

Thromboembolische Komplikationen bei Patienten mit malignen Lymphomen
und akuten Leukämien: Inzidenz und Gerinnungsanalysen

Integriertes Qualitätsmanagementprogramm Reha der Reha-Klinik Bad Salzelmen

Bildgestützte Therapieverfahren zur lokalen Tumorablation:
Von thermischen Ablationsverfahren bis zu modernen Bestrahlungstechniken

tumorzentrum aktuell

Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.



AMEOS Klinikum St. Salvator GmbH
Halberstadt



Den Krebs zu besiegen ist unser Ziel.
Mit vereinten Kräften.



Wir von der Roche Pharma Onkologie arbeiten mit Leidenschaft an der Zukunft der Krebsmedizin, um den Patienten den Schrecken der Krankheit zu nehmen. Unsere jahrzehntelange Erfahrung und innovativen Forschungstechnologien sind die Basis für neue, richtungweisende Therapien in der Onkologie. Symptome nicht nur behandeln, sondern langfristig Krebs besiegen: Das ist für uns kein Traum, es ist das Ziel.



www.roche-onkologie.de

Roche Onkologie
Die treibende Kraft

Editorial	Seite 05
Aus Wissenschaft und Forschung	
• Thromboembolische Komplikationen bei Patienten mit malignen Lymphomen und akuten Leukämien: Inzidenz und Gerinnungsanalysen Martin Mohren	Seite 06
• Bildgestützte Therapieverfahren zur lokalen Tumorablation: Von thermischen Ablationsverfahren bis zu modernen Bestrahlungstechniken Ricarda Rühl und Jens Ricke	Seite 11
Berichte	
• Integriertes Qualitätsmanagementprogramm-Reha (IQMP-Reha) der Reha-Klinik Bad Salzelmen Bernd Anger und Elke Staschull	Seite 20
• Neue Regelungen zum „Off-Label-Use“ Carboplatin beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom mit Kommentierung Beatrix Böhme und Jens Schreiber	Seite 23
• Positronen-Emissions-Tomographie (PET) beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom - nun auch vertragsärztliche GKV-Leistung Beatrix Böhme	Seite 26
Personalia	
• PD Dr. med. Jens Schreiber	Seite 28
Termine	Seite 29

Herausgeber

Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.
Universitätsklinikum A.ö.R.
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg
<http://www.med.uni-magdeburg.de/tzm/>
e-mail: tumorzentrum@med.ovgu.de

Redaktion

Prof. Dr. G. Gademann
Dr. B. Böhme

Layout

Müller Marketing
Agentur für Marketing & Kommunikation
www.muellermarketing-md.de

Druck

Druckerei Lohmann
Markt 23
39435 Egel

Titelfoto

Ameos Klinikum St. Salvator GmbH Halberstadt

Juni 2007

Editorial

Liebe Leserinnen und Leser, liebe Mitglieder des Tumorzentrums,

als besonderes Ereignis der letzten Zeit, möchte ich noch einmal den 2. Landeskrebekongress der Landeskrebekgesellschaft Sachsen-Anhalts vom 23. und 24. März 2007 in Magdeburg in Erinnerung rufen.

Der Kongress hat uns die Dreiteilung der ärztlichen Ethik vor Augen gebracht, nach der wir Ärzte wie auch alle Berufe im Gesundheitswesen seit Jahrtausenden, letztlich mit dem Hypokratischen Eid, arbeiten.

1. Der Umgang mit dem Patienten
2. Der Umgang mit den Kollegen
3. Der Umgang mit der Öffentlichkeit

Insgesamt haben etwa 350 Personen aus den verschiedensten Bereichen des Gesundheitswesens teilnehmen können. Auf gemeinsamen Sitzungen haben sie ihre Erfahrungen ausgetauscht und sich dabei besser kennen gelernt. Sie haben die Erfahrung vertiefen können, dass besonders die Onkologie ohne eine Interdisziplinarität nicht mehr auskommt. Zur Interdisziplinarität gehört zu allererst die Kollegialität, d. h. die Achtung des anderen Fachgebietes und seiner Möglichkeiten, wie auch natürlich die Disziplin. Dies entspricht dem Punkt 2.

Der Kongress hat auch dazu gedient, die Öffentlichkeit im Lande herzustellen und auszuweisen, dass wir uns nicht verstecken müssen. Da der Termin des Kongresses ziemlich genau mit der massiven, in der Politik geführten Diskussion zum Rauchen passte, war hier die Möglichkeit gegeben, auf die Opfer einer desolaten Antiraucherpolitik aufmerksam zu machen. Ein Beitrag zu Punkt 3.

Zuletzt, aber dadurch noch umso betonter, waren unsere Patienten mit im Kongressboot. Am Samstag nach den wissenschaftlichen Veranstaltungen gab es Patientenforen zu den Themen Mammakarzinom, Prostatakarzinom und kindliche Tumoren, so dass die ärztliche Ethik in diesem Sinne ihre Erfüllung fand.



Warum erwähne ich die den Landeskrebekongress in diesem Heft?

Das Tumorzentrum Magdeburg Sachsen-Anhalt war maßgeblich in die Vorbereitungen des Kongresses integriert. Es hat sich im Sinne seiner Aufgaben in der Region eingebracht und das bestehende Netzwerk der Onkologie des Landes aufgezeigt.

Auch das Tumorzentrum arbeitet für die drei o. g. ethischen Bereiche, die sich immer bündeln in das Bestreben, mit unserem Einsatz und unserem Mitgefühl den Patienten beizustehen in der Bewältigung ihrer Erkrankung. Denn die Patienten müssen die Profiteure wissenschaftlicher Errungenschaften sein, nicht der Wissenschaftler, nicht der Politiker und nicht die Industrie.

Mit herzlichen und kollegialen Grüßen
Ihr

Prof. Dr. Günther Gademann
Vorsitzender des Vorstands

Thromboembolische Komplikationen bei Patienten mit malignen Lymphomen und akuten Leukämien: Inzidenz und Gerinnungsanalysen

Martin Mohren

Klinik für Hämatologie/Onkologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Einleitung

Venöse Thromboembolien (TE) als Komplikationen einer malignen Erkrankung wurden bereits im Jahre 1869 von dem französischen Arzt Arman Trousseau beschrieben (1). Sie treten bei bis zu 15 % aller Patienten mit soliden Tumoren auf (2, 3, 4). Tumorpatienten mit Thrombosen haben eine deutlich schlechtere Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens (2, 3, 6). Umgekehrt werden Tumoren vermehrt bei Patienten diagnostiziert, die eine venöse Thromboembolie erleiden oder sie treten im Verlauf eines Jahres nach einer solchen auf (7, 8, 9). Thrombosepatienten mit malignen Begleiterkrankungen haben ein im Vergleich zu Patienten mit idiopathischer venöser Thromboembolie erhöhtes Risiko, an einer Thromboembolie zu sterben oder ein Thromboserezidiv zu erleiden (10).

Über die Inzidenz venöser Thromboembolien bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien ist insgesamt wenig bekannt. Ein erhöhtes Thromboserisiko wurde bei Patienten mit Morbus Hodgkin (11) und hochmalignen NHL (12) beobachtet. Es liegen keine publizierten Daten zu Patienten mit niedrigmalignen NHL vor. Über die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen bei Patienten mit akuten Leukämien existierten bis vor kurzem keine publizierten Daten. Inzwischen sind Resultate einer italienischen und einer österreichischen Studie, die eine erhöhte Inzidenz von TE Patienten mit akuten Leukämien zeigten, veröffentlicht worden (13,14). Der Einfluss maligner Tumoren auf das Gerinnungssystem im Sinne einer prothrombotischen Aktivierung wurde bisher in wenigen Studien mit jeweils geringen Patientenzahlen oder in Zusammenhang mit einer disseminierten intravasalen Gerinnung (DIC) untersucht. Insbesondere zu hämatologischen Malignomen, wie Lymphomen und Leukämien, liegen wenig Daten vor. Ein Teil dieser Untersuchungen liegt einerseits bereits 10 Jahre und länger zurück, andererseits wurden in den letzten Jahren neue angeborene und erworbene prothrombotische Defekte entdeckt, die heu-

te zu den häufigsten thrombophilen Risikofaktoren gezählt werden. Daher wurden die folgenden Untersuchungen initiiert.

Zunächst wurde retrospektiv die Inzidenz thromboembolischer Komplikationen bei Patienten mit malignen Lymphomen und akuten Leukämien am eigenen Patientengut erfasst. Des Weiteren wurde der mögliche Einfluss unterschiedlicher Faktoren, wie Histologie, Stadium, Alter und Geschlecht, auf die Inzidenz untersucht. Umfassende prospektive gerinnungsanalytische Untersuchungen mit dem Ziel, Parameter zu identifizieren, die pathophysiologische und/oder prognostische Bedeutung bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen haben wurden angeschlossen.

Methodik

Die medizinischen Unterlagen aller Patienten mit malignen Lymphomen und akuten Leukämien, die zwischen Januar 1991 und Juli 2004 in der Klinik für Hämatologie/Onkologie der Universität Magdeburg behandelt wurden, wurden sorgfältig durchgesehen. Thromboembolische Ereignisse waren entweder mittels Phlebographie oder Ultraschall (tiefe Beinvenenthrombosen, obere Extremitätenthrombosen, ZVK-assoziierte Thrombosen, Portalvenenthrombosen), Computertomographie oder Szintigraphie (Lungenembolien) bzw. Angiographie (arterielle Thrombosen) oder fundoskopisch (Zentralvenenthrombosen) diagnostiziert worden.

45 Patienten mit neu diagnostizierten malignen Lymphomen (hochmaligne NHL n = 20, niedrigmaligne NHL n = 8, Morbus Hodgkin n = 6) und akuten Leukämien (AML n = 9, ALL n = 1) wurden prospektiv bei der Erstdiagnose und im weiteren Verlauf im Rahmen der Routineblutabnahmen auf hereditäre oder erworbene, labordiagnostisch erfassbare thrombophile Risikofaktoren untersucht (Tabelle 3).

Ergebnisse

1038 Patienten mit malignen Lymphomen und 455 Patienten mit akuten Leukämien waren im genannten Zeitraum in der Klinik für Hämatologie/Onkologie behandelt worden. Von den 1038 Lymphompatienten waren 569 (54,8 %) männlichen, 469 (45,2 %) weiblichen Geschlechts, der Altersmedian lag bei 59,2 Jahren. 348 Patienten hatten ein hochmalignes, 485 ein niedrigmalignes NHL, 193 einen Morbus Hodgkin und 12 Patienten hatten ein primäres ZNS-Lymphom. 80 von 1038 Lymphompatienten (7,7 %) hatten mindestens eine thromboembolische Komplikation (Tabelle 1).

	Anzahl (n)	Rate (%)
Maligne Lymphome	80	7,70
hm NHL	37	10,60
nm NHL	28	5,77
Morbus Hodgkin	14	7,25
ZNS NHL	1	8,33

Tabelle 1: Thromboembolien bei Patienten mit malignen Lymphomen: Subgruppenanalyse

Insgesamt traten bei diesen 80 Patienten (männlich: n = 38, weiblich: n = 42) 96 thromboembolische Ereignisse auf: Tiefe Beinvenenthrombosen (n = 51), Lungenarterienembolien (n = 19), ZVK-assoziierte Thrombosen (n = 11), venöse Thrombosen durch Tumorkompression (n = 9), ZNS-Thrombosen (n = 3), arterielle Thrombosen (n = 2) und Portalvenenthrombosen (n = 1).

Das zeitliche Auftreten lag vor Erstdiagnose des Malignoms (17 %), während der Chemotherapie (72 %) oder nach Therapieende (11 %).

Patienten mit hochmalignen NHL hatten eine signifikant höhere Inzidenz thromboembolischer Komplikationen als Patienten mit niedrigmalignen NHL ($p = 0,012$). Bei Patienten mit hochmalignen NHL traten zwar mehr Thromboembolien als bei Patienten mit Morbus Hodgkin (10,6 % versus 7,25 %) auf, allerdings war dieser Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,222$). Gleiches traf auch auf den Vergleich zwischen Patienten mit Morbus Hodgkin und niedrigmalignen NHL zu ($p = 0,482$).

Die Verteilung auf die unterschiedlichen Leukämietypen war folgendermaßen: 310 Patienten mit AML (68,2 %), 108 mit ALL (23,7 %) und 37 mit Blastenschub einer CML (8,1 %). 248 Patienten (54,5 %) waren männlichen, 207 (45,5 %) weiblichen Geschlechts. Der Altersmedian lag bei 60 Jahren. Insgesamt traten bei 55 Patienten mit akuten Leukämien 59 venöse Thrombosen und/oder Lungenembolien auf (Tabelle 2).

Somit hatten 12,1 % aller Patienten im Beobachtungszeitraum mindestens eine Thromboembolie erlitten. ZVK-assoziierte Thrombosen der Vena jugularis bzw. Vena subclavia waren häufig (50,1 % aller TE) und traten bei insgesamt 5,9 % aller Patienten mit akuten Leukämien auf. 28 Patienten (6,2 %) hatten nicht-ZVK-assoziierte venöse Thromboembolien in folgender Verteilung: Tiefe Beinvenenthrombosen (n = 20), nicht-ZVK-assoziierte TE (obere Extremitäten) (n = 2), Lungenembolien (n = 4), Thrombosen der Vena cava inferior (n = 1) und Zentralvenenthrombosen (n = 1).

Es zeigte sich eine identische Rate von Thromboembolien bei Patienten mit ALL und AML ($p = 1,0$). Das Geschlecht hatte bei Patienten mit akuter Leukämie keinen Einfluss auf die TE-Inzidenz (p

	Gesamt-TE		ZVK-Thrombosen		Nicht-ZVK-Thrombosen	
	Anzahl (n)	Rate (%)	Anzahl (n)	Rate (%)	Anzahl (n)	Rate (%)
AL	55	12,1	27	5,9	28	6,2
AML	40	12,9	23	7,4	17	5,5
ALL	14	13,0	4	3,7	10	9,3
BC	1	2,70	0	-	1	2,70

Tabelle 2: Thromboembolien in Abhängigkeit von der Art der Leukämie

= 0,193), jedoch traten insgesamt mehr Thromboembolien bei Patienten auf, die jünger als 60 Jahre alt waren ($p = 0,014$). Jüngere Patienten wiesen deutlich mehr ZVK-assoziierte Thrombosen als ältere Patienten auf (9,3 versus 2,6 %, $p = 0,003$). Insgesamt wurden 45 Patienten gerinnungsanalytisch untersucht (Tabelle 3).

VIII:C
VWF:Ag
VWF:CB
Fibrinogen
Prothrombinfragment F1+2
D-Dimere
Antithrombin
Protein C
Protein S, gesamt
Protein S, frei
APC-Resistenz
Anticardiolipin Ak
Lupusantikoagulanzen
Homozystein
Faktor-V-Leiden-Mutation
Prothrombingenmutation G20210A
MTHFR-Genpolymorphismus C677T

Tabelle 3: Gerinnungsanalysen

Die auffälligsten Ergebnisse erzielten die Messungen des von Willebrandfaktors (VWF:Ag und VWF:CB) und der F-VIII-Aktivität (VIII:C). Der VIII:C-Median aller Messwerte aller untersuchten 45 Patienten lag bei 150 % bei einer Variationsbreite von 65-400 %. Insgesamt lagen 84 von 137 (61,3 %) Messwerte der VIII:C oberhalb des Normbereichs. 31 von 45 Patienten (69 %) hatten eine hohe VIII:C (> 150 %) bei mindestens einer Messung. 23 Patienten (51 %) hatten anhaltend hohe VIII:C-Werte (> 150 %) bei 2 oder mehr Messungen. Bei 22 Patienten (49 %) war VIII:C sehr hoch (> 180 %).

VWF:Ag und VWF:CB waren bei allen Patienten anhaltend erhöht, und die meisten Patienten (87 %) hatten sehr hohe Messwerte (> 200 %). Die Medianwerte lagen bei 321 % (VWF:Ag), bzw. 199 % (VWF:CB) und die Variationsbreite zwischen 117-718 % (VWF:Ag) und 108-280 % (VWF:CB). VWF:Ag war bei 79 von 81 (97,5 %) und VWF:CB bei 77 von 81 (95,1 %) Messungen oberhalb der Norm (Abbildung 1).

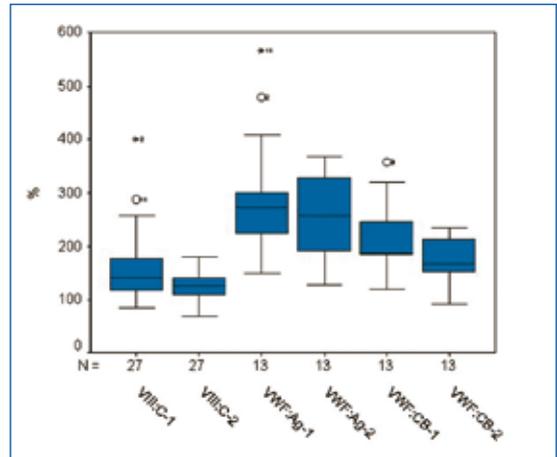


Abb. 1: VIII:C, VWF:Ag und VWF:CB im Zeitvergleich: 1 = bei Erstdiagnose; 2 = > 1 Jahr danach

Die hohe Faktor-VIII-Aktivität korrelierte mit VWF:Ag und VWF:CB, aber nicht mit Fibrinogen, F1+2, D-Dimer, IL-6 und TNF- α (Abbildung 2). Genauso wenig ließ sich eine positive Korrelation von IL-6 und TNF- α mit D-Dimer und F1+2 nachweisen, allerdings korrelierte IL-6 mit Fibrinogen, passend zur Rolle des Fibrinogens als Akute-Phase-Protein.

Weitere häufig erhöhte Parameter waren Fibrinogen (51,8 % der Untersuchungen, medianer Wert 4,10 g/l), D-Dimere (79 % der Untersuchungen, medianer Wert 0,86 mg/l) und das inaktive Prothrombinfragment F1+2 (61,3 % der Untersuchungen, medianer Wert 1,61 nmol/l). Diese Befundkonstellation ist mit einer manifesten Gerinnungsaktivierung bei der Mehrzahl der Patienten vereinbar.

Die Prävalenz hereditärer thrombophiler Risikofaktoren, wie der F-V Leiden-Mutation, der Prothrombinmutation und des Mangels an Antithrombin, Protein C und freiem Protein S, war nicht höher als in der Normalbevölkerung.

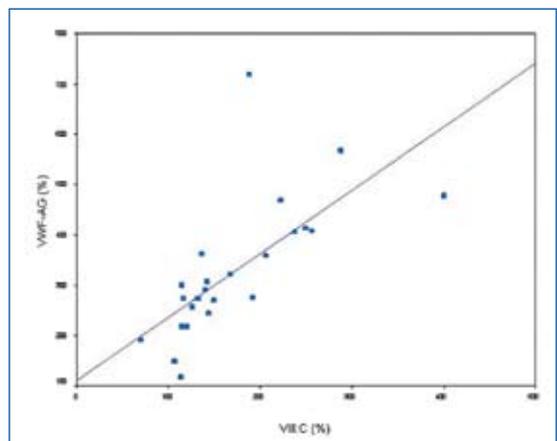


Abb.: 2: Korrelation VWF:Ag und VIII:C

Diskussion

Die retrospektive Untersuchung von 1038 in der Klinik für Hämatologie/Onkologie der Universität Magdeburg behandelten Lymphompatienten zeigte eine deutlich erhöhte Inzidenz thromboembolischer Komplikationen. Die Thromboembolierate von 7,7 % ist mit den Ergebnissen einer aktuellen amerikanischen Untersuchung, die 81 venöse TE bei 1041 Patienten mit soliden Tumoren fand, entsprechend einer TE-Rate von 7,8 %, fast identisch (7). Auch bei Patienten mit soliden Tumoren traten Thromboembolien vor allem während der chemotherapeutischen Behandlung auf.

Die höchste Thromboembolieinzidenz ließ sich in dieser Untersuchung bei Patienten mit hochmalignen NHL finden, während Patienten mit niedrigmalignen NHL eine signifikant geringere Inzidenz aufwiesen. Es existieren bislang keine publizierten Daten zur Inzidenz von Thromboembolien bei Patienten mit niedrigmalignen Lymphomen, wobei es sich hierbei letztlich um eine besonders heterogene Gruppe unterschiedlicher Malignome handelt. Hier stellen diese Untersuchungsergebnisse eine erste Datenbasis dar.

Sowohl fortgeschrittenes Tumorstadium als auch Behandlung mit Zytostatika wurden als thrombophile Risikofaktoren bei Patienten mit soliden Tumoren beschrieben (15) und auch bei hochmalignen NHL beobachtet (12). Hierzu passen unsere Beobachtungen, wonach die meisten Thromboembolien (72 %) während der chemotherapeutischen Behandlung auftraten und Patienten mit fortgeschrittenen Stadien eine erhöhte Inzidenz zeigten, wenngleich diese statistisch nicht signifikant war.

Auch Patienten mit akuten Leukämien haben eine hohe Rate thromboembolischer Komplikationen, die im Vergleich zu Patienten mit malignen Lymphomen sogar höher liegt (12,1 % versus 7,7 %). Allerdings macht der Anteil ZVK-assoziiierter Thrombosen bei Patienten mit akuten Leukämien die Hälfte aller thromboembolischen Komplikationen aus, so dass die Rate nicht-ZVK-assoziiierter venöser TE, wie z.B. tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien, mit 6,5 % vergleichbar der bei malignen Lymphomen und/oder soliden Tumoren ist.

Die insgesamt erhöhte Inzidenz venöser Thromboembolien bei Patienten mit akuten Leukämien ist um so erstaunlicher, weil diese Erkrankungen und deren Therapie mit bis zu mehreren Wochen dauernden schweren Thrombozytopenien assoziiert sind, die eher zu hämorrhagischen als thromboembolischen Komplikationen prädisponieren.

Ziel der prospektiven Studie war, prokoagulatorische Faktoren bei Patienten mit malignen Lym-

phomen und akuter Leukämie unter besonderer Berücksichtigung hereditärer thrombophiler Risikofaktoren und der fibrinolytischen Aktivität prospektiv zu erfassen. Hierzu wurden initial 45 Patienten rekrutiert. Die bei über der Hälfte aller Messungen erhöhten Werte für Fibrinogen, D-Dimer und das inaktive Prothrombin-Fragment F1+2 spiegelten sich in einem erhöhten Gesamtmedianwert wider und sprachen für eine Aktivierung des Gerinnungssystems. Signifikante Veränderungen der untersuchten Gerinnungsparameter traten im Zeitverlauf nicht auf.

Die auffälligsten Befunde unserer Studie waren anhaltende sehr hohe Spiegel des Faktor VIII, des VWF:Ag und der VWF:CB bei der Mehrzahl der untersuchten Patienten, die sogar noch mehr als 1 Jahr nach Erstdiagnose deutlich erhöht gemessen wurden, wenn auch die Spiegel zu diesem Zeitpunkt signifikant niedriger als bei der Erstdiagnose waren. Faktor-VIII-Aktivität, VWF:Ag und VWF:CB waren bei Patienten signifikant höher als bei einer gesunden Kontrollgruppe. Die Ursache hierfür bleibt letztlich unklar. Die positive Korrelation zwischen Faktor-VIII- und VWF-Aktivität spricht für einen kausalen Zusammenhang. Die vermehrte Bindung von F VIII an VWF schützt ersteren vor der proteolytischen Spaltung im Plasma. Die fehlende Korrelation mit TNF- α und IL-6 spricht hingegen gegen die Akute-Phase-Reaktion als mögliche Ursache. Obwohl eine erhöhte Faktor-VIII-Aktivität als unabhängiger thrombophiler Risikofaktor gilt, bleibt deren Bedeutung in der Entstehung von Thromboembolien bei Patienten mit malignen Lymphomen und akuten Leukämien insbesondere aufgrund der Heterogenität der untersuchten Patienten jedoch vorerst unklar.

Schlussfolgerungen

Thromboembolien treten bei Patienten mit malignen Lymphomen und akuten Leukämien häufig auf. Insbesondere Patienten mit hochmalignen NHL und Patienten mit zentralvenösen Kathetern sollten, soweit möglich, während der chemotherapeutischen Behandlung prophylaktisch antikoaguliert werden. Bei klinischem Verdacht sollte eine sofortige diagnostische Abklärung erfolgen.

Die Rolle der stark erhöhten Aktivität von F VIII sowie von VWF:Ag und VWF:CB in der Pathogenese von Thrombosen bei Patienten mit malignen hämatologischen Erkrankungen bleibt noch unklar, sollte jedoch in einer größeren Studie näher prospektiv untersucht werden, insbesondere auch im Hinblick auf die prognostische Relevanz.

Literatur

1. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens: lectures on clinical medicine. London, England: The New Sydenham Society 1868; 5:281-331
2. Baron J, Gridley G, Weiderpass E, Nyren O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998; 351: 1077-80
3. Deitcher R. Cancer and thrombosis: mechanism and treatment. *J Thromb Thrombolysis* 2003; 16: 21-31
4. Sallah S, Wan J, Nguyen N. Venous thrombosis in patients with solid tumors: Determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002; 87:575-9
5. Lee A, Levine M. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcome. *Circulation* 2003; 107: I 17-I 21
6. Sorensen H, Mellemkjaer L, Olsen J, Baron J. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-50
7. Murchison J, Wylie L, Stockton D. Excess risk of cancer in patients with primary venous thromboembolism: a national, population-based cohort study. *Br J Cancer* 2004; 91:92-5
8. Prandoni P, Lensing A, Buller H, Cogo A, Prins M, Cattelan A, Cuppini S, Noventa F, ten Cate J. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992; 327: 1128-33
9. Sorensen H, Mellemkjaer L, Flemming H, Olsen J, Nielson G. The risk of a cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 338: 1169-73
10. Sutherland D, Weitz I, Liebman H. Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Am J Hematol* 2002; 72:43-52
11. Seiffter E, Young R, Longo D. Deep venous thrombosis during therapy for Hodgkin's disease. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:1011-3
12. Ottinger H, Belka C, Kozole G, Engelhard M, Meusers P, Paar D, Metz K, Leder LD, Cyrus C, Gnoth S. Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high grade non Hodgkin's lymphoma: incidence, causes and prognostic relevance. *Eur J Haematol* 1995; 54: 186-94
13. De Stefano V, Sica S, Sora F. High incidence of early thrombotic complications in patients with a cute leukemia. *Haematologica* 1999; 84(Suppl 9):168
14. Ziegler S, Sperr W, Knöbl P, Lehr S, Weltermann A, Jäger U, Valent P, Lechner K. Symptomatic venous thromboembolism in acute leukemia. Incidence, risk factors and impact on prognosis. *Thromb Res* 2005; 115:59-64
15. Otten H, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel D, Prins M. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. *Arch Intern Med* 2004; 164:190-4
16. Kraaijenhagen R, Anker P, Koopman M, Reitsma P, Prins M, van den Ende A, Büller H. High plasma concentration of factor VIII:c is a major risk factor for venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000; 83:5-9

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Martin Mohren
 Klinik für Hämatologie/Onkologie
 Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
 Leipziger Str.44
 39120 Magdeburg
 e-mail: martin.mohren@med.ovgu.de

Bildgestützte Therapieverfahren zur lokalen Tumorablation: Von thermischen Ablationsverfahren bis zu modernen Bestrahlungstechniken

Ricarda Rühl, Jens Ricke

Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Zusammenfassung

Bildgestützte Therapieverfahren zur lokalen Tumorablation haben sich als wertvolle Ergänzung in onkologischen Therapiekonzepten etabliert. Mikrotherapeutische Verfahren basieren in der Mehrzahl auf Applikation thermischer Energie wie z. B. durch Radiofrequenz oder Laser (LITT). Im Hinblick auf Beschränkungen thermischer Verfahren bezüglich Tumorgöße oder benachbarter Risikostrukturen haben neuartige Methoden, die die klassische Brachytherapie mit modernen interventionellen Techniken verbinden in jüngster Zeit gute Ergebnisse demonstriert. Auch die noninvasive perkutane Bestrahlung im Sinne extrakranialer Stereotaxie bringt durch erhebliche Fortschritte der letzten Jahre sehr konkurrenzfähige Ergebnisse hervor. In dem vorliegenden Artikel werden State-of-the-Art Techniken für mikrotherapeutische Tumorablation beschrieben.

Einführung

Die moderne Radiologie hat in den letzten Jahren einen grundlegenden Wandel erlebt. Neben der klassischen Domäne der bildgebenden Diagnostik hat sich in erheblichem Maße die interventionelle Radiologie entwickelt. Bildgeführte, minimal-invasive Eingriffe sind in einer Vielzahl moderner Therapiekonzepte mittlerweile unverzichtbar (Rühl 2006).

Konzeptionell bestechend ist die Möglichkeit, im Rahmen beispielsweise eines onkologischen Eingriffs neben dem Tumor nicht nur das umgebende parenchymatöse Organ wie z. B. Leber oder Lunge, sondern gleichzeitig auch das eigene Werkzeug wie z. B. den Laser, im Zugangsweg befindliche Risikostrukturen wie z. B. Gefäße und schließlich im Falle der MRT auch den Energieeintrag wie z. B. die Hitzeentwicklung simultan in Echtzeit zu beobachten und kontrolliert einsetzen zu können. Anders als der Endoskopiker ist der interstitielle Interventionalist nicht auf die Präsenz eines Hohlorgans oder einer präformierten Höhle angewiesen.

Mit Blick auf die Therapie von Lebermetastasen bietet der interventionelle Radiologe sowohl lokale Ablationstechniken bei umschriebenem Tumorwachstum als auch loco-regionäre Therapien durch Verteilung von Wirkstoffen über vaskuläre Zugänge an. Sowohl der lokale wie auch der loco-regionäre Ansatz zielen auf größtmögliche Wirkung bei bestmöglicher Verträglichkeit durch einen lokal begrenzten, minimal-invasiven Eingriff.

Im folgenden wird der aktuelle Stand der interventionellen Therapie von soliden Tumoren, sowie insbesondere von Lebermetastasen beschrieben. Verzichtet wurde in Anbetracht der überlegenen Verbreitung hyperthermer Ablationstechniken wie der Radiofrequenz auf eine Darstellung der Kryotherapie, des fokussierten Ultraschall, der perkutanen Alkoholinjektion sowie der Mikrowellentherapie.

Interstitielle Tumorablation

Thermische Methoden

Die ersten Berichte über perkutane thermische Tumorablationen mittels Radiofrequenz stammen aus den frühen 90er Jahren (Rossi S 1990). Mittlerweile sind eine Reihe unterschiedlicher Applikationen verfügbar, die mittels einer gezielten Anlage von Wechselströmen eine Erwärmung des Gewebes und konsekutiv Koagulationsnekrosen in unmittelbarer Nähe der Ablationssonde provozieren. Gegenüber den anfänglich erzielten Nekrosearealen von maximal 1.6 cm Durchmesser konnte durch Einführung stärkerer Generatoren und gekühlte oder expandierbare Ablationssonden ein Zuwachs auf bis zu 5 cm erreicht werden (Pereira 2003). Sowohl der perkutane wie der intraoperative Einsatz der Radiofrequenz beispielsweise im Rahmen einer Leberteilresektion haben weite Verbreitung gefunden. In beiden Fällen ist die Bildführung wesentliches Element, um eine vollständige Ablation des Zielgewebes zu ermöglichen. In der Regel wird aufgrund der breiteren Verfügbarkeit die sonographische Bildführung eingesetzt. Nachteilig ist hier die bei Erwärmung des Gewebes einsetzende Gasbildung, die ein kontinuierliches und vollständiges Monitoring der Ablation unmöglich macht (Jung 2003). Die CT-Führung bietet demgegenüber Vorteile während des Monitorings sowie in sonographisch schlecht einsehbaren Leberabschnitten

(Stroszczyński 2002). Ideal schließlich scheint die Überwachung thermischer Eingriffe mit der MRT, die neben der Multiplanarität und entsprechend optimaler Applikatorpositionierung die simultane Temperaturdarstellung ermöglicht. Auf diesem Wege kann geometrischen Eigenheiten unterschiedlicher Applikatoren oder unerwarteten Kühleffekten durch Gewebepfusion Rechnung getragen werden (Pech 2002). MR-gängige Radiofrequenzsonden befinden sich derzeit in der klinischen Erprobung. Das offensichtlichste Qualitätsmerkmal einer interventionellen Tumorablation ist die lokale Tumorkontrolle. Für kolorektale Lebermetastasen finden sich in einer frühen Arbeit von Solbiati et al. (Solbiati 1997) eine lokale Kontrolle in 66 % von 22 Patienten bei einer maximalen Tumorgöße von 4,5 cm. Das progressionsfreie Überleben betrug 50

und 33 % nach 12 und 18 Monaten, das Gesamtüberleben 94 und 89 %. In einer weiterführenden Arbeit von 2001 berichtet die gleiche Gruppe über 117 Patienten mit maximalen Tumordurchmessern bis zu 9 cm (Ø 2.6 cm) (Solbiati 2001). Die lokale Kontrolle lag hier bei 61%, das progressionsfreie Überleben im Mittel bei 12 Monaten.

Selbst wenn bei Patientenkollektiven mit heterogenen Tumorentitäten Aussagen zur Prognose nach Thermoablation nicht hilfreich sind, so gewähren diese doch immerhin Einblicke in die Zuverlässigkeit der lokalen Tumorablation. Tabelle 1 bietet eine Übersicht verfügbarer Daten.

Etwa zeitgleich zur Radiofrequenz erfolgte die Entwicklung der laserinduzierten Thermoablation (LITT) unter Einsatz eines Nd-YAG Laser bei einer Wellenlänge von 1064nm (Gewiese 1994, Vogl

Autor	Tumorart	Patienten (n)	Metastasen (n)	Größe (cm)	Follow-Up (Median)	Lokale Kontrolle (%)	Überleben (%) (6/12/18)
Radiofrequenz Ablation							
Solbiati 2001	Colorectal	117	179	< 9	(6-52)	61	n.i./93/n.i.
De Baere 2000	Colorectal	44	67	< 4	12	79	n.i.
Livraghi 2001	Mamma	24	64	< 6	10	92	95/95/n.i.
Elias 2004 (intraoperativ)	Gemischt	88	227	< 3	27	85	n.i.
Joosten 2005 (intraoperativ)	Colorectal	18	72	< 5	25	94	n.i./93/n.i.
Berber 2004	Colorectal	135	n.i.	< 11	29	n.i.	95/85/68
Adam 2002	gemischt	33	43	< 5	16	82	82/60/n.i.
LITT							
Vogl 2004	Colorectal	603	1801	< 5	> 18	97 (nach 6 Monaten)	n.i./94/n.i.
Christophi 2004	Colorectal	80	168	< 11	35	67 (nach 6 Monaten)	48 (nach 3 Jahren)
Eigene Daten 2005	Colorectal	66	117	< 5	8.7	91 (nach 6 Monaten)	23 (mittl. Überlebenszeit)
Stereotaktische Bestrahlung							
Blomgren 1998	Gemischt	10	21	< 3	9	95	17.8 (mittl. Überlebenszeit)
Herfarth 2000	Gemischt	35	55	< 4	5,7	81 (nach 18 Monaten)	n.i.
Wulf 2001	Gemischt	n.i.	24	< 7	9	83	n.i./71/43

Tabelle 1: Lokale Kontrolle nach laserinduzierter Thermoablation (LITT), Radiofrequenzablation (RFA) und Stereotaktischer Bestrahlung von Lebermetastasen (n.i. - not indicated)

1995 Radiologe). Konzeptionell wurde die LITT für die Anwendung als MR-gestützte Intervention entworfen und erlaubt so ein exaktes Online-Monitoring des Eingriffes unter Verwendung thermosensitiver MRT-Sequenzen (Pech 2003). Der thermische Effekt der LITT ist zur Radiofrequenz identisch. Nachteilig für die LITT ist, dass bei Einsatz der letzten Generation gekühlter Laserapplikatoren eine zirkuläre Nekrose von maximal 3 cm erzielt wird und daher in der Regel mehrere Schleusen mit einem Durchmesser von 11F verwendet werden müssen (Vogl 1995 Radiologe). Im Ergebnis beschreiben monozentrische Berichte bei einer Tumorgöße von bis zu 5 cm deutlich über 90 % lokaler Kontrolle nach 6 Monaten (Mack 2001). Die ermittelten sehr geringen Komplikationsraten entsprechen den Angaben zur Radiofrequenz (Vogl 2002).

Thermoablative Maßnahmen unterliegen grundsätzlichen Einschränkungen. Sowohl für die LITT als auch für die Radiofrequenz besteht eine Größenlimitation geeigneter Tumore. Entsprechend endet

die Empfehlung der AG Interventionelle Radiologie der Deutschen Röntgengesellschaft für eine Radiofrequenzablation bei einer maximalen Tumorgöße von 5 cm (Tacke 2003). Prinzipiell nicht anwendbar ist eine Hitzeokoagulation durch LITT oder RF in der Nähe thermosensibler Strukturen wie etwa der Hepaticusgabel. Eine höhergradige arterielle Tumorpherfusion schließlich wie z. B. bei hepatozellulären Karzinomen, Metastasen neuroendokriner Tumore oder auch von Hypernephromen führt zu Kühleffekten, die die lokale Tumordestruktion behindern und hohe Rezidivraten generieren (Rhim 2003). Gleiches gilt auch für Kühleffekte benachbarter oder durch die Metastase infiltrierter großer Gefäße (Pech 2004). Verschiedene Autoren beschreiben für intraoperative Ablationen das Pringle-Manöver mit temporärem Abklemmen der Pfortader, um die Nekrosegrößen positiv zu beeinflussen (De Baere 2000, Mulier 2003). Perkutane Beeinflussungen der Tumor- oder Leberperfusion mittels arterieller Partikelembolisation oder auch temporärer Ballonblockade der Pfortader sind möglich, haben sich

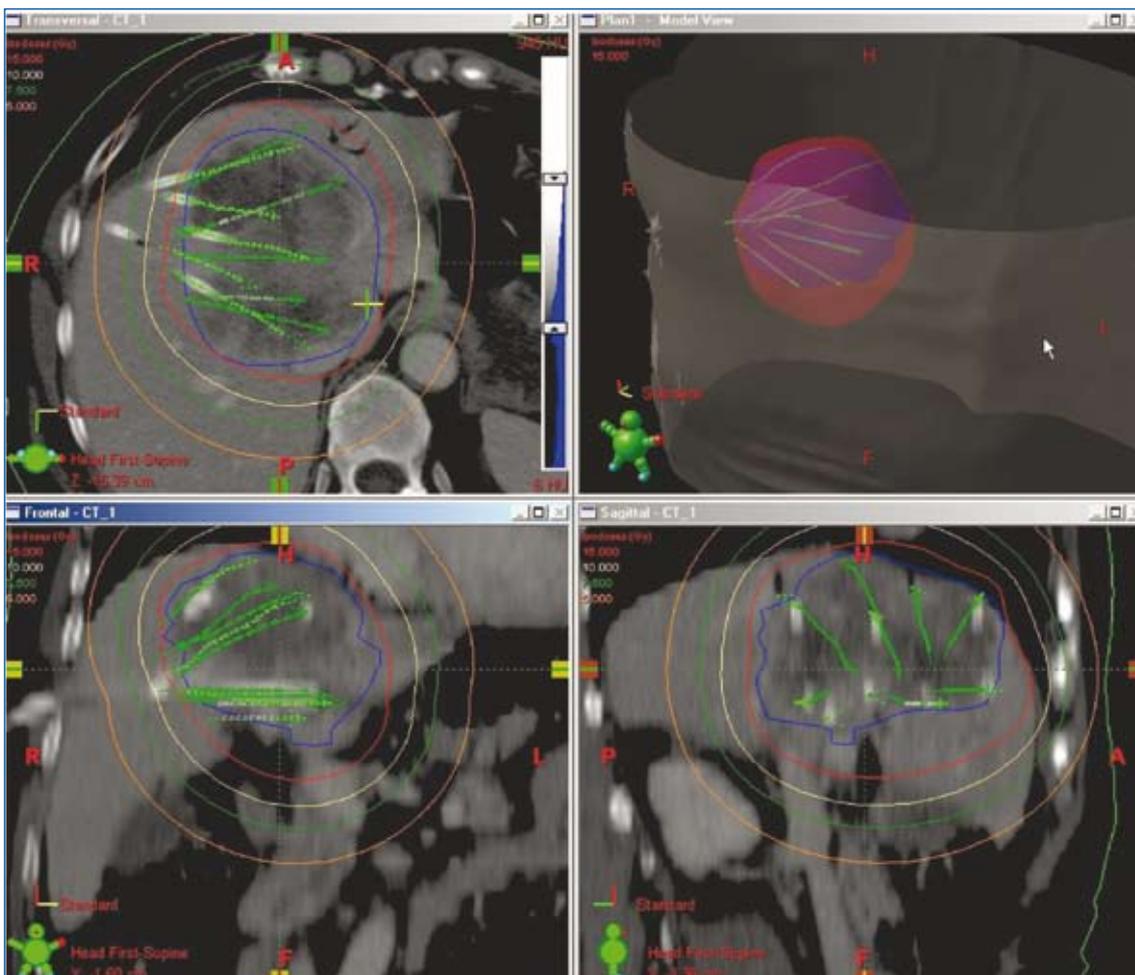


Abb. 1: Fusion der CT und 3D-Dosimetrie während der CT-gestützten Brachytherapie. Eine ¹⁹²Iridium-Quelle wird über CT-fluoroskopisch positionierte Katheter temporär in die Lebermetastasen eingebracht. Die blaue Linie umschreibt das klinische Zielvolumen. Die rote Linie entspricht der 15Gy-Isodose.

aufgrund des erheblichen Mehraufwandes jedoch bislang nicht durchgesetzt (Germer 1999).

Bestrahlung: CT-gesteuerte Brachytherapie

Aus den genannten Einschränkungen thermischer Tumorablationen mit Gefährdung thermosen-sibler Strukturen im Leberhilus, unerwünschten Kühleffekten durch Perfusion und Limitation des therapierbaren Tumordurchmessers entstanden Überlegungen zum synergistischen Einsatz einer Strahlenquelle für die lokale Tumorablation (Ricke 2003). Interstitielle Brachytherapie als intraoperativer Einzeit-Ansatz (IORT) wurde bereits in einer Reihe von Studien als sicher und effektiv beschrieben. Die angegebenen Dosen variieren zwischen minimal 15 und 30 Gy mit erheblichen Dosis-inhomogenitäten innerhalb des Tumorumens (Dritschilo 1988, Thomas 1993). Nachteile des intraoperativen Ansatzes sind die Notwendigkeit der Laparotomie mit einer erheblichen Komorbidität und eine unzulängliche Dosimetrie nach palpatorischer oder sonographisch geführter Platzierung der Katheter (Dritschilo 1988).

Die CT-gesteuerte Brachytherapie mittels ¹⁹²Iridium ermöglicht bei minimal-invasiver Platzierung der Applikatoren eine äußerst exakte Dosimetrie. Nach perkutaner Positionierung der Brachytherapiekatheter unter Lokalanästhesie wird eine kontrastmittelgestützte Spiral-CT der Leber in Atemanhalte-technik akquiriert und anhand dieses Datensatzes eine 3D-Dosimetrie vorgenommen (Abb. 1).

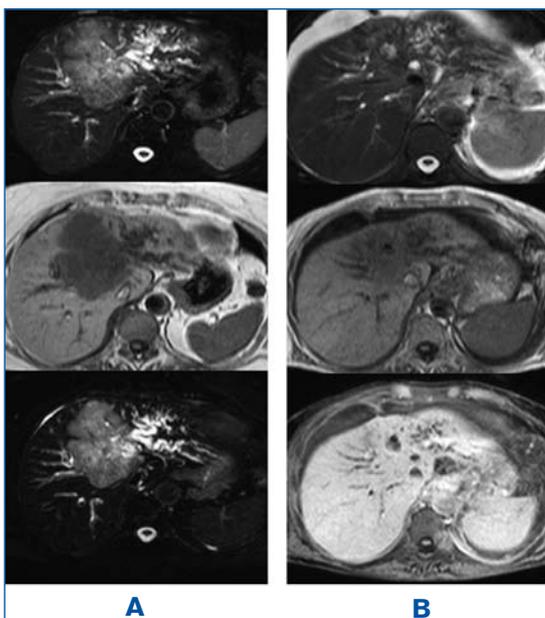


Abb. 2: MRT einer 79-jährigen Pat. m. HCC (9 cm), Cholestase d. li. Leberlappens. (A) vor CT-gestützter Brachytherapie, (B) 9 Monate nach Therapie zeigen sich nur noch narbige Residuen.

Im Gegensatz zur perkutanen stereotaktischen Bestrahlung wirken Bewegungen des Patienten oder Atemexkursionen aufgrund der Fixierung des Applikators im Tumor nicht limitierend (McGinn 1998, Herfarth 2001). Die angestrebte Zieldosis beträgt minimal 20 Gy am Tumorrund und wird als Einzeildosis festgelegt. Dosisüberhöhungen innerhalb des Tumorumens beispielsweise zwischen den Kathetern werden als unabdingbar in Kauf genommen und nicht begrenzt (Ricke 2003).

Die eigenen klinischen Ergebnisse hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle sind vielversprechend mit 94 % nach 9 Monaten bei 83 Metastasen bis zu 12 cm Größe und unterschiedlichen Primären in 55 Patienten. Unmittelbare Nachbarschaft zur Hepaticusgabel oder Infiltration zentraler Pfortaderäste sind kein Hindernis (Ricke 2003).

Vaskuläre interventionelle Tumorthherapie

Selektive interne Radioembolisation mit Yttrium-90-markierten Mikrosphären (SIRT)

Bei Patienten mit ausgedehnter hepatischer Metastasierung und Progredienz unter systemischer Chemotherapie, für die die zuvor beschriebenen lokalablativen Maßnahmen aufgrund einer zu großen hepatischen Tumormasse keine effektiven therapeutischen Optionen mehr bieten, kann die Selektive Interne Strahlentherapie (SIRT) mit Yttrium-90 Mikrosphären ein neues, vielversprechendes Therapiekonzept bedeuten.

Bei der SIRT wird in Form von biokompatiblen Mikrosphären ein kurzwirksamer Betastrahler über die Leberarterie direkt in die tumorversorgenden Gefäße eingebracht. Betastrahler haben im Lebergewebe eine sehr kurze Reichweite von nur wenigen Millimetern bis zu ca. 1 cm. Hierdurch werden Tumoren einer lokal hohen Strahlendosis ausgesetzt und gleichzeitig Tumorgefäße verschlossen. Dadurch wird in der Leber bzw. im Tumorgewebe eine sehr hohe Strahlendosis erreicht, während im gesunden Lebergewebe bzw. in den umliegenden Organstrukturen nur eine sehr geringe Strahlenexposition entsteht.

Kennedy et al (2006) berichten von einer medianen Überlebenszeit von 10,5 Monaten für Patienten, die auf diese Therapie ansprechen im Vergleich zu 4,5 Monaten für Patienten die nicht ansprechen.

Locoregionäre arterielle Chemotherapie

Die Applikation von Chemotherapeutika über selektive arterielle Zuflüsse zum Tumorgewebe wurde erstmalig von Sullivan et al. 1964 für Lebermeta-

stasen beschrieben (Sullivan 1964). Tumorzellen insbesondere kolorektaler Karzinome erreichen die Leber über den Pfortaderstrom. Nach Ansiedelung in der Leber und ab einer Größe von etwa 3 mm werden die Tumorzellen über das arterielle Gefäßsystem versorgt, während die gesunden Hepatozyten aus dem Pfortaderblut ernährt werden (Breedis 1954). Auf diese Weise lassen sich durch selektive arterielle Applikation von Therapeutika hohe Wirkstoffkonzentrationen unter Schonung des normalen Leberparenchyms erreichen. Eine erhöhte Wirkstoffkonzentration am Tumor durch intraarterielle Applikation ist für unterschiedlichste Pharmaka belegt (Pohlen 2000, Collins 1984, Ishikawa 1996, Sileni 1992, Schuller 1991).

Entscheidend für die derzeitige Renaissance locoregionärer Therapien ist die Fortentwicklung minimal-invasiver Möglichkeiten zur leberarteriellen Portimplantation. Solche Portsysteme werden durch den Interventionalisten schonend über die Arteria femoralis oder subclavia eingebracht und die Leberkatheter mit subkutanen Portreservoirs konnektiert. Neben dem Verzicht auf die für chirurgische Systeme notwendige Laparotomie bieten die minimal-invasiven Systeme den Vorteil unkomplizierter Revisionen oder sogar Neuanlagen im Falle von Portdysfunktionen (Hermann 2000, Tanaka 2003).

Im eigenen Patientengut von über 100 Patienten beläuft sich der primäre technische Erfolg für die interventionelle Implantation leberarterieller Portsysteme auf 99 % und deckt sich damit mit neueren Publikationen zu ähnlicher Implantationstechnik (Ricke 2003, Herrmann 2000, Tanaka 2003). Im Gegensatz hierzu verhindern anatomische Varianten des Truncus coeliacus häufig die offene chirurgische Portanlage (Wickremesekera 2000). Lorenz et al. (Lorenz 2000) berichten von 9 %, Kerr et al. (Kerr 2003) von 19 % frustranen offenchirurgischen Portanlagen aufgrund ungünstiger anatomischer Voraussetzungen. Darüber hinaus verhindern nicht selten Katheterokklusionen die Initiierung der intraarteriellen Chemotherapie. Unsere eigenen Ergebnisse dokumentieren eine Initiierung der arteriellen Therapie bei 99 % der Patienten und nur 7 % terminale Portdysfunktionen in 6 Monaten (Hildebrandt 2007).

Chemoembolisation

Die transarterielle Chemoembolisation hat weite Verbreitung als Therapiestandard bei inoperablem hepatozellulärem Karzinom gefunden. Konzeptionell sieht die transarterielle Chemoembolisation die Mischung von Chemotherapeutika mit Lipiodol vor,

wobei letzteres aufgrund der beobachteten langen Verweildauern insbesondere in hyperperfundierten Tumoren als Reservoir dient. Die üblichen wasserlöslichen Chemotherapeutika dürften in ihrer Verweildauer gegenüber dem im CT gut sichtbaren öligen Lipiodol jedoch deutlich reduziert sein. Raoul et al. verglichen in einer Studie von Patienten mit HCC die Applikation von radioaktiv markiertem Doxorubicin als i.a.-Infusion isoliert, in Verbindung mit Lipiodol und in Verbindung mit Lipiodol und Gelatine-Partikeln. Das Verhältnis der Doxorubicin-Konzentration im Tumor zum Leberparenchym stieg bei Zugabe von Lipiodol um den Faktor 1.5, bei Ergänzung von resorbierbaren Gelatine-Partikeln um den Faktor 4.7. Die periphere Konzentration des Doxorubicin betrug in der Gruppe mit Lipiodol und Gelatine nur 22 % gegenüber der Infusion von Doxorubicin isoliert (Raoul 2002). Darüber hinaus verstärken die durch die Embolisation geschaffenen hypoxischen Bedingungen die zelluläre Aufnahme des Doxorubicin (Kruskal 1993).

Die Faktoren, die die Aufnahme des Lipiodol als Trägersubstanz in Lebermalignomen determinieren, sind unbekannt. Eine eindeutige Korrelation besteht zur Ausprägung der Vaskularisation im Tumor, so dass eine Hypervaskularisation im Vergleich zum Leberparenchym als wichtigste Determinante eines Therapieansprechens gewertet werden kann (Kameyama 1993). Entsprechend besteht aus heutiger Sicht eine sichere Indikation zur Chemoembolisation neben dem HCC in der Regel nur bei Metastasen von Nierenzellkarzinomen oder neuroendokrinen Karzinomen. Zu letzterer Entität existieren eine Reihe von Studien, die bei intraarterieller Applikation unterschiedlichster Chemotherapeutika als gemeinsamen Nenner die Kombination mit embolisierenden Flüssigkeiten aufweisen. Als Gewinn wurde in allen Studien über eine zuverlässige Palliation durch signifikante Verminderung der Hormonausschüttung endokrin aktiver Tumore über mittlere Zeiträume von 6 - 12 Monaten berichtet. Eine Größenreduktion der Metastasen wurde nicht zuverlässig und in Größenordnungen von 25-50 % erreicht. Prognostische Vorteile konnten nicht nachgewiesen werden (Mavligit 1993, Therasse 1993, Stokes 1993).

Metastasen kolorektaler Karzinome präsentieren sich wie auch der überwältigende Teil von Lebermetastasen sonstiger Primären in der Regel hypoperfundiert. In der Literatur finden sich keine Studien, die für diese Entitäten prognostische Vorteile der Chemoembolisation im Vergleich zu intravenösen Standardtherapien belegen.

Diskussion

Interventionelle Eingriffe bei Lebermetastasen folgen einem Eskalationskonzept von lokaler interstitieller Tumorablation zu loco-regionärer vaskulärer Therapie. Alle Ansätze zielen auf eine größtmögliche Wirkung bei minimaler Belastung des Patienten durch minimale Invasivität oder durch Beschränkung der therapeutischen Maßnahme auf ein begrenztes Zielgebiet. Die Begrenzung des Zielgebietes stellt aus konservativ-onkologischer Sicht trotz Verringerung der Patientenbelastung einen Nachteil dar, da sie der systemischen Dissemination der zugrunde liegenden Erkrankung nicht gerecht zu werden scheint. Abgesehen von intraarteriellen locoregionären Therapien sind alle Protagonisten lokaler Therapien (seien sie Radiologen, Chirurgen, Onkologen, Gastroenterologen oder andere) unanfechtbare Evidenz der Lebensverlängerung im Rahmen prospektiv randomisierter Studien zumindest bislang schuldig geblieben. Vielversprechende Studienprotokolle sind insbesondere an Problemen der Patientenrekrutierung gescheitert oder stehen noch aus. Fairerweise muss jedoch angemerkt werden, dass auch der allseits akzeptierte Gold-Standard chirurgischer Leberresektionen eher dem Gewohnheitsrecht denn echter Evidenz entsprungen ist. Die Verbesserung der Prognose durch eine R0-Resektion von Lebermetastasen nicht nur kolorektaler Karzinome ist trotzdem unbestritten (Scheele 2001).

Die Entwicklung interstitieller Ablation von Lebermetastasen war von der Vorstellung getrieben, analog der chirurgischen Metastasenresektion potentiell kurative Verfahren mit vollständiger Zerstörung detektierbarer Tumoranteile zu bieten (Vogl 1995). Auch bei erfolgreicher Zerstörung oder R0-Resektion aller Lebermetastasen muss jedoch in 60-75 % mit einem Rezidiv gerechnet werden. Prinzipiell bieten sich als Lösung die Prävention im Sinne adjuvanter Therapie nach Tumorzerstörung oder eine Verbesserung der Patientenselektion vor dem Eingriff an. In einer chirurgischen Studie wurde der "test-of-time" Ansatz als vorteilhaft beschrieben, da durch eine Latenz zwischen der Diagnose von Lebermetastasen und der Entscheidung zur Resektion Patienten mit zwischenzeitlicher Entwicklung neuer intra- oder extrahepatischer Herde von der Resektion ausgenommen werden konnten (Lambert LA 2000). Livraghi et al. (Livraghi 2003) ergänzten dieses Konzept in einer Gruppe von 88 Patienten mit potentiell resektablen Lebermetastasen kolorektaler Karzinome, bei denen primär auf die Tumorresektion verzichtet und stattdessen eine perkutane Radiofrequenzablation vorgenom-

men wurde. Bei 60 % der Patienten wurde eine vollständige lokale Tumorkontrolle erreicht. 70 % dieser Patienten zeigten innerhalb weniger Monate intrahepatischen oder extrahepatischen Progress, der eine primäre chirurgische Resektion konterkarikiert hätte. In der Gruppe der Patienten mit fehlender lokaler Kontrolle wurden 57 % chirurgisch reseziert, die übrigen 43 % entwickelten zwischenzeitlich Metastasen, die eine Irresektabilität begründeten. Die Autoren folgern, dass eine perkutane interstitielle Tumorablation als Teil des chirurgischen Gesamtkonzepts die Zahl unnötiger Leberresektionen vermindern kann.

Die Komplikationsarmut perkutaner Tumorablationen im Vergleich zu chirurgischen Resektionen ist vielfach publiziert worden (Scheele 2001, Vogl 2002, Tacke 2003). Einen weiteren Aspekt, der den Einsatz minimal-invasiver Ablationsverfahren zukünftig attraktiv machen könnte, beschreiben Isbert et al., die in einem Tiermodell eine Verzögerung intrahepatischen Progresses durch den gewebeschonenden Effekt lokaler Ablation versus Hemihepatektomie demonstrierten (Isbert 2002). Postuliert wurde eine verminderte Ausschüttung von Wachstumsfaktoren, die die Leberregeneration fördern, gleichzeitig jedoch die Proliferation von Tumorzellen begünstigen sollen. Perkutane

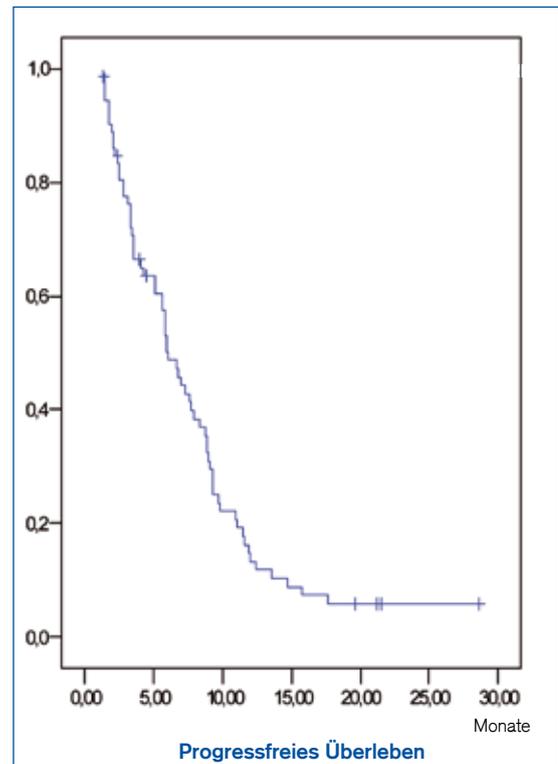


Abb.3: Progressionsfreies Überleben nach lokaler Ablation (78 Pat. m. Lebermetastasen bei CRC). Median 7,8 Monate.

interstitielle Tumorablationen bergen das Potential, onkologische Paradigmen der Zytoreduktion zu verändern. Minimal-invasive Methoden wie Radiofrequenz- oder Laserablation und insbesondere die bildgeführte Brachytherapie mit Wegfall der Größenlimitation ermöglichen die schonende Zerstörung großer Tumorzellverbände bei geringstem Risiko unerwünschter Wirkungen und einzeitigem, gegebenenfalls ambulantem Vorgehen. In der Palliativsituation beispielsweise kann eine Destruktion umschriebenen Tumorgewebes eine Therapiepause insbesondere dann rechtfertigen, wenn die systemische Chemotherapie nur schlecht vertragen oder Tumore auf Chemotherapie nicht mehr ansprechen. In der Literatur fehlen zum jetzigen Zeitpunkt verlässliche Angaben zum Stellenwert lokal begrenzter Tumorablationen an den Endpunkten onkologischer Gesamtkonzepte.

Literatur

- Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol.* 1954 Sep-Oct;30(5):969-77
- Collins JM. Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *J Clin Oncol* 1984;2(5):498-504
- de Baere T, Elias D, Dromain C. Radiofrequency ablation of 100 hepatic metastases with a mean follow-up of more than 1 year. *Am J Roentgenol* 2000; 175: 1619-1625
- Galandi D, Antes G. Radiofrequency thermal ablation versus other interventions for hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003046
- Germer CT, Isbert C, Albrecht D, Roggan A, Pelz J, Ritz JP, Muller G, Buhr HJ. Laser-induced thermotherapy combined with hepatic arterial embolization in the treatment of liver tumors in a rat tumor model. *Ann Surg.* 1999 Jul;230(1):55-62.
- Gewiese B, Beuthan J, Fobbe F, Stiller D, Muller G, Bose-Landgraf J, Wolf KJ, Deimling M. Magnetic resonance imaging-controlled laser-induced interstitial thermotherapy. *Invest Radiol.* 1994 Mar;29(3):345-51
- Herfarth, K K; Debus, J; Lohr, F; Bahner, M L; Rhein, B; Fritz, P; Höss, A; Schlegel, W; Wannenmacher M Stereotactic single dose radiation therapy of liver tumors: Results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 19 (2001), pp. 164–170.
- Herrmann KA, Waggershäuser T, Sittek H, Reiser MF. Liver intraarterial chemotherapy: use of the femoral artery for percutaneous implantation of catheter-port systems. *Radiology* 2000; 215: 294-9
- Hildebrandt B, Pech M, Nicolaou A, Langrehr J M, Kurcz J, Bartels B, Miersch A, Felix R, Neuhaus P, Riess H, Dorken B, Ricke J. Interventionally implanted port catheter systems for hepatic arterial infusion of chemotherapy in patients with colorectal liver metastases: A phase II-study and historical comparison with the surgical approach. *BMC Cancer* 2007, 7:69
- Isbert C, Boerner A, Ritz JP, Schuppan D, Buhr HJ, Germer CT. In situ ablation of experimental liver metastases delays and reduces residual intrahepatic tumour growth and peritoneal tumour spread compared with hepatic resection. *Br J Surg.* 2002 Oct;89(10):1252-9
- Ishikawa H, Kikkawa F, Tamakoshi K, Matsuza-wa K, Kawai M, Suganuma N, Tomoda Y. Distribution of platinum in human gynecologic tissues and lymph nodes after intravenous and intraarterial neoadjuvant chemotherapy. *Anticancer Res* 1996;16(6B):3849-53
- Jung EM, Clevert DA, Rupp N. Contrast-enhanced ultrasound with Optison in percutaneous thermoablation of liver tumors. *Fortschr Röntgenstr.* 2003 Oct;175(10):1403-12
- Kameyama M, Imaoka S, Fukuda I, Nakamori S, Sasaki Y, Fujita M, Hasegawa Y, Iwanaga T. Delayed washout of intratumor blood flow is associated with good response to intraarterial chemoembolization for liver metastasis of colorectal cancer. *Surgery* 1993 Jul;114(1):97-101.
- Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, Taylor I, Sherlock DJ, Schlag PM, Buckels J, Mayer D, Cain D, Stephens RJ, Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, Taylor I, Sherlock DJ, Schlag PM, Buckels J, Mayer D, Cain D, Stephens RJ. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 368-73
- Kruskal JB, Hlatky L, Hahnfeldt P, Teramoto K, Stokes KR, Clouse ME. In vivo and in vitro analysis of the effectiveness of doxorubicin combined with temporary arterial occlusion in liver tumors. *J Vasc Interv Radiol.* 1993 Nov-Dec;4(6):741-7
- Mack MG, Straub R, Eichler K, Engelmann K, Zangos S, Roggan A, Woitaschek D, Bottger M, Vogl TJ. Percutaneous MR imaging-guided laser-induced thermotherapy of hepatic metastases. *Abdom Imaging* 2001 Jul-Aug;26(4):369-74
- Mavligit GM, Pollock RE, Evans HL, Wallace S. Durable hepatic tumor regression after arterial chemoembolization-infusion in patients with islet cell carcinoma of the pancreas metastatic to the liver. *Cancer* 1993 Jul 15;72(2):375-80
- McGinn CJ, Ten Haken RK, Ensminger WD, Walker S, Wang S, Lawrence TS. Treatment of

- intrahepatic cancers with radiation doses based on a normal tissue complication probability model. *J Clin Oncol.* 1998 Jun;16(6):2246-52
19. Mulier S, Ni Y, Miao Y, Rosiere A, Khoury A, Marchal G, Michel L. Size and geometry of hepatic radiofrequency lesions. *Eur J Surg Oncol.* 2003 Dec;29(10):867-78.
 20. Pech M, Spors B, Wieners G, Warschewske G, Beck A, Cho C, Fischbach F, Ricke J. Vergleich unterschiedlicher MRT-Sequenzen mit und ohne Applikation von Gd-BOPTA zur Verlaufskontrolle nach LITT. *Fortschr Röntgenstr* 2004; 176: 550-555
 21. Pech M, Werk M, Beck A, Stohlmann A, Ricke J. Systemkonstanz und Energieverteilung bei Laser-induzierter interstitieller Thermo-therapie (LITT). *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 2002 Jun;174(6):754-60
 22. Pereira PL, Trubenbach J, Schmidt D. Radiofrequency ablation: basic principles, techniques and challenges. *Rofo Fortschr Geb Röntgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 2003 Jan;175(1):20-7.
 23. Pohlen U, Berger G, Binnenhei M, Reszka R, Buhr HJ. Increased carboplatin concentration in liver tumors through temporary flow retardation with starch microspheres (Spherex) and gelatin powder (Gelfoam): an experimental study in liver tumor-bearing rabbits. *J Surg Res.* 2000;92(2):165-70.
 24. Raoul JL, Heresbach D, Bretagne JF, Ferrer DB, Duvauferrier R, Bourguet P, Messner M, Gosse- lin M. Chemoembolization of hepatocellular carcinomas. A study of the biodistribution and pharmacokinetics of doxorubicin. *Cancer* 1992 Aug 1;70(3):585-90
 25. Rhim H. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for patients with hepatocellular carcinoma during occlusion of hepatic blood flow: comparison with standard percutaneous radiofrequency ablation therapy. *Cancer.* 2003 15;98(2):433-4; author reply 434-5.
 26. Ricke J, Hildebrandt B, Miersch A, Nicolaou A, Warschewske G, Teichgräber U, Lopez Hänninen E, Riess H, Felix R. Interventional Placement of Hepatic Arterial Port Systems: An Outcome Assessment including different Strategies in Anatomic Variants of the Celiac Branch. *J Vasc Interv Radiol* 2003 (in press)
 27. Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho C, Pech M, Wieners G, Spors B, Werk M, Rosner C, Lopez Hänninen E, Felix R. CT-gesteuerte Brachytherapie: eine neue perkutane Technik zur interstitiellen Ablation von Lebermetastasen. *Strahlenther Onkol* 2004 May; 180(5):274-80.
 28. Ricke J, Wust P, Stohlmann A, Beck A, Cho C, Pech M, Wieners G, Spors B, Werk M, Rosner C, Lopez Hänninen E, Felix R. CT-Guided Interstitial Brachytherapy of Liver Malignancies alone or in combination with Thermal Ablation: Phase I/II Results of a Novel Technique. *Int J Radiat Onc Biol Phys* 2004 Apr 1;58(5):1496-505.
 29. Rossi S, Fornari F, Pathies C, Buscarini L. Thermal lesions induced by 480 KHz localized current field in guinea pig and pig liver. *Tumori* 1990; 76: 54-57
 30. Ruhl R, Ricke J. Image-guided micro-therapy for tumor ablation: from thermal coagulation to advanced irradiation techniques. *Onkologie.* 2006;29(5):219-24.
 31. Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, Hohenberger W, Stangl R, Schmidt K. Resection of colorectal liver metastases. What prognostic factors determine patient selection? *Chirurg* 2001;72(5):547-60
 32. Schuller J, Czejka MJ, Jager W, Bosse C, Fogl U. Comparative bioavailability of fluorouracil and its prodrug, fluorouracil, following intra-arterial, intravenous and preoral administration. *Pharmazie.* 1991;46(8):587-8.
 33. Sileni VC, Fossier V, Maggiani P, Padula E, Beltrame M, Nicolini M, Arslan P. Pharmacokinetics and tumor concentration of intraarterial and intravenous cisplatin in patients with head and neck squamous cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1992;30(3):221-5.
 34. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, Cova L, Halpern EF, Gazelle GS. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001;221(1):159-66
 35. Solbiati G, Goldberg SN, Ierace T. et al. Hepatic metastases: percutaneous radiofrequency ablation with cooled-tip electrodes. *Radiology* 1997; 205: 367-373
 36. Stokes KR, Stuart K, Clouse ME. Hepatic arterial chemoembolization for metastatic endocrine tumors. *J Vasc Interv Radiol.* 1993 May-Jun;4(3):341-5
 37. Stroszczyński C, Gretschel S, Gaffke G, Puls R, Kretschmar A, Hosten N, Schlag PM, Felix R. Laser-induced thermotherapy (LITT) for malignant liver tumours: the role of sonography in catheter placement and observation of the therapeutic procedure. *Ultraschall Med.* 2002 Jun;23(3):163-7
 38. Sullivan RD, Norcross JW, Watkins E. Chemo-therapy for metastatic liver cancer by prolonged hepatic-artery infusion. *N Engl J Med.* 1964 Feb 13;270:321-7
 39. Tacke J. Perkutane Radiofrequenzablation - klinische Indikationen und Ergebnisse. *Rofo Fort-*

- schr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr. 2003 Feb;175(2):156-68
40. Tanaka T, Arai Y, Inaba Y, Matsueda K, Aramaki T, Takeuchi Y, Kichikawa K. Radiologic Placement of Side-hole Catheter with Tip Fixation for Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 63-8
 41. Therasse E, Breittmayer F, Roche A, De Baere T, Indushekar S, Ducreux M, Lasser P, Elias D, Rougier P. Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis. *Radiology*. 1993 Nov;189(2):541-7
 42. Thomas DS, Nauta RJ, Rodgers JE, Popescu GF, Nguyen H, Lee TC, Petrucci PE, Harter KW, Holt RW, Dritschilo A. Intraoperative high-dose rate interstitial irradiation of hepatic metastases from colorectal carcinoma. Results of a phase I-II trial. *Cancer* 1993;71(6):1977-81
 43. Vogl TJ, Muller PK, Hammerstingl R, Weinhold N, Mack MG, Philipp C, Deimling M, Beuthan J, Pegios W, Riess H, et al. Malignant liver tumors treated with MR imaging-guided laser-induced thermotherapy: technique and prospective results. *Radiology* 1995;196(1):257-65.
 44. Vogl TJ, Muller PK, Mack MG, Straub R, Engelmann K, Neuhaus P. Liver metastases: interventional therapeutic techniques and results, state of the art. *Eur Radiol* 1999;9(4):675-84
 45. Vogl TJ, Straub R, Eichler K, Woitaschek D, Mack MG. Malignant Liver Tumors Treated with MR Imaging-guided Laser-induced Thermotherapy: Experience with Complications in 899 Patients (2,520 lesions). *Radiology* 2002;225(2):367-77
 46. Wickremesekera JK, Cannan RJ, Stubbs RS. Hepatic artery access ports: recognizing and avoiding the problems. *Aust NZ J Surg* 2000; 70: 496-502

Korrespondenzadresse:

Ricarda Rühl
 Ambulanz für Mikrotherapie
 Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin
 Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
 Leipziger Straße 44
 39120 Magdeburg
 e-mail: radiologie@med.ovgu.de



Integriertes Qualitätsmanagementprogramm-Reha (IQMP-Reha) der Reha-Klinik Bad Salzelmen

Bernd Anger¹, Elke Staschull²

¹ Abt. Onkologie und Pneumologie

² Abt. Orthopädie

Waldburg-Zeil Kliniken

Rehabilitationsklinik Bad Salzelmen

European Foundation for Quality Management (EFQM)

1988 gründeten 14 führende europäische Unternehmen die European Foundation for Quality Management (EFQM). Die gemeinnützige Organisation wurde beauftragt, ein neues umfassendes Qualitätsmanagementsystem für Unternehmen und staatliche Behörden zu entwickeln (1-4). Das EFQM-System für Qualitätsmanagement erlaubt es einem Unternehmen sich zu einem definierten Zeitpunkt ein umfassendes Bild seines allgemeinen Zustands, seiner gesellschaftlichen Funktion, seiner Unternehmensstrategie, seiner Stärken, Schwächen und Verbesserungspotentiale, der Effektivität seiner Prozesse in allen Bereichen, der Beziehungen zu seinen Mitarbeitern, Lieferanten und Kunden und der Qualität seiner Prozesse und Ergebnisse zu verschaffen. Dieses Lagebild kann ein mächtiger Treiber für innerbetriebliche Verbesserungen sein.

Integriertes Qualitätsmanagement-Programm-Reha (IQMP-Reha)

Das EFQM-Modell wurde speziell an die Struktur- und Rahmenbedingungen von Reha-Kliniken angepasst und wird in dieser Differenzierung IQMP-Reha genannt (5). Weil IQMP-Reha einen nicht-normativen, generischen Rahmen von Kriterien liefert, ist es auf jede Reha-Klinik anwendbar. IQMP-Reha untersucht neun Qualitäts-Kriterien. Die Kriterien 1 bis 5, die so genannten „Befähiger-Kriterien“, beschreiben die Struktur- und Prozessqualität der Klinik, „Was macht die Klinik?“ und „Wie macht sie es?“. Die Kriterien 6 bis 9, die „Ergebnis-Kriterien“, beschreiben die Qualität der Ergebnisse, die von der Klinik erzielt werden (Abb. 1).

Ziele eines Qualitätsmanagement (QM)-Systems

Ziel eines QM-Systems ist es, die Struktur-, Prozess- und Ergebnisqualität einer Klinik in einem kontinuierlichen Management-Prozess zu erhalten und zu verbessern. Das EFQM-Modell definiert hierfür acht Grundkonzepte (1) (siehe Abb.2):

- Ergebnisorientierung: Durch hohe Prozess- und Strukturqualität werden exzellente Ergebnisse erzielt
- Ausrichtung auf den Kunden: hohe Qualität schafft nachhaltigen Nutzen für Patienten und Kooperationspartner

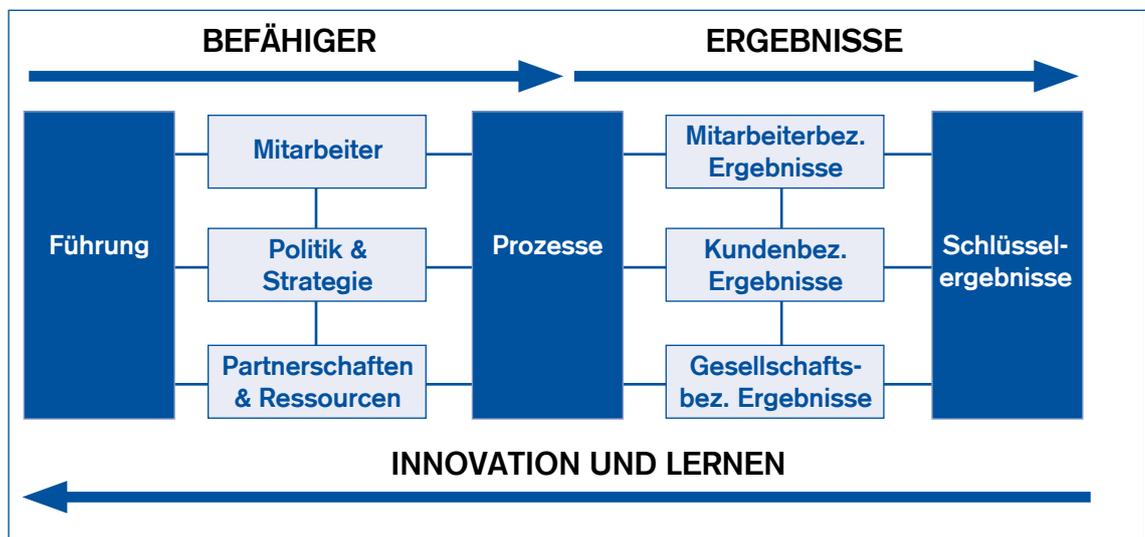


Abb. 1: Die 9 Qualitätskriterien des EFQM-Modells

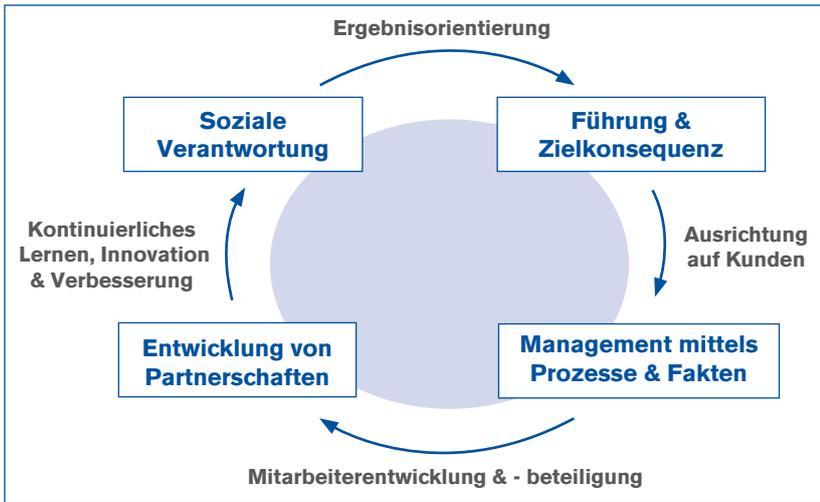


Abb. 2: Grundkonzepte des Qualitätsmanagements im EFQM-Modell

- Führung und Zielkonsequenz: Hohe Qualität wird durch vorbildliche Führung gekoppelt mit Beständigkeit hinsichtlich der Zielsetzung erreicht
- Management mittels Prozessen und Faktoren: hohe Qualität wird in der Klinik durch ein Netzwerk untereinander abhängiger und miteinander verbundener Systeme und Prozesse gesteuert
- Mitarbeiterentwicklung und -beteiligung: hohe Qualität wird durch Weiterentwicklung und Beteiligung der Mitarbeiter erreicht
- kontinuierliches Lernen, Innovation und Verbesserung: durch kontinuierliches Lernen wird der Status quo in Frage gestellt, werden Innovationen und Verbesserungen geschaffen
- Entwicklung von Partnerschaften: durch hohe Qualität der Patientenversorgung lassen sich wertvolle Partnerschaften entwickeln und erhalten
- soziale Verantwortung: die hohe Qualität der Prozesse erlaubt es, die Mindestanforderungen der gültigen Gesetze und Regeln zu übertreffen und die Erwartungen des gesellschaftlichen Umfeldes zu verstehen und darauf einzugehen

an Mitarbeiter aller Bereiche aktiv in die Verbesserungsaktivitäten einbindet. Als Zeitrahmen wurden den Kliniken zwei Jahre vom Beginn der Projektarbeit bis zur Zertifizierung vorgegeben (siehe Abb. 3). Die Einführung des QM-Systems verlief in vier Phasen.

Auswahl des IQMP-Reha-Systems durch den Klinik-Träger

Die Investition in ein QM-System muss wohl überlegt sein, weil es über einen längeren Zeitraum personelle und finanzielle Ressourcen bindet. Die Geschäftsführung der Waldburg-Zeil Kliniken, Isny-Neutrauburg, entschloss sich 2004 für alle Reha-Kliniken des Unternehmens ein QM-Systems auf der Basis des IQMP-Reha-Modells einzuführen, um die Kliniken umfassend und langfristig für zukünftige Herausforderungen zu rüsten. Das IQMP-Reha System gehört zu den Besten zurzeit verfügbaren QM-Verfahren, weil es von Anfang

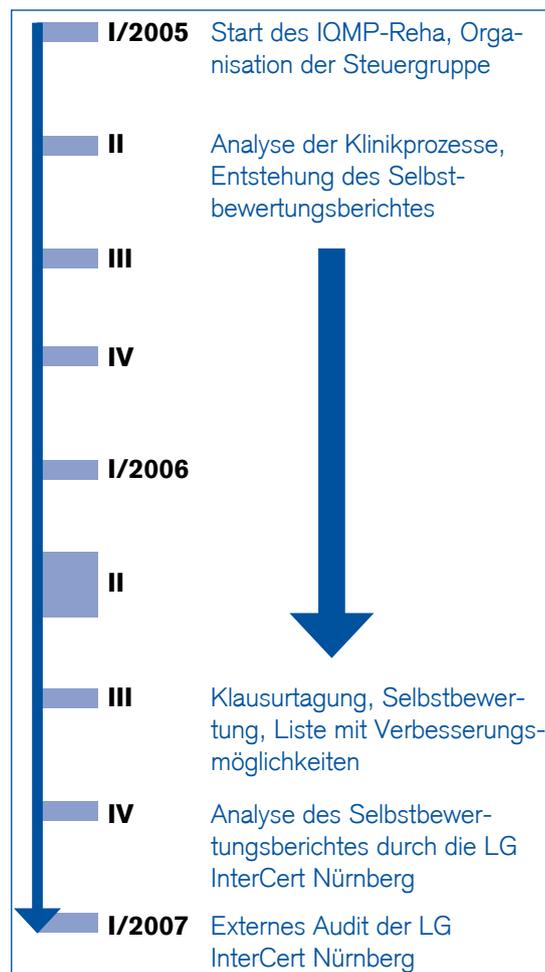


Abb. 3: Einführung des IQMP-Reha in der Reha-Klinik Bad Salzelmern

Phase 1: Die Klinik analysiert umfassend ihre Betriebsabläufe

Im I. Quartal 2005 konstituierte sich in der Reha-Klinik Salzelmen eine Steuergruppe aus 12 besonders engagierten MitarbeiterInnen verschiedener Bereiche und Hierarchiestufen und der Klinikleitung. Die Steuergruppe wurde durch externe Berater in mehreren Klausurtagungen mit der EFQM-Philosophie vertraut gemacht und im daraus abgeleiteten IQMP-Reha-Modell geschult. Von II/2005 bis II/2006 analysierten die Mitarbeiter der Steuergruppe alle Prozesse und Vorgänge der Klinik nach einem vorgegebenen Raster von 9 Kriterien mit insgesamt 48 Unterkriterien. Besonders umfangreich war die Arbeit in den Kriterien 1 - „Führung“, 3 - „Mitarbeiter und 5 - „Prozesse“, weil hier die zentralen Vorgänge der Patientenversorgung analysiert und beschrieben werden mussten. Die Steuergruppe traf sich alle 1 bis 2 Monate, um den Stand der Arbeit zu diskutieren. Mit Erstellung des Selbstbewertungsberichts wurde diese Phase des Projekts im Juli 2006 abgeschlossen. Der Selbstbewertungsbericht beschreibt auf 180 Seiten umfassend alle Prozesse der Klinik von der Patientenaufnahme über die Versorgung bis zur Entlassung, inkl. aller logistischen Prozesse von der Konzeption der EDV-Anlage bis zur Mülltrennung und alle Führungsprozesse vom Marketing bis zur betriebsinternen Kommunikation.

Phase 2: Was heißt Selbstbewertung?

Auf einer Klausurtagung im Juli 2006 erfolgte die Selbstbewertung der Klinik durch die Steuergruppe. Die EFQM definiert diesen Prozess wie folgt (1):

„Die Selbstbewertung ist eine von der Organisation selbst durchgeführte umfassende, systematische und regelmäßige Überprüfung ihrer Tätigkeiten und Ergebnisse anhand des EFQM-Modells für Excellence. Mit Hilfe des Selbstbewertungsprozesses kann eine Organisation ihre Stärken und Verbesserungspotenziale klar erkennen und in geplante Verbesserungsmaßnahmen umsetzen, deren Fortschritt überwacht wird.“

Untersucht wird, ob ein Klinikprozess klar definiert, schriftlich dokumentiert und fundiert begründet ist, ob er auf die Interessen der Patienten, Zuweiser, Kostenträger oder Lieferanten ausgerichtet ist und ob er mit anderen Klinikprozessen gut integriert ist. Des Weiteren wird überprüft, ob der Prozess allen Beteiligten bekannt ist. Im nächsten Schritt

wird geprüft, ob der Prozess klinikweit eingeführt und systematisch und strukturiert umgesetzt wird. In einem weiteren Schritt wird überprüft, ob und in welcher Form die Prozessergebnisse gemessen und ausgewertet werden. Im letzten Schritt wird überprüft, ob aufgrund der Messergebnisse Lernprozesse und Verbesserungen eingeleitet wurden. Dabei wurde jedes der geprüften Kriterien und Unterkriterien in Prozentpunkten benotet. Diese komplexe Bewertung wurde für jeden Einzelprozess der Klinik erstellt. Parallel zur Erstellung des Berichts wurden Schwachstellen und Verbesserungsmöglichkeiten, die bei der Analyse aufgefallen waren in einer Liste zusammengetragen und priorisiert.

In der Realität sah es so aus, dass in der Mehrzahl der Prozesse die Bewertungen der 12 Mitglieder der Steuergruppe relativ nahe beieinander lagen. In solchen Fällen wurde ein Mittelwert gebildet. Bei breiter Streuung der Bewertungen erfolgte zunächst eine intensive Diskussion der Ursachen, mit dem Ziel, sich auf eine Kompromissbewertung zu einigen. Diese Phase der Arbeit nahm zwei Tage in Anspruch.

Phase 3: Die Zertifizierung der Klinik durch externe Auditoren

Im 4. Quartal 2006 wurde der Selbstbewertungsbericht samt dem Ergebnis der internen Bewertung der Zertifizierungsgesellschaft LG InterCert Nürnberg zugeleitet. Dort wurde der Bericht gründlich analysiert und auf Schwachstellen untersucht. Am 23./24.01.2007 erfolgte dann das externe Audit: zwei erfahrene Auditoren der LG InterCert überprüften zwei Tage lang alle Bereiche der Klinik von der Verwaltung über Service, Küche und Logistik sowie die therapeutischen Bereiche von der Diagnostik über den ärztlichen Bereich, psychologischen Bereich, physiotherapeutischen Bereich und Ergotherapie auf Übereinstimmung zwischen der Beschreibung der Prozesse im Selbstbewertungsbericht und den tatsächlich in der Klinik ablaufenden Prozessen. Im Ergebnis wurde die Zertifizierung mit einer herausragend guten Bewertung erfolgreich abgeschlossen. Damit bestätigten die Auditoren die exzellente Qualität der Leistung der Reha-Klinik. In ihrer Bewertung gingen die Auditoren im Übrigen deutlich über die Selbstbeurteilung der Steuergruppe hinaus. Mit diesem herausragenden Ergebnis liegt die Reha-Klinik Bad Salzelmen nicht nur an der Spitze der Waldburg-Zeil Kliniken, sondern belegt auch deutschlandweit einen Platz in der Spitzengruppe.

Phase 4: IQMP-Reha wird dauerhaft etabliert

Die Erst-Zertifizierung dokumentiert nur einen Zwischenstand. Qualitätsmanagement ist eine der wichtigsten kontinuierlichen Aufgaben einer Klinikführung. Die im Rahmen der Selbstbewertung erarbeitete und priorisierte Liste von Verbesserungsmöglichkeiten zusammen mit den Vorschlägen der externen Auditoren ermöglichen es der Klinikleitung durch Projektarbeit die Qualität der Klinik langfristig zu erhalten und zu verbessern. Nach Abschluss eines 3-Jahres-Zeitraums wird sich die Klinik im Jahre 2010 der Rezertifizierung stellen. Exzellente Ergebnisse sind Grundbedingung, um in der heutigen schwierigen, von zunehmendem Wettbewerb gekennzeichneten Zeit bestehen zu können. Exzellente Ergebnisse einer Klinik sind aber keine Selbstverständlichkeit. Sie entstehen durch die gemeinsame Arbeit vieler guter Mitarbeiter, effektive Strukturen und Prozesse und ein Management, das die Bedürfnisse seiner Patienten, Partner, Kunden und Mitarbeiter erkennt und in seinen Entscheidungen berücksichtigt.

Literatur

1. EFQM: Excellence bewerten. European Foundation for Quality Management, Frankfurt, 2003
2. Das EFQM-Modell für Excellence, Version für öffentlichen Dienst und soziale Einrichtungen, Deutsche Gesellschaft für Qualität e.V. DGO, Frankfurt, 2003
3. Assessoren Bewertungsbuch, Version für öffentlichen Dienst und soziale Einrichtungen, 2003, Deutsche Gesellschaft für Qualität e.V. DGO, Frankfurt, 2003
4. Spectrum 2003, Modellbewertungsbuch, Deutsche Gesellschaft für Qualität e.V. DGO, Frankfurt, 2003
5. IQMP-Reha, Integriertes Qualitätsmanagement-Programm-Reha, Manual, IQMG Institut für Qualitätsmanagement im Gesundheitswesen GmbH, Berlin, 2003

Korrespondenzadressen:

PD Dr. med. Bernd Anger
 Chefarzt Abt. Onkologie und Pneumologie
 Waldburg-Zeil Kliniken
 Rehabilitationsklinik Bad Salzelmen
 Badepark 5, 39218 Schönebeck
 e-mail: banger@wz-klinikum.de

Dr. med. Elke Staschull
 Chefarztin Abt. Orthopädie
 Waldburg-Zeil Kliniken
 Rehabilitationsklinik Bad Salzelmen
 Badepark 5, 39218 Schönebeck

Regelung zum „Off-Label-Use“ Carboplatin beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom

(Bundesanzeiger vom 22.03.2007)

Die Verordnung von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use) ist gerade in der Onkologie nicht unproblematisch - weil nicht ungewöhnlich.

In einem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom Frühjahr des letzten Jahres ist eine Regelung zur Verordnungsfähigkeit von Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten getroffen worden.

Entscheidend ist Abschnitt H der Arzneimittelrichtlinien mit seinen Anlagen.

In der Anlage 9 A sind und werden künftig positiv bewertete Präparate gelistet, d. h. diese Arzneimittel sind unter Beachtung der dazu gegebenen Hinweise in den aufgelisteten nicht zugelassenen An-

wendungsgebieten (Off-Label-Use) verordnungsfähig.

In der Anlage 9 B werden weiterhin nicht verordnungsfähige Arzneimittel indikationsbezogen aufgeführt, d. h. Arzneimittel zur Anwendung in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten

- die nach Bewertung der Expertengruppen nicht dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechen oder
- die medizinisch nicht notwendig oder
- die unwirtschaftlich sind.

Bisher hat der G-BA 4 von den Expertengruppen bewertete Wirkstoffe zugeordnet und zwar

- dem Teil 9A: 5-Fluorouracil bei Brustkrebs und

- in der Monotherapie kolorektaler Karzinome, dem Teil 9B: Irinotecan zur Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms und inhalatives Interleukin-2 zur Behandlung des Nierenzellkarzinoms.

Künftig sind Arzneimittel mit dem Wirkstoff Carboplatin im Off-Label-Use zur Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms verordnungsfähig, d. h. Carboplatin ist in die Anlage 9A eingeordnet BAnz. 2007, Nr. 57 (3056).

Aus dem Beschlusstext:

I. Die Anlage 9 wird im Teil A wie folgt ergänzt: „III. Carboplatin-haltige Arzneimittel

1. Hinweise zur Anwendung von Carboplatin gemäß Nummer 24

- a) nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation):
Fortgeschrittenes nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL)-Kombinationstherapie
- b) Behandlungsziel:
Palliativ
- c) Folgende Wirkstoffe sind für die Indikation fortgeschrittenes nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (NSCL)-Kombinationstherapie zugelassen:
Cisplatin, Docetaxel, Erlotinib, Etoposid, Gemcitabin, Ifosfamid, Mitomycin, Paclitaxel, Pemetrexed, Vindesin, Vinorelbin
- d) Spezielle Patientengruppe:
Patienten mit einem erhöhten Risiko für cisplatininduzierte Nebenwirkungen im Rahmen einer Kombinationstherapie (z. B. vorbestehende Neuropathie oder relevante Hörschädigung, besondere Neigung zu Übelkeit, Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz)
- e) Patienten, die nicht behandelt werden sollten:
 - Patienten, für die zugelassene Behandlungen in Frage kommen
 - Monotherapie
- f) Dosierung:
Bis 500 mg/m² bzw. AUC 6.0 (Area Under the Curve)
- g) Behandlungsdauer, Anzahl der Zyklen:
Wiederholungen alle 3-4 Wochen
- h) Wann sollte die Behandlung abgebrochen werden?
Unverträglichkeit oder Progress
- j) Zustimmung des pharmazeutischen Unternehmers:
Die folgenden pharmazeutischen Unternehmer haben für ihre Carboplatin-haltigen Arzneimittel eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs abgegeben (Haftung des pharmazeutischen Unternehmers), sodass ihre Arzneimittel für die vorgenannte Off-Label-Indikation verordnungsfähig sind:
APOCARE Pharma GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH, Cancernova GmbH, cell Pharm GmbH, EBEWE Pharma, GRY-Pharma GmbH, HEJAAL AG, Mayne Pharma GmbH, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH, Medicopharm AG, MPA Pharma GmbH, Neocorp AG, ribosepharm GmbH, Stada Arzneimittel AG.

Nicht verordnungsfähig sind in diesem Zusammenhang die Carboplatin-haltigen Arzneimittel der Firma Onkoworks GmbH und Haemato-Pharm Gesellschaft für pharmazeutische Dienstleistungen u. Präparate mbH, da keine entsprechende Erklärung vorliegt.

Dr. Beatrix Böhme
Geschäftsstelle des Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
e-mail: beatrix.boehme@med.ovgu.de

Kommentar zur Bekanntmachung

Die vorgestellte Bekanntmachung des gemeinsamen Bundesausschusses ermöglicht unter Beachtung von explicit aufgeführten Voraussetzungen die Verordnung von Carboplatin in der palliativen Therapie des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) und gibt damit einer langjährig praktizierten und bewährten Therapie bei dieser Tumorentität eine rechtliche Basis.

Bei der Chemotherapie des NSCLC sind drei unterschiedliche Szenarien zu unterscheiden: die adjuvante Therapie beim komplett resezierten NSCLC, die neoadjuvante Therapie beim lokal fortgeschrittenen NSCLC mit dem Ziel, Resektabilität zu erzielen und die palliative Chemotherapie beim fortgeschrittenen und metastasierten Tumorleiden. Einer gesonderten Betrachtung bedarf die kombinierte Radiochemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren als definitive Therapieform.

Bei ca. 40 % der Patienten mit einem NSCLC sind bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen nachweisbar. Die Prognose ist in diesem Stadium (IV) trotz aller Fortschritte in den letzten Jahren unverändert infaust. Die mediane Überlebenszeit beträgt bei alleiniger Supportivtherapie (best supportive care - BSC) 4 - 5 Monate, das Ein-Jahres-Überleben 10 %. Mit den älteren Chemotherapieschemata wurden vor den 90iger Jahren Responderaten von 15 - 20 % erzielt, was zu einer Verlängerung der medianen Überlebenszeit auf 7 Monate und des Ein-Jahres-Überlebens auf 20 - 25 % führte. Die neueren Chemotherapeutika, die in den 90iger Jahren zum Therapiestandard wurden, führten zu einer Steigerung der Ansprechraten auf 20 - 25 % und einer Verbesserung der medianen Überlebenszeit auf 8 - 9 Monate und des Ein-Jahres-Überlebens auf 35 %. Mehrjährige Krankheitsverläufe sind jedoch weiterhin selten.

Standard in der palliativen Chemotherapie des NSCLC ist heute eine Zweifachkombination aus einem Platinpräparat (Cisplatin oder Carboplatin) und einem modernen Kombinationspartner, wie Paclitaxel, Gemcitabin, Vinorelbine o. a.. In einer großen, vierarmigen prospektiven, randomisierten Studie wurden vier derartige Kombinationen – drei auf Cisplatin-Basis und eine auf Carboplatin-Basis verglichen. Sowohl die Responderaten, als auch das mediane Überleben waren zwischen den 4 Therapiearmen nahezu identisch (Schiller et al.: NEJM 2002; 346: 92). Eine Übersicht (Socinski MA. Chemotherapy for ... In: Detterbeck FC et al.: Diagnosis and treatment of lung cancer 2001; 22:

307 Philadelphia: W.B.Saunders) führt drei weitere randomisierte Studien auf, die Cis- und Carboplatin-haltige Therapieschemata, jeweils mit den gleichen Kombinationspartnern, verglichen haben. In diesen Studien fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Ansprechraten und Überlebenszeiten. Diese Ergebnisse werden auch durch drei weitere randomisierte Studien gestützt (Fossella F et al.: JCO 2003; 21: 3016, Zatloukal P et al.: Lung Cancer 2003; 41: 321, Rosell R et al.: Ann Oncol 2002; 13: 1539).

Das Ziel der palliativen Chemotherapie bei Patienten mit NSCLC im Stadium IV ist jedoch nicht nur eine Verbesserung der Lebenserwartung, sondern auch eine Linderung von tumorbedingten Symptomen und eine Verbesserung der Lebensqualität. Deshalb sind die Fragen der Verträglichkeit und des Nebenwirkungsspektrums der gewählten Chemotherapiekombination essentiell. Weiterhin ist für die Patienten mit hochgradig eingeschränkter Lebenserwartung eine nach Möglichkeit ambulante Durchführung der Chemotherapie bedeutsam. In diesen beiden Punkten bietet Carboplatin Vorteile gegenüber Cisplatin.

Die Datenlage rechtfertigt somit die Anwendung beider Platinpräparate unter Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten. Dem tragen aktuelle Leitlinien und Therapieempfehlungen Rechnung, die bei Patienten mit eingeschränkten Organfunktionen, z. B. Niereninsuffizienz, die Therapie mit Carboplatin empfehlen und beide Platinpräparate für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC zulassen.

Insofern bestätigen die zitierten Regelungen des gemeinsamen Bundesausschusses zum „Off-Label-Use“ von Carboplatin die bisherige Praxis, geben den onkologisch tätigen Ärzten mehr Sicherheit und sind ausdrücklich zu begrüßen.

Literatur

1. The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. Guidelines The National Institute for Clinical Excellence (2005) <http://www.nice.org.uk>
2. Manual des Tumorzentrums München (2006) <http://www.krebsinfo.de>
3. Thomas M et al.: Empfehlungen zur Therapie des Lungenkarzinoms. Pneumologie 56: (2002) 113
4. ESMO Minimal Clinical Recommendations for di-

- agnosis, treatment and follow up of small cell and non-small-cell lung cancer. <http://www.esmo.org>
5. Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP Evidence-Based Guidelines. Chest 123: (2003) 1 (Suppl.)

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Jens Schreiber
Fachbereich Pneumologie
Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
e-mail: jens.schreiber@med.ovgu.de

Positronen-Emissions-Tomographie (PET) beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom - nun auch vertragsärztliche GKV-Leistung

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung in Anlage I „Anerkannte Untersuchungs- oder Behandlungsmethoden“: (Bundesanzeiger vom 26.4.2007)

Die PET war bisher nicht Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung, d. h. sie konnte nicht ambulant oder belegärztlich zu Lasten der Gesetzlichen Krankenkassen durchgeführt werden

Im stationären Bereich war die PET seit März 2006 für die Indikationen

- Bestimmung des Tumorstadiums von primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen einschließlich der Detektion von Lungenfermetastasen
- Nachweis von Rezidiven (bei begründetem Ver-

dacht) bei primären nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen

- Charakterisierung von Lungenrundherden als Leistung im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung anerkannt (vergl. tz aktuell, Heft 1/2006).

Nun ist dieses Verfahren bei den vorgenannten Indikationen auch als vertragsärztliche Methode verordnungsfähig.

Es wurden entsprechende Qualitätssicherungsmaßnahmen beschlossen, die sowohl für den stationären als auch den ambulanten Einsatz Geltung haben.

Dazu gehören neben der Qualifikation der behandelnden Ärzte auch Vorgaben zur Zusammenarbeit verschiedener Ärztgruppen, die eine optimale Planung der erforderlichen Therapie gewährleisten sollen, sowie die Gerätequalität.

Allgemeine Grundsätze zur Qualitätssicherung der PET

(1) Im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung dürfen nur Ärzte die PET durchführen, welche alle der folgenden Voraussetzungen erfüllen:

1. Fachärzte für Nuklearmedizin oder Fachärzte für Radiologie, die entsprechend der für sie geltenden Weiterbildungsordnung berechtigt sind, die PET zu erbringen,
2. aktuelle Erfahrung in der Durchführung und Befundung durch Nachweis von mindestens 1000 PET-Untersuchungen zu onkologischen Fragestellungen in der Regel in den letzten fünf Jahren vor Antragstellung,
3. Kenntnisse und Erfahrungen in der Einordnung der PET-Befunde in den diagnostischen Kontext anderer bildgebender Verfahren (z. B. CT oder MRT) und
4. regelmäßige Fortbildungen zur PET und ergänzenden bildgebenden Verfahren zu onkologischen Fragestellungen, insbesondere auch durch Teilnahme an interdisziplinär besetzten Fallkonferenzen oder Qualitätszirkeln.

(2) Die nachfolgenden apparativen Anforderungen sind Mindestvoraussetzungen:

1. Einsatz eines dedizierten PET-Systems mit einer räumlichen Auflösung von weniger als 7 mm,
2. Möglichkeit der technischen („softwarebasierten“) Bildfusion mit – ggf. auch zeitversetzt durchgeführter – CT oder MRT und
3. Möglichkeit zur semi-quantitativen Auswertung (SUVWert).

(3) Als weitere Maßnahmen zur Qualitätssicherung sind einzuhalten:

1. Die Indikationsstellung zur PET erfolgt in einem Team in interdisziplinärer Zusammenarbeit. Eine PET darf nur dann durchgeführt werden, wenn das Behandlungskonzept die therapeutischen Konsequenzen der Anwendung der PET begründet. Dies ist mittels Stichproben zu überprüfen.
2. Im interdisziplinären Team erfolgen im Weiteren
 - die Befundbesprechungen zur Planung des weiteren therapeutischen Vorgehens unter Einbeziehung der PET-Befunde und
 - die Nachbesprechungen in Kenntnis der histologischen und ggf. operativen Befunde.
3. Positive PET-Befunde, die eine entscheidende Änderung des therapeutischen Vorgehens begründen würden, sind grundsätzlich histologisch oder zytologisch bzw. radiologisch zu verifizieren, um therapeutische Fehlentscheidungen aufgrund falsch-positiver Befunde zu vermeiden. Ausnahmen sind in jedem Einzelfall zu begründen.

(4) Die Dokumentation zur PET hat folgende Bestandteile zu enthalten:

1. Patientenbezogene Dokumentation der Ergebnisse der interdisziplinären Indikationsstellung, der Befundbesprechung und der Nachbesprechung und
2. patientenbezogene Dokumentation der Übereinstimmung oder Nicht-Übereinstimmung des Ergebnisses der durchgeführten PET-Untersuchungen mit histologischen oder zytologischen bzw. radiologischen Befunden.

Zusätzliche Anforderungen an die Qualitätssicherung

- (1) Das interdisziplinäre Team besteht mindestens aus dem für die Durchführung und Befundung der PET verantwortlichen Facharzt, dem für den Patienten onkologisch verantwortlichen Arzt oder Onkologen und einem Facharzt für Thoraxchirurgie (oder Facharzt für Chirurgie mit dem Schwerpunkt Thoraxchirurgie oder Facharzt für Herzchirurgie mit Schwerpunkt Thoraxchirurgie oder Facharzt für Chirurgie mit der Teilgebietsbezeichnung Thorax- und Kardiovaskularchirurgie, der seinen operativen Schwerpunkt im Bereich Thoraxchirurgie hat) um in jedem Einzelfall abzuwägen, ob die Durchführung der PET zur Entscheidung über eine thoraxchirurgische Intervention erforderlich ist. In diese Entscheidung sollen ggf. Ärzte weiterer betroffener Fachgebiete (z. B. Pneumologie, Radiologie und Strahlentherapie) einbezogen werden.
- (2) Als weitere Maßnahme zur Qualitätssicherung ist die Durchführung der PET an die Voraussetzung geknüpft, dass die Zusammenarbeit mit weiteren, für die Versorgung der betroffenen Patienten gegebenenfalls notwendigen Fachdisziplinen geregelt ist. Diese kann auch durch Kooperationen mit für die Versorgung von GKV-Patienten zugelassenen Institutionen und Einrichtungen erfolgen. Dazu ist für jede kooperierende Einrichtung ein Ansprechpartner zu benennen. Die nachfolgenden Einrichtungen müssen werktäglich verfügbar sein:
 - Eigenständige thoraxchirurgische Abteilung mit mindestens zwei in Vollzeit bzw. eine entsprechende Anzahl von in Teilzeit tätigen Fachärzten für Thoraxchirurgie oder den in Abs. 1 genannten thoraxchirurgisch tätigen Fachärzten,
 - Radiologie mit dem technischen Fortschritt entsprechender bildgebender Diagnostik (MRT, CT),
 - Strahlentherapie,
 - Onkologie/Pneumologie und
 - Pathologie“

Dr. Beatrix Böhme
 Geschäftsstelle des Tumorzentrums Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.
 Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
 Leipziger Str. 44
 39120 Magdeburg
 e-mail: beatrix.boehme@med.ovgu.de

Priv.-Doz. Dr. med. Jens Schreiber

Seit dem 1. März 2007 ist PD Dr. Jens Schreiber Chefarzt des Fachbereiches Pneumologie am Universitätsklinikum Magdeburg.

Zur Person

Priv.-Doz. Dr. med. Jens Schreiber wurde am 16. September 1960 in Halle/Saale geboren, wo er auch die Schule besuchte und 1979 das Abitur ablegte.

1979 - 1985

Medizinstudium an der Staatlichen Medizinischen Akademie in Kalinin (heute: Tver)

1985 - 1990

Facharztweiterbildung für Innere Medizin am Forschungsinstitut für Lungenkrankheiten und Tuberkulose, Berlin-Buch

1986

Weiterbildung auf dem Gebiet der experimentellen Medizin im Institut für Wirkstoffforschung der Akademie der Wissenschaften in Berlin

1987

Promotion mit dem Prädikat „summa cum laude“

1990

Facharztanerkennung für Innere Medizin

1990 - 91

Stationsarzt im Forschungsinstitut für Lungenkrankheiten und Tuberkulose Berlin - Buch

1991 - 97

Assistenzarzt / Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Medizinischen Klinik des Forschungszentrums Borstel

1995

Teilgebietsanerkennung „Arzt für Lungen- und Bronchialheilkunde“

1997

Teilgebiet „Pneumologie“ und Zusatzbezeichnung „Allergologie“

1997-2007

Leiter der Abteilung für Pneumologie in der Klinik für Innere Medizin des Städtischen Klinikums Dessau (Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg) und Leiter des von der DGSM akkreditierten Schlaflabors dieser Abteilung



1998

Zusatzbezeichnung „Umweltmedizin“

Seit 1998

Mitglied der Fachkommission „Pneumologie“ der Ärztekammer Sachsen - Anhalts

2003-2005

Konsiliararzt für Pneumologie in der Rehabilitationsklinik Bad Salzelmen

2004

Habilitation an der Martin – Luther – Universität Halle – Wittenberg und Erteilung der Venia legendi für das Fach Innere Medizin

2006

Zusatzbezeichnung „Schlafmedizin“

Seit 2004 ist PD Dr. Schreiber Mitglied im wissenschaftlichen Beirat der Mitteldeutschen Gesellschaft für Pneumologie und seit 2006 Mitglied im Vorstand der „Deutschen Sarkoidose – Vereinigung“

Termine der Arbeitsgruppen

AG Palliativmedizin Sprecher: Dr. B. Blümel	29.08.2007 16.00 Uhr	Neuropathischer Schmerz in der Palliativmedizin
AG Psychoonkologie Sprecher: Prof. Dr. J. Frommer	26.07.2007 15.30 Uhr	Klinisch-Psychoonkologische Konferenz

Fortbildungsveranstaltungen

Sommersymposium

am 11.07.2007

„Qualität in der Medizin - was können wir leisten und was müssen wir garantieren“

**Zeit: 17.00 Uhr bis ca. 20.00 Uhr
Ort: Rehabilitationsklinik Bad Salzelmen**

Interdisziplinäre Fortbildungsveranstaltung

am 7.11.2007

„Supportive Therapien“

**Zeit: 17.00 bis ca. 20.00 Uhr
Ort: Gesellschaftshaus Magdeburg
Schönebecker Str. 129**

Fortbildungsveranstaltung

am 5.12.2007

„Lymphödem – Stiefkind der Medizin“

**Zeit: 17.00 Uhr bis ca. 20.00 Uhr
Ort: Sichtbar
Otto-von-Guericke-Straße 86a in Magdeburg
Für Pflegemitarbeiter, Physiotherapeuten, Ärzte**

Informationsveranstaltungen für Interessierte, Patienten, Angehörige

9. Familieninfotag Aktiv gegen Krebs!

6. Oktober 2007

Zeit: 10.00 Uhr bis 15.00 Uhr

Ort: Johanniskirche in Magdeburg

- Expertenrunden zum Brustkrebs, Darmkrebs, Prostatakrebs, Sport und Krebs
- Rauchen? Nein danke - Eine Aktion mit Magdeburger Gymnasien
- Informationsstände zu speziellen Krebsentitäten
- Informationsstände von Selbsthilfegruppen
- Industrieausstellung
- und noch vieles mehr

9. Onko-Tage in Bad Salzelmen „Fortschritte der Krebsmedizin – 2007“

24. November 2007

Zeit: 9.00 Uhr bis ca. 13.30 Uhr

Ort: Rehabilitationsklinik Bad Salzelmen

Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.

GESCHÄFTSSTELLE

Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.
Leipziger Str.44 39120 Magdeburg

Telefon: 03 91/6 71 59 55
Telefax: 03 91/6 71 59 31
E-mail: tumorzentrum@med.ovgu.de
Homepage: <http://www.med.uni-magdeburg.de/tzm>
Geschäftsführerin: Dr. Beatrix Böhme

GESCHÄFTSFÜHRENDER VORSTAND

Prof. Dr. med. Günther Gademann
(Vorsitzender)
Direktor der Klinik für Strahlentherapie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Prof. em. Dr. med. Astrid Franke
(Stellvertretende Vorsitzende)
Hämatologie/Onkologie

PD Dr. med. Jörg Fahlke
(Stellvertretender Vorsitzender)
Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Dr. med. Sigrid Olbricht
(Schatzmeister)
Rehabilitationsklinik Bad Salzungen

Prof. em. Dr. med. Uwe Mittler
(Schriftführer)
Pädiatrische Hämatologie/Onkologie

GESAMTVORSTAND

Prof. Dr. med. Dr. h.c. Serban-Dan Costa
Direktor der Universitätsfrauenklinik

Prof. Dr. med. Bernd Bonnekoh
Klinik für Dermatologie und Venerologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Prof. Dr. med. Albert Roessner
Direktor des Institutes für Pathologie
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Elke Burger
Klinisches Krebsregister,
Institut für Biometrie und Medizinische Informatik
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Dr. med. Henning Friebel
Präsident der Ärztekammer Sachsen-Anhalt

Dr. med. Renate Uhle
Praxis für Hämatologie und
Internistische Onkologie, Magdeburg

Ulla Leffler
Magdeburger Krebsliga e.V.

Thomas Wagener
Regionalgeschäftsführer der Barmer-Ersatzkasse

Tumorzentrum Magdeburg/Sachsen-Anhalt e.V.
Universitätsklinikum A.ö.R.
Leipziger Straße 44
39120 Magdeburg

<http://www.med.uni-magdeburg.de/tzm/>
e-mail: tumorzentrum@med.ovgu.de