamt 34 Transplantationen (etwa 5,8 % der Fälle) gesunken. Ab dem Jahre 2002 wurden gar keine Mammakarzinom-Patientinnen mehr mit einer Hochdosis-

Chemotherapie und ABSZT im Klinikum Bad Saarow behandelt. Auch bei anderen soliden Tumoren wie dem Ovarialkarzinom, dem kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC), den Sarkomen etc. ist die Situation vergleichbar. Die letzte Ovarialkarzinom-Patientin wurde 1999, und die letzten SCLC- und Sarkom-Patienten wurden in den Jahren 1998 und 1999 im Klinikum Bad Saarow mit einer Hochdosis-Chemotherapie und ABSZT behandelt.

Als weiterer Grund für den Rückgang der Gesamtzahl der Transplantationen im Klinikum Bad Saarow ist die Gründung weiterer Stammzelltransplantationszentren in der Region zu berücksichtigen. Es ist nicht auszuschließen, dass in den letzten Jahren ein Teil der Patienten nicht im Klinikum Bad Saarow, sondern in den anderen onkologischen Institutionen in der Region wie dem Klinikum Frankfurt/Oder, in onkologischen Abteilungen der Kliniken Cottbus oder in Potsdam behandelt wurden. Das Stammzelltransplantationszentrum in Bad Saarow hatte sich in der damaligen Zeit als erstes im Land Brandenburg profiliert und war jahrelang die einzige und in ihrer Art konkurrenzlose Adresse für viele Tumorpatienten und onkologisch tätigen Ärzte. Es gab sogar viele Patienten aus anderen Bundesländern, die sich in Bad Saarow haben behandeln lassen.

Als letzte Erklärung für den Rückgang der Transplantationszahlen im Klinikum Bad Saarow ist der Wechsel der Leitung der onkologischen Abteilung seit 2003 zu diskutieren. Aus Sicht des Autors hat der Wechsel der Leitung keine bedeutende Wirkung auf die Reduktion der Transplantationszahlen. Erstens, weil die Tendenz der Abnahme der Transplantationszahlen schon ab dem Jahre 2001 begonnen hatte und zweitens, weil auch nach dem Wechsel der Abteilungsleitung weiterhin eine erhebliche Zahl von onkologischen Patienten im Klinikum Bad Saarow behandelt wurden, auch mit der Hochdosis-Chemotherapie und ABSZT. Dies zeigt auch die Zunahme der Transplantationszahlen im Jahre 2005 im Vergleich zu den 3 vorangegangenen Jahren.

Fazit ist, dass die Reduktion der Transplantationszahlen vielmehr mit der Reduktion der Indikationen für die autologe Stammzelltransplantation zusammenhängt, als mit den anderen Ursachen. Im Gegensatz dazu sind die Indikationen für die allogenen Transplantationen in den letzten Jahren gestiegen, die aber wegen des höheren Aufwandes und der Notwendigkeit spezieller Technik und Laborausstattung in Bad Saarow gegenwärtig nicht praktiziert werden können.

Die Abbildungen 5.2. und 5.3. zeigen die Entwicklungen der Fallzahlen der autologen Stammzell-Transplantationen in Deutschland und in Bad Saarow in der Zeit von 1998 bis Ende 2005. Ein Vergleich der beiden Abbildungen ergibt, dass sowohl das Sinken der Transplantationszahlen als auch deren Wiederansteigen, das in ganz Deutschland stattgefunden hat, mit der Entwicklung in Bad Saarow korreliert, allerdings mit einer geringen Verzögerung. Die autologen Transplantationszahlen in Deutschland sind von 1998 bis 2001 ständig gesunken. Der Tiefpunkt der Transplantationen liegt im Jahre 2001. Danach sind die Transplantationszahlen wieder gestiegen. Das Niveau von 1998 ist im Jahre 2004 fast wieder erreicht. Im Jahre 2005 hat die Zahl der autologen Transplantationen in Deutschland den höchsten Punkt ihrer Geschichte erreicht.

Der Kurvenverlauf der Fallzahlentwicklung weicht im Klinikum Bad Saarow etwas von den Fallzahlen in ganz Deutschland ab. Nach erstmaligem Absinken im Jahre 1999 ist die Zahl der Transplantationen im Jahre 2000 wieder gestiegen und danach bis 2004 auf etwa ein Fünftel der Ausgangswerte im Jahre 1998 weiter gesunken. Trotz der Zunahme der Transplantationszahlen im Jahre 2005 in Bad Saarow ist das Niveau der Jahre 1998 und 2000 noch nicht erreicht worden.

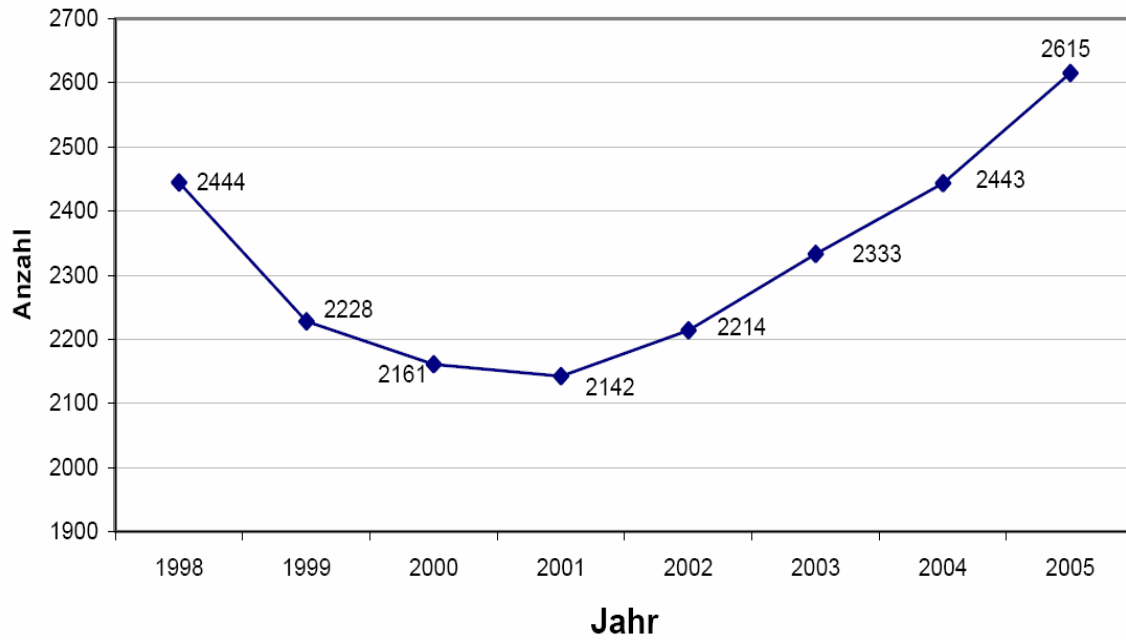
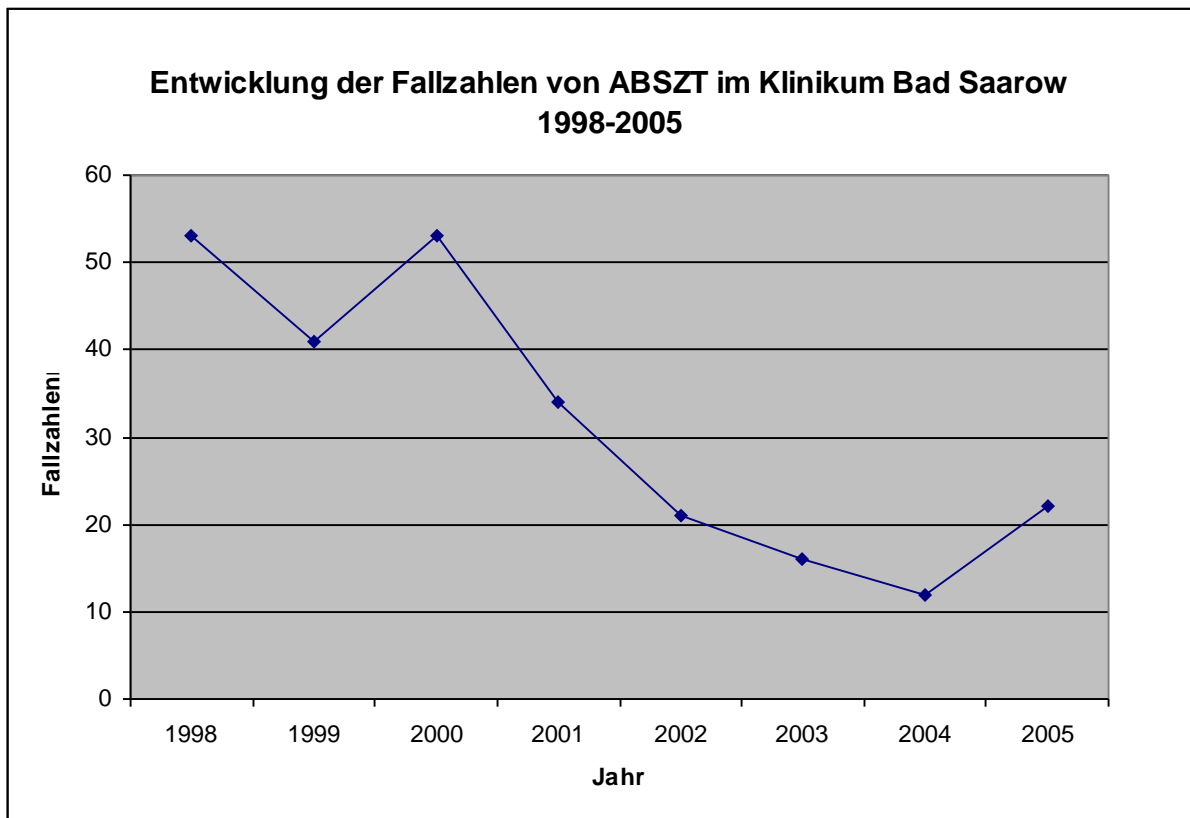


Abb. 5.1.: Entwicklung der Fallzahlen von autologen Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland für den Zeitraum 1998-2004

[aus dem Jahresbericht 2005, Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST)]



Ab. 5.2.: Entwicklung der Fallzahlen von ABSZT im Klinikum Bad Saarow 1998-2005

Die meisten autologen Transplantationen wurden im Klinikum Bad Saarow bei den Non-Hodgkin-Lymphomen mit 119 Fällen (34 % aller Transplantationen), gefolgt von Plasmozytomen mit 99 Fällen (28 %) durchgeführt. Allerdings hat sich dieses Verhältnis in den letzten zwei Jahren zu Gunsten des Plasmozytoms geändert. Die Tendenz der letzten Jahre, mehr Plasmozytom-Patienten mit der Hochdosis-Chemotherapie und ABSZT zu behandeln, basiert auf den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Außerdem wird bei Plasmozytom-Patienten öfter eine Tandemtransplantation durchgeführt. Im Stammzellzentrum der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München betrug im Jahre 2001 der Anteil der Plasmozytom-Patienten an der autologen Blutstammzell-Transplantationen 61 % bei insgesamt 51 Transplantationen. An der Medizinischen Hochschule Hannover wurden von Januar bis Oktober 2005 insgesamt 69 autologe Transplantationen durchgeführt, davon 24 (34,8 %) bei Plasmozytom- und 13 (18,8 %) bei Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten. Auch auf der Ebene der Bundesrepublik Deutschland hat die Indikationsstellung bei Patienten mit multiplem Myelom (Plasmozytom) zugenommen, wohingegen die Fallzahlen für andere Non-Hodgkin-Lymphome im Vergleich nur geringfügig angestiegen sind (OTTINGER 2006).

Ferner wurden während des letzten Abschnittes des Untersuchungszeitraumes bei der Behandlung der NHL (außer Plasmozytomen) neue Therapieoptionen eröffnet. So steht für verschiedene NHL-Formen neuerdings eine effektive Antikörpertherapie zur Verfügung, so dass auch darauf eine geringere Anzahl (autologer) Transplantationen zurückzuführen ist.

In der Tabelle 5.1. sind die Transplantationszahlen und die prozentualen Anteile von Plasmozytom- und NHL-Patienten an autologen Blutstammzell-Transplantationen in den letzten fünf Jahren in Bad Saarow zum Vergleich noch deutlicher dargestellt.

Tab. 5.1.: Anteil von Plasmozytomen und anderen NHL bezogen auf alle Patienten mit ABSZT in den letzten fünf Jahren in Bad Saarow

Jahr	2001	2002	2003	2004	2005
ABSZT					
Gesamt	34 (100 %)	21 (100 %)	16 (100 %)	12 (100 %)	22 (100 %)
Plasmozytom	8 (23,5 %)	5 (23,8 %)	5 (31 %)	5 (41,6 %)	13 (59 %)
NHL	16 (47 %)	7 (33 %)	11 (68,7 %)	2 (12,6 %)	5 (22,7 %)

An dritter Stelle kommt das Mammakarzinom mit 33 Fällen (9,5 % aller Transplantationen). Aus den schon oben genannten Gründen wird bei Mammakarzinom-Patientinnen in den letzten Jahren keine Hochdosis-Chemotherapie mit ABSZT mehr durchgeführt. Die Entwicklung der Fallzahlen für die fünf am meisten in Bad Saarow transplantierten Krankheiten nämlich Non-Hodgkin-Lymphome, Plasmozytom, Mammakarzinom, AML und Morbus Hodgkin wurde in der Abbildung 5.3. dargestellt.

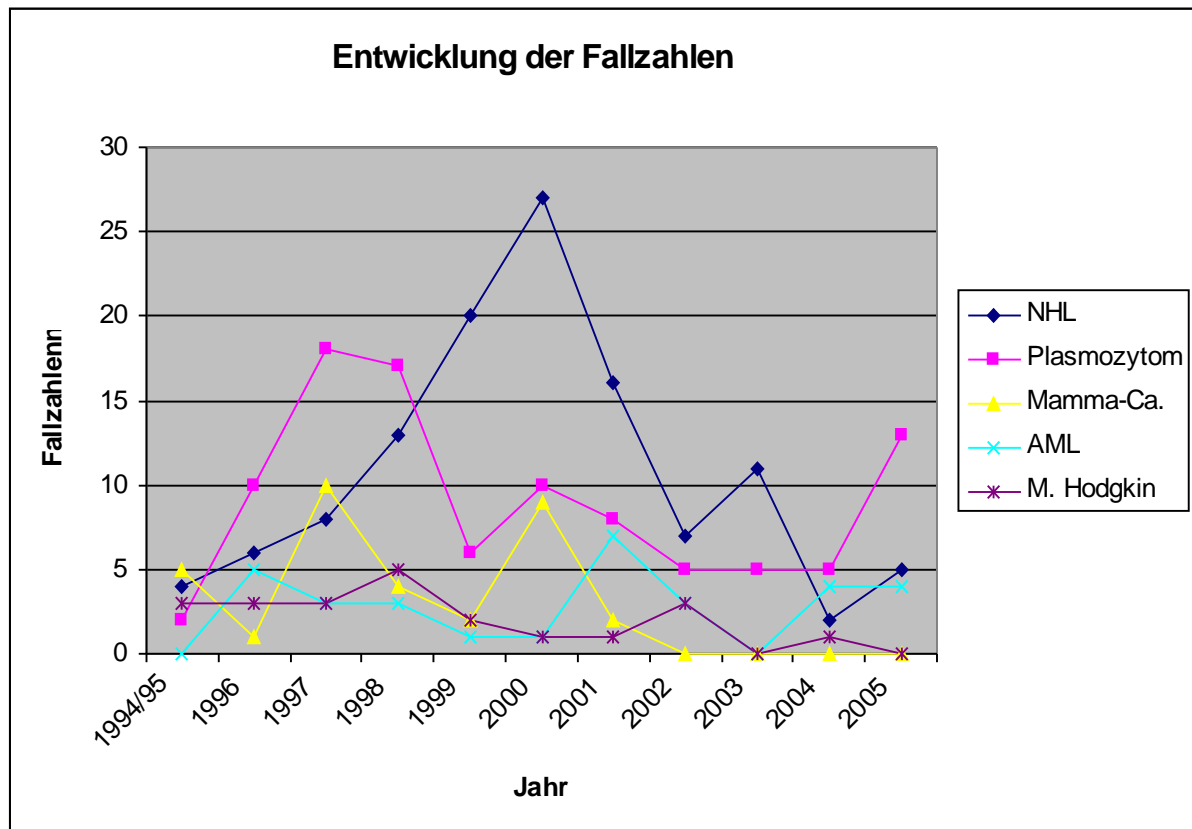


Abb. 5.3.: Entwicklung der Fallzahlen für die fünf am meisten in Bad Saarow durch ABSZT behandelten Krankheiten (1994-2005)

5.2.2. Überleben nach der ABSZT

Von insgesamt 303 Patienten, bei denen 348-mal eine autologe Blutstammzell-Transplantation durchgeführt wurde, sind 140 Patienten bis Ende 2005 verstorben. Das sind, bezogen auf die Patientenzahl etwa 46 % und bezogen auf die Transplantationszahl etwa 40 %. Eine genaue Überlebensrate kann leider wegen mangelnder Informationen über einen Teil der Patienten nicht errechnet werden. Nicht mit allen transplantierten Patienten bestand bis zum Ende der Beobachtungszeit ein Kontakt. Im Stammzellzentrum Zürich wird ein

Gesamtüberleben 3 Jahre nach der autologen Stammzelltransplantation mit 61 % angegeben (JOST 2000). Solche genauen Angaben können wir leider wegen schon genannter Einschränkungen und Mangel an Daten von Patienten nicht machen. Das Ziel unserer Arbeit war auch von Anfang an anders definiert. Es war auf die speziellen Todesursachen von Patienten mit ABSZT ausgerichtet, die nach einer solchen Behandlung verstorben und im Institut für Pathologie des Klinikums Bad Saarow obduziert wurden.

Genauere Angaben über die Überlebensdauer nach der autologen Blutstammzell-Transplantation in Bad Saarow sind aber bei den verstorbenen Patienten möglich. Die meisten Verstorbenen haben zwischen 13 und 24 Monate nach der Transplantation gelebt. Das sind 25 % aller Verstorbenen mit bekanntem Sterbedatum. Bei 4 Verstorbenen sind keine Sterbedaten bekannt. 11 % der Verstorbenen haben sogar länger als 60 Monate nach der ABSZT gelebt. Insgesamt haben 64 % der Verstorbenen länger als ein Jahr nach der Hochdosistherapie und ABSZT gelebt. Am längsten hat ein Patient mit Plasmozytom 105 Monate nach der ABSZT überlebt. Vergleichbare Studien über die Überlebensdauer bei Verstorbenen nach Stammzell-Transplantationen sind uns nicht bekannt. Die Angaben von JOST et al. (2000) über die behandlungsbedingte Frühmortalität sind bezüglich der Zeitangaben ungenau. Die Autoren geben 1,8 % behandlungsbedingte Frühmortalität an, ohne zu erklären, in welchem Zeitraum nach der Transplantation diese Komplikationen aufgetreten sind. Nach den angegebenen Todesursachen dieser Verstorbenen ist zu vermuten, dass der Tod innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach der Stammzelltransplantation aufgetreten sein muss. Es werden eine Pneumocystis-carinii-Pneumonie, eine systemische Candidiasis, eine fulminante Sepsis, ein Sekundenherztod bei schwerer kardialer Amyloidose und eine toxische Myelitis/ Enzephalitis als Todesursachen für die fünf Frühverstorbenen genannt.

In unserem Patientenkollektiv starben 10 Patienten innerhalb des ersten Monats und insgesamt 13 Patienten innerhalb der ersten 2 Monate nach der ABSZT. Das entspricht etwa 2,9 % und 3,7 % aller Transplantationen. Sieben dieser 13 innerhalb von 2 Monaten Verstorbenen sind im Institut für Pathologie des Klinikums obduziert worden, so dass wir genauere Angaben über Todesursachen dieser Verstorbenen machen können. Zwei Patienten verstarben an einem ARDS, zwei Patienten hatten eine Peritonitis, ein Patient war an einer intestinalen Aspergillose und einer Aspergilluspneumonie erkrankt und ein weiterer verstarb an einer septischen Peritonitis bei perforierter Sigmadivertikulitis. Eine Patientin hatte eine respiratorische Insuffizienz bei Candida-Pneumonie, ein Patient starb an einer

gastrointestinalen Blutung und eine Patientin hatte eine intrakranielle Blutung, an der sie verstarb.

5.2.3. Obduktionsrate bei den verstorbenen Patienten nach der ABSZT

Von den 140 Verstorbenen, die in der Zeit zwischen 1994 bis Ende 2005 in Bad Saarow durch Hochdosistherapie und autologe Blutstammzell-Transplantation behandelt wurden, sind wiederum 34 Fälle im Institut für Pathologie des Hauses obduziert worden. Das entspricht etwa einer Obduktionsquote von 24,3 % für dieses Patientenkollektiv. Im Vergleich zur durchschnittlichen Obduktionsquote von 28.5 % im Klinikum Bad Saarow (BREDAHL 2006) ist damit eine nur etwa 4 % niedrigere Obduktionsrate bei Verstorbenen mit Zustand nach ABSZT zu verzeichnen. Es ist zu bemerken, dass zwar alle 34 obduzierten Patienten im Klinikum Bad Saarow verstorben sind und dort auch obduziert wurden, aber nicht alle 140 Patienten auch im Klinikum Bad Saarow verstorben sind. Ein Teil der Verstorbenen sind zu Hause oder in anderen Krankenhäusern und Einrichtungen verstorben. Bekanntermaßen werden die Verstorbenen im ambulanten Sektor deutlich seltener als die Verstorbenen im Krankenhaus obduziert. Als Beispiel wird für das Land Brandenburg eine Obduktionsrate, bezogen auf die Sterbefälle in Krankenhäusern, von rund 10 % und, bezogen auf alle Verstorbenen im Land, von rund 5 % im Jahre 2000 angegeben (STOSIEK 2002). Weltweit und auch in der Bundesrepublik Deutschland ist die Obduktionsrate niedrig. Für Deutschland wird eine Obduktionsfrequenz von etwa 8 % (BREDAHL 2006), vier bis sechs Prozent aller Todesfälle (DETTMEYER u. MADEA 2002) und 3,1 Prozent aller im Krankenhaus Verstorbenen (BÜHRING 2005), oder sogar knapp über 1 % aller Verstorbenen (HÖPKER u. WAGNER 1998) angegeben. Die Obduktionszahlen sind in den letzten Jahren weiter gesunken. Als Gründe für den Rückgang der klinischen Sektionen werden die fehlende Akzeptanz einer Autopsie in der Öffentlichkeit und in der Ärzteschaft aus emotionalen Gründen, rechtsphilosophischen Überlegungen und aus Mangel an Wissen um die Ausführung, den Sinn und den Wert einer klinischen Sektion (SCHWARZE 2003) genannt. Weiterhin werden das fehlende Interesse der Kliniker an Obduktionsergebnissen einerseits aufgrund des Glaubens an die hohe Diagnosesicherheit durch moderne klinische Diagnostik, andererseits wegen Sparzwängen in der stationären wie ambulanten Betreuung vermutet. Das explosionsartige Wachsen der Aufgaben der Pathologen für die Diagnostik am Lebenden und schließlich die Rechtsunsicherheit in Sachen Obduktion sowie die ablehnende Haltung der

Öffentlichkeit Obduktionen gegenüber (GROSSER 2000) spielen nicht zuletzt eine Rolle für den Rückgang der Obduktionen.

Obduktionen sind und bleiben auch weiterhin die wichtigsten ärztlichen Qualitätskontrollmaßnahmen im Gesundheitswesen, wenn es darum geht, die diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen der Ärzte im nachhinein zu prüfen und daraus für spätere ähnliche Fälle Lehren zu ziehen. Von mehreren Seiten wird eine Obduktionsquote zwischen 25 und 35 % gefordert. Die Obduktionsrate unseres Patientenkollektivs von 24,3 %, mit den schon genannten Einschränkungen, kommt diesen Zahlen schon sehr nahe. Wenn man eine durchschnittliche Obduktionsrate von etwa 8 % für die Bundesrepublik Deutschland annimmt, ist eine mehr als 3-fach so hohe Obduktionsrate im untersuchten Patientenkollektiv mit Zustand nach Hochdosis-Chemotherapie und ABSZT im Klinikum Bad Saarow zu verzeichnen.

5.2.4. Komplikationen und Nebenwirkungen der ABSZT

Als Nebenwirkungen haben wir die zu erwartenden Toxizitäten, die direkt nach der Hochdosistherapie und ABSZT entstanden sind, außer den hämatologischen Toxizitäten, bezeichnet. Als Frühkomplikationen wurden die als solche ausgewiesenen Befunde oder Feststellungen der Kliniker unmittelbar nach der Transplantation, wie nachgewiesene Infektionen, Blutungen, Organversagen oder andere Beschwerden, die Anlass für eine nicht geplante Intervention wie eine Operation oder eine maschinelle Beatmung gegeben haben, definiert. Außerdem wurden die Obduktionsbefunde bei den Verstorbenen innerhalb von 60 Tagen nach der Transplantation, die auch in meisten Fällen die Todesursache waren, als Frühkomplikationen bezeichnet.

Bei den 42 Transplantationen, die bei den 34 Obduzierten durchgeführt wurden, sind bei 17 Fällen eine oder zwei Komplikationen innerhalb von 60 Tagen nach der Hochdosistherapie und ABSZT aufgetreten. Das ergibt eine Komplikationsrate von etwa 40,5 %. Insgesamt wurden 25 Komplikationen bei diesen 17 Patienten dokumentiert.

Der überwiegende Anteil dieser Komplikationen sind infektiöser Art. Es wurden bei 13 Transplantationen ein oder zwei Infektionen registriert (30,9 %). Insgesamt sind 16 Frühinfektionen dokumentiert worden. Die Bakteriämie ist mit 7 Fällen (16,7 % aller

Transplantationen und 43,7 % aller dokumentierten Infektionen) die häufigste Form der Infektionen nach der ABSZT. In einem Fall wurde *Candida glabrata* in der Blutkultur identifiziert. Der überwiegende Anteil der Bakteriämien (ca. 73 %) wurde durch grampositive Erreger wie Staphylokokken und Streptokokken verursacht. In den sieben positiven Blutkulturen wurden insgesamt 11 Bakterienspecies isoliert.

Obwohl sogar bei 37 von 42 Transplantationen (88,1 %) eine Temperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ gemessen wurde, sind lediglich bei 8 Fällen bakterielle Erreger oder Pilze in der Blutkultur (19,0 % aller Transplantationen und 21,6 % aller Patienten mit Fieber) nachgewiesen worden. Als weitere klinische Infektionen sind die vier Pneumonien (zwei davon Pilzpneumonien), zwei Peritonitiden, eine Sepsis und ein Abszess im Oberarm im Frühstadium nach der Transplantation aufgetreten. Insgesamt sind 8 klinische Infektionen bei 6 Patienten registriert worden (14,3 % aller Transplantationen). Bei zwei Fällen sind je zwei Infektionen aufgetreten. Bei 25 Transplantationen konnten trotz febriler Temperaturen weder klinische noch mikrobiologische Infektionen nachgewiesen werden (59,5 % aller Transplantationen und 67,5 % aller Transplantationen mit Fieber). Bei 12 Fällen (28,6 % aller Transplantationen) sind insgesamt 17 klinische oder durch Obduktion gesicherte Komplikationen (Infektionen und Nichtinfektionen) registriert worden.

An zweiter Stelle nach den Infektionen kommen Blutungen als schwerwiegende Frühkomplikation nach der ABSZT vor. Bei 3 Fällen (7,1 % aller Transplantationen) wurden Blutungen je einmal in Gastrointestinaltrakt, Bronchialsystem und intrakraniell festgestellt. Zwei von diesen drei Blutungen wurden erst nach dem Tod durch die Obduktion festgestellt oder gesichert. Außerdem sind Ileus, Subileus, ARDS, Lungenarterienembolie und Multiorganversagen als weitere Komplikationen den Unterlagen der obduzierten Patienten zu entnehmen. Von den insgesamt 25 dokumentierten Komplikationen sind 5 (20 % aller Komplikationen) erst nach dem Tod der Patienten nur durch die Obduktion diagnostiziert worden.

Bei den Nebenwirkungen der Hochdosistherapie und ABSZT steht das Fieber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ mit 37 Fällen von 42 Transplantationen (88,1 %) an erster Stelle, gefolgt von der Mukositis mit 34 Fällen (80,9 %), Übelkeit/Erbrechen mit 33 Fällen (78,6 %) sowie Diarrhoe mit 28 Fällen (66,6 %).

Vergleichbare Studien, in denen anhand der Unterlagen von obduzierten Verstorbenen nach der ABSZT die Komplikationen und Nebenwirkungen der Methode untersucht wurden, sind uns nicht bekannt. Alle dem Autor bekannten Studien haben das Gesamtkollektiv der transplantierten Patienten ausgewertet. Wie schon im Kapitel 3 besprochen, wurden die Komplikationen und Nebenwirkungen der Hochdosistherapie mit nachfolgender ABSZT anhand der Unterlagen von Obduzierten im Institut für Pathologie des Klinikums Bad Saarow untersucht. Dabei muss konstatiert werden, dass die obduzierten Patienten wegen der hohen Komplikations- und Nebenwirkungsrate der Therapie schon selektioniert und nicht für das Gesamtkollektiv transplantiertes Patienten in Bad Saarow repräsentativ sind. Das zeigt auch die 100-prozentige Komplikationsrate bei den Verstorbenen innerhalb der ersten 2 Monate nach der Transplantation, die sicherlich zur Entscheidung für eine Obduktion beigetragen haben muss. Außerdem sind 20 % der dokumentierten Komplikationen erst nach dem Tod der Patienten durch die Obduktion festgestellt worden, was bei den anderen Studien nicht der Fall ist. Dennoch soll der Versuch unternommen werden, Gemeinsamkeiten und Unterschiede mit ähnlich konzipierten und bekannt gewordenen Studien herauszuarbeiten.

Bei einer Untersuchung von SONDERMANN (2005) an einem heterogenen Patientenkollektiv nach Hochdosistherapie und ABSZT im Universitätsklinikum Bonn wurde bei 35 von 72 durchgeführten Transplantationen eine Infektion nachgewiesen (48,6 %). Darunter 32 Fälle mit febrilen Infektionen (44 %). 24 von 35 Komplikationen (68,6 %) wurden als Fieber unklarer Genese deklariert. Umgerechnet auf die Gesamttransplantationen beträgt die Rate des Fiebers unklarer Genese 33,3 %. Mikrobiologische und klinische Infektionen wurden lediglich bei je 8 Fällen (11,1 % aller Transplantationen) dokumentiert. Dabei wurden grampositive Erreger am häufigsten isoliert. Bei den klinischen Infektionen waren zwei Katheterinfektionen, vier Harnwegsinfekte, zwei Pneumonien und vier Darminfektionen verzeichnet. Hier wurde das Fieber unklarer Genese im Gegensatz zu unserer Auswertung als Komplikation gewertet. Im Vergleich mit unseren Ergebnissen haben hier deutlich weniger Patienten nach der Hochdosistherapie febrile Temperaturen entwickelt (44 % versus 88,1 %). Ob hier die Definition des Fiebers eine Rolle spielt, ist unklar. Wir haben Temperaturen ≥ 38 °C gemäß den Kriterien vom National Cancer Institute (NCI) als Fieber definiert und entsprechend die Daten der Patienten ausgewertet. Nach Abzug der Fälle mit Fieber unklarer Genese bei der Untersuchung von SONDERMANN bleiben lediglich 11 Patienten (15,3 %) mit Komplikationen im Sinne unserer Definition von Frühkomplikationen übrig, was im Vergleich zu unseren Ergebnissen einer deutlich geringeren Komplikationsrate entspricht

(15,3 % versus 40,5 %). Es ist zu erwähnen, dass bei der Studie von SONDERMANN nur Infektionen ausgewertet wurden. In der vorliegenden Arbeit ist die Rate der Frühinfektionen mit 30,9 % immer noch deutlich höher als bei SONDERMANN (15,3 %). Auch im Vergleich mit anderen Arbeiten hat die Untersuchung von SONDERMANN eine deutlich geringere Komplikations- und Nebenwirkungsrate (s. Tabelle 5.2.). Von SONDERMANN selbst wurde eine schlechte Ausbeute des mikrobiologischen Testverfahrens aufgrund eventueller technischer Fehler in der Probenasservierung bzw. Weiterverarbeitung als einer der Gründe für einen niedrigeren mikrobiologischen Positivbefund vermutet. Außerdem muss man, wie schon erwähnt, die Selektion der Obduzierten wegen des hohen Anteils an unerwarteten Komplikationen nach der Therapie in unserer Auswertung in Betracht ziehen.

In einer Arbeit von SEZER (2001) mit 600 Zyklen Hochdosis-Chemotherapie und ABSZT traten febrile Neutropenien in 80,5 % und dokumentierte Infektionen in 29 % der Fälle auf. Umgerechnet bleiben 51,5 % Fieber unklarer Genese übrig. Mikrobiologisch dokumentierte Infektionen machten 25,5 % und klinisch dokumentierte Infektionen 10,8 % aller Hochdosiszyklen mit ABSZT aus. Auch hier waren die Bakteriämien mit 77 % die häufigste Form aller dokumentierten Infektionen nach der ABSZT. Grampositive Erreger wurden hier mit 82 % aller mikrobiologisch gesicherten Infektionen am häufigsten isoliert. Die Ergebnisse der Studie von SEZER (2001) sind trotz deutlicher Unterschiede beider Untersuchungen in der Patientenzahl und dem Studiendesign mit unseren Ergebnissen vergleichbar (s. Tabelle 5.2.).

JOST et al. (2000) fanden bei einer Analyse der Daten im Stammzell-Transplantations-Zentrum Zürich bei 82 % der 339 Transplantationen eine febrile Neutropenie als häufigste akute Nebenwirkung der autologen Stammzelltransplantation. Bakterielle Erreger wurden nur bei der Minderzahl der Patienten dokumentiert. Leider wurden die weiteren Einzelheiten über die Komplikationen und die Nebenwirkungen der Therapie hier nicht diskutiert. Obwohl die Infektionen eine der Hauptursachen der Morbidität und Mortalität der Hochdosistherapie mit nachfolgender ABSZT in den neutropenischen Phasen darstellen, treten sie im Vergleich zu allogenen Transplantationen deutlich seltener auf. Als Beispiel sei hier die Untersuchung von MOSSAD et al. (2001) genannt, die bei 12 allogenen peripheren Blutstammzell-Transplantationen nach nicht-myeloablativer Hochdosistherapie 17 % bakterielle und 42 % Zytomegalie-Virus-Infektionen innerhalb von 80 Tagen nach der Transplantation festgestellt hatten. Pilzinfektionen wurden nicht dokumentiert. Wenn man berücksichtigt, dass ein großer

Teil der Patienten unseres Kollektives Fieber ohne feststellbare klinische und mikrobiologische Infektionen entwickelt hatten, bleibt die Frage offen, ob zumindest ein Teil dieser Patienten eine virale Infektion entwickelt hatte, die nicht diagnostiziert wurde. Auch bei den anderen Untersuchern wie bei SONDERMANN (2005) und SEZER (2001) wurden virale Infektionen nicht diskutiert. Wie schon beschrieben, ist auch bei den beiden zuletzt genannten Arbeiten eine hohe Prozentzahl an Fällen mit Fieber unklarer Genese dokumentiert worden. Es ist aber zu betonen, dass Infektionen im Allgemeinen und die viralen Infektionen im Speziellen nach der allogenen Stammzelltransplantation wegen der zusätzlichen immunsuppressiven Therapie häufiger auftreten als bei der autologen Transplantation.

Bei einer Studie in Berlin-Buch (REICH et al., 2001) zum Vergleich von Komplikationen nach Hochdosistherapie und ABSZT bei Lymphom-Patienten und Patienten mit soliden Tumoren wurden insgesamt 178 Therapiezyklen bei 117 Patienten zwischen 1994 und 1998 analysiert. Dabei wurde eine Gesamtinzidenz des Fiebers von 63 % festgestellt. Bei 35,4 % aller Transplantationen wurde Fieber unklarer Genese registriert. Primäre Bakteriämien wurden bei 21,3 %, Pneumonien bei 3,4 %, schwere Hautinfektionen bei 1,1 %, invasive Pilzinfektionen bei 1,7 % und schwere Enterokolitiden bei 0,6 % aller Transplantationen festgestellt. Somit lassen sich alle klinische Infektionen auf 5,1 % aller Transplantationen zusammenrechnen. Auch REICH et al. (2001) stellten an ihrem Material fest, daß grampositive Erreger die am häufigsten isolierten Bakterien waren und bezeichneten den zentralen Venenkatheter als Hauptrisikofaktor für solche Infektionen.

Im Vergleich zu der Studie von REICH et al. (2001) wurde im eigenen Patientenkollektiv eine deutlich höhere Inzidenz an Fieber (88,1 % versus 63 %), auch höhere Raten an klinischen Infektionen (14,3 % versus 5,1 %) und Fieber unklarer Genese (59,5 % versus 35,4 %) festgestellt. Lediglich die mikrobiologisch festgestellten Bakteriämien sind bei der Studie von REICH et al. etwas häufiger als bei dem Patientenkollektiv der vorliegenden Untersuchungen (21,3 % versus 16,7 %). Sicherlich ist ein Grund für die hohe Komplikationsrate in unserem Patientenkollektiv die schon erwähnte Selektion der Patienten mit Komplikationen und Frühsterblichkeit nach der ABSZT, weshalb diese vermutlich obduziert wurden. Das unterstreicht auch die 100-prozentige Komplikationsrate bei den Patienten, die innerhalb von 60 Tagen nach der Therapie verstorben sind und obduziert wurden. Außerdem könnte man den hohen Anteil von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen in Bad Saarow für die hohe Komplikationsrate verantwortlich machen. Dies

wurde jedoch gerade in der oben genannten Studie von REICH et al. falsifiziert. Dieser zufolge gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Infektionen nach der Hochdosis-therapie und ABSZT zwischen Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und mit soliden Tumoren. METZNER et al. (2002) haben im Gegensatz dazu, allerdings bezüglich der Spätinfektionen bis zu einem Jahr nach der Transplantation, ein signifikant höheres Risiko für die hämatologischen Malignome festgestellt.

In einer Studie von OFFIDANI et al. (1999) wurden 150 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen (Malignome des hämatopoetischen Systems und solide Tumoren) hinsichtlich der Infektionen nach der Hochdosis-Chemotherapie und ABSZT untersucht. Dabei trat insgesamt bei 115 Patienten (76,7 %) Fieber innerhalb von 30 Tagen nach der Transplantation (Frühinfektionen) auf, davon bei 68 Fieber unklarer Genese, bei 40 (26,7 % aller Transplantationen) mikrobiologische und lediglich bei 7 Fällen klinische Infektionen. Zusätzlich wurden bei 26 Patienten Spätinfektionen, das heißt Infektionen, die nach dem 30. Tag nach Transplantation registriert wurden, festgestellt. 6 Patienten entwickelten zwischen 35. und 60. Tag nach der Transplantation Fieber. Bei fünf dieser Patienten mit febrilen Temperaturen nach 35 Tagen wurden radiologisch pulmonale Infiltrationen (bei 3 Patienten lobäre und bei zwei Patienten interstitielle Infiltrationen) festgestellt. Ein Patient mit interstitieller Infiltration starb laut Autopsiebefund an einer Cytomegalievirus-Pneumonie. Die anderen 20 Patienten mit Spätinfektionen hatten lokalisierte Zosterinfektionen innerhalb von im Mittel 7 Monaten nach der Transplantation (Spanne 1,6 – 35,6 Monate).

Wie man sieht, ist ein Vergleich beider Studien nicht ohne weiteres möglich. In der OFFIDANI-Studie wurden die Frühkomplikationen als Ereignisse bis zum 30. Tag nach der Transplantation definiert. Außerdem wurden nur Infektionen ausgewertet. In der vorliegenden Arbeit wurden alle in den Unterlagen der Obduzierten dokumentierten Komplikationen, die unmittelbar nach der ABSZT aufgetreten sind und zusätzlich die Befunde nach der Obduktion bei den Fällen, die innerhalb von 60 Tagen nach der Therapie verstorben sind, als Frühkomplikationen gewertet. Die bis zum 30. Tag nach der Transplantation aufgetretenen Ereignisse als Frühkomplikation zu definieren, scheint uns bei einer solchen intensiven und nebenwirkungsreichen Therapieform nicht realistisch und sinnvoll zu sein. Viele Patienten sind nach 30 Tagen noch nicht aus dem Krankenhaus entlassen und ein großer Teil der Patienten leidet noch unter den Komplikationen, die von Anfang an seit der Transplantation bestehen. Manche sind gar nicht entfiebert. Das zeigen auch die zwischen 30. und 60. Tag

aufgetretenen Ereignisse wie Fieber und Pneumonien in der OFFIDANI-Studie. Während im ersten Monat nach der ABSZT nur 7 klinische Infektionen in dieser Studie festgestellt wurden, traten im zweiten Monat fast genauso viele Infektionen wie im ersten Monat, nämlich 5 Pneumonien, auf. Deshalb ist unserer Meinung nach ein Zeitintervall von 60 Tagen für die Definition der unmittelbaren Komplikationen und Nebenwirkungen der Therapie geeigneter als nur 30 Tage.

Wenn man bei der OFFIDANI-Studie die 5 klinischen Infektionen (röntgenologisch gesicherte Pneumonien) innerhalb des 35. und 60. Tag nach der ABSZT zu den anderen 7 Infektionen bis zum 30. Tag rechnet, ergibt das insgesamt 12 Patienten (8 % aller Transplantationen) mit klinischen Infektionen, die unserer Definition klinischer Frühinfektionen entsprechen würden. Die Rate ist allerdings deutlich niedriger als in unserer Untersuchung (8 % versus 14,3 %). Fieber (gesamt) mit etwa 81 % und Fieber unklarer Genese innerhalb von 60 Tagen nach der Transplantation mit etwa 46 % aller Transplantationen sind Ergebnisse, die mit unserer Arbeit einigermaßen gut korrelieren (88,1 % und 59,5 %). Im Gegensatz dazu sind die frühen mikrobiologischen Infektionen bei OFFIDANI häufiger als in unserer Untersuchung (26,7 % versus 19 %). In Tabelle 5.2. wurden die Komplikationen innerhalb von 60 Tagen nach der ABSZT von uns zusammengestellt und die prozentualen Anteile auf die Gesamt-Transplantationen umgerechnet (s. Tabelle 5.2.).

AVERY et al. (2000) fanden bei 61 von 80 autologen Transplantationen (76,3 %) eine Diarrhoe, aber nur bei 4,9 % eine mikrobiologisch gesicherte Kolonisation mit *Clostridium difficile*. Bei unserer Untersuchung an Obduzierten ist nur bei 66,6 % der Transplantationen eine Diarrhoe festgestellt worden. In den Unterlagen der obduzierten Patienten in der Frühphase nach der ABSZT wurden keine mikrobiologisch gesicherten Kolonisationen mit Clostridien dokumentiert. Allerdings ist bei einem obduzierten Patienten eine pseudomembranöse Enteritis als unmittelbar zum Tode führende Diagnose bei der Autopsie festgestellt worden. Der Tod ist in diesem Falle aber erst 13 Monate nach der Transplantation aufgetreten, so dass wir dies nicht als Frühkomplikation deklarieren können.

Tabelle. 5.2.: Frühinfektionen nach der ABSZT in verschiedenen Studien

Autor	Anzahl der ABSZT	Fieber (gesamt) (%)*	FUG (%)*	Gesamt-Infektionen (%)*	Klinische Infektionen (%)*	Mikrobiolog. Infektionen (%)*
SONDERMANN (2005)	72	44	33,3	15,3	11,1	11,1
SEZER (2001)	600	80,5	51,5	29	10,8	25,5
REICH et al. (2001)	178	63	35,4		5,1	23
OFFIDANI et al. (1999)	150	80,6	46		8	26,7
Eigene Ergebnisse	42 **	88,1	59,5	30,9	14,3	19

*Anteil aller ABSZT, ** nur die Obduzierten nach der ABSZT, FUG = Fieber unklarer Genese

Auffällig ist in unserer Untersuchung die deutlich höhere Rate an Blutungen nach der ABSZT, die jedoch durch die Thrombozytopenie nach der Hochdosis-Chemotherapie zu erklären ist. Alle drei Blutungsereignisse sind innerhalb der ersten 2 Monate nach der ABSZT aufgetreten, was vermutlich zur Entscheidung für eine Obduktion beigetragen haben wird. Zwei dieser Blutungen wurden erst durch die Obduktion festgestellt oder gesichert.

5.2.5. Übereinstimmung der Todesursachen

Bei 27 Fällen von 34 Obduzierten in unserer Untersuchung ist eine Übereinstimmung der Grundleiden zwischen den Ergebnissen der äußeren Leichenschau und der Obduktion festzustellen. Das entspricht einem Übereinstimmungsgrad von 79,4 % aller obduzierten Fälle und 20,6 % fehlender Übereinstimmung. Die Rate der fehlenden Übereinstimmung liegt in den meisten Obduktionsstudien zwischen 20 und 40 % der Obduktionen (MODELMOG 1989, BRANDENBURG 1998, BREDAHL 2006). In einer bisher einzigartigen Studie mit

fast einhundertprozentiger Obduktionsquote (Görlitzer Studie) wurde eine völlige Übereinstimmung zwischen Leichenschau-Diagnosen und Obduktionsbefund bei 40,8 %, teilweise Übereinstimmung bei 22,2 % und fehlende Übereinstimmung bei 37,8 % der Fälle festgestellt (MODELMOG 1989). Außerdem wurden in der Görlitzer Studie große Unterschiede im Übereinstimmungsgrad in Abhängigkeit vom Sterbeort (Klinik, Pflegeheim oder zu Hause) festgestellt. Bei den Verstorbenen im Pflegeheim ist der Anteil der Fehldiagnosen mit 57,9 % deutlich größer als bei den in der Klinik (32,8 %) und zu Hause (37,8 %) Verstorbenen. Trotz der Tatsache, dass alle Obduzierten unserer Untersuchung im Krankenhaus verstarben, ist das Ergebnis mit 20,6 % fehlender Übereinstimmung auch im Vergleich mit den in der Klinik Verstorbenen der Görlitzer Studie (32,8 %) deutlich besser. In unserer Untersuchung haben wir aufgrund der niedrigen Anzahl der Obduktionen auf eine Unterscheidung zwischen völliger und teilweiser Übereinstimmung verzichtet.

Einen noch höheren Übereinstimmungsgrad der Diagnosen als in der vorliegenden Arbeit hat BREDAHL (2006) in einem heterogenen Kollektiv mit insgesamt 1213 Autopsien bei einer Autopsierate von 28,4 % festgestellt. Hier wurde auch zwischen völliger Übereinstimmung mit 67 % und zu erweiternden Diagnosen (teilweise Übereinstimmung) mit 15 % unterschieden. Mit 18,1 % fehlender Übereinstimmung versus 20,6 % in unserer Arbeit ist eine etwa 2,5 % niedrigere Rate an Fehldiagnosen in der Untersuchung von BREDAHL zu verzeichnen.

Von mehreren Untersuchern wird eine starke Abhängigkeit des Übereinstimmungsgrades zwischen Obduktions- und Leichenschau-Diagnosen von den Grundleiden der Verstorbenen vermutet (MODELMOG 1993, HÖPKER und WAGNER 1998, BREDAHL 2006). Dabei gehören die bösartigen soliden Neubildungen und die malignen hämatologischen Erkrankungen zu den am häufigsten richtig in den Leichenschauscheinen dokumentierten Krankheiten. HÖPKER und WAGNER haben bei malignen hämatologischen Erkrankungen 88,24 % und bei Karzinomen 78,32 % Übereinstimmung zwischen Obduktionsbefund und klinischen Diagnosen festgestellt. Dies scheint auch plausibel zu sein, weil für die Therapie der onkologischen Erkrankungen eine exakte morphologische Abklärung und das Staging wichtige Voraussetzungen darstellen (BREDAHL 2006). Auch eine Abhängigkeit der Übereinstimmung von der Aufenthaltsdauer der Patienten in der Klinik wird von manchen Autoren hervorgehoben (HÖPKER und WAGNER 1998). Andere Untersucher konnten im

Gegensatz dazu keine Abhängigkeit zwischen dem Übereinstimmungsgrad der Diagnosen und der Verweildauer im Krankenhaus finden (BREDAHL 2006).

Obwohl alle unsere Patienten an einer malignen Erkrankung litten und zur Durchführung einer Hochdosistherapie und ABSZT in der Regel mehrere Tage bis Wochen im Krankenhaus verbringen mussten und somit die behandelnden Ärzte genügend Zeit und Gelegenheit für die Vervollständigung der Diagnosen hatten, bleibt die Frage offen, warum noch bei etwa einem Fünftel der Obduzierten eine falsche Diagnose im Leichenschauschein eingetragen wurde. Um diese Frage anschaulicher diskutieren zu können, werden in der Tabelle 5.3. die Todesursachen laut Leichenschauschein und laut Autopsie aller 7 Fälle mit fehlender Übereinstimmung gegenübergestellt.

Bei einem Fall ist die Todesursache laut Autopsiebefund eine GI-Blutung, was im Leichenschauschein mit „Verdacht auf“ an der falschen Stelle und unter Nr. II eingetragen wurde. Das heißt, man hat die richtige Diagnose vermutet aber formal den Totenschein nicht richtig ausgefüllt. Bei fünf anderen Fällen wurden die Todesursachen Aspergilluspneumonie, akute Pankreatitis, Pneumonie, abszedierende und konfluierende Bronchopneumonie und eitrig abszedierte Pyelonephritis mit Urosepsis überhaupt nicht erkannt und als Todesursache nur die bekannten Hauptdiagnosen in die Leichenschauscheine eingetragen. Ein anderer Patient ist laut Autopsiebefund an einer Sigmaperforation mit Peritonitis und septischem Schock verstorben. Auch hier wurde das hepatorenale Versagen wahrscheinlich im Rahmen der Sepsis richtig erkannt und als unmittelbar zum Tode führende Erkrankung unter Punkt Ia) im Totenschein eingetragen, aber das eigentlich zum Tode führende Ereignis (Grundleiden), nämlich die Sigmaperforation und die Peritonitis, konnten nicht diagnostiziert werden. Unter Punkt Ic) wurde die schon bekannte Hauptdiagnose Morbus Hodgkin eingetragen und somit als Todesursache deklariert.

Bei der näheren Betrachtung der Fälle mit fehlender Übereinstimmung wird deutlich, dass diese Obduzierten an bestimmten akuten Ereignissen (wie Pneumonie, Pankreatitis, Peritonitis, GI-Blutung und Pyelonephritis), die zwar mit der Therapie der Erkrankung verbunden sind, nicht aber an ihrer Haupterkrankung verstorben sind. Wie schon im Kapitel 4.13. beschrieben, sind insgesamt 8 Obduzierte laut Autopsiebefund an einem anderen Grundleiden verstorben als an ihrer Haupterkrankung (die Erkrankung, die Anlass für die Stammzelltransplantation war). Genau 7 von diesen 8 Obduzierten gehören zu den Fällen, bei

denen keine Übereinstimmung der Todesursachen zwischen Autopsiebefund und Leichenschauchein besteht. Der 8. Patient ist an einem Bronchialkarzinom als Zweitumor verstorben. Dies wurde auch bei der Ausfüllung des Totenscheines richtig eingetragen.

Tabelle 5.3.: Fälle mit fehlender Übereinstimmung der Todesursachen

Fall-Nr.	Todesursache lt. Leichenschauchein	Todesursache lt. Autopsie
1	I) Hochmalignes NHL II) V. a. GI-Blutung bei Thrombopenie	I) GI-Blutung
2	I) NHL	I a) Fibrinös-eitrige Peritonitis I b) Intestinale Aspergillose I c) Aspergilluspneumonie
3	I) Panzytopenie bei CLL II) CMV-Infektion	I) Akute Pankreatitis II) Sekundäres myelodysplastisches Syndrom
4	I) Zweites Rezidiv einer akuten Leukose	I) Pneumonie II) Rezidierte ALL
5	I) NHL	I) Abszedierte u. konfluente Bronchopneumonie
6	I) B-Zell-Lymphom II) KHK, Niereninsuffizienz	I a) Urosepsis I c) Eitrig-abszedierte Pyelonephritis bds. II) Arteriosklerose, alte LAE
7	I a) Hepatorenales Versagen I c) M. Hodgkin II) KHK, Hypertonie	I a) Septischer Schock I b) Sigmadivertikulose mit Perforation und Peritonitis II) M. Hodgkin, Hypertonie

Aus den oben genannten Fakten ist ersichtlich, dass bei allen Obduzierten nach der ABSZT, die an ihrer Haupterkrankung als Todesursache verstorben sind, auch eine Übereinstimmung zwischen Autopsiebefund und Leichenschauchein besteht. Bei den Patienten, die an einem akuten Ereignis zusätzlich zu ihrer Haupterkrankung sterben, versagt die Diagnostik trotz modernster Apparate- und Labormedizin.

6. Zusammenfassung

Die autologe Blutstammzell-Transplantation ist ein etabliertes Verfahren bei der Behandlung von malignen Erkrankungen und wird weltweit seit 1985 und im Klinikum Bad Saarow seit 1994 durchgeführt. Im Zeitraum 1994 bis Ende 2005 wurden im Klinikum Bad Saarow 303 Patienten insgesamt 348-mal mit einer Hochdosis-Chemotherapie mit oder ohne Strahlentherapie mit nachfolgenden autologen Blutstammzell-Transplantationen behandelt. Dabei sind 35 Patienten zweimal und 5 Patienten sogar dreimal transplantiert worden. Männer wurden mit 182 Fällen gegenüber Frauen mit 166 Fällen etwas häufiger transplantiert. Die Patienten waren bei der Transplantation zwischen 19 und 77 Jahre alt (Median 54, Mittelwert 51,25). Der größte Anteil der Transplantierten (36,8 %) gehört zu der Altersklasse 51 bis 60 Jahre. Die meisten Transplantationen wurden in den Jahren 1998 und 2000 mit je 53 Fällen durchgeführt. Ab dem Jahr 2001 sind die Transplantationszahlen kontinuierlich gesunken. Ein leichter Anstieg der Transplantationszahlen ist im Jahr 2005 im Vergleich zu den vorangegangenen 3 Jahren festzustellen. Am häufigsten wurden in dem Untersuchungszeitraum Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen mit 119 Fällen (34 %) und Plasmozytom-Patienten mit 99 Fällen (28 %) durch eine Hochdosistherapie und autologe Blutstammzell-Transplantation behandelt. Bei den soliden Tumoren wurden Patientinnen mit Mammakarzinom mit 33 Fällen (9,5 %) am häufigsten transplantiert.

In den letzten Jahren haben sich die Indikationen für die ABSZT weltweit und auch in Bad Saarow mit dem Fortschritt der Wissenschaft geändert. In Bad Saarow gehören die Non-Hodgkin-Lymphome weiterhin zu den häufigsten Indikationen für eine Transplantation. Das Plasmozytom hat allerdings seit 2004 die Spitzenposition übernommen und die übrigen Non-Hodgkin-Lymphome auf die zweite Stelle verdrängt. Mammakarzinom-Patientinnen werden seit 2002 gar nicht mehr mit der ABSZT behandelt.

Von den 303 transplantierten Patienten waren 140 Patienten bis zum Ende des Jahres 2005 verstorben. Das entspricht etwa 46 % der transplantierten Patienten und 40 % aller Transplantationen. Bei den 136 Verstorbenen ist die Überlebensdauer nach der ABSZT bekannt. Am längsten hat ein Patient mit 105 Monaten und am kürzesten ein Patient mit 6 Tagen nach der ABSZT gelebt. Durchschnittlich haben die Verstorbenen 26 Monate nach der ABSZT überlebt. Die meisten Verstorbenen haben zwischen 13 bis 24 Monate nach der ABSZT gelebt. Unmittelbar nach der Transplantation, das heißt, innerhalb von 30 bzw. 60

Tagen nach der ABSZT, sind 10 bzw. 13 Patienten verstorben, so dass die Frühmortalität je nach Definition 2,9 % bzw. 3,7 % beträgt. Es wurden 8 dieser 13 (innerhalb von zwei Monaten nach der ABSZT Verstorbenen) im Institut für Pathologie des Klinikums Bad Saarow obduziert, so dass wir genauere Angaben über Todesursachen dieser Verstorbenen machen können. Zwei dieser Patienten starben an ARDS, zwei Patienten hatten eine Peritonitis, einer davon mit intestinaler Aspergillose und Aspergilluspneumonie und der andere mit septischer Peritonitis bei perforierter Sigmadivertikulitis. Eine Patientin hatte eine respiratorische Insuffizienz bei Candidapneumonie, ein Patient starb an einer gastrointestinalen Blutung und eine Verstorbene hatte eine intrakranielle Blutung. Eine Patientin mit Grunderkrankung Plasmozytom starb an den Folgen einer Lungenarterienembolie.

Im gleichen Zeitraum wurden 34 Verstorbene, die sich zuvor einer autologen Blutstammzell-Transplantation unterzogen hatten, im Klinikum Bad Saarow im Institut für Pathologie obduziert. Das entspricht einer Obduktionsrate von 24,3 % aller Verstorbenen nach der ABSZT. Bei den obduzierten Verstorbenen wurde der Übereinstimmungsgrad der Todesursache zwischen Leichenschauchein und Autopsiebefund bestimmt. Bei 27 Fällen (79,4 %) bestand eine Übereinstimmung zwischen Autopsiebefund und Totenschein. Bei 7 Fällen (20,6 %) wurde eine fehlende Übereinstimmung festgestellt.

Anhand der Unterlagen von den 34 Obduzierten wurden die Komplikationen und Nebenwirkungen der ABSZT analysiert. Bei den 34 obduzierten Verstorbenen sind insgesamt 42 Transplantationen durchgeführt worden. Acht Patienten wurden zweimal transplantiert. Die Nebenwirkungen und Komplikationen der ABSZT beziehen sich auf 42 Transplantationen. Das Fieber ≥ 38 °C mit 37 Fällen (88,1 %), gefolgt von Mukositis mit 34 Fällen (81 %) und Übelkeit/Erbrechen mit 33 Fällen (78,6 %), sind die am meisten aufgetretenen nichthämatologischen Nebenwirkungen. Als weitere Nebenwirkungen der Hochdosistherapie sind die Diarrhoe (66,6 %), Schmerzen (57,1 %) in verschiedenen Körperteilen (meistens epigastrische Schmerzen) und Exantheme (40,5 %) als Zeichen einer dermatologischen Toxizität in hohen Prozentzahlen vertreten.

Von den 42 Transplantationen, die bei den 34 später obduzierten Patienten durchgeführt wurden, sind bei 9 Transplantationen nur eine und bei weiteren 8 Transplantationen sogar 2 Komplikationen innerhalb von 60 Tagen nach der Transplantation dokumentiert. Somit sind insgesamt bei 17 Fällen, das heißt, bei etwa 40,5 % der Transplantationen bei obduzierten

Verstorbenen eine oder zwei Frühkomplikationen festgestellt worden. Der überwiegende Anteil dieser Komplikationen ist infektiöser Art. Bei 13 Fällen sind Infektionen dokumentiert worden (30,9 %). Insgesamt sind 16 Frühinfektionen bei diesen 13 Patienten dokumentiert worden. Die Bakteriämie ist mit 7 Fällen (16,7 % aller Transplantationen und 43,7 % aller dokumentierten Infektionen) die häufigste Form der Infektionen nach der ABSZT. In einem Fall wurde *Candida glabrata* in der Blutkultur festgestellt. Der überwiegende Anteil der Bakteriämien (ca. 73 %) wurde durch grampositive Erreger wie Staphylokokken und Streptokokken verursacht. In den sieben positiven Blutkulturen wurden insgesamt 11 Bakterienspecies isoliert. Als weitere klinische (im Gegensatz zu mikrobiologischen) Infektionen sind vier Pneumonien (zwei davon Pilzpneumonien), zwei Peritonitiden, eine Sepsis und ein Abszess am Oberarm im Frühstadium nach der Transplantation aufgetreten. Insgesamt sind 8 nicht mikrobiologisch festgestellte Infektionen bei 6 Patienten registriert worden (14,3 % aller Transplantationen). Bei 25 Transplantationen (59,5 % aller Transplantationen) konnten trotz Fieber weder klinische noch mikrobiologische Infektionen nachgewiesen werden (Fieber unklarer Genese).

An zweiter Stelle nach den Infektionen traten Blutungen als schwerwiegende Frühkomplikationen nach der ABSZT auf. Bei 3 Fällen (7,1 % aller Transplantationen) wurden Blutungen je einmal im Gastrointestinaltrakt, Bronchialsystem und intrakraniell festgestellt. Zwei dieser drei Blutungen wurden erst nach dem Tod durch Obduktion festgestellt oder gesichert. Außerdem sind Ileus, Subileus, ARDS, Lungenarterienembolie und Multiorganversagen als weitere Komplikationen aus den Unterlagen von obduzierten Verstorbenen zu entnehmen. Sieben pulmonale Frühkomplikationen (16,7 %), davon 4 Pneumonien (9,5 %), zwei ARDS (4,8 %) und eine Lungenarterienembolie (2,4 %), wurden bei den Obduzierten in den ersten 2 Monaten nach der Transplantation festgestellt. Von den vier Pneumonien sind zwei als Pilzpneumonien, speziell eine als Aspergillus- und eine als *Candida*-Pneumonie durch die Obduktion identifiziert worden.

Von den insgesamt 25 dokumentierten Komplikationen sind 5 (20 % aller Komplikationen) erst nach dem Tod der Patienten durch die Obduktion diagnostiziert worden. Acht Obduzierte verstarben innerhalb von 60 Tagen nach der Transplantation. Bei jedem dieser acht obduzierten Verstorbenen wurden eine oder sogar zwei Komplikationen klinisch, mikrobiologisch oder durch die Obduktion festgestellt. Die hundertprozentige

Komplikationsrate bei den Verstorbenen innerhalb von zwei Monaten nach der ABSZT muss zur Entscheidung für eine Obduktion beigetragen haben.

Fünf Obduzierte haben weniger als 30 Tage nach der Hochdosistherapie und ABSZT gelebt. Das entspricht etwa 14,7 % aller obduzierten Patienten. Ein Vergleich dieser Zahl mit dem prozentualen Anteil aller Verstorbenen nach der ABSZT, die weniger als 30 Tage überlebt haben (7,4 %), verdeutlicht, dass die Patienten, die nach der ABSZT nicht lange überlebten, überproportional häufiger obduziert wurden.

Durch die statistische Auswertung der Daten der obduzierten Patienten nach der ABSZT lassen sich die Qualität der Therapie, die Morbidität und Mortalität, die Überlebensrate der Patienten sowie Nebenwirkungen und Komplikationen der Therapie nur näherungsweise ermitteln. Um zu genaueren Ergebnissen zu gelangen, müsste eine prospektive Studie mit allen transplantierten Patienten in einem Zentrum konzipiert werden, bei der alle Patienten, die sich einer solchen komplikationsreichen und kostenintensiven Behandlung unterziehen, einer Obduktion zustimmen müssten. Im Übrigen kommt der Obduktion im DRG-Zeitalter nicht nur als originärer ärztlicher finaler Qualitätssicherungsmaßnahme, sondern auch aus ökonomischen und forensischen Gründen eine wachsende Bedeutung zu.

7. Literaturverzeichnis:

- Avery R., Pohlman R., Adal K., Bolwell B., Goldman M., Kalaycio M., Hall G., Andresen S., Mossad S., Schmitt S., Mason P., Longworth D.: High prevalence of diarrhea but infrequency of documented *Clostridium difficile* in autologous peripheral blood progenitor cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplantation* 25 (2000): S. 67 - 69
- Berger D. P., Engelhardt R., Mertelsmann R.: *Das rote Buch Hämatologie und Internistische Onkologie*. Landsberg/Lech: ecomed Verlagsgesellschaft mbH & Co KG 1998
- Bornhäuser M.: *Allogene Transplantation - Aktuelle Praxis der Stammzellmobilisierung*. Springer Verlag, *Onkologisch* 1(2002): S. 8 - 9
- Brandenburg E.: *Validität der klinischen Diagnostik von Grundleiden und Todesursachen. Retrospektive Analyse von 1088 Todesfällen zweier Hamburger Krankenhäuser aus den Jahren 1985 bis 1995*. Med. Dissertation, Hamburg 1998
- Bredahl J.: *Vergleich von Ergebnissen der ärztlichen Leichenschau mit Ergebnissen der Obduktion – Retrospektive Untersuchung am Obduktionsmaterial des Institutes für Pathologie Bad Saarow*. Med. Dissertation, Berlin 2006
- Burdach S., Nürnberger W., Göbel U.: *Hämatopoetische Stammzelltransplantation: Prinzipien und Praxis*. *Schweizerische Rundschau für Medizin (PRAXIS)* 85, Nr. 23 (1996): S. 741 - 748
- Bühring P.: *Klinische Obduktionen: Fehlendes Bewusstsein für Erkenntniswert*. *Dtsch. Ärztebl.* 102, 45 (2005): A-3057 / B-2585 / C-2429
- Denker H.W.: *Totipotenz oder Pluripotenz?* *Dtsch. Ärztebl.* 100, 42 (2003): A 2728 – 2730 / B 2275 -2277
- Dettmeyer R., Madea B.: *Obduktionen: Unsichere und uneinheitliche Rechtslage*; *Dtsch. Ärztebl.* 99,36 (2002): A 2311 - 2314
- Diehl V.: *Therapie des Morbus Hodgkin: Erfahrungen der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe über vier Studiengenerationen*. *Dtsch. Ärztebl.* 99, 25 (2002): A-1760 / B-1488 / C-1386
- Dreyling M., Hiddemann W., Trümper L., Pfreundschuh M.: *Maligne Lymphome*. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, November 2006
http://www.dgho.de/cmsdata/file/file_138.pdf
- Ehninger G., Holler E.: *Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation*, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Juli 2005; <http://www.dgho.de>

- Engelhardt M. : Plastizität adulter Stammzellen: Wunschtraum oder Realität? Dtsch. Ärztebl. 100, 49 (2003): A-3236 / C-2514
- Engelhardt M.: Ermutigende Studienergebnisse in der Therapie des multiplen Myeloms. Dtsch. Ärztebl. 103, 33 (2006): A 2174 - 2175
- Gesetz über das Leichen-, Bestattungs- und Friedhofswesen im Land Brandenburg (Brandenburgisches Bestattungsgesetz - BbgBestG). GVBl.I/01 S.226. November 2001. <http://www.mdje.brandenburg.de/Landesrecht/gesetzblatt/texte/K92/923-02.htm>
- Gratwohl A.: Die Indikationen der Knochenmark- und peripheren Stammzelltransplantation bei malignen hämatologischen Krankheiten. Therapeutische Umschau 53, 2 (1996): 152 - 157
- Groß D.: Sektionen in Deutschland: Historische Wurzeln, gegenwärtiger Stellenwert und aktuelle ethische Probleme. Ethik Med 11 (1999): 169 - 181
- Groß D.: Die Entwicklung der inneren und äußeren Leichenschau in historischer und ethischer Sicht. Würzburg: Verlag Königshausen und Neumann, 2002
- Großer J.P.: Obduktion – Teil der Qualitätssicherung in der Medizin. Welches Maß ist erforderlich? Epidemiologisches Bulletin Robert-Koch-Institut 4. Februar 2000 / Nr. 5
- Höpker W.W., Wagner S.: Die klinische Obduktion. Dtsch. Ärztebl. 95, 25 (1998): 1596 - 1600
- Höhne F.M.: Zum Vorkommen systemischer und superfizieller Mykosen im Obduktionsgut des Institutes für Pathologie Bad Saarow im Zeitraum von 1973 bis 2001. Med. Dissertation. Berlin, 2003
- Hölzel D., Schubert-Fritschle, G., Eckel, R., Eisenmenger, W.: Qualität der Angaben von Todesbescheinigungen: Ist die Todesursachenstatistik zu Krebserkrankungen besser als ihr Ruf? Dtsch. Ärztebl. 99, 1 - 2 (2002): A 50 – 55
- Jaffe E.S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press: Lyon 2001
- Jahresbericht 2005; Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST) <http://www.drst.de>
- Jost L.M., Honegger H.P., Stahel R.A.: Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation: 11 Jahre Zürcher Erfahrung. Schweiz. Med. Wochenschr. 130 (2000): 60 - 9
- Kabelitz D., Hermeler H.: Potenzial von Stammzellen für die Behandlung von Autoimmunerkrankungen. Dtsch. Ärztbl. 100, 28-29 (2003): A-1943 / B-1611 / C-1519

- Krukemeyer M.G., Driesch C.v.d., Dankof A., Krenn V., Hansen D., Dietel M.: Pathologie-Forum; Notwendigkeit der Obduktionssteigerung durch Einführung der DRGs. Der Pathologe; Online-Publikation am 13. Juli 2006; <http://www.springerlink.com>
- Leuthold J.: Untersuchungen zur Qualität von peripheren Blutstammzellpräparaten ultrastrukturelle Studien zur Beurteilung der Kryoprotektion. Math.-Nat. Dissertation, Berlin 2002
- Link H., Kolb H.J., Ebell W., Hossfeld D.K., Zander A., Niethammer D., Wandt H., Grosse-Wilde H., Schaefer U.W.: Die Transplantation hämatologischer Stammzellen Teil I: Definition, Prinzipielle Anwendungsmöglichkeiten, Komplikationen. Med. Klin. 92, 8 (1997): 480 - 491
- Link H., Kolb H.J., Ebell W., Hossfeld D.K., Zander A., Niethammer D., Wandt H., Grosse-Wilde H., Schaefer U.W.: Die Transplantation hämatologischer Stammzellen Teil II: Indikationen zur Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen nach myeloablativer Therapie. Med. Klin. 92, 9 (1997): 534 - 545
- Madea B.: Ärztliche Leichenschau und Todesbescheinigung: Kompetente Durchführung trotz unterschiedlicher Gesetzgebung der Länder. Dtsch. Ärztebl. 100, 48 (2003): A 3161-3179
- Medizinische Hochschule Hannover; Leistungen und Statistiken. Internetveröffentlichung 2006: <http://www.mh-hannover.de/4718.html>
- Metzner B., Grüneisl R., Gebauer W., Reschke D., Ost E., Müller T.H., Reichert D., Rosien B., Valle F.d., Zirpel I., Kohse K.P., Schunter F., Illiger H.J.: Späte infektiöse Komplikationen nach Hochdosistherapie und autologer Blutstammzelltransplantation. Medizinische Klinik 97 (2002): 650 - 658
- Milpied N., Deconinck E., Gaillard F., Delwail V., Foussard C., Berthou C., Gressin R., Lucas V., Colombat P., Harousseau J.L.: Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. N Engl J Med 350 (2004): 1287 - 1295
- Ministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Frauen Land Brandenburg: Krankenhausbericht 2004. Zur Entwicklung der Krankenhäuser im Land Brandenburg.
- Modelmog D., Goertchen R., Kunze K., Münchow T., Grunow N., Terpe H.J., Rochol A., Lehmann K.: Der gegenwärtige Stellenwert einer annähernd einhundertprozentigen Obduktionsquote (Görlitzer Studie). Z. Klin. Med. 44, 24 (1989): 2163 - 2171.
- Modelmog D., Goertchen R.: Der Stellenwert von Obduktionsergebnissen in Beziehung zur Sektionsfrequenz und amtlicher Todesursachenstatistik (Görlitzer Studie). Dtsch. Ärztebl. 89, 42 (1992): A 3434 - 3440.

- Modelmog D.: Todesursachen sowie Häufigkeit pathologisch-anatomischer Befundkomplexe und Diagnosen einer mittelgroßen Stadt bei fast 100prozentiger Obduktionsquote: eine Obduktionsanalyse unter Einbeziehung histologischer Untersuchungen zum gegenwärtigen Stellenwert der Pathologie (Görlitzer Studie) Egelsbach: Verlag Hänsel-Hohenhausen. 1993.
- Mossad S.B., Avery R.K., Longworth D.L., Kuczkowski E.M., McBee M., Pohlman B.L., Sobecks R.M., Kalaycio M.E., Andresen S.W., Macklis R.M., Bolwell B.J.: Infectious complications within the first year after nonmyeloablative allogenic peripheral blood cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 28 (2001): 491 - 495
- Nietz, U.: Hochdosischemotherapie des Mammakarzinoms: Eine Standortbestimmung. *Dtsch. Ärztebl.* 97, 5 (2000): A-245 / B-212 / C-191
- Nietz, U.: Hochdosischemotherapie des Mammakarzinoms – Eine Standortbestimmung: Schlusswort. *Dtsch. Ärztebl.* 97, 40 (2000): A-2634 / B-2244 / C-2107
- Offidani M., Corvatta L., Olivieri A., Rupoli S., Frayfer J., Mele A., Manso E., Montanari M., Centurioni R., Leoni P.: Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF. *Bone Marrow Transplantation* 24 (1999): 1079 - 1087
- Ottinger H., Müller C., Beelen D.W., Ehninger G., Schmitz N., Zander A., Schrezenmeier H.: Entwicklungen in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation. Daten des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen. *Dtsch. Ärztebl.* 103, 37 (2006): A 2381 - 2386 / B 2065 - 2070
- Reich G., Mapara M.Y., Reichardt P., Dörken B., Maschmeyer G.: Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplantation* 27 (2001): 525 - 529
- Richtlinien zur Transplantation peripherer Blutstammzellen. Erarbeitet vom Wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer unter Mitwirkung des Paul-Ehrlich-Institutes; *Dtsch. Ärztebl.* 94, 23 (1997): A-1584 / B-1356 / C-1262
- Schultze W. (Editor): *High-Dose Therapy and Transplantation of Haematopoetic Stem Cells* (2001); Blackwell Publishing, Berlin 2002
- Schwarze E.W., Pawlitschko J.: Autopsie in Deutschland – Derzeitiger Stand, Gründe für den Rückgang der Obduktionszahlen und deren Folgen. *Dtsch. Ärztebl.* 100, 43 (2003): A 2802-2808
- Schwella N.: *Periphere Blutstammzellen: Mobilisation, Separation und hämatopoetische Rekonstitution nach Hochdosischemotherapie bei Patienten mit Keimzelltumoren.* Med. Dissertation, Berlin 1999
- Seyfarth B., Dreger P., Schmitz N.: *Hämatologische Stammzelltransplantation - State of the Art.* Springer Verlag, *Onkologisch* 1 (2002): 4 -7

- Sezer O.: Angiogenese und Knochenstoffwechsel beim multiplen Myelom. Med. Habilitation, Berlin 2001
- Sondermann G.L.: Hochdosismotherapie und autologe Blutstammzell-Transplantation bei einem heterogenen Patientenkollektiv: Einfluß bestimmter Faktoren auf Engraftment und Infektionsrate. Med. Dissertation, Essen 2005
- Stadtmauer E.A., O'Neil A., Goldstein L.J., Crillyey P.A., Mangan K.F., Ingle J.N., Brodsky I., Martino S., Lazarus H.M., Erban J.K., Sickles C., Glick J.H., Luger S.M., Klumpp T.R., Litzow M.R., Topolsky D.L.: Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer. N Engl J Med 342 (2000): 1069 - 1076
- Stein H.: Die neue WHO Klassifikation der malignen Lymphome; Nach „REAL“ ein weiterer Schritt auf dem Weg zu einem weltweiten Konsens. Der Pathologe 21 (2000): 101-105
- Stellungnahme der Bundesärztekammer zur „Autopsie“ Kurzfassung <http://www.baek.de/30/richtlinien/Empfidx/Autopsiekurz/index.html>
- Stosiek P.: Zur aktuellen Bedeutung der klinischen Autopsie. Brandenburgisches Ärzteblatt 12, 2 (2002): 50-52.

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1.:	Totipotenz, Pluripotenz und Multipotenz von Stammzellen	11
Tabelle 3.1.:	Klinikstruktur und Bettenanzahl des Klinikums Bad Saarow 2005	36
Tabelle 4.1.:	Diagnosen, die Indikation für ABSZT im Klinikum Bad Saarow waren (1994-2005) (n=348)	47
Tabelle 4.2.:	Non-Hodgkin-Lymphome mit Z. n. ABSZT im Klinikum Bad Saarow	48
Tabelle 4.3.:	Indikationen für eine ABSZT im Klinikum Bad Saarow 1994-2005	49
Tabelle 4.4.:	Hauptdiagnosen bei den obduzierten Verstorbenen mit Zustand nach ABSZT in Bad Saarow (1994-2005) (n=34)	53
Tabelle 4.5.:	Die häufigsten Nebenwirkungen der ABSZT bei den obduzierten Verstorbenen im Klinikum Bad Saarow (1994-2005)	56
Tabelle 4.6.:	Frühkomplikationen der ABSZT im Klinikum Bad Saarow (1994-2005)	58
Tabelle 4.7.:	Frühkomplikationen und ihre Verifizierung bei den obduzierten Verstorbenen nach ABSZT im Klinikum Bad Saarow (1994-2005)	59
Tabelle 4.8.:	Isolierte Bakterien-species in den Blutkulturen von obduzierten Verstorbenen im Klinikum Bad Saarow	60
Tabelle 4.9.:	Zeit zwischen ED und ABSZT bei den Obduzierten (1994-2005)	62
Tabelle 4.10.:	Häufigkeit der Nebendiagnosen bei den obduzierten Verstorbenen im Klinikum Bad Saarow (1994-2005)	63
Tabelle 4.11.:	Die häufigsten Nebendiagnosen bei den obduzierten Patienten mit Zustand nach ABSZT im Klinikum Bad Saarow (1994-2005)	63
Tabelle 4.12.:	Autoptische Todesursachen bei den obduzierten Verstorbenen mit Z. n. ABSZT im Klinikum Bad Saarow (1994-2005) (n=34)	64
Tabelle 4.13.:	Laut Autopsiebericht direkt zum Tode führende Diagnosen (Ia) bei den Obduzierten mit Z. n. ABSZT in Bad Saarow (1994-2005)	66
Tabelle 5.1.:	Anteil von Plasmozytom- und NHL-Patienten an gesamten ABSZT in den letzten fünf Jahren in Bad Saarow	74
Tabelle 5.2.:	Frühinfektionen nach der ABSZT bei verschiedenen Studien	85
Tabelle 5.3.:	7 Fälle mit fehlender Übereinstimmung der Todesursachen	88

9. **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 3.1.:	Standorte deutscher Transplantationszentren für allogene (links) und autologe (rechts) Stammzelltransplantation (Stand Oktober 2005)	37
Abb. 4.1.:	Altersverteilung der Patienten bei ABSZT im Klinikum Bad Saarow	45
Abb. 4.2. :	Zahl der ABSZT im Klinikum Bad Saarow von 1994 bis Ende 2005	46
Abb. 4. 3.:	Überlebensdauer bei allen Verstorbenen nach einer ABSZT im Klinikum Bad Saarow (1994-2005) (n=136)	50
Abb. 4.4.:	Autopsien im Klinikum Bad Saarow bei den Verstorbenen bei Z. n. ABSZT (1994-2005) (n=34)	51
Abb. 4.5.:	Altersverteilung der obduzierten Verstorbenen im Klinikum Bad Saarow bei Z. n. ABSZT (1994-2005) (n=34)	52
Abb. 4.6.:	Übereinstimmung der Grundleiden zwischen Ergebnissen der äußeren Leichenschau und der Obduktion bei Verstorbenen mit Z. n. ABSZT im Klinikum Bad Saarow (1994-2005) (n=34)	55
Abb. 4. 8:	Überlebensdauer nach der ABSZT bei den obduzierten Verstorbenen in Bad Saarow (1994-2005) (n=34)	61
Abb. 4.9.:	Todesursachen laut Autopsiebericht bei den obduzierten Verstorbenen mit Zustand nach ABSZT im Klinikum Bad Saarow (1994-2005)	65
Abb. 5.1.:	Entwicklung der Fallzahlen von autologen Ersttransplantationen von blutbildenden Stammzellen in Deutschland für den Zeitraum 1998-2004	73
Abb. 5.2.:	Entwicklung der Fallzahlen von ABSZT in Bad Saarow 1998-2005	73
Abb. 5.3.:	Entwicklung der Fallzahlen für die fünf am meisten in Bad Saarow durch ABSZT behandelten Krankheiten (1994-2005)	75

9. Anhang

Datenerhebungsbogen

Name: geb.: gestorben:

Geschlecht:

Erstdiagnose (ED):

Stammzelltransplantation:

Alter bei ED:

Sterbealter:

Zeitabstand zwischen ED bis ABSZT:

Überlebensdauer nach der ABSZT:

Hauptdiagnose (HD):

Nebendiagnosen (ND):

Komplikationen der ABSZT:

Nebenwirkungen der ABSZT:

Totenschein-Diagnose:

Obduktions-Diagnose:

CD 34+-Zellen:

Autopsiebericht

HELIOS Klinikum Bad Saarow
 Ost-Brandenburgisches Tumorzentrum
 Institut für Pathologie
 Chefarzt PD Dr. med. habil. St. Koch

Bad Saarow, den 23.01.2007
 Pieskower Str. 33
 15526 Bad Saarow
 Telefon : (033631) 73210
 Telefax : (033631) 73010
 e-mail: pathologie@humaine-badsaarow.de

Autopsiebericht

Name : _____ **Vorname :** _____
Geburtsname : _____ **Geschlecht :** weiblich männlich
geboren : _____ **gestorben : am** _____ **um** _____ **Uhr** _____
Beruf : _____ **Alter :** _____ **Jahre** _____
Wohnort : _____ **Straße :** _____
Krankenhaus : _____ **Station :** _____
Verweildauer : Tage _____ **Obduzent :** _____
Antragssteller : _____ **obduziert am :** _____

Sonstige Verteiler für den Autopsiebericht :

Todesursache/Klinischer Befund		ICD-Code
I. Unmittelbar zum Tode führende Krankheit	a) unmittelbare Todesursache	
Vorangegangene Ursachen <small>Krankheiten, die die unmittelbare Todesursache unter a) herbeigeführt haben, mit der ursprünglichen Ursache (Grundleiden) an letzter Stelle</small>	b) als Folge von	
	c) als Folge von (Grundleiden)	
II. Andere wesentliche Krankheiten <small>Krankheiten, die zum Tode beigetragen haben, ohne mit der unmittelbaren Todesursache oder mit dem Grundleiden im Zusammenhang zu stehen</small>		
Todesursache / Sektionsbefund		ICD-Code
I. Unmittelbar zum Tode führende Krankheit	a) unmittelbare Todesursache	
Vorangegangene Ursachen <small>Krankheiten, die die unmittelbare Todesursache unter a) herbeigeführt haben, mit der ursprünglichen Ursache (Grundleiden) an letzter Stelle</small>	b) als Folge von	
	c) als Folge von (Grundleiden)	
II. Andere wesentliche Krankheiten <small>Krankheiten, die zum Tode beigetragen haben, ohne mit der unmittelbaren Todesursache oder mit dem Grundleiden im Zusammenhang zu stehen</small>		

Todesart : _____

Die Verwendung des Autopsieberichtes zu wissenschaftlichen Zwecken oder zur Abgabe von Gutachten bedarf der Zustimmung des Chefarztes des Institutes für Pathologie

Weitere Angaben zur Klassifikation der Todesursache bei nicht-natürlichen Tod		ICD-Code
Z.B. bei Unfall, Vergiftung, Gewalteinwirkung, Selbsttötung sowie bei Komplikationen medizinischer Behandlung	Äußere Ursache der Schädigung (Angaben über den Hergang)	
	Bei Vergiftung Angabe des Mittels	
	Unfallkategorie :	

Verschlüsselung bei Geschwulsterkrankung	
P r i m ä r t u m o r	Tumorhistologie (ICD-O)
	1.
	2.
G r a d i n g	Grading
	1.
	2.
R e z i d i v	Lokalisation des Rezidivs Seite :
	Tumorhistologie :
	(ICD-10)
	Grading / Malignität

Tumorklassifikation		<input type="checkbox"/> nicht möglich																						
TNM (2. Rev.)																								
<table border="0"> <tr> <td><input type="text"/></td> <td>T</td> <td><input type="text"/></td> <td>()</td> <td><input type="text"/></td> <td>N</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td>M</td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>y/r/a</td> <td>c/p</td> <td></td> <td>m</td> <td>c</td> <td>y</td> <td>c/p</td> <td>c</td> <td>y</td> <td>c/p</td> <td>c</td> </tr> </table>	<input type="text"/>	T	<input type="text"/>	()	<input type="text"/>	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>	M	<input type="text"/>	<input type="text"/>	y/r/a	c/p		m	c	y	c/p	c	y	c/p	c		
<input type="text"/>	T	<input type="text"/>	()	<input type="text"/>	N	<input type="text"/>	<input type="text"/>	M	<input type="text"/>	<input type="text"/>														
y/r/a	c/p		m	c	y	c/p	c	y	c/p	c														
L	V	Residualtumor R																						
Ann Arbor (Systemerkrankungen)																								
<table border="0"> <tr> <td>Stad-ium</td> <td>Akt.grad</td> <td>extra nod.</td> </tr> <tr> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> <td><input type="text"/></td> </tr> <tr> <td>c/p/a</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Stad-ium	Akt.grad	extra nod.	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	c/p/a			Andere Klassifikation :														
Stad-ium	Akt.grad	extra nod.																						
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>																						
c/p/a																								
Fernmetastasen / Organbefall bei Systemerkrankungen																								
0=kein Befall 1=Befall Sicherungs- schlüssel C	PUL	OSS	HEP	BRA	LYM	MAR	PLE	PER	ADR	SKI	SPL	OTH	GEN											
	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>											

Tabelle A 1: Toxizitätsbeurteilung nach NCI-Kriterien (modif. aus SONDERMANN 2005)

Kriterium	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Übelkeit	Keine	Nahrungsaufnahme möglich	Reduzierte Nahrungsaufnahme möglich	Keine Nahrungsaufnahme möglich	
Erbrechen	Keine	1 x/d	2-5 x/d	6-10 x/d	> 10 x/d parenterale Ernährung
Diarrhoe	Keine	2-3 x/d	4-6 x/d, mäßige Krämpfe	7-9 x/d, schwere Krämpfe, Inkontinenz	> 10 x/d, blutige Diarrhoe
Mukositis	Keine	Schmerzlose Erosionen	Schmerzhafte Erosionen, feste Speise möglich	Schmerzhafte Erosionen, flüssige Kost	Nahrungsaufnahme unmöglich
Gewichtsabnahme	< 5 %	5-9 %	10-19 %	≥ 20 %	
Gewichtszunahme	< 5 %	5-9 %	10-19 %	≥ 20 %	
Leukozyten	≥ 4000/μl	3000-3999/μl	2000-2999/μl	1000-1999/μl	< 1000/μl
Granulozyten	≥ 2000/μl	1500-1999/μl	1000-1499/μl	500-999/μl	< 500/μl
Hämoglobin	≥ 11 g/dl	10-10,9 g/dl	8-9,9 g/dl	6,5-7,9 g/dl	< 6,5 g/dl
Thrombozyten	≥ 100000/μl	75000-99999/μl	50000-74999/μl	25000-49999/μl	< 25000/μl
Transaminasen	Normal	≤ 2,5 x N	2,6-5 x N	5,1-20 x N	> 20 x N
Bilirubin	Normal		< 1,5 x N	1,5-3 x N	> 3 x N
Kreatinin	Normal	< 1,5 x N	1,5-3 x N	3,1-6 x N	> 6 x N
Hämorrhag. Zystitis	Keine	Mikrohämaturie	Makrohämaturie	Blasenspülung erforderlich	Transfusion oder Zystektomie
Dyspnoe	Keine	Asymptomatisch bei eingeschränkter LuFu	Dyspnoe unter starker Belastung	Dyspnoe unter normaler Belastung	Ruhedyspnoe
PO2 / PCO2	> 85 mmHg ≤ 40 mmHg	71-85 mmHg 41-50 mmHg	61-70 mmHg 51-60 mmHg	51-60 mmHg 61-70 mmHg	≤ 50 mmHg > 70 mmHg
Arrhythmien	Keine	Asymptomatisch, flüchtig, keine Therapie	Wiederkehrend oder persistierend, keine Therapie	Persistierend, therapiebedürftig	Ventrikuläre Tachykardie, Monitoring erforderlich
Kardiale Funktion	Unauffällig	Asymptomatisch, LVEF↓ um<20%	Asymptomatisch, LVEF↓ um>20%	Symptomatisch Insuffizienz, Ansprechen auf Therapie	Symptomatisch Insuffizienz, therapieresistent
Bewusstsein	Klar	Leichte Somnolenz oder Agitiertheit	Mäßige Somnolenz oder Agitiertheit	Starke Somnolenz oder Agitiertheit	Koma, Anfälle, toxische Psychose
Sensorium	Keine	Milde Parästhesien, tiefe Sehnenreflexe ↓	Mäßige Parästhesien, objektivierbare Störung	Ausgeprägte Parästhesien, Funktionsverlust	
Neurologie / sonstige		Gering	Mäßig	Schwer	Lebensbedrohlich
Haut	Keine	Erythem oder gestreute makulopapulöse Effloreszenzen	Dichte Effloreszenzen, Pruritus	Generalisierte makulopapulöse Efl., Eruption	Exfoliative oder ulzerierende Dermatitis
Alopezie	Keine	Minimal, nicht sichtbar	Mäßig, fleckige Alopezie	Komplette Alopezie, reversibel	Komplette Alopezie, irreversibel
Fieber	Keine	≤ 38°C	38,1-40°C	> 40°C für ≤ 24 h	> 40°C für >24h
Infekt	Keine	Leichter Infekt, keine Therapie	Mäßiger Infekt, orale Antibiose	Schwerer Infekt, i.v.- Antibiose	Lebensbedrohliche Sepsis

Tabelle A 2: Gesamtdaten von Obduzierten (n=34) nach ABSZT (n=42) im Klinikum Bad Saarow (1994 – 2005)

Pat.- Initiale ♂ / ♀	Sterbe- alter	Alter bei ED	ED	ABSZT	gestorben	Hauptdiagnose	ND	Komplikationen bei ABSZT	Todesursache lt. Totenschein	Todesursache lt. Autopsie	ÜE	Überleben n. ABSZT	Nebenwirkungen der ABSZT	CD-34+ /Kg KG x10 ⁶
V., H. ♀	45	44	5/1995	5/1996	6/1996	AML		ICB	I) Rezidiv einer AML	I a) Intracerebrale Hämorrhagie I c) Rezidiv einer AML	Ja	42 Tage	Mukositis II, Übelkeit/Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Fieber bis 39,6 °C	6,1
G., M. ♀ I.	59	47	10/1986	6/1997	4/1998	Retroperitoneales Liposarkom	3, 11		I a) Herz-KL- Versagen I b) Liposarkom des Retroperitoneum I c) Beinvenen- thrombose	I) gering differenziertes Liposarkom des Retroperitoneum	Ja	10 Monate	Mukositis I, Diarrhoe, Schmerzen Fieber bis 39,7 °C	8,98
G., M. ♀ II.	59	47	10/1986	10/1997	4/1998	Retroperitoneales Liposarkom	3, 11		I a) Herz-KL- Versagen I b) Liposarkom des Retroperitoneum I c) Beinvenen- thrombose	I) gering differenziertes Liposarkom des Retroperitoneum	Ja	6 Monate	Mukositis II, Nephrotoxizität Fieber bis 38,6 °C	8,0
H., G. ♂	59	57	4/1997	11/1997	5/1998	Hochmalignes NHL vom B-Zell-Typ	1		I) Rezidiv eines hochmalignen NHL	I) NHL hohen Malignitätsgrades vom B-Zell-Typ	Ja	6 Monate	Mukositis III., Übelkeit/Erbrechen II., Diarrhoe III., Schmerzen I, Folikulitis I., Fieber bis 38,6	5,15
P., R-J ♂	41	39	7/1996	11/1997	1/1998	Hochmalignes NHL, diffus großzelliges B-Zell- Lymphom	6	1. Bakteriämie (Staphylococcus epidermidis, Streptok. faecalis) 2. GI-Blutung	I) hochmalignes NHL II) V. a. GI-Blutung bei Thrombopenie	I) GI-Blutung	Nein	2 Monate	Mukositis II., Übelkeit/Erbrechen IV., Schmerzen in OB IV., Fieber bis 38,6 °C	1,37

Pat.- Initiale ♂ / ♀	Sterbe- alter	Alter bei ED	ED	ABSZT	gestorben	Hauptdiagnose	ND	Komplikationen bei ABSZT	Todesursache lt. Totenschein	Todesursache lt. Autopsie	ÜE	Überleben n. ABSZT	Nebenwirkungen der ABSZT	CD-34+ /Kg KG x10 ⁶
S., H. ♂ I.	32	31	6/1997	3/1998	5/1999	Plasmozytom	1, 16		D) Plasmozytom	I a) Protrahierter hämorrhagischer Schock I c) Plasmozytom II) Pankreatitis	Ja	14 Monate	Mukosits II Übelkeit/Erbrechen II., Diarrhoe III., Schmerzen III., Exanthem I., Neurotoxizität I., Kardiotoxizität I. Fieber bis 39,9 °C	5,96
S., H. ♂ II.	32	31	6/1997	9/1998	5/1999	Plasmozytom	1, 16		D) Plasmozytom	I a) Protrahierter hämorrhagischer Schock I c) Plasmozytom II) Pankreatitis	Ja	8 Monate	Mukosits II Übelkeit/Erbrechen I., Fieber bis 38,0 °C	5,6
J., S. ♀ I.	58	56	1/1998	10/1998	5/1999	Plasmozytom	8,19 20		I a) Lungenembolie I c) Plasmozytom	I a) Lungenembolie I c) z. n. Hochdosisth. bei Plasmozytom	Ja	7 Monate	Mukositis II., Übelkeit/Erbrechen I., Diarrhoe II.,	3,4
J., S. ♀ II.	8	56	1/1998	4/1999	5/1999	Plasmozytom	8,19 20		I a) Lungenembolie I c) Plasmozytom	I a) Lungenembolie I c) z. n. Hochdosisth. bei Plasmozytom	Ja	1 Monate	Mukositis III., Übelkeit/Erbrechen II., Diarrhoe II., Fieber bis 39,2 °C	3,04
P., R. ♂	47	42	5/1993	5/1997	6/1999	CML	10, 12		D) CML	I a) Fibrinös-eitrige Pneumonie I c) CML	Ja	25 Monate	Mukositis II., Übelkeit/Erbrechen I., Diarrhoe I., Schmerzen im OB, Müdigkeit, Fieber bis 38,5 °C	8,34
B., P. ♂ I.	38	28	3/89	12/94	5/1999	M. Hodgkin			D) Rezidiv M. Hodgkin mit multipler Organ- beteiligung	I a) ARDS I c) Chemotherapie- modifiziertes Hodgkin- Lymphom	Ja	55 Monate	Mukositis I., Übelkeit/Erbrechen III., Diarrhoe II., epigastr. Schmerzen II., Fieber bis 38,9 °C	5,1

Pat.- Initiale ♂/♀	Sterbe- alter	Alter bei ED	ED	ABSZT	gestorben	Hauptdiagnose	ND	Komplikationen bei ABSZT	Todesursache lt. Totenschein	Todesursache lt. Autopsie	ÜE	Überleben n. ABSZT	Nebenwirkungen der ABSZT	CD-34+ /Kg KG $\times 10^6$
B., P. ♂ II.	38	28	3/89	5/98	5/1999	M. Hodgkin			I) Rezidiv M. Hodgkin mit multipler Organbeteiligung	I a) ARDS I c) chemotherapie- Mdifiziertes Hodgkin- Lymphom	Ja	12 Monate	Mukositis III., Übelkeit/Erbrech. III., Schmerzen II., Exanthem I, Schwäche Fieber bis 39,4 °C	4,5
O., M. ♀	51	49	10/1996	2/1998	3/1999	NHL vom B-Zell- Typ, Keimzentrums- Lymphom G 3 nach WHO	2, 4, 5, 7, 8		I) Hochmalignes NHL II) Diabetes mellitus	I a) Septischer Schock I b) Aspergillus- Pneumonie I c) Hochmalignes NHL vom B-Zell-Typ	Ja	13 Monate	Mukositis III., Übelkeit/Erbrech. III., Diarrhoe III, Schmerzen III., Hepatotoxizität I., Kardiotoxizität I., Exanthem I., Neurotoxizität I., Fieber bis 39 °C	2,72
K., G. ♂	48	45	6/1995	1/1998	6/1999	B-CLL	13, 14	1) Bakteriämie (E. coli, Strepto- coccus agalactiae, Streptococcus sanguis, koagulase- neg. Staphylococcus warneri) 2) totaler paralyti- scher Ileus	I) B-CLL	I a) Aspergillus- Pneumonie I b) sekundäre Knochenmark- Aplasie I c) NHL vom B-Zell-Typ	Ja	17 Monate	Mukositis II., Übelkeit/Erbrech. III., Diarrhoe III., Schmerzen III., Epistaxis, Neurotoxizität, Abgeschlagenheit, Fieber bis 39,4 °C	1,67
L., I. ♀	33	30	9/1996	7/1998	8/1999	CML		Bakteriämie (Pseudomonas aeruginosa)	I a) Akutes Nieren- versagen I b) paralyt. Ileus I c) CML in Akzeleration	I a) Pseudo- membranöse Enteritis I c) CML in Akzeleration	Ja	13 Monate	Mukositis II., Übelkeit/Erbrech. II., Diarrhoe III., Schmerzen II., Fieber bis 39 °C	4,2
K., G. ♀ I.	40	37	12/1997	1/2000	8/2000	Mammakarzinom (gering differenziert, invasiv duktal)	15		I a) LAE I c) Metastast. Mamma- karzinom	I a) Lungenembolie I c) Metastast. Mamma- karzinom	Ja	7 Monate	Mukositis I., Übelkeit/Erbrechen I., Diarrhoe III., Folikulitis, Schmerzen Schüttelfrost, Fieber bis 39 °C	4,55

Pat.- Initiale ♂ / ♀	Sterbe- alter	Alter bei ED	ED	ABSZT	gestorben	Hauptdiagnose	ND	Komplikationen bei ABSZT	Todesursache lt. Totenschein	Todesursache lt. Autopsie	ÜE	Überleben n. ABSZT	Nebenwirkungen der ABSZT	CD-34+ /Kg KG x10 ⁶
K., G. ♀ II.	40	37	12/1997	2/2000	8/2000	Mammakarzinom (gering differenziert, invasiv duktal)	15		I a) LAE I c) Metastast. Mamma- karzinom	I a) Lungenembolie I c) Metastast. Mamma- karzinom	Ja	6 Monate	Mukositis II., Übelkeit/Erbrechen I., Knochenschmerzen,	4,77
P., G. ♂ I.	57	54	4/1997	8/97	2/2000	IgG-Plasmozytom St. IIIb	1, 16		I) IgG- Plasmozytom	I) IgG- Plasmozytom	Ja	30 Monate	Mukositis II., Diarrhoe II., Übelkeit/Erbrechen, Schmerzen,	9,32
P., G. ♂ II.	57	54	4/1997	11/97	2/2000	IgG-Plasmozytom St. IIIb	1, 16	Pneumonie	I) IgG- Plasmozytom	I) IgG- Plasmozytom	Ja	27 Monate	Mukositis., Diarrhoe, Neurotoxizität, Fieber bis 39 °C	7,6
T., D. ♂	53	51	9/1997	12/1998	8/2000	Niedrig malignes NHL St. IV b		Bakteriämie (koagulase neg. Staphylococcus aureus)	I) Rezidiv eines NHL St. IV b	I) NHL, diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	Ja	21 Monate	Mukositis II., Übelkeit/Erbrechen II., Diarrhoe III., Schmerzen in Penis, Fieber bis 38,6 °C	3,24
K., K. ♂	56	40	1984	5/1998	6/2000	M. Hodgkin	1, 2, 11		I a) Hepatorenales Versagen I b) NHL I c) M. Hodgkin II) Diabetes mell., Ischämische Herzkrankheit	I a) GI-Blutung aus Ulcus ventriculi I b) Myelofibrose I c) M. Hodgkin II) ARDS	Ja	24 Monate	Mukositis III., Übelkeit/Erbrechen I., Diarrhoe III., Exanthem II., Neurotoxizität III., Kardiotoxizität II., Fieber bis 39 °C	1,9
W., H. ♂	61	61	8/1999	4/2000	4/2000	NHL	2	1) Peritonitis 2) Aspergillus- Pneumonie	I) NHL	I a) Fibrinös-eitrige Peritonitis I b) Intestinale Aspergillose I c) Aspergillus- Pneumonie	Nein	24 Tage	Mukositis II., Übelkeit/Erbrechen, Tachykardie, Dyspnoe, Abdominalschmerzen	2,88

Pat.- Initiale ♂ / ♀	Sterbe- alter	Alter bei ED	ED	ABSZT	gestorben	Hauptdiagnose	ND	Komplikationen bei ABSZT	Todesursache lt. Totenschein	Todesursache lt. Autopsie	ÜE	Überleben n. ABSZT	Nebenwirkungen der ABSZT	CD-34+ /Kg KG x10 ⁶
V., H. ♂	55	54	12/1999	5/2000	6/2000	Embryonaler Keimzelltumor	17	1) Pneumonie 2) ARDS	I a) ARDS I c) Embryonaler Keimzelltumor	I a) ARDS I c) Embryonaler Keimzelltumor	Ja	25 Tage	Mukositis II., Exanthem I., Desorientiertheit, Myoklonien in beiden Armen, Fieber bis 38,6 °C	5,0
L., W. ♂	62	54	4/1994	7/1997	6/2000	NHL			I) niedrigmalignes NHL	I) B-Zell-NHL (Follikelzentrums- Lymphom) II) Emphysem- bronchitis Atherosklerot. Herzkrankheit	Ja	60 Monate	Mukositis III., Durchfall, Allgemeine Schwäche, Fieber bis 38,8 °C	4,56
W., E ♀	56	53	3/1997	7/1997	7/2000	Mammakarzinom	18	Bakteriämie (vergrünende Streptococcus mitis)	I) Metastasiertes Mamma- karzinom	I) Metastasiertes Mamma- karzinom	Ja	36 Monate	Mukositis III., Übelkeit/E. IV., OB-Schmerzen, Fieber bis 38,9 °C	10,05
H., E. ♀	56	51	10/1996	4/2000	11/2001	IgG-Plasmozytom			I a) Hämorrhag. Lungenödem b.Pneumonie I c) Plasmozytom	I a) Hämorrhag. Lungenödem I b) Hämorrhag. Diathese I c) Plasmozytom	Ja	19 Monate	Mukositis IV., Übelkeit/Erbrechen.I., Diarrhoe III.,	2,92
A., P. ♂	60	36	1976	4/2000	1/2001	B-CLL	9	Candida glabrata im BK	I) Panzytopenie bei CLL II) CMVInfektion	I) Akute Pankreatitis II) sekundäres myelodysplast. Syndrom	Nein	9 Monate	Mukositis IV., Diarrhoe III., Exanthem II., perianale Candidosis, Fieber bis 38,6 °C	5,6
S., H. ♂	43	41	9/1998	3/2000	1/2001	ALL			I) zweites Rezidiv einer akuten Leukose	I) Pneumonie II) rez. ALL	Nein	10 Monate	Mukositis IV., Diarrhoe III., Schmerzen III., Fieber bis 39 °C	1,5

Pat.- Initiale ♂/♀	Sterbe- alter	Alter bei ED	ED	ABSZT	gestorben	Hauptdiagnose	ND	Komplikationen bei ABSZT	Todesursache lt. Totenschein	Todesursache lt. Autopsie	ÜE	Überleben n. ABSZT	Nebenwirkungen der ABSZT	CD-34+ /Kg KG x10 ⁶
L., E. ♀	71	70	8/2000	1/2001	1/2001	AML (M5b)	1, 3, 17, 21	ARDS	I a) Multiorgan- Versagen I b) AML	I a) ARDS I b) Panzytopenie I c) Z. n. ABSZT (bei AML) II) AML	Ja	12 Tage	Mukositis IV., Diarrhoe, Exanthem, Niereninsuffizienz, Depression, Fieber bis 39 °C	4,7
G., P. ♂	71	70	7/2000	2/2001	5/2001	AML (M5)	1, 9, 16, 21, 24	1) Blutung in re. Bronchialsystem 2) Subileus	I a) ARDS I c) AML II) Nieren- insuffizienz	I) AML mit pontiner Infiltration	Ja	3 Monate	Mukositis IV., Diarrhoe III., Exanthem I., Lungenfunktionsstör. IV., Kardiotoxizität II., Alopezie III., Fieber bis 39,3 °C	3,72
M., D. ♀	40	37	12/1999	6/2000	12/2002	zentroblast.- zentrozytisches B-NHL St. IV	2, 14		I) NHL	I) Abszedierte u. konfluente Bronchopneu- monie	Nein	29 Monate	Mukositis II., Diarrhoe III., Lymphadenitis, Paranychie re. Halux, Fieber bis 38,8	2,47
S., C. ♀	59	59	2/2002	8/2002	9/2002	AML (M4)	24, 25	1) Candida- Pneumonie 2) MOV	I a) MOV I b) AML	I a) Candida- Pneumonie I b) AML	Ja	35 Tage	Mukositis II., Diarrhoe II., Exanthem I., Fieber bis 38,8 °C	1,89
M., H. ♂	68	45	1979	11/2002	11/2002	M. Hodgkin St. III A	1, 2, 11, 22, 26, 27	1) Sepsis 2) Peritonitis	I a) Hepatorenales Versagen I c) M. Hodgkin II) KHK, Hypertonie	I a) Septischer Schock I b) Sigmadiverti- kulose mit Perforation und Peritonitis II) M. Hodgkin, Hypertonie	Nein	24 Tage	Mukositis, Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe, Exanthem II., Verwirrtheit, Hypotonie Tachykarde HRST, Niereninsuffizienz, Fieber bis 38,7 °C	3,88

Pat.- Initiale ♂ / ♀	Sterbe- alter	Alter bei ED	ED	ABSZT	gestorben	Hauptdiagnose	ND	Komplikationen bei ABSZT	Todesursache lt. Totenschein	Todesursache lt. Autopsie	ÜE	Überleben n. ABSZT	Nebenwirkungen der ABSZT	CD-34+ /Kg KG x10 ⁶
L., E ♀	66	59	12/1994	1/2001	6/2002	NHL mit Transformation in hochmalignes großzelliges B-Zell-Lymphom	11, 16, 28		I) B-Zell-Lymphom II) KHK, Niereninsuffizienz	I a) Urosepsis I c) eitrig abszedierte Pyelonephritis bds. II) Arteriosklerose, alte LAE	Nein	18 Monate	Mukositis III., Übelkeit/Erbrechen, Durchfall III., Exanthem I., Unruhe, Fieber bis 38,4 °C	2,6
K., M. ♂	62	54	5/1994	5/1996	11/2002	AML (M2)	11, 29, 30, 31		I a) Koronare Ischämie I c) Bronchial-Ca. II) AML, Anämie, Thrombozytopenie	I) Metastasiertes Bronchial- karzinom II) AML	Ja	78 Monate	Mukositis III., Übelkeit/Erbrechen, Meteorismus, Bauchschmerzen, Halsschmerzen, Exanthem, Lethargie, Fieber bis 38,5 °C	1,6
M., D. ♂ I.	62	56	9/1997	12/1997	5/2003	IgG-Plasmozytom St.III	1, 11, 16, 22, 32		I) Plasmozytom II) KHK, COPD	I) Plasmozytom II) Herdpneumonie	Ja	66 Monate	Mukositis II., Übelkeit/Erbrechen III., Schmerzen II., Kardiotoxizität I., Exanthem I., Fieber bis 38,1 °C	6,23
M., D. ♂ II.	62	56	9/1997	6/1998	5/2003	IgG-Plasmozytom St.III	1, 11, 16, 22, 32		I) Plasmozytom II) KHK, COPD	I) Plasmozytom II) Herdpneumonie	Ja	60 Monate	Mukositis III., Übelkeit/Erbrechen I., Schmerzen III., pulmonale Toxizität III. Kardiotoxizität I., Neurotoxizität I., Diarrhoe I., Fieber bis 38,9 °C	2,9
V., N. ♂	45	38	8/1996	9/1998	10/2003	NHL vom B-Zell-Typ	33, 34	1) Bakteriämie (Pseudomonas aeruginosa) 2) Abszeß am re. OA →OP	I) diffuses großzelliges NHL St. IV B	I) NHL vom B-Zell-Typ II) Z. n. malignem Melanom	Ja	60 Monate	Mukositis I., Nausea/Emesis II., Erysipel re US, Thrombophlebitis re. OA mit Abszeßbildung, Fieber bis 38,8 °C	10,4

Pat.- Initiale ♂ / ♀	Sterbe- alter	Alter bei ED	ED	ABSZT	gestorben	Hauptdiagnose	ND	Komplikationen bei ABSZT	Todesursache lt. Totenschein	Todesursache lt. Autopsie	ÜE	Überleben n. ABSZT	Nebenwirkungen der ABSZT	CD-34+ /Kg KG x10 ⁶
S., W. ♂	48	43	12/1998	1/2002	3/2003	NHL, diffuses großzelliges B- Zell-Lymphom	1, 2		I a) Sepsis I b) Pneumonie I c) NHL II) Hypertonie, Diabetes mellitus	I a) Bronchopneumonie I c) diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom II) Pyelonephritis, gedeckt perforierte Divertikulitis	Ja	14 Monate	Mukositis IV., Übelkeit/Erbrechen III., Diarrhoe III., Schluckbeschwerden, Exanthem, Fieber bis 39,1 °C	2,73
H., M. ♂ I.	65	58	10/1997	4/1998	5/2004	IgG-Plasmozytom St. IIIb	2		I) Plasmozytom II) Diabetes mellitus	I) Plasmozytom II) Diabetes mellitus	Ja	72 Monate	Mukositis II., Übelkeit/Erbrechen I., Schmerzen I, Exanthem I., Hepatotoxizität I.,	4,56
H., M. ♂ II.	65	58	10/1997	8/1998	5/2004	IgG-Plasmozytom St. IIIb	2	Bakteriämie (Staphylococcus epidermidis in BK)	I) Plasmozytom II) Diabetes mellitus	I) Plasmozytom II) Diabetes mellitus	Ja	68 Monate	Mukositis II., Übelkeit/Erbrechen III., Schmerzen III., Exanthem I., Neurotoxizität III., Fieber bis 38,5 °C	4,5
R., R. ♀	51	44	5/1997	10/1997	5/2005	CLL	5, 22, 23		I a) Sepsis mit MOV I c) CLL II) COPD, Antikörpermangel- Syndrom	I) CLL II) Beginnende Aspergillus- Pneumonie	Ja	91 Monate	Mukositis II., Übelkeit/Erbrechen I., Abdomenschmerzen III., Exanthem I., Diarrhoe II., Fieber bis 38,6 °C	2,02

Nebendiagnosen (ND):

1) Hypertonie, 2) Diabetes mellitus, 3) TAA bei VHF, 4) Hypotonieneigung, 5) Hyperthyreose, 6) Nikotinabusus, 7) Metabolisches Syndrom, 8) Autohämolytische Anämie, 9) Polyneuropathie, 10) Guillan-Barre`-Syndrom, 11) KHK, 12) atypische Pneumonie, 13) LWK-3-Kompressionsfraktur, 14) Tetraparese (bei Polyneuropathie oder intracerebrale Manifestation des Lymphoms), 15) Tinnitus, 16) Niereninsuffizienz, 17) Z. n. Beinvenenthrombose, 18) unklarer chron. Leberparenchymschaden, 19) Z. n. Borreliose, 20) Psoriasis vulgaris, 21) Schlafapnoe-Syndrom, 22) COPD, 23) Pansinusitis, 24) Depression, 25) Herzinsuffizienz, 26) Sigmadivertikulose, 27) Z. n. Splenektomie, 28) hämolytische Anämie, 29) Bronchialkarzinom., 30) respiratorische Insuffizienz, 31) Tubenventilationsstörung bei Paukenhöhleneerguss, 32) M. Parkinson, 33) Hypothyreose, 34) Z. n. malignem Melanom

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Danksagung

Allen Mitarbeitern des HELIOS Klinikums Bad Saarow, die mich direkt und indirekt bei dieser Arbeit unterstützt haben, gilt mein aufrichtiger Dank.

Ich möchte mich ganz herzlich bei Herrn PD Dr. med. Stefan Koch für die Überlassung des Themas und die hervorragende Betreuung und konstruktive Diskussion in allen Phasen der Arbeit bedanken.

Besonders möchte ich mich bei Frau Schulze, Frau Januschkewitz, Oberarzt Dr. Gunia aus der Pathologie, Oberarzt Dr. Fuß, Herrn Dr. Frenzel aus der Inneren Medizin, Herr Gläser und seinen Mitarbeitern im Archiv des HKBS und Frau Lobeda aus dem Ostbrandenburgischen Tumorzentrum für die freundliche Unterstützung in den verschiedenen Stadien meiner Arbeit bedanken.

Und nicht zuletzt ein herzliches Dankeschön an Deborah, meine beiden Söhne Babak und Behrang und meine Freunde insbesondere Angelina, Julia, Mohamad und Mehdi für ihre unendliche Geduld und Unterstützung.

Erklärung

Ich, Najaf Tayefeh, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Retrospektive Untersuchungen zu Todesursachen bei Patienten nach Hochdosis-Chemotherapie und autologer Blutstammzell-Transplantation (ABSZT) im Autopsiematerial des Institut für Pathologie des Klinikums Bad Saarow**“, 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.

Berlin, den 30.3.2007

Najaf Tayefeh