Leitlinie zur kapazitiven lokalen Radiofrequenz-Hyperthermie

Version 2.0 | Juni 2022

DGHT

Deutsche Gesellschaft
für Hyperthermie e.V.

Inhaltsverzeichnis

1. Definition und Wirkung der kapazitiven lokalen Radiofrequenz-Hyperthermie (RF) 5

2. Rationale der kapazitiven RF-Hyperthermie 6

2.1. RF-Hyperthermie in Ergänzung zur (Chemo-)Radiotherapie 6

2.2. Wirkungsverstärkung einer alleinigen Chemotherapie (CTx) durch die RF-Hyperthermie 6

2.3. Qualitative Wechselwirkungen zwischen RF-Hyperthermie und Chemotherapeutika 7

2.3.1. Einige CTx-Wirkungspotenziale in Abhängigkeit von der Hyperthermie nach Hager 7

2.3.2. Wirkungspotenziale von Chemotherapeutika in Abhängigkeit von der Hyperthermie nach Wust und Issels 7

3. Formen und Wirkung der Hyperthermie; allgemeiner Konsens 7

3.1. Formen der RF-Hyperthermie im allgemeinen Konsens ihrer Anwender 7

3.1.1. Hyperthermieformen 7

3.2. Wirkung der RF-Hyperthermie nebst Wechselwirkungen 8

4. Besonderheiten in der lokalen Hyperthermie 8

4.1. Besonderheiten bei den kapazitiven Therapieverfahren und hieraus sich ergebende Fragestellungen 8

4.1.1. Temperaturnachweis als ausschließliches Qualitätssicherungsmerkmal der Hyperthermie? 8

4.2. Prinzip der RF-Hyperthermie in tiefliegenden Körpergeweben 8

4.3. Präklinische Ergebnisse und Studien 9

4.4. Hauptsächlich benutzte kapazitive Gerätetypen und ihre Eigenschaften 9

5. Qualitätssicherung bei der kapazitiven RF-Hyperthermie maligner Tumoren (primär oder metastatisch) . . 10

5.1. Qualitative Mindestanforderungen an die Hyperthermietherapie 10

5.2 Kombinationsmöglichkeiten der kapazitiven RF-Hyperthermie 10

5.3. Anzahl n der kapazitiven RF-Hyperthermiesitzungen/Woche (Empfehlungen) 10

5.3.1. n = 2 10

5.3.2. n = 3 10

5.3.3. n = 4 10

5.3.4. n = 5 10

5.4. Therapieprotokolle der kapazitiven Hyperthermien 10

5.5. Kontraindikationen für die Durchführung der kapazitiven RF-Hyperthermie 11

5.5.1. Technisch-induzierte Kontraindikationen bzw. relative* Kontraindikationen 11

5.5.2. Patienten-induzierte Kontraindikationen 11

5.5.3. Verfahrensassoziierte Kontraindikationen 11

5.6. Nebenwirkungen einer kapazitiven Hyperthermie 11

5.6.1. Wesentliche unerwünschte Nebenwirkungen 11

5.6.2. Spezielle Nebenwirkungen in Abhängigkeit des Organs bzw. Zielgebietes 11

5.6.3. Weitere mögliche Nebenwirkungen 11

5.7. Aufklärungspflicht, -weise und -form der kapazitiven RF-Hyperthermie 12

6. Planung/klinische Durchführung der lokalen Hyperthermie . . . 12
6.1. Gespräch über die aktuelle Diagnose . . . 12
6.2. Aufklärung über Therapieoptionen bzw. -alternativen . . . 12
6.3. Aufklärung über Hyperthermie und Nebenwirkungen . . . 12
6.4. Aufklärung über Organisation und Kosten . . . 12
6.4.1. Planung . . . 12
6.4.2. Kosten . . . 12
6.5. Einholung des schriftlichen Einverständnisses . . . 12
6.6. Vorbereitung des Patienten . . . 12
6.7. Wahl und Position der Elektroden . . . 13
6.8. Die Lagerung des Patienten . . . 13
6.8.1. Spezielle Lagerungserfordernisse . . . 14
6.8.1.1. Bei stark konvexer Körperoberfläche . . . 14
6.8.1.2. Betreffend Kopf und Hals . . . 14
6.9. Therapie-Schema (Leistungsprofil) . . . 14
6.9.1. Step-Up-Heating . . . 14
6.10. Kühlkreislauf (ja/nein) . . . 15
6.10.1. Kühlung beim EHY-2000 Oncotherm-Gerät . . . 15
6.10.2. Kühlung beim TCS Celsius42-Gerät und Synchrotherm RF 800 . . . 16
6.10.3. Kühlung beim EHY-3010 Oncotherm-Gerät . . . 16
6.11. Aufsicht und Dokumentation . . . 16
6.11.1. Aufsicht über die Patienten während der kapazitiven Hyperthermie . . . 16
6.11.2. Dokumentation . . . 16
7. Klinische Studien und Literatur . . . 16
7.1. Klinische Ergebnisse . . . 16
8. Momentaner Stand der lokalen RF-Hyperthermie mit Rückblick und Perspektive . . . 16
8.1. Historie . . . 16
8.2. Perspektive . . . 16
9. Literaturverzeichnis: Quellen, Studien und Artikel, insbesondere zur lokalen kapazitiven Hyperthermie . . . 17
9.1. Einzelzitate . . . 17
9.2. Level I Evidence . . . 18
9.3. Phase I- und Phase II-Studien . . . 18
9.4. Phase III-Studien . . . 19
9.5. Review-Artikel . . . 19
9.6. Sonstige Publikationen zur Hyperthermie . . . 19
10. Anhang . . . 20
10.1. Schulungsprogramme für die lokale RF-Hyperthermie . . . 20
10.2. Aufklärungsbogen für Patienten . . . 20

Leitlinie zur kapazitiven lokalen Radiofrequenz-Hyperthermie

Verfasser*- und Expertengruppe

Dr. med. Hüseyin Sahinbas*
Facharzt für Strahlentherapie und Radiologie, Palliativmedizin

Dr. med. Wulf-Peter Brockmann*
Facharzt für Radiologie und Strahlentherapie

Dr. med. Dipl.-Med. Holger Wehner
Facharzt der Allgemeinmedizin

Prof. Dr. med. habil. Harald Leo Sommer
Facharzt für Radiologie und Strahlentherapie

für den wissenschaftlichen Beirat und Vorstand der DGHT e.V.

Korrespondenzadresse:

Deutsche Gesellschaft für Hyperthermie e.V.
Präsident Dr. H. Sahinbas
Infanterieweg 30 b
26129 Oldenburg
Tel.: 0441-93654586
E-Mail: info@dght-ev.de
www.dght-ev.de

1. Definition und Wirkung der kapazitiven lokalen Radiofrequenz-Hyperthermie

Hyperthermie ist ein leicht nachvollziehbares, mit Fieber assoziiertes, natürliches Phänomen, das bereits vor dreitausend Jahren als Heilverfahren erwähnt wurde. In den 1970er Jahren wurden die Grundlagen und Rationale der Hyperthermie für moderne multimodale Therapiekonzepte in Verbindung mit Radiotherapie und Chemotherapie geschaffen. Hierbei geht es in der modernen Medizin um die gezielte Erwärmung des Körpers oder einzelner Körperpartien. Anders als bei Fieber oder endogener Ganzkörperhyperthermie (GKHT) mithilfe von Pyrotoxinen wird dem Patienten Wärme von außen zugeführt, die den Körper oder die von einem Tumor betroffenen Organe und Gewebe aufheizt.

Hyperthermie, aber auch andere Stresszustände der Zelle wie beispielsweise externe Noxen, ionisierende Strahlen, tumortoxische Substanzen, Hypoxie und Glukosemangel können eine sogenannte Hitzeschock-Antwort hervorrufen. Diesen verschiedenen Stressarten ist gemeinsam, dass sie generell die Translation (= Gestaltung der Zelle auf der Grundlage der im Zellkern – genauer in der Erbsubstanz – enthaltenen Information) hemmen und stattdessen zur vermehrten Expression von Hitzeschockproteinen führen. Die meisten Mitglieder der HSP-Familie sind molekulare Chaperone, die eine Rolle bei der Proteinfaltung, im Proteintransport und beim Zusammenbau von Multiproteinkomplexen spielen. Funktionen einzelner Hitzeschockproteine (z. B. des HSP-70) für die Immunantwort (z. B. Antigenpräsentation) wurden unstrittig gefunden. Diese Proteine sind Signale für die körpereigenen Killerzellen des Immunsystems, „angeschlagene“ Zellen abzubauen.

Die Wirkungen der Hyperthermie hängen u. a. von der erreichten Temperatur ab. Ab 42,5 °C beginnt ein direkter zytotoxischer Effekt. Bei Tumoren, die schlecht mit Blut und Nährstoffen versorgt werden, sollen auch schon mildere Temperaturen zellabtötend sein, wobei sich gerade diese Tumoren – und erst recht Tumoren mit größeren Nekrosezonen – besser auf- bzw. überwärmen lassen.

Schon bei Temperaturen ab 39 °C ist experimentell ein strahlensensibilisierender Effekt gesichert, d. h. die zelleigene Reparatur der durch die ionisierende Strahlung der Strahlentherapie erzeugten Tumor-DNA-Einzelstrang- und -Doppelstrangbrüche wird in den erwärmten Zellen gehemmt. Ebenso tritt bei diesen Temperaturen für bestimmte Chemotherapeutika ein sensibilisierender Effekt auf, insbesondere bei alkylierenden Substanzen wie den Zytostatika, die speziell direkt mit der DNA interagieren. Auch weitere physiologische Effekte der Hyperthermie sind bekannt, wie die Steigerung der Durchblutung und/oder Gefäßpermeabilität, die u. U. ein verstärktes Substratangebot tumortoxischer Substanzen im überwärmten Tumorbereich bedingen können.

Die mehrfach wiederholten Versuche in wissenschaftlichen Laboren zeigen, dass etwa 10–15 % der Tumorstammzellen, also der für den Therapieerfolg entscheidenden Zellen, bereits bei 45–60 Minuten dauernder Erwärmung von 38,5 °C bis 40,5 °C abgetötet werden. Die Anzahl der eliminierten Klonogene wächst mit ansteigender Temperatur.

Ein essentielles Problem, assoziiert mit zunehmender Gewebetemperatur im Zielvolumen, ist die Herunterregelung des Immunsystems. [21] Aus der Grundlagenforschung ist bekannt, dass nur oberhalb einer Temperatur von 42–42,5 °C und bei einer Einwirkdauer von wenigstens 30 bis 45 min eine direkte Schädigung von Tumorzellen durch Wärme erwartet werden kann.

Unterhalb dieser Temperaturgrenze sind für Chemo- oder Strahlentherapie verstärkende Effekte entscheidend, wie auch (bereits im Bereich der Fiebertherapie) Beeinflussungen des Immunsystems, unter anderem im Sinne der Stimulierung von NK-Zellen (Natural Killer Cells). Vor wenigen Jahren konnte gezeigt werden, dass eine Steigerung der Temperatur über 40,5 °C hinaus die Immunabwehr durch Herabsetzung der Anzahl von NK-Zellen signifikant reduziert. Anhand dieser Daten bewegt sich der anzustrebende Temperaturbereich für die komplementäre Therapie zwischen 38,5–40,5 °C. [21]

Eine wichtige Anwendung für die Hyperthermie sind lokal fortgeschrittene Tumoren, die nicht oder nur mit äußerst radikalen (verstümmelnden) Methoden noch operabel sind und die weder durch Strahlentherapien noch mit Chemotherapien ausreichend kurativ behandelt werden können, wie z. B. Glioblastoma multiforme WHO IV, Kopf-Halstumore, lokal fortgeschrittene Mammakarzinome, Bronchialkarzinome, Pankreaskarzinome und Tumore von Beckenorganen, insbesondere Zervixkarzinome unter kapazitiver Hyperthermie, für die bisher die beste Studienlage vorliegt.

Das bedeutet allerdings nicht, dass die Behandlungsergebnisse gegenüber anderen Tumorentitäten wie etwa Pleuramesetheliomen, sehr großen Lymphknotenmetastasen, Leber- und Gallenwegskarzinomen schlechter sein müssten, da bisher keine deutlich schlechtere Sensitivität für einzelne Histopathologien bekannt ist. Für die kapazitive Hyperthermie liegen nicht nur positive Daten aus randomisierten Studien zu HNO-Tumoren, Zervixkarzinomen und Ösophaguskarzinomen vor, sondern ist sie nach Gadjar [79] anscheinend auch eine sinnvolle simultane Ergänzung zur Strahlentherapie von Knochenmetastasen, wie er in seiner Zusammenfassung einer zugrundeliegenden thaiwanesischen Publikation [78] aufzeigen kann.

Als besonders günstig bei der Anwendung der kapazitiven Hyperthermiesysteme erscheint die Ausweitung auf andere Körperlokalisationen wie Hirn, Lunge und Mediastinum. In Kombination mit Hyperthermie können sogar geringere Dosierungen der klassischen Therapiemaßnahmen wie Strahlentherapie und Chemotherapie höhere Wirkungen erzielen als Standarddosen – unter Erhalt der Lebensqualität aufgrund geringerer Nebenwirkungen (wichtig in hochpalliativen Situationen).

Die Anwendung der Hyperthermie bei den aufgeführten Indikationen steht und fällt jedoch mit der effektiven und praktikablen Durchführbarkeit. Das Erzeugen der Wärme im menschlichen Körper kann mithilfe unterschiedlicher technischer Verfahren erfolgen und wird in Abhängigkeit von der erwärmten Region als lokale, regionale oder Ganzkörperhyperthermie bezeichnet. Die kapazitive Erwärmung erfordert zwei Elektroden. Zwischen den Elektroden wird ein Wechselfeld im Kurzwellenbereich erzeugt, das zur wirksamen Überwärmung des Körpers in diesem Bereich führt.

Die entscheidende Herausforderung bei der Applikation der Wärme im Rahmen einer Hyperthermiebehandlung liegt in der physikalischen Problematik einer homogenen und reproduzierbaren Temperaturerhöhung des Zielgebiets. Vorteil der regionalen Radiofrequenz (RF)-Hyperthermie ist ihre ausgezeichnete Verträglichkeit. Die Therapie ist wenig belastend und erzeugt keine nennenswerten zusätzlichen Nebenwirkungen. Mögliche leichtere Nebenwirkungen ergeben sich direkt während der Therapie und resultieren aus der Kreislaufbelastung durch Wärmestress, aus örtlichen Überhitzungen und einer daraus entstehenden Schmerzsymptomatik bzw. kleineren Verbrennungen (z. B. im Fettgewebe) oder manifestieren sich in persistierenden Missempfindungen (selten), was sich in der Regel bei Wahrnehmung aller notwendigen Kautelen verhindern lässt.

Die RF-Hyperthermie hat einen hohen onkologischen Stellenwert bei den lokal fortgeschrittenen und rezidivierten tief gelegenen Karzinomen des Beckens und des Abdomens erlangt – insbesondere wenn diese zusätzlich eine regionale Ausbreitung erfahren haben (etwa in Form von lokal fortgeschrittenen Pankreaskarzinomen, Lebermetastasen oder einer Peritonealkarzinose).

Ein weitreichendes Problem in der Palliativtherapie stellen dabei die meist inoperablen präsakralen Rezidive von Rektum- oder Sigmakarzinomen dar. Deren Leitsymptom ist der sakrale oder tiefe Beckenschmerz. Diese Schmerzen lassen sich mit Analgetika meist nur unbefriedigend einstellen. Häufig können vorbestrahlte Patienten im Falle eines Lokalrezidivs wegen der zum Teil ausgeschöpften Dosen ionisierender Bestrahlung nur noch mit reduzierten nochmaligen Dosen behandelt werden. Diese Strahlenreserve bringt nur kurzfristige Effekte.

Durch die Kombination einer Chemo- und/oder Radiotherapie mit einer regionalen Hyperthermie wird bei mehr als 80 % der Patienten eine deutliche Rückbildung der Schmerzen bis hin zu weitgehender Schmerzfreiheit über einen längeren Zeitraum erreicht: [85] Diese Daten belegen exemplarisch die Steigerung der Effekte durch eine Kombination von Radiochemotherapien und Hyperthermie. Hyperfraktioniert akzelerierte Strahlentherapieschemata mit i. Vgl. zur normofraktionierten Radiotherapie verringerten Einzeldosen, aber erhöhten Tagesdosen Bestrahlungsintervall > 6 Std.), können diese Vorteile der RF-Hyperthermie in der nichtkonventionellen Therapie noch steigern und gleichzeitig die Spätnebenwirkungsrate drastisch mindern. Dabei scheint es sinnvoll zu sein, die RF-Hyperthermie so früh wie möglich nach der ersten Bestrahlungsfraktion oder möglichst kurzzeitig vor der zweiten Fraktion zu applizieren (s. Abb. 1).

Darüber hinaus gibt es Phase-II und III-Studien-Daten für die Kombination der regionalen Hyperthermie mit Standardtherapien bei fortgeschrittenen Rektumkarzinomen in einem präoperativen Radiochemotherapiekonzept. [76]

2. Rationale der kapazitiven RF-Hyperthermie

Die kapazitive RF-Hyperthermie ist eine gut untersuchte und vielversprechende Therapie in der Onkologie. Die Ergebnisse experimenteller und klinischer Studien weisen darauf hin, dass die Hyperthermie eine ideale komplementäre Behandlung und ein starker Sensibilisator für Radio- und/oder Chemotherapien ist. Nach der Entwicklung neuer technischer Methoden und deren Untersuchung in umfassenden experimentellen und klinischen Prüfungen hat sich die Effizienz ihrer Möglichkeiten bestätigt, was die Anwendung in der Krebstherapie zum Vorteil der Patienten rechtfertigt.

Die Effekte der kapazitiven RF-Hyperthermie auf biologische Strukturen sind pleiotrop und komplex. [18] Sie sind neben der Technik abhängig von der Temperatur, der Dauer der Applikation, der Aufwärmungszeit sowie der Form, Art und Größe des Gewebes, der Durchblutung und der Homogenität der Temperaturverteilung. Sie reichen von der Denaturierung zellulärer und subzellulärer Elemente bis zur Beeinflussung des gesamten Tumorgewebes und der Umgebung des Tumors – u. a. auch infolge der obligatorisch vorhandenen elektromagnetischen Felder, die die Temperatursteigerung im Gewebe erst ermöglichen (siehe hierzu: Wust P et al.: Non-thermal effects of radiofrequency electromagnetic fields. Sci Rep. 2020 [83]).

Eine Vielzahl von Veröffentlichungen berichtet über positive Effekte der kombinierten Hyperthermie- und Strahlentherapie. Dennoch wird diese Kombinationsbehandlung in der klinischen Onkologie nicht ausreichend genutzt. Horsman und Datta [1, 22] kommen in ihren Übersichtsarbeiten zu der Überzeugung, dass Hyperthermie eines der effektivsten Verfahren sein könnte, die Strahlentherapie zu unterstützen.

Auch randomisierte Phase-III-Studien belegen diesen Nutzeffekt (**s. 13.3.2.**). Daher hat das National Comprehensive Cancer Network (NCCN) die DGO-Leitlinien 2019 aktualisiert sowie aufgewertet und dabei die Kombinationsbehandlung aus Radiotherapie und Hyperthermie in ihre Leitlinie zur Behandlung von Brustkrebsrezidiven aufgenommen.

Je nach Lage, Größe und Entität der Tumoren kommen verschiedene technische Methoden der Wärmeinduktion zur Anwendung.

2.1. Hyperthermie in Ergänzung zur (Chemo-)Radiotherapie

In-vivo-Studien haben gezeigt, dass der Effekt der Strahlentherapie durch die Hyperthermie um den Faktor 1,2 bis 5 verstärkt werden kann. [80]

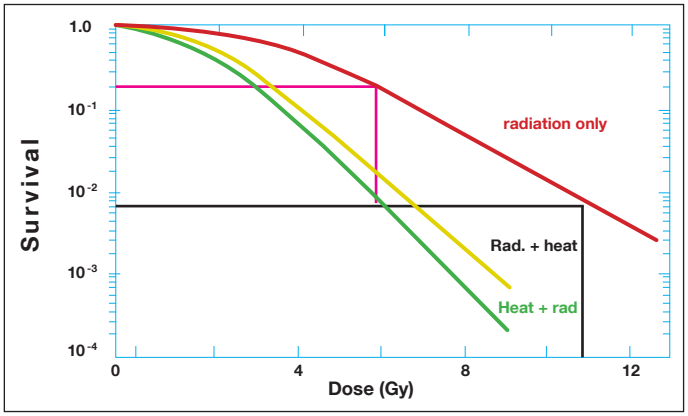

Abb. 1: 60 Min. Behandlung bei 43 °C [81]

Der radiosensibilisierende Steigerungseffekt auf das bis zu 2,3-fache beruht unter anderem auf der initialen Erhöhung der Tumorperfusion mit erhöhtem Angebot an O_2, wodurch erst die Radikalbildung bzw. Wirkung der Strahlentherapie eintritt. Nach der Schädigung der Zelle durch die O_2-Radikale blockiert die lokale hohe Temperatur den anschließenden Reparaturvorgang der geschädigten Tumorzelle.

2.2. Wirkungsverstärkung einer alleinigen Chemotherapie durch die Hyperthermie

Die wichtigsten Mechanismen, die zu einem interaktiven Effekt mit Zytostatika führen, sind unter anderem eine erhöhte intratumorale Arzneimittelkonzentration sowie ein gesteigerter intrazellulärer Arzneimittelmetabolismus. Ebenso spielen die Lockerung des Zellverbandes und ein damit verbundenes „lymphatic trafficking“ eine Rolle. Dass die guten Behandlungsergebnisse der Tiefenhyperthermie in Kombination mit Zytostatika auch durch Schädigungen der Ionenkanäle in der Zellwand bei der Einwirkung der elektromagnetischen Felder infolge der Potenzialunterschiede der EZF (extrazelluläre Flüssigkeit) und IZF (intrazelluläre Flüssigkeit) zustande kommen, wurde bereits 1983 von Nordenström [86] beschrieben und später von anderen Autoren bestätigt.

Ähnlichkeiten einer solchen Wirkungsverstärkung finden sich bei der Kombination von Radiotherapien mit Zytostatika: auch ionisierende Strahlen greifen die Ionenkanäle so stark an, dass simultan applizierte Zytostatika in Tumorzellen vernichtend wirksam werden, die ohne die Kombination mit der Strahlentherapie (Radiosensibilisierung) deutlich weniger wirksam wären, d. h. den Weg in die Zelle gar nicht gefunden hätten (z. B. Carboplatin statt Cis-Platin bei Karzinomen, z. B. Kopf-/Hals-Tumoren, Zervixkarzinomen und Ösophagustumoren).

2.3. Qualitative Wechselwirkungen zwischen RF-Hyperthermie und Chemotherapeutika

Es besteht eine qualitative Verstärkungen der Kombination der RF-Hyperthermie und Chemotherapeutika nach Angaben verschiedener Autoren (größtenteils übereinstimmend).

2.3.1. Einige CTx-Wirkungspotenziale in Abhängigkeit von der Hyperthermie nach Hager

Interaktion zwischen HT und Chemotherapie		
Independant	**Additive**	**Potentiating**
Actinomycin D (Act-D)	Carmustin (BCNU) +	Bleomycin (BLM)
Cytarabine (ARA-C)	Cyclophosphamide (CPM)	Carboplatin (CBP) +
Etoposide (VP-16)	Dacarbacine (DTIC)	Cisplatin (DDP) +
5-Fluorouracil (5-FU)	Doxorubicin (ADM)	Mitomycin C (MIM) +
Floxuridine (FUdR)	Epirubicin (EPI)	
Methotrexate (MTX)	Gemcitabine (GEM)	
Taxanes	Ifosfamide (IFS) +	
Vincristin (VCR)	Lomustine (CCNU)	
Vindesin (VDS)	Melphalan (MLP) +	
	Mitoxantrone (MOX)	
	Nimustine (ACNU)	Irinotecan (CPT-11)

* Preclinical results from human cancer cell lines or xenograft models
+ In clinical studies verified: # Time delay for hyperthermia of 20–24h

Abb. 2: CTx-Wirkungspotenziale in Abhängigkeit von der Hyperthermie nach Hager (Auswahl)

2.3.2. Wirkungspotenziale von Chemotherapeutika in Abhängigkeit von der Hyperthermie nach Wust und Issels (1981–1983)

Effect	Potentiated by heat	Unaffected by heat
Linear increase	Etoposid (→ 24 h HT)	
Linear increase	Cisplatin *	Hydroxyurea
	Carboplatin *	Methotrexate
Linear increase	Mitomycin C *	Vinblastin
> Linear increase	BCNU */ACNU	Cytarabin
Linear increase	Cyclophosphamide	Floxuridin
	Bleomycin *	Actinomycin
> Linear increase	Melphalan *	Etoposid
Expotential	Adriamycin	PALA
	Epirubicin *	Taxane
	Dacarbacin	
Linear increase	Ifosfamid *	
	Lomustin/Nimustin	
	Temozolomide	
> Linear increase	Mitoxantron/Vepesid	
Linear increase	5-FU/Bendamustin	
> Linear increase	Doxorubicin/Gemcitabine (<== 24 h HT)	

* Verified in clinical studies

3. Formen und Wirkung der Hyperthermie; allgemeiner Konsens

3.1. Formen der RF-Hyperthermie im allgemeinen Konsens ihrer Anwender

In der internationalen Konsensus-Konferenz von 2004 in Japan (Kodata) haben folgende Formen der Hyperthermie grundsätzlich eine Anerkennung und Konsens gefunden. [82]

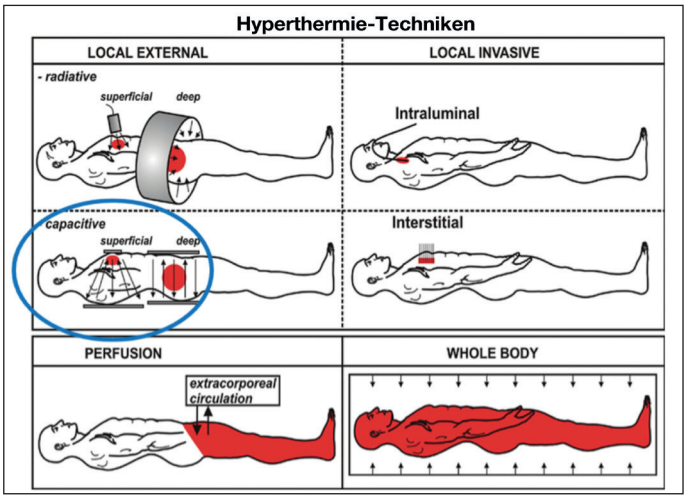

Abb. 3: Verschiedene Techniken der Hyperthermie

3.1.1. Hyperthermieformen

Für die regionale Tiefenanwendungen der Hyperthermie gibt es neben interstitiellen Methoden (darunter als Mischform auch injizierte Ferro-Nano-Partikel), die nicht-invasiven Formen mit: a. Antennensystemen und b. kapazitiven Systemen. Die lokale Hyperthermie kann durch externe, intraluminale oder interstitielle Applikatoren bzw. Applikationssysteme erzielt werden. Die externe Anwendung von Wärme wird für die Oberflächenhyperthermie und lokalen Tiefenhyperthermie benutzt. Zur Anwendung kommen bei der lokalen Hyperthermie Geräte mit kapazitiv gekoppelten Elektroden infrage oder radiative Hochfrequenzapparaturen. Eine Sonderform stellt die intraluminale kapazitive Prostatahyperthermie dar, die von dieser Leitlinie nicht berührt wird.

In der Breite der praktischen klinischen Anwendung hat sich allerdings für lokale Hyperthermien die kapazitiv gekoppelt arbeitende Technik durchgesetzt.

Insofern kommen in Deutschland und weltweit die Letzteren am häufigsten zum Einsatz. In dieser Leitlinie werden daher nur die von außen einwirkenden kapazitiven RF-Hyperthermietechniken beschrieben.

3.2. Wirkung der RF-Hyperthermie nebst Wechselwirkungen

Inwieweit durch die RF-Hyperthermie strahlen-/chemosensibilisierende oder gar zytotoxische Effekte im Sinne einer Addition, Überaddition oder Potenzierung ausgelöst werden, hängt von der Temperatur im Bereich des Tumors und der ihn umgebenden Gewebe ab, ferner davon, inwieweit sie auf elektromagnetische Felder und/oder Frequenzen/Frequenzmodulationen unterschiedlich stark reagieren und ob die RF-Hyperthermie allein mit strahlentherapeutischen, onkologisch-medikamentösen Behandlungen oder unter deren Kombination eingesetzt wird.

Die Abklärung, inwieweit elektromagnetische Felder selbst eine tumorizide Rolle in der kapazitiven Hyperthermie spielen und sich insofern diese Felder und die durch sie entstehenden Gewebeerwärmungen gegenseitig in ihrer antitumoralen Wirkung verstärken, ist eine essenzielle, möglichst kurzfristig wissenschaftlich noch zu klärende Aufgabe. Einige klinische Beobachtungen sowie Tier- und onkozytologische Laborversuche scheinen hierfür zu sprechen. [50,51,84]

4. Besonderheiten in der lokalen Hyperthermie

Tumor- oder Organ-bezogene Therapiestandards mit daraus resultierender Vergleichbarkeit klinischer Möglichkeiten unterschiedlicher lokaler kapazitiver RF-Tiefenhyperthermien sowie ein objektivierbarer und allgemeingültiger Nachweis ihres Energieeintrags und dessen qualifizierbare oder quantifizierbare Wirkung als Qualitätsmerkmal der einzelnen kapazitiven Hyperthermievarianten standen bisher aus.

4.1. Besonderheiten bei den kapazitiven Therapieverfahren und hieraus sich ergebende Fragestellungen

4.1.1. Temperaturnachweis als ausschließliches Qualitätssicherungsmerkmal der Hyperthermie?

Die Qualitätssicherung in Form der Validierung der erreichten Temperaturen im Tumorgewebe ist das große methodische Problem der Hyperthermie. So stellt sich bei der Temperaturmessung zum einen die Frage, ob eine Punkt-, Flächen- oder Volumenmessung vorgenommen werden soll. Letzteres wäre sicherlich wünschenswert, jedoch ist der Aufwand hierfür immens groß. Zum anderen sind die (patho-)physiologischen Besonderheiten je nach Patient individuell verschieden; es existieren sogar intraindividuelle Unterschiede in einem Patienten zu verschiedenen Behandlungszeitpunkten und -lokalisationen.

Pathophysiologisch ist die Perfusion gerade im Tumorgewebe höchst irregulär, [2,4] und die Wärmeentwicklung ist in hohem Maße abhängig von Lage und Größe der Blutgefäße in der ROI *(region of interest)* sowie vom Ausmaß der Blutperfusion, die wie ein Kühlkreislauf wirkt. [3] Schließlich gibt es eine grundsätzliche Fragestellung bei der Definition einer Wärmedosis: Ist eine hohe Temperatur mit kürzerer Einwirkdauer äquivalent zu einer etwas niedrigeren Temperatur mit (entsprechend) längerer Einwirkdauer? In welchem Verhältnis stehen Temperatur und Einwirkdauer zur Körper- und umgebenden Raumtemperatur, und welche Grenzwerte sollten zugrunde gelegt werden? Sind dabei starke elektromagnetische Felder zytotoxischer oder evtl. sogar weniger stark ausgeprägte mit geringerem Energieeintrag?

4.2. Prinzip der RF-Hyperthermie in tiefliegenden Körpergeweben

Entscheidend für den Erwärmungseffekt ist die Art des Dielektrikums zwischen den beiden geladenen Polen. Alle Ionen innerhalb des Dielektrikums (Ionen sind elektrisch geladene Teilchen) reagieren auf ein elektromagnetisches Feld und bewegen sich entsprechend; hierbei wird Wärme erzeugt. Ionen finden sich in jeder Zelle und im interzellulären Raum.

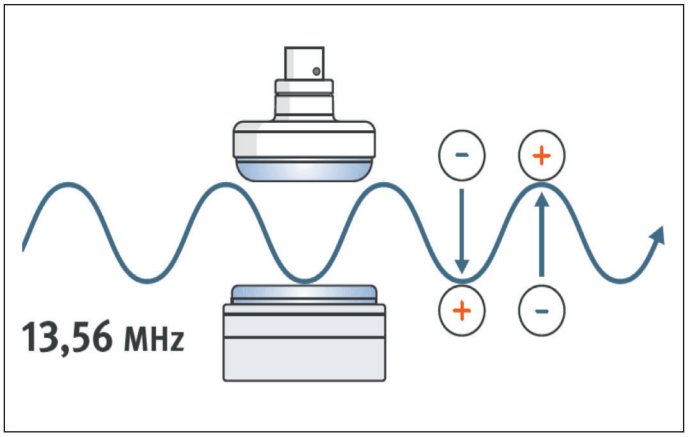

Abb. 4: Dielektrikum zwischen geladenen Polen

Den stärksten Effekt haben wir jedoch, wenn sich sog. Dipole im Dielektrikum befinden. Nochmals: Unser Dielektrikum ist der Raum zwischen der unteren und der oberen Elektrode und im Idealfall – in unserem Zusammenhang – ist dies eine möglichst umfassend berührende Fläche an den menschlichen Körper. Menschliches Gewebe ist primär wasserbasierend und wir nutzen hier eine Charakteristik des Wassermoleküls. Wassermoleküle sind nämlich solche Dipole. Dipol bedeutet, dass ein Atom, nämlich das von sich aus elektrisch leicht negativ geladene Sauerstoffatom auf einer Seite positioniert ist und die beiden Wasserstoffatome auf der anderen Seite. Damit sind sie elektrisch gesehen nicht in Balance. Wenn nun ein elektrisches Feld angelegt wird, richten sich Wassermoleküle danach aus (siehe Abb. 5).

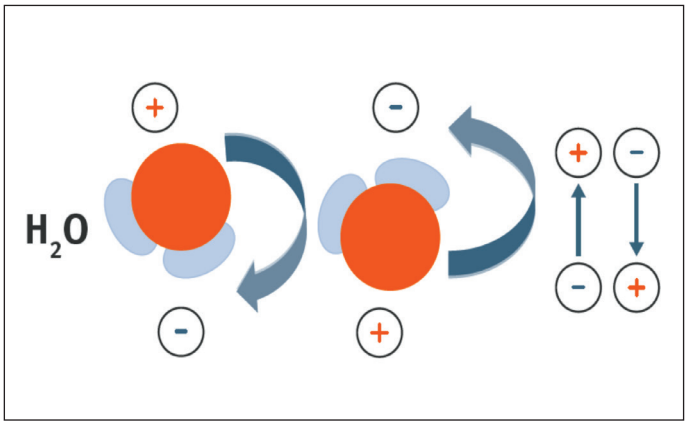

Abb. 5: Dipol-Struktur von Wasser

Bei der Energieübertragung mittels eines elektrischen Feldes (kapazitive Kopplung) sind die Elektroden als Kondensatoren wirksam. Der Körper des Patienten wird also praktisch im Kondensator zum „Isolierstoff“ (Dielektrikum). Zwischen den (zwei bis vier) Elektroden kommt ein elektrisches Feld zustande.

Bei der kapazitiven Kopplung gibt es eine Trägerfrequenz zwischen 8 MHz, 13,56 MHz und maximal 27 MHz; über diese Abstrahlungsfrequenz kann nun eine bestimmte Energie (Maßeinheit: Watt) ins Gewebe eingebracht werden. Je höher die applizierte Energie über eine Zeiteinheit hinweg ist (= (Energie-)leistung in Joule), desto größer ist prinzipiell auch der Temperatur-Impact (Abb. 6).

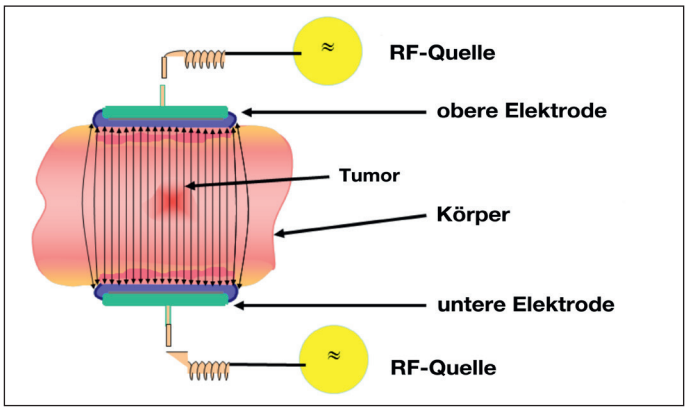

Abb. 6: Je höher die applizierte Energie über eine Zeiteinheit, desto größer der Temperatur-Impact

Limitierender Faktor ist hierfür das (Unterhaut-)Fettgewebe, das bei adipösen Patienten evtl. zu viel Energie aufnimmt und dann folgerichtig keinen hinreichenden Temperatur-Impact in der Tiefe mehr zulässt, aber selbst mit schmerzhaften narbigen „Verbrennungsknötchen“ auf die intern gespeicherte Hitze reagiert. Dabei nehmen noch weitere, nachfolgend beschriebene physikalische Momente Einfluss auf die Wärmeentwicklung, was jeweils für große Unterschiede zwischen einzelnen Geräteformen sorgt:

a. die Größe der Elektroden (einzeln und im Verhältnis zueinander)

b. die zugrunde liegende Trägerfrequenz (bei am Markt angebotenen Geräten 8 MHz, 13,56 MHz oder 27 MHz)

c. die angelegte Leistung (Geräte mit bis zu 150, 400, 600, 800 Watt oder 1.600 Watt – Thermotron, Japan)

d. bauartabhängige Bedingungen (z. B. Anzahl der aktiven Therapieelektroden, runde Kühlwasserelektroden unterschiedlichster Größe und Formgebung sowie eine Elektrodenanwendung mit oder ohne Kühlwasserkreislauf)

e. die Elektrodengröße

f. aktive Kühlung der Therapieelektroden an der Therapieoberfläche, falls notwendig – u. a. auf gerätetechnische Erfordernisse abgestimmt

4.3. Präklinische Ergebnisse und Studien

Schon bei früheren Versuchen mit kapazitiv gekoppelter Energieübertragung konnte gezeigt werden, dass es diese Gerätetechnik grundsätzlich ermöglicht in der Tiefe von biologischen Geweben Temperaturerhöhungen zu injizieren. Hierfür wurden Kriterien diskutiert und Leistungsmerkmale festgelegt. Solche Temperaturmessungen fanden an kapazitiv gekoppelten Systemen mit Frequenzen von 8 MHz und 13,56 MHz statt. [19,20] Die meist postalisch geforderten Therapiefrequenzen zwischen 8 MHz (Japan) und 13,56 MHz (Europa) nähern sich von beiden Seiten in fast gleicher Höhe der zwischenzeitlich eruierten, therapeutisch optimalen Frequenz von 10 MHz, weshalb asiatische und europäische Therapieergebnisse/-erfolge gut übereinstimmen. [86]

Andererseits erfordern die unterschiedlichen Frequenzen für das Erreichen der gleichen Gewebetemperaturen unterschiedlich hohe Energieeinträge in Watt, sodass ein Geräte-Vergleich allein über die applizierbaren/applizierten Energieeinträge per Wattangaben pro Zeiteinheit nicht sinnvoll ist und allein betrachtet nichts über die Güte der verwendeten Geräte aussagt.

4.4. Hauptsächlich benutzte kapazitive Gerätetypen und ihre Eigenschaften

(pre-clinical phantom measurments) (in vivo measurments) differentiated accoring to device **Celsius42+ | Thermothoron (Japan) | Oncotherm EHY-2000 u. EHY-3010/2030 | Synchrotherm (Italy)**

Celsius42+

- ✓ kapazitiv gekoppelt
- ✓ 13,56 MHz Frequenz
- ✓ symmetrische Anordnung
- ✓ 600 W Ausgangsleistung
- ✓ Hochleistungskühlung
- ✓ nicht abgeschirmter Behandlungsraum
- ✓ (keine) invasive Thermometrie

Oncotherm EHY-2000 und EHY-3010/2030

- ✓ kapazitiv gekoppelt
- ✓ 13,56 MHz Frequenz
- ✓ asymmetrische Anordnung
- ✓ 150 W bis 400 W Ausgangsleistung
- ✓ keine aktive Kühlung
- ✓ nicht abgeschirmter Behandlungsraum
- ✓ (keine) (invasive) Thermometrie

Synchrotherm (Italy)

- ✓ kapazitiv gekoppelt
- ✓ 13,56 MHz Frequenz
- ✓ symmetrische Anordnung
- ✓ 800 W Ausgangsleistung
- ✓ Hochleistungskühlung
- ✓ nicht abgeschirmter Behandlungsraum
- ✓ (keine) invasive Thermometrie

Thermotron (Japan)

- ✓ kapazitiv gekoppelt
- ✓ 8 MHz Frequenz
- ✓ asymmetrische Anordnung
- ✓ 1.800 W Ausgangsleistung
- ✓ Hochleistungskühlung
- ✓ nicht abgeschirmter Behandlungsraum
- ✓ keine (invasive) Thermometrie

Abb. 7: Vielfach genutzte kapazitive Gerätetypen

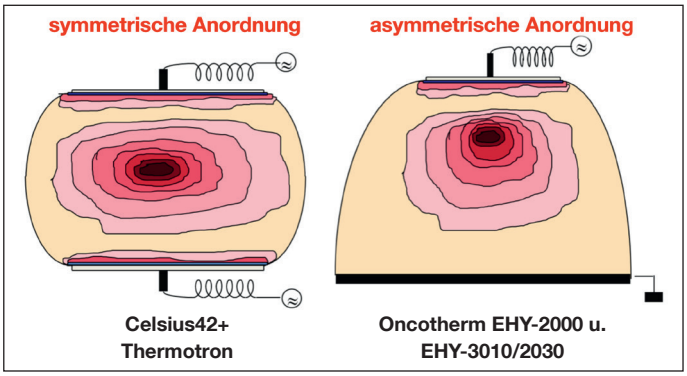

Abb. 8: Zwei der oben (Abb. 7) beschriebenen Gerätetypen mit kapazitiver Kopplung, aber unterschiedlicher Elektrodenanordnung sowie deren Temperaturverteilung – mit der Konsequenz unterschiedlicher Leistungsmerkmale

Von Herstellern und Elektroden-Formen unabhängig und damit kaum noch exakt berechenbar für die erzielbare Temperatur im Behandlungszielvolumen der einzelnen Patienten wird die gesamte, über eine gewisse Zeit hinweg eingebrachte Energie in Kilojoule (Energiestärke in Watt × Zeit = Energieleistung) angegeben, was sich daher nur mit großen Abstrichen an die Genauigkeit auch in Temperaturäquivalente (Grad Celsius) umrechnen lässt. Diese Kilojoule-Einträge können an einem Strahlen-Dummy (Phantom) später nachgemessen und ebenfalls mit aller Vorsicht umgerechnet in Grad-Celsius angeben werden. In Bezug auf Dummies ist zu berücksichtigen, dass in ihnen keine blutstrombedingte Wärmekonvektion erfolgt, was bei ihrer „Hilfe zur Temperaturberechnung" ebenfalls kritisch zu würdigen wäre.

5. Qualitätssicherung bei der kapazitiven RF-Hyperthermie maligner Tumoren (primär oder metastatisch)

5.1. Qualitative Mindestanforderungen an die Hyperthermietherapie

Eine lokale RF-Hyperthermie sollte nicht als einzige antitumorale Maßnahme eingesetzt werden. Es gibt keine Studie, die den klinischen Nutzen einer alleinig verabreichten Hyperthermie belegt. Im Rationale der Begründung könnte allenfalls auf die immunstimulierende Wirkung höherer Temperaturumgebungen [20, 21] und auf eine auch für Krebserkrankungen postulierte Wirkung elektromagnetischer Felder verwiesen werden. [50] Es gibt vereinzelte Fallberichte (z. B. bei Glioblastomen) von Patienten, die andere Therapien verweigerten oder bei denen solche Therapien ausgereizt waren und bei denen man gleichwohl einen zeitweise positiven klinischen Verlauf unter alleiniger kapazitiver Hyperthermie beobachten konnte. Aus solch recht seltenen Einzelfällen kann jedoch keine Empfehlung in Leitlinien abgeleitet werden.

Hingegen besteht ein sehr weitgehender Konsens, dass als **Leitlinienempfehlung** eine **lokale Hyperthermie nicht als einzige antitumorale Maßnahme** eingesetzt werden sollte, sondern in simultaner Kombination mit einer ganzen Reihe weitere onkologischer Kausaltherapien. Damit hängt unter einstimmigem Votum im Expertenkreis und im Vorstand sowie wissenschaftlichem Beirat der DGHT die Validierung der Methode von der Notwendigkeit ihrer nachstehenden Kombinationsmöglichkeiten ab sowie von der wissenschaftlichen Aufarbeitung ihrer Behandlungsergebnisse in Studien und Alltag.

5.2. Kombinationsmöglichkeiten der kapazitiven RF-Hyperthermie

Die kapazitive Hyperthermie ist prinzipiell mit verschiedenen therapeutischen Verfahren kombinierbar, unter anderem mit:

- Strahlentherapie
- Chemo-Radiotherapie
- „Targeted"-Therapeutika (Antikörper- und Hemmstoffbehandlungen)
- Ganzkörperhyperthermie
- Oberflächenhyperthermie (Infrarot HT)
- weiteren tumortoxischen bzw. tumorstatischen oder supportiven Therapien (z. B. Biologicals)
- zellulären Immuntherapien, z. B. mit Dendritischen Zellen

5.3. Anzahl n der kapazitiven RF-Hyperthermiesitzungen/Woche (Empfehlungen)

Da die Anzahl der wöchentlichen kapazitiven RF-Hyperthermiesitzungen nicht so stringent festzulegen ist wie die Notwendigkeit, die Methode mit anderen onkologischen Behandlungen zu kombinieren, und da diese Anzahl von unterschiedlichen klinischen und therapeutischen Begleitsituationen abhängt, die sich nicht so einfach vom einen auf den anderen Patienten übertragen lassen, gibt diese Leitlinie hierzu nur Empfehlungen heraus.

5.3.1. n = 2

n = 2 ist möglicherweise bereits ausreichend, angesichts dessen, dass auch **viele** Studienprotokolle mit n = 2 durchgeführt worden sind.

5.3.2. n = 3

n = 3 ist erstrebenswert, in aller Regel mit jeweils einem Tag Intervall ohne HT-Therapie.

5.3.3. n = 4

n = 4 ist u. a. evtl. in der ersten Therapiewoche angezeigt, z. B. unter Radiatio und/oder Chemotherapie-Perfusion bzw. Chemoembolisation am Tumor bzw. Organ (z. B. Leber).

5.3.4. n = 5

n = 5 ist unter täglicher Radiatio möglich. Die tägliche Applikation der kapazitiven RF-Hyperthermie könnte ohne eine simultane (Chemo-) Radiotherapie bei längerer durchgehender Anwendung (für mehr als 1–2 Wochen) eine Gewöhnung der Krebszellen an die Methode und eine Verminderung der Behandlungseffektivität bewirken (u. a. wegen befürchteter HSP (Hitze-Schock-Protein)-Bildung mit konsekutiver Resistenzentwicklung). Eine tägliche Anwendung sollte sich daher nicht über mehr als 2 × 5 Tage (mit Therapiepausen an Wochenenden) erstrecken. Die tägliche Anwendung der kapazitiven Hyperthermie darf auch im Falle von simultanen Chemoperfusionen bzw. Chemoembolisationen während eines Behandlungsblockes von 4–5 Tagen als sinnvoll gelten.

5.4. Therapieprotokolle der kapazitiven Hyperthermien

In erster Linie ist die Gesamtanzahl der Therapiesitzungen natürlich abhängig von ihrer sinnvollen Einbettung in Therapiekombinationen, und dem muss auch von der Logistik und der Compliance aller Beteiligten (Patienten wie Ärzten unterschiedlicher onkologischer Fachrichtungen) Rechnung getragen werden. Außerdem hat sich die Gesamtanzahl auch danach zu richten, ob eine adjuvante oder eine höchst palliative Situation vorliegt (Prognoseabhängigkeit).

Im Vergleich von Empfehlungen die Gesamtanzahl von Therapiesitzungen betreffend, haben sich folgende Protokolle als effektiv bewährt: Während der regulären Therapiezeit einer Strahlentherapie durchgehend ca. 3–5 × pro Woche und nach Beendigung der Strahlentherapie für ca. ein bis zwei weitere Wochen 3 × wöchentlich. Mindestanzahl sind 12–15-Sitzungen (1. Zyklus). Danach kann 1–3 Wochen lang pausiert werden, ggf. Wiederholung bzw. Therapiefortsetzung 1–3 Sitzungen pro Woche während einer anzuschließenden Chemotherapie (2. Zyklus). Begleitende Staginguntersuchungen, unter besonderer Kontrolle z. B. erhöhter Tumormarker, sind dabei Pflichtübungen, um die Tendenz der Therapieantwort festzustellen. Ansonsten können die Therapieprotokolle für die einzelnen Sit-

zungen auch in Abhängigkeit der Geräte und Empfehlungen der Gerätehersteller sowie gemäß der Größe des Durchmessers der verwendeten Elektroden unterschiedlich ausfallen. Es hat sich gezeigt, dass die „Step-Up“ Methode mehr medizinische Vorteile bringt und den Beginn einer Hyperthermieserie für die Patienten gleichzeitig tolerabler macht, was letztlich auch eine höhere Energiezufuhr zulässt. Grundsätzlich führt die langsame Steigerung des Energieeintrages zu einer besseren Patienten-Compliance als eine wiederholte Verminderung aufgrund von zu starken Hitzesensationen.

Zu diesem Zweck sind in Kapitel 6.9. für die lokale Hyperthermie Beispiele zur Behandlungsdurchführung angegeben, die sich während der letzten zwei Jahrzehnte als effektiv und gut machbar erwiesen haben (GCP, good clinical practice).

5.5. Kontraindikationen für die Durchführung der kapazitiven RF-Hyperthermie

Kontraindikationen ergeben sich einmal aus technischen Gründen, zum Zweiten aus Gründen des individuellen Zustands eines Patienten und zum Dritten aus Begleitumständen einer Behandlung.

5.5.1. Technisch induzierte Kontraindikationen bzw. relative* Kontraindikationen

- Herzschrittmacher oder andere implantierte oder am Körper getragene elektrische Geräte beziehungsweise Geräte mit Schaltkreisen aus Metall.
- Stents* oder metallische Implantate (Langschaft-Hüftprothesen im Gegensatz zu Kurzschaftprothesen*) im Zielgebiet.
- Wenn metallische Implantate MRT-tauglich sind, kann sich unter Umständen eine andere Beurteilung ergeben.

5.5.2. Patienten induzierte Kontraindikationen

- Sedierter Patient – es sei denn unter absolut kontinuierlicher erfahrener ärztlicher Beaufsichtigung; dies gilt auch analog für Patienten mit Epilepsie-Diagnose bei Behandlungen im Kopfbereich
- Zustand nach frischer OP, wenn die Operationswunde im oder nahe des Zielgebietes liegt (7 bis 10 Tage warten oder Leistungsabgabe unter ständiger Überwachung stark reduzieren); frisch Knochenmark-transplantierte Patienten
- Pleuraergüsse*, Aszites* und frische Thrombosen/Embolien sind als relative Kontraindikationen anzusehen, u. a. abhängig von den Flüssigkeitsvolumina*, der Ausdehnung und der Möglichkeit konsekutiver Verminderung des Energieeintrages.
- Keine ausreichenden Organfunktionen
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Aktiver Alkohol- oder Drogenmissbrauch
- Aktive, lebensbedrohliche Infektion (z. B. Sepsis)
- Karnofsky-Index < 50 oder schwerwiegende internistische oder neurologische Co-Morbidität mit schlechter Prognose, aber auch hochgradig fragile Herz-/Kreislauf Situation bzw. sehr schlechtes Allgemeinbefinden nach WHO (ECOG) performance status 2 (= KI < 50 %).

5.5.3. Verfahrensassoziierte Kontraindikationen

- Anspruchsvolle Therapieprotokolle mit hoher Energieleistung ohne kontinuierliche Präsenz einer qualifizierten Kraft, zumindest in der letzten Hälfte einer Behandlung.
- Vorsicht ist auch geboten bei Schwangerschaften vom Betreuungspersonal; eine schwangere Fachkraft sollte nicht mehr Patienten während ihrer Behandlungen am Bett betreuen

5.6. Nebenwirkungen einer kapazitiven Hyperthermie

Viele der im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen lassen sich mithilfe der nötigen Kautelen und bei entsprechender Umsicht vermeiden. Hierauf wurde in den vorherigen Kapiteln explizit eingegangen. Trotzdem seien sie hier nochmals gelistet aufgeführt.

5.6.1. Wesentliche unerwünschte Nebenwirkungen

- Schmerz-Empfindungen und Verbrennungen (Grad 1 bis Grad 3) aufgrund mangelnder Schmerzempfindungen (z. B. postoperativ)
- Gesteigerte Wirkeffekte (was teilweise gewollt ist) in Kombination mit Strahlentherapie und manchen Chemotherapien (z. B. Mitomycin; thermosensitives Doxorubicin u. a.)
- Skute Nebenwirkungen der Strahlentherapie (wie Hautrötungen oder Hirnödem) können von einem hohen Energieeintrag in der Einzelsitzung verstärkt werden
- Lokale Infekte können unter Radiatio möglicherweise aktiviert und unter Hyperthermie mit hohen einzelnen Energieeinträgen noch verstärkt werden

5.6.2. Spezielle Nebenwirkungen in Abhängigkeit des Organs bzw. Zielgebietes

- Gefahr von Cephalgien und epileptischen Anfällen bei der Behandlung von Hirntumoren, insbesondere unter simultaner Radiatio und fehlender/unzureichender antiödematöser Prophylaxe

5.6.3. Weitere mögliche Nebenwirkungen

- Kurzzeitige (bis zu 2 Stunden anhaltende) Asthenie nach einer Behandlung
- Rötungen der Haut
- Diffuser abdomineller Schmerz (selten) bei Abdominalbehandlungen
- Temperaturen bis zu 39 °C rektal (aber auch als Tumorzerfallsfieber therapeutisch bedingt und gewollt)
- Vorübergehende zeitweise Müdigkeit (u. a. infolge Tumorzell-Verstoffwechselung, früher in der Radioonkologie als „Strahlenkater“ bezeichnet)
- Neurologische Sensationen (Überempfindlichkeiten an Händen, Füssen und Beinen); „elektrisierende“ Effekte können kurzfristig bis ca. 1 Std. nach der Behandlung auftreten
- Kleinknotige wie Unterhautmetastasen klinisch tastbare Fettgewebsnekrosen bei adipösen Patienten
- Verbrennungen Grad 1–2 bei stark behaarten Patienten auch auf der Gegenelektrodenseite (z. B. Patientenrückseite in Rückenlage im Falle von Tuchelektrodenbenutzung beim Oncothermgerät EHY-3010, vermeidbar durch vorherige Rasur)

5.7. Aufklärungspflicht, -weise und -form der kapazitiven RF-Hyperthermie

Es existiert ein anerkannter und geprüfter Aufklärungsbogen für die verschiedenen von uns angewandten kapazitiven Hyperthermien: der von der Deutschen Gesundheitshilfe e.V. empfohlene Diomed-Aufklärungsbogen der Thieme Compliance GmbH, Erlangen (siehe Anhang).

6. Planung/klinische Durchführung der lokalen Hyperthermie

Dieser Abschnitt behandelt die Planung bzw. klinische Durchführung der lokalen Hyperthermie mit Therapie-Empfehlungen und Anwendungshinweisen für die lokale kapazitive Tiefenhyperthermie.

Ein Therapiekonzept hängt von einer ganzen Reihe verschiedener Faktoren ab. Ein entscheidender Faktor für den Zeitpunkt der Hyperthermie-Applikationen sind Anwendungstermine paralleler Therapien (Chemotherapie und Strahlentherapie). Im Nachfolgenden sind die wichtigsten Voraussetzungen zur Durchführung der lokalen kapazitiven Hyperthermie genannt, wobei wir leitliniengerecht im Folgenden auf einzelne wichtige Aspekte bei der Bedienung und Handhabung gesondert eingehen.

6.1. Gespräch über die aktuelle Diagnose

6.2. Aufklärung über weitere Therapieoptionen

6.3. Aufklärung über Hyperthermie und Nebenwirkungen

6.4. Aufklärung über Organisation und Kosten

6.5. Einholung d. schriftlichen Einverständnisses

6.6. Vorbereitung d. Patienten

6.7. Wahl des Gerätes, der Elektroden/Applikatoren und ihrer Positionierung

6.8. Patienten-Lagerung

6.9. Therapie-Schema (Leistungsprofil)

6.10. Kühlkreislauf (ja/nein)

6.11. Aufsicht und Dokumentation

6.1. Gespräch über die aktuelle Diagnose

Der Betroffene muss/sollte über seinen aktuellen Befund mit Empathie, aber ohne Beschönigung und ohne Aufbau von Katastrophenszenarien aufgeklärt werden. Zugleich sollten mögliche Therapiealternativen unter Berücksichtigung seiner Wünsche und Bedürfnisse erörtert werden und ihm eine Bedenkzeit (mind. 24 Std.) eingeräumt werden.

6.2. Aufklärung über Therapieoptionen bzw. -alternativen

Der Patient ist immer leitliniengerecht über die aktuelle Diagnose, vorgesehene bzw. empfohlene Therapien aus der klassischen Medizin sowie über individuelle Alternativen zu auswärtig angeratenen/geplanten Therapien (chirurgische Maßnahmen, Möglichkeiten weiterer Chemotherapien, Immuntherapien oder Radiotherapien und deren Kombinationen) aufzuklären, ggf. erfolgt die Vorstellung in einem Tumorboard.

6.3. Aufklärung über Hyperthermie und Nebenwirkungen

Siehe Kap. 5.7. Aufklärungspflicht, -weise und -form der kapazitiven RF-Hyperthermie sowie den Aufklärungsbogen im Anhang.

6.4. Aufklärung über Organisation und Kosten

6.4.1. Planung

Der betroffene Patient darf im Rahmen der Gesamttherapie nicht in ein Spannungsfeld zwischen klassischer Therapie und komplementären Behandlungen geraten. Planung und Therapieablauf haben sich bei Therapiekombinationen prinzipiell in erster Linie nach den Terminen der klassischen Therapien zu richten. Ebenso muss die zeitliche Abstimmung zwischen der Chemo- und Strahlentherapie sowie der Hyperthermie, aber auch die zwischen allen Kollegen untereinander rücksichtsvoll erfolgen, wobei auch die Bedürfnisse der Patienten eingehend zu diskutieren sind – soweit dies möglich ist.

6.4.2. Kosten

Die Kosten der Hyperthermiebehandlungen werden im Regelfall nicht von den (gesetzlichen) Versicherungsträgern übernommen. Umso wichtiger ist die Aufklärung über die entstehenden zusätzlichen Kosten, die der Patient selbst tragen muss. Sowohl über die Kosten der einzelnen Behandlung der Hyperthermie muss der Patient aufgeklärt sein, als auch über die Gesamtkosten der (zusätzlichen) Hyperthermie(serie) muss er – soweit voraussehbar – informiert werden. Ggf. muss er auch über die Kosten für zusätzliche Beratungen, Zusatzuntersuchungen oder zusätzliche Leistungen im Rahmen von komplementären onkologischen Therapien Bescheid wissen (Mistel, Immuntherapeutika, Vitamine usw.). Auch muss der Patient darüber informiert sein, dass die Hyperthermiebehandlungen in Palliativsituationen so lange (mit Pausen) fortzusetzen sind, wie dies z. B. für Chemotherapien indiziert ist (d. h. wahrscheinlich lebenslang mit allen sich daraus ergebenden Kostenfragen). Die möglicherweise zwingende Einbindung juristischer Instanzen zur Kostenerstattung durch Gesetzliche Krankenkassen samt Voraussetzungen hierfür gehört ebenso in das Aufklärungsgespräch.

Die Kostenabrechnungen richten sich nach den jeweils gültigen GOÄ-Ziffern, die nach Empfehlungen der Hufeland-Gesellschaft vom Gesetzgeber in Zusammenarbeit u. a. mit der DGHT e.V. verabschiedet und zuvor von der PKV anerkannt wurden.

6.5. Einholung des schriftlichen Einverständnisses

Wie zu jeder Therapie und jedem Eingriff ist nach einer Aufklärung und Bedenkzeit das schriftliche Einverständnis einzuholen und als Dokument (im Original beim Arzt) zu archivieren. Eine Kopie geht an den Patienten. Diesem muss wie in der Medizin üblich das Recht eingeräumt werden, jederzeit ohne Angabe von Gründen die Therapie zu beenden bzw. vorzeitig abzubrechen. Auch dieser Vorgang muss dokumentiert werden.

6.6. Vorbereitung des Patienten

Der Patient sollte sich nur in dem Bereich der Therapieregion entkleiden bzw. diese freilegen. Alle metallischen Gegenstände müssen aus dem Therapiegebiet entfernt werden.

6.7. Wahl und Position der Elektroden

Sie richtet sich nach Größe und Intensität der zu therapierenden Region sowie nach den gerätetechnischen Voraussetzungen des Geräteherstellers, die mit den klinischen Erfordernissen übereinzustimmen haben.

Die Standardanwendung z. B. beim **TCS-Celsius-42-Gerät** oder **Synchrotherm RF 800** ist der Einsatz der 250 mm Elektrode oben und 250 mm Elektrode unten. Beim **Oncotherm EHY-2000** wird i. d. Regel die Gerätearm-Elektrode mit 300 mm Durchmesser im Rumpfbereich und regelmäßig die Elektrode mit 200 mm Durchmesser im Kopf- oder Halsbereich eingesetzt. Beim **Oncotherm EHY-3010** richtet sich die Größe der Tuchelektrode danach, ob nur der Thorax, das Abdomen/Becken oder beides zu behandeln ist. Bei diffuser Skelettmetastasierung ist eine individuelle Spezialelektrode nach Patientenaufmaß anzufertigen.

In den folgenden Situationen bietet sich der selektive Einsatz einer 150 mm Elektrode bei **TCS-Celsius-42-Gerät auf einer Seite** (oben oder unten) an, wenn:

a. eine relativ kleine Fläche als „region of interest“ oberflächennah zur 150 mm Elektrode liegt (siehe Abb. 9) und/oder

b. es sich um kleinere, eingrenzbare Körperregionen wie den Halsbereich handelt.

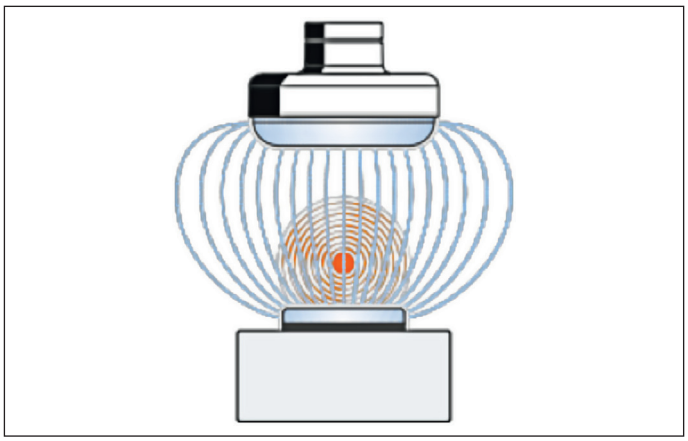

Abb. 9: Beispielhafte Darstellung der Elektrodenpositionierung beim TCS-Celsius-42

Abb. 10: Oncotherm EHY-3010 mit einer Tuchelektrode, die eine einstündige Behandlung der gesamten Lunge oder der gesamten Leber erlaubt.

Bei Geräten der **Fa. Oncotherm (EHY-2000 und EHY-3010)** braucht man die Lagerung der Patienten nicht der Lage gleich großer oder unterschiedlich großer Gegenelektroden anzupassen, da hier die Gegenelektrode in Matratzengröße von einer Metallplatte oder von einer gleichgroßen metallisierten Stofflaken-Elektrode verkörpert wird. Die größte Elektrode beim EHY-2000 (ca. 30 cm im Durchmesser) wird zur Therapie des Mediastinums, einer Lungenseite, großer Leberanteile oder großer Abdominal-/Beckenanteile verwendet, die mittlere von ca. 20 cm Größe im Kopf- und Halsbereich, während die 8 cm Elektrode (eher selten) für noch kleinere Läsionen zur Verfügung steht. Die Tuchelektroden des EHY-3010-Gerätes können sogar der Größe ganzer Organe (Lunge, Leber) oder auch dem gesamten Achsenskelett plus Beckenskelett und Oberschenkelknochen (individuell) angepasst bzw. darauf zugeschnitten werden.

6.8. Die Lagerung des Patienten

Die beste Wirkung wird – unabhängig vom Hersteller – erreicht, wenn die „region of interest“ des Patienten möglichst gut an die Flächen der Elektroden angekoppelt ist, zwischen denen sich das kapazitative Feld aufbaut. Anzustreben ist eine möglichst direkte Verbindung, da sich dann auch die Energie direkt einkoppelt. Lufthaltige Hohlräume zwischen Elektrode und Haut des Patienten sind dabei unbedingt zu vermeiden.

Konstruktionsbedingt sind bei den zum Einsatz kommenden kapazitiven Geräten (Celsius42 TCS, Synchrotherm RF 800, EHY-2000) unter der oberen Elektrode bzw. über der unteren Elektrode Wasserboli angebracht, in denen sich zur Kühlung und als Distanzhalter destilliertes Wasser befindet. Dieses Wasser wird aufgrund seines hohen Pumpen-Durchsatzes vom kapazitiven Feld nicht aufgewärmt. Das Energiefeld wird hier beiderseits an den sich zwischen den Boli befindlichen Patientenkörper gut angekoppelt. Idealerweise sollte sich nichts weiter dazwischen befinden – insbesondere keine isolierenden (lufthaltigen) Kissen oder Decken. Es sollte darauf geachtet werden, dass der Wasserbolus dem Körper möglichst flächig anliegt. Vermeiden sollte man darüber hinaus Situationen, in denen nur ein Teil des Wasserbolus aufliegt und ein anderer quasi in der Luft hängt. Dies wäre der Fall bei gewölbten Körperoberflächen (siehe hierzu Kap. 6.8.1.1.).

Bei der Füllung der Wasserboli ist ein Lufteinschluss unbedingt zu vermeiden. Die Füllung der Wasserboli muss so ausreichend voluminös sei, dass z. B. ein vorspringender Körperteil (vorderer Rippenbogen) nicht an die Elektrodenfläche stößt, was ein hohes Risiko von Verbrennungen im Knorpelbereich und der darüber liegenden Haut bedeuten würde. Ist der Wasserbolus hingegen zu voll gefüllt, würde er wegen zu starker Konvex-Wölbung nur noch auf einer kleinen Fläche bündig aufliegen und Zielvolumen-Anteile evtl. nicht mehr in die Behandlung mit einbeziehen. Außerdem wäre dann über die verminderte Fläche ein zu hoher Energieeintrag zu befürchten, was ebenfalls zu Verbrennungen führen könnte. Ähnliches gilt auch für Tuchelektroden des EYH-3010. Ihre bündigste Auflage erzielt man, indem man größere flache Wasserkissen auf sie legt. Unbedingt vermeiden muss man so breite Tuchelektroden, dass sie seitlich am Patienten herunterhängen und evtl. die Gegenelektrode berühren, was eine Fehlableitung der Energie am Patienten vorbei induzieren könnte und die Therapie in ihrer Wirkung einschränken würde.

Eine dünne Papierlage zwischen Haut und Applikator führt nicht zu Kopplungsproblemen zwischen beiden Elektroden, dient aber pflichtgemäß der Hygiene. Auch eine dünne reine Baumwollschicht kann z. B. bei Thoraxbehandlungen als Hemd unter dem Papier liegen. Schon geringe Anteile von Kunstfasern in solchen Hemden oder langen Unterhosen können jedoch die Feinjustierung des Gerätes empfindlich stören und zur Eigenabschaltung führen.

6.8.1. Spezielle Lagerungserfordernisse

Spezielle Lagerungserfordernisse (siehe auch Therapieprotokolle zu den einzelnen gerätespezifischen Lagerungshilfen).

6.8.1.1. Bei stark konvexer Körperoberfläche

Bei stark konvexer Körperoberfläche (runder Bauch oder Schenkel) sowie stark konkaver Körperoberfläche (z. B. Kachexie-bedingt oder Trichterbrust) können Anpassungen an die Körperunebenheiten oder Rundungen am besten mit zusätzlichen Wasserkissen erreicht werden.

6.8.1.2. Betreffend Kopf und Hals

In der Regel ist in der Behandlung von Kopftumoren eine Seitenlage erforderlich, d. h. der Abstand zwischen der unten liegenden Schulterseite und dem Kopf ist zu überbrücken. Dies geschieht am sinnvollsten mit Wasserkissen. An der oberen Elektrodenseite gilt analog, dass die Ankopplung möglichst direkt oder via Wasserkissen erfolgen sollte. Falls ein Wasserkissen zur optimalen Ankopplung sinnvoll erscheint, sollte ein nicht prall gefülltes kleines Wasserkissen verwendet werden. Dieses kann bei Bedarf ebenfalls etwas vorgekühlt werden oder muss während der Therapie evtl. mehrfach gewechselt werden.

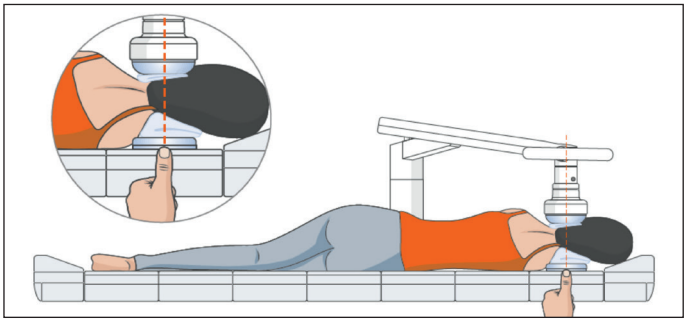

Abb. 11: Beispiele von Lagerungshilfen

Tuchelektroden sind im Kopfbereich nur selten einsatzfähig, da (insbesondere feuchte) Haare im Radiokurzwellenbereich wie Antennen fungieren können und dann Schmerzen/Verbrennungen entstehen lassen. Schweißentwicklung auf der Haut zwischen (Gegen-)Elektrode und Patient kann sich insofern zu einem schmerzhaften „kochenden Flüssigkeitsfilm“ entwickeln, der innerhalb einer Behandlungsstunde ggf. mehrfach zu trocknen ist.

Gelegentlich kann es vorkommen, dass die Matchbox keine passende Abstimmung finden kann und damit die voreingestellte Leistung auch nicht freigegeben wird. Man erkennt dies bei der Verwendung von Celsius42-Geräten unmittelbar am Bildschirm an der gelben Kurve, die unter den blauen Normbereich sinkt, und bei EHY-2000- und 3010-Geräten daran, dass keine „schwarze Synchronlinie“ mehr besteht, und/oder dass der ablesbare Reflexionswert zu hoch bleibt (> 5–10 W).

Eine oder mehrere der folgend gelisteten Maßnahmen tragen (teilweise) Geräte-unabhängig dazu bei, eine erfolgreiche Abstimmung zu finden:

1. Entfernen von Tüchern oder Kunstfaser-haltigen Kleidungsstoffen zwischen den Elektroden
2. Leistung plus oder minus 5 Watt anpassen
3. Obere Elektrode etwas dichter anlegen (Anpressdruck vorsichtig erhöhen)
4. Lagerung des Patienten verändern (ggfs. etwas vor oder zurückschieben)
5. Position der Elektroden überprüfen, ggfs. korrigieren
6. Distanz der Elektroden zueinander verändern (Wasserkissen)

6.9. Therapie-Schema (Leistungsprofil)

Wie in den Handbüchern beschrieben, wird ein Behandlungsauftrag einmal festgelegt, der dann in den verschiedenen Einzelbehandlungen (Fraktionen) abzuarbeiten ist. Die Systeme haben die Möglichkeit mit hohen Energien zu arbeiten.

6.9.1. Step-Up-Heating

Aus der Erfahrung heraus hat sich eine Empfehlung ergeben, ein sogenanntes Step-Up-Heating zu betreiben, d. h. die Leistung schrittweise über den Behandlungszyklus hinweg zu erhöhen. Vom „Step-Up-Heating“ kann auch in einer zweiten Dimension gesprochen werden: nämlich betreffend einer Leistungssteigerung zwischen den ersten drei bis vier Fraktionen. Erfahrungsbeobachtungen zeigen, dass Patienten in der ersten Sitzung eine größere Sensitivität gegenüber der Hyperthermie aufweisen als nach einigen weiteren Sitzungen.

Die ersten zwei bis drei Sitzungen dienen ggf. dazu, diese Verträglichkeiten zu testen. Auch beim Step-Up-Heating ist jedoch immer über 60 Minuten zu therapieren und nicht die Behandlungsdauer der ersten Therapieapplikationen zu verringern. Nachfolgend ist ein Muster eines solchen Therapie-Schemas abgebildet. Dieses sollte jedoch nicht als unverrückbar betrachtet werden, sondern als ein individueller Prozess, der gemeinsam mit dem Patienten aufzeigen soll, welche Toleranzwerte für sie Gültigkeit haben. Dieses Step-Up-Heating gilt prinzipiell nicht nur für das TCS Celsius42-Gerät, sondern hieran angelehnt auch für die Gerätetypen EHY-2000 und EHY-3010 der Fa. Oncotherm.

Beim Oncothermgerät EHY-3010 stehen dem anwendenden Arzt zwar Energiehöhen von 350 Watt bis 400 Watt zur Verfügung (abhängig von der Größe der verwendeten Tuchelektrode). Solch hohe Energien (> 200 bis 250 Watt) sind jedoch ohne Schmerzen und nachfolgend Schädigungen der Patienten kaum nutzbar und wirken auf die Anwender wie ein Zugeständnis an geforderte Abrechnungsvoraussetzungen vonseiten der Krankenkassen und ihrer Medizinischen Dienste.

250 mm upper electrode 250 mm bottom electrode	treatment fraction 1	treatment fraction 2	treatment fraction 3	treatment fraction 4	treatment fraction 5+
Duration of fraction (suggested timing)	60 min.	60 min.	60 min.	60 min.	60 min.
LEVEL 1 **Duration** **Power**	20 min. 60 W	20 min. 60 W	20 min. 60 W	20 min. 80 W	20 min. 90 W
LEVEL 2 **Duration** **Power**	10 min. 70 W	10 min. 70 W	10 min. 80 W	10 min. 100 W	10 min. 110 W
LEVEL 3 **Duration** **Power**	10 min. 80 W	10 min. 90 W	10 min. 100 W	10 min. 120 W	10 min. 135 W
LEVEL 4 **Duration** **Power**	10 min. 90 W	10 min. 100 W	10 min. 120 W	10 min. 140 W	10 min. 160 W
LEVEL 5 **Duration** **Power**	10 min. 100 W	10 min. 110 W	10 min. max. tolerable power (135 W)	10 min. max. tolerable power (170 W)	10 min. max. tolerable power (200 W)
cumulative applied energy in kJoule	276 kJoule	294 kJoule	~330 kJoule	~447 kJoule	~471 kJoule

Abb. 12: Therapiebeispiel zum Step-Up-Heating: Beispiel für eine Therapie mit dem TCS Celsius42-Gerät

Die angegebenen Werte sind Anhaltswerte und stellen kein verbindliches Therapiekonzept dar. Letztendlich entscheidet immer der behandelnde Arzt über die abzugebende Leistung. Weiterhin haben der Parameter „Kühltemperatur“ und der Therapieaufbau (Verwendung von Wasserkissen, Elektrodengröße und -position) Einfluss auf die vom Patienten (noch) tolerierten Leistungen. Ständig den Schweiß abwischen! Besonders in 5. Stufe und ab 4. Sitzung den Patienten aufmerksam beobachten. Moderate Kühlung bis zur 3. Sitzung (16–12 °C); nach Level 4 ist eine besondere Beobachtung des Patienten angezeigt; ab der 5. Sitzung sollte eine effizientere Kühlung eingestellt werden (11–8 °C). Entsprechend der Toleranz des Patienten ggf. die Kühlung und Leistung anpassen.

Hinweis: Sollten bei einem Patienten die höheren Leistungen wegen Temperaturempfindlichkeit nicht anwendbar sein, sollte die Behandlungsdauer mit geringerer Leistung so verlängert werden, dass die Zielvorgabe der Energie in kJoule erreicht wird. Im Einzelfall mag ein/e PatientIn aber auch einen höheren Leistungseintrag tolerieren, ohne Beschwerden zu verspüren. Es ist hier wie schon skizziert ein Prozess gemeinsam mit dem Patienten zu eruieren, welche Leistungseinträge für ihn infrage kommen.

Obere Elektrode/upper electrode **250 mm** Untere Elektrode/lower electrode **250 mm**		Sitzung / session 1	Sitzung / session 2	Sitzung / session 3	Sitzung / session 4	Sitzung / session 5
Kühltemperatur/ cooling temperature		8 °C	8 °C	8 °C	8 °C	8 °C
1. Stufe/Step	Dauer/duration Leistung/power	20 min. 60 W	20 min. 60 W	10 min. 100 W	10 min. 100 W	20 min. 100 W
2. Stufe/Step	Dauer/duration Leistung/power	10 min. 100 W	10 min. 100 W	10 min. 150 W	10 min. 180 W	10 min. 180 W
3. Stufe/Step	Dauer/duration Leistung/power	10 min. 150 W	10 min. 150 W	10 min. 180 W	10 min. 220 W	10 min. 260 W
4. Stufe/Step	Dauer/duration Leistung/power	10 min. 200 W	10 min. 200 W	10 min. 220 W	10 min. 260 W	10 min. 320 W
5. Stufe/Step	Dauer/duration Leistung/power		10 min. 250 W	10 min. 260 W	10 min. 300 W	10 min. 400 W
6. Stufe/Step	Dauer/duration Leistung/power			10 min. 300 W	10 min. 350 W	10 min. 450 W
Abgegebene Energie / applied energy						
Sitzungsdauer/session time		60 min.	60 min.	60 min.	60 min.	60 min.

Abb. 13: Beispiel für eine Therapie mit dem Synchrotherm RF 800-Gerät

Von Bedeutung erscheint beim EHY-3010 ferner, bei großen freien Flüssigkeitsvolumina wie Pleuraergüssen und Aszites die Pleura oder das Peritoneum nicht durch hohe Leistungseinträge zu noch mehr Flüssigkeitsabgabe zu reizen, sondern nur Wattzahlen zu nutzen, die teilweise weniger als die Hälfte des Energieeintrages ausmachen, der ohne Flüssigkeitsvermehrung gewählt werden würde.

Da man Hautmetastasen nicht kühlen möchte, muss vor deren Behandlung das Kühlsystem des Gerätes (z. B. des EHY-2000) abgeschaltet werden, was jedoch einer vermehrten Inspektion des Patienten während der Behandlung bedarf.

6.10. Kühlkreislauf

Es ist eine Alltagserfahrung, dass Thermosensoren als Differenzialfühler fungieren. Daher werden Temperaturveränderungen deutlicher empfunden als konstante Temperaturen. Für die Anwendung des **kapazitiven Hyperthermie**-Systems bedeutet dies, dass zur Erreichung einer optimalen Thermotoleranz der Normalgewebe sowohl die Leistungszunahme und die damit verbundene Erwärmung schrittweise erfolgen sollte (Step-Up-Heating), als auch die Kühlung der Wasserboli, falls einstellbar, geräteabhängig – in Richtung auf niedrige Temperaturen idealerweise graduell erfolgen sollte. Wichtig ist es ferner, wie schon angesprochen, keine Schweiß- und Kondensatbildung auf der Haut zuzulassen; denn diese würde mit hoher Wahrscheinlichkeit zu Verbrennungen führen. Salzhaltige Feuchtigkeit wie der Schweiß wirkt dabei wie ein Brennglas, das die Leistungsabgabe über diese Wassertropfen fokussiert und damit zu unerwünschter Hitzesensorik und zu Verbrennungen führen kann. Auch aus diesem Grunde kühlen wir den Wasserbolus mit einem fließenden Wasseraustausch auf eine vorgegebene Temperatur. Wir halten die Hautoberfläche trocken und kontrollieren den Patienten während der Behandlung regelmäßig auf eventuelle Feuchtigkeitsbildung.

6.10.1. Kühlung beim EHY-2000 Oncotherm-Gerät

Beim EHY-2000 Oncotherm-Gerät ist die Kühlung der Gerätearm-Elektrode von der Raumtemperatur abhängig und beträgt i. d. Regel entsprechend 22 °C bis 26 °C. Werden höhere Temperaturen gewünscht, bzw. ist eine Kühlung der Haut unerwünscht, kann der Kühlwasserkreislauf unterbrochen werden, indem die Kühlwasser-Steckverbindungen entsprechend kurzgeschlossen werden.

Sitzung 1	Sitzung 2	Sitzung 3	Sitzung 4	Sitzung 5	Sitzung 6	Sitzung 7	Sitzung 8	Sitzung 9	Sitzung 10	Sitzung 11	Sitzung 12	Sitzung 12+
20 min.	**30 min.**	**40 min.**	**50 min.**	**60 min.**	**60 min.**	**60 min.**	**60 min.**	**60 min.**	**60 min.**	**60 min.**	**60 min.**	**60 min.**
10 min. 40 W	10 min. 50 W	20 min. 60 W	20 min. 60 W	20 min. 60 W	20 min. 60 W	20 min. 60 W	20 min. 60 W	20 min. 60 W	20 min. 60 W	20 min. 60 W	20 min. 60 W	20 min. 60 W
10 min. 50 W	10 min. 60 W	10 min. 80 W	20 min. 80 W	10 min. 80 W	10 min. 80 W	10 min. 80 W	10 min. 80 W	10 min. 80 W	10 min. 80 W	10 min. 80 W	10 min. 80 W	10 min. 80 W
	10 min. 70 W	10 min. 90 W	10 min. 100 W	20 min. 100 W	10 min. 100 W	10 min. 100 W	10 min. 100 W	10 min. 100 W	10 min. 100 W	10 min. 100 W	10 min. 100 W	10 min. 100 W
				10 min. 120 W	10 min. 120 W	10 min. 120 W	10 min. 120 W	10 min. 120 W	10 min. 120 W	10 min. 120 W	10 min. 120 W	10 min. 120 W
					10 min. 140 W	10 min. 140 W	10 min. 140 W	10 min. 140 W	10 min. 140 W	10 min. 140 W	10 min. 140 W	10 min. 140 W
EHY-2000						10 min. Rife	20 min. Rife	30 min. Rife	40 min. Rife	50 min. Rife	60 min. Rife	60 min. Rife

Abb. 14: Beispiel für eine Kopf-Therapie mit dem Oncotherm-Gerät EHY-2000, insbesondere für Hirnbehandlungen

6.10.2. Kühlung beim TCS Celsius42-Gerät und Synchro-Therm RF 800

Die Kühlung beim TCS Celsius42-Gerät und Synchrotherm RF 800 lässt sich aktiv zwischen 8 °C bis 40 °C nach Leistungsniveau und Empfindlichkeit der therapierten Personen frei wählen.

6.10.3. Kühlung beim EHY-3010 Oncotherm-Gerät

Beim EHY-3010 Oncotherm-Gerät ist eine Extra-Kühlung der Haut nicht vorgesehen und infolge von Tuch-Elektroden-Nutzung auch nicht notwendig.

6.11. Aufsicht und Dokumentation

6.11.1. Aufsicht über die Patienten während der kapazitiven Hyperthermie

Eine kontinuierliche Beaufsichtigung des Patienten bleibt unabdingbar. Die Behandlung mit dieser Form der Überwärmung ist ausschließlich durch speziell angelerntes/eingewiesenes Fachpersonal durchzuführen, das den Patienten fortwährend betreut. Demnach muss für den Patienten jederzeit die Möglichkeit bestehen, sich gegenüber dem Betreuungspersonal zu äußern und das auch mit ausreichend Zeit für ein persönliches Gespräch. Die lokale HT wird unter ärztlicher Leitung und Überwachung durchgeführt. Dabei sollten das Befinden und die mögliche Schweißbildung des Patienten kontinuierlich oder zumindest regelmäßig in kurzen Zeitintervallen kontrolliert werden.

6.11.2. Dokumentation

Die Software der Systeme erlaubt eine ganz einfach vorzunehmende Dokumentation von Beobachtungen und Vorkommnissen während der Behandlung. Ein internes Feld, das Aufzeichnungen lediglich in der Datenbank dokumentiert, lässt solche Notizen zu. Diese verhelfen zu einem systematischen Erfahrungsaufbau in der Hyperthermie. Wichtig in diesem Zusammenhang ist ferner die Erfassung der Kombinationstherapien (Chemo-/Radio-Therapie) der Pathohistologie, des Tumorstadiums sowie des Tumor-Gradings. Über alle Patienten hinweg können solche Daten – differenziert nach Tumorentität – Anhaltspunkte für Best-Practice-Erfahrungen (GCP) geben. Die Hyperthermie steht heute ja noch in der Kritik, dass es keinen Konsens zu ihrer Anwendung gibt. Zum Fehlen einer solchen Vereinheitlichung soll dies Leitlinie den längst fälligen Kontrapunkt darstellen.

7. Klinische Studien und Literatur

7.1. Klinische Ergebnisse

Eine Vielzahl von Untersuchungen zeigt übereinstimmend deutlich höhere Raten an kompletten Remissionen in der Kombination von Strahlentherapie/Chemotherapie und Hyperthermie im Vergleich mit alleiniger Strahlentherapie/Chemotherapie. In mehr als 28 randomisierten kontrollierten klinischen Studien wurde geräteunabhängig die Hinzunahme von Hyperthermie zur Radio- oder Chemotherapie untersucht: In 21 Studien wurden signifikant bessere Ergebnisse durch die Kombination mit Hyperthermie nachgewiesen. [1,19, 22]

8. Momentaner Stand der lokalen RF-Hyperthermie mit Rückblick und Perspektive

8.1. Historie

Seit den 1990er Jahren wird die RF-Hyperthermie gegen Krebserkrankungen erfolgreich eingesetzt. Dass sie sich in Asien mit höherer allgemeiner Akzeptanz und daher viel schneller weiterentwickeln konnte als in Europa, speziell im deutschsprachigen Raum, liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit daran, dass sie kein eigenes Fachgebiet darstellt, oder keines, das einer speziellen Facharztgruppe eindeutig zuzuordnen gewesen wäre, sondern über Jahre hinweg von jedem Arzt ohne geprüfte Eignung bzw. Zertifizierung genutzt werden konnte, solange er sich nur selbst für ausreichend befähigt hielt.

Die hiermit verbundenen jahrelangen, noch anhaltenden berufsständischen Querelen und die allgemeine Befürchtung in der Onkologie – mit Ausnahme der Radioonkologie – pharmazeutische Produkte und konkurrierende lokale Hyperthermiemethoden (z. B. Mikrowellen-induzierte Hyperthermie) könnten in Anwendungshäufigkeit und Abrechnungshöhe von der RF-Hyperthermie beeinträchtigt werden, haben die RF-Hyperthermie in ihrer Akzeptanz und Ausbreitung in Europa und der USA in hohem Maße behindert.

Hinzu kommt, dass die Studienlage zur RF-Hyperthermie im deutschsprachigen Raum anfänglich bis über die Jahrtausendwende hinweg inakzeptabel gering war und hier außereuropäische Studien in hohem Maße ignoriert wurden. Dass daraufhin ihre Kostenübernahme durch die Gesetzlichen Krankenkassen vom Gemeinsamen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (G-BA) in 2005 wegen mangelnden Konsensus unter den Anwendern verweigert wurde, darf nicht verwundern. Die Bündelung des heutigen Standes der kapazitiven lokalen Hyperthermie innerhalb dieser aktuell verfassten Leitlinien mit ihrem wissenschaftlichen Anspruch könnte allerdings zu einem **Umdenken führen, da ihr Inhalt die in 2005 vom (G-BA) noch als offen betrachteten Fragen weitestgehend beantwortet.**

8.2. Perspektive

Insofern lässt der Ausblick auf die Zukunft der lokalen RF-Hyperthermie folgende Szenarien erwarten:

A. Die Anwendung der lokalen RF-Hyperthermie wird aufgrund ihrer Erfolge von Krebspatienten immer häufiger verlangt werden, aber ohne Beachtung jeweiliger therapeutischer Leitlinien werden sie den Kassenpatienten gemäß der Beurteilung von Entscheidungsgremien als OffLabel-Therapien weiterhin nur zur Verfügung stehen, wenn sie die Behandlungskosten hierfür selbst zahlen (können).

B. In Ländern, in denen hohe Arzneimittelkosten wie beispielsweise für ATMPs (**A**dvanced **T**herapy **M**edical **P**roducts) nicht von der Allgemeinheit aufgebracht werden (können), kommen konkurrierende apparative Therapien wie u. a. die RF-Hyperthermie immer häufiger und seit einigen Jahren schon regelmäßig zum Einsatz (Asien).

C. Den dortigen Ergebnissen mitsamt daraus an Universitäten verfassten Publikationen und Phase-II- bis -III-Studien wird sich, wenn auch leider mit ca. 10- bis 15-jähriger Verzögerung/Verspätung auch die europäische Onkologie nicht fortgesetzt verschließen können.

D. Die Globalisierung wird sich dann auch in Deutschland zumindest für Krebspatienten zum Segen entwickeln. Chinesische Arbeiten werden in kürzester Zeit auch in Gänze auf Englisch publiziert oder übersetzt werden und gebührende Beachtung finden.

E. Selbstverständlich muss die kapazitive RF-Hyperthermie weiterhin und mehr denn je als praktisch nebenwirkungsfreie onkologische lokale Behandlungsmaßnahme in andere Therapien eingebunden werden. Dies gilt insbesondere für Maßnahmen, die das gesamte Immunsystem von Patienten nutzen und sicherlich ganz besonders für Behandlungskombinationen, die einerseits simultan ein umfassendes Therapiespektrum über mehrere Fachgebiete hinweg beinhalten, wobei dieses Spektrum individuell auf den einzelnen Patienten optimal abzustimmen ist.

Zwei Beispiele für solche Kombinationstherapien, z. B. bei Patienten, für die systemische Volldosis-Chemotherapien nicht infrage kommen, wobei nur Tuchelektroden des Oncotherm EHY-3010-Geräts innerhalb einer Stunde die gesamte Lunge oder Leber therapeutisch abdecken:

1. Bei multiplen Lungenmetastasen (möglichst kleiner als 1,5 cm) Kombination aus:

   a. hyperfraktioniert akzelerierter Strahlentherapie (ED 1,1 Gy, 2 mal täglich in 7 Std. Intervall bis kumulativ 14,3 Gy)

   b. viermal vor der ersten Strahlentherapie lokale RF-Hyperthermie, während jedes Strahlentherapietages kurz nach der ersten oder kurz vor der zweiten Strahlentherapie-Tagesfraktion, sowie dreimal nach dem letzten Strahlentherapietag

   c. Niedrigdosis-Chemotherapien, möglichst entsprechend dem Resultat einer aktuellen Liquid Biopsy, z. B. molekulargenetisch/molekularbiologisch definiert nach Detektion von Tumorzellen im peripheren Venenblut, evtl. Insulin-potenziert: 1 Gabe vor Strahlentherapiebeginn, 2 Gaben während der Strahlentherapie und 1 Gabe nach Strahlentherapieende.

2. Bei multiplen Lebermetastasen (möglichst kleiner als 1,5 cm) Kombination aus:

   d. hyperfraktioniert akzelerierter Strahlentherapie (ED 1,2 Gy, 2 mal täglich in 7 Std. Intervall bis kumulativ 19,2 Gy)

   e. viermal vor der ersten Strahlentherapie lokale RF-Hyperthermie, während jedes Strahlentherapietages kurz nach der ersten oder kurz vor der zweiten Strahlentherapie-Tagesfraktion, sowie dreimal nach dem letzten Strahlentherapietag

   f. Niedrigdosis-Chemotherapien, möglichst entsprechend dem Resultat einer aktuellen Liquid Biopsy, z. B. molekulargenetisch/molekularbiologisch definiert nach Detektion von Tumorzellen im peripheren Venenblut, evtl. Insulin-potenziert: 1 Gabe vor Strahlentherapiebeginn, 2 Gaben während der Strahlentherapie und 1 Gabe nach Strahlentherapieende.

9. Literaturverzeichnis: Quellen, Studien und Artikel, insbesondere zur lokalen kapazitiven Hyperthermie

9.1. Einzelzitate

1 Horsman MR, Overgaard J: Hyperthermia: a potent enhancer of radiotherapy. Clinical Oncology 2007; 19: 418–426

2 van der Zee J, Gonzalez D, van Rhoon GC, van Dijk JD, van Putten WL, Hart AA: Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumors: a prospective randomized multicentric trial. Lancet 2000; 335: S. 1119–1125

3 Vaupel PW, Kelleher DK: Pathophysiological and vascular characteristics of tumours and their importance for hyperthermia: heterogeneity is the key issue. Int J Hyperthermia 2010; 26(3): 211–23

4 van der Zee J, van der Holt B, Rietveld PJ, Helle PA, Wijnmaalen AJ, van Putten WL, van Rhoon GC: Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation. Br J Cancer 1999; 79(3–4): 483–90

5 I. Paliwal BR, Gibbs FA Jr, Wiley AL Jr.: Heating patterns induced by a 13.56 MHz radiofrequency generator in large phantoms and pig abdomen and thorax. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1982; 8(5): 857–64

II. The dielectric properties of tissue have been derived from Gabriel et al. (a), those of saline water (0.4 % NaCl, 10 °C) and agar (with 0.18 % NaCl, 37 °C) from Stogryn (b). The thermal properties of tissue have been taken from the ESHO Taskgroup Committee (c).

(a) Gabriel C, Gabriel S, Corthout E: The dielectric properties of biological tissues: I. literature survey. Phys Med Biol 1996; 41: 2231–49

(b) Stogryn A: Equations for calculating the dielectric constant of saline water. IEEE Trans, Micro Theo Tech 1971; 19: 733–6

(c) ESHO Taskgroup Committee: Treatment Planning and Modelling in Hyperthermia, a Task Group Report of the European Society for Hyperthermic Oncology. Rome, Italy: TorVergata, 1992

III. Canters RAM, Wust P, Bakker JF, van Rhoon GC: A literature survey on indicators for characterisation and optimisation of SAR distributions in deep hyperthermia, a plea for standardization. Int. J. Hyperthermia, November 2009; 25(7): 593–608

6 Gellermann J, Weihrauch M, Cho CH, Wlodarczyk W, Fähling H, Felix R, Budach V, Weiser M, Nadobny J, Wust P: Comparison of MR-thermography and planning calculations in phantoms. Med Phys 2006; 33 (10), 3912–20

7 Rieke V, Butts Pauly K: MR-Thermometry. J Magn. Reson. Imaging 2008; 27(2): 376–390

8 Kato H, Kuroda M et al.: Focused Deep Heating with an Inductive Type Applicator. Thermal Medicine 2007; 23(3): 133–143

9 Song CW, Rhee JG, Lee CK, Levitt SH: Capacitive heating of phantom and human tumors with an 8 MHz radiofrequency applicator (Thermotron RF). Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1986; 12(3): 365–72

10 Kotsuka M: Ferrite Core Applicator for RF-8 MHz electrodes. Proc JSHO 1990, Japanese society of Hyperthermia

11 Fujita Y, Kato H, Ishida T: An RF concentrating method using inductive aperture-type applicators. Dept. of Radiol. 1993; 40(1): 110–113

12 Paliwal BR, Gibbs FA, Wiley AL: Heating patterns induced by a 13.56 MHz radiofrequency generator in large phantoms and pig abdomen and thorax. Int J RadiatOncolBiolPhys 1982; 8(5): 857–64

13 (entfällt)

14 Lagendijk JJ, van Rhoon GC, Hornsleth SN, Wust P, de Leeuw ACC, Schneider CJ: ESHO – quality assurance guidelines for regional hyperthermia. Int J Hyperthermia 1998; 14(2): 125–133

15 Bruggmoser G.: Some aspects of quality management in deep regional hyperthermia. Int J Hyperthermia 2012; 28(6): 562–569

16 Bruggmoser G, Bauchowitz S, Canters R, Crezee H, Ehmann M, Gellermann J, Lamprecht U, Lomax N, Messmer MB, Ott O, Abdel-Rahman S, Schmidt M, Sauer R, Thomsen A, Wessalowski R, van Rhoon G: Guideline for the clinical application, documentation and analysis of clinical studies for regional deep hyperthermia. Strahlenther Onkol. 2012; 188(2): 198–211

17 Oana I, Craciunescu P, Stauffer R, Soher BJ, Wyatt CR, Arabe O, Maccarini P, Das SK, Cheng K-S, Wong TZ, Jones EL, Dewhirst MW, Vujaskovic Z, MacFall JR: Accuracy of real time noninvasive temperature measurements using magnetic resonance thermal imaging in patients treated for high grade extremity soft tissue sarcomas. Med Phys Nov 2009; 36(11): 4848–58

18 Sugahara T, Van Der Zee J, Harm H, Vujaskovic Z, Kondo M, Ohnishi T, Li G, Park HJ, Leeper DB , Ostapenko V, Repasky EA, Watanabe M, Song CW: Kadota Fund International Forum 2004. Application of thermal stress for the improvement of health, 15–18 June 2004, Awaji Yumebutai International Conference Center, Awaji Island, Hyogo, Japan. Final Report, Int J Hyperthermia 2004

19 van der Zee J, Vujaskovic Z, Kondo M, Sugahara T: The Kadota Fund International Forum 2004 – clinical group consensus. Int J Hyperthermia. 2008; 24(2): 111–22

20 Sahinbas H, Rösch M, Demiray M: Temperature measurements in a capacitive system of deep loco-regional hyperthermia. Electromagnetic Biology and Medicine 2017; 36(3): 248–258

21 Weigelin B: Activating serial killers: Hyperthermia as supporting strategy for cancer immunotherapy. Vortrag auf dem VII. Hyperthermie-Kongress: Hyperthermie International. Session 2. Berlin, 01.10.2016

22 Datta NRS, Odonez G, Gaipl US, Paulides MM, Crezee H, Gellermann J, Marder D, Puric E, Bodis S: Local hyperthermia combined with radiotherapy and-/or chemotherapy: Recent advances and promises for the future. Cancer Treat Rev 2015; 41(9): 742–53

9.2. Level I Evidence

In randomisierten Studien finden sich signifikant bessere Ergebnisse in Studienarmen mit Hyperthermiebeteiligung in Bezug auf Überleben, Intervalldauer bis zum Eintritt eines Progresses und Remissionsraten (mit kompletter oder Teilremission). Dabei ergeben sich signifikant bessere Resultate, wenn man eine Radiotherapie (RT), eine Chemotherapie (CT) oder eine Chemo-Radiotherapie mit Hyperthermie (HT) kombiniert, verglichen mit der gleichen Behandlung ohne Hyperthermie.

Ref no.	Tumour	Treatment	Patients (lesions)	endpoint	Effect with HT	Effect without HT
14	Lymphnodes of head & neck tumours	RT +/– LHT	41 (44)	CR rate	83 %	41 %
				5-yr local control	69 %	24 %
				5-yr survival	53 %	0 %
15	Melanoma	RT +/– LHT	70 (138)	CR rate	62 %	35 %
				2-yr local control	46 %	28 %
16	Breast	RT +/– LHT	306	CR rate	59 %	41 %
17	Glioblastoma multiforme	RT +/– LHT postoperative	68	Median survival	85 weeks	76 weeks
				2-yr survival	31 %	15 %
18	Bladder, cervix and rectum	RT +/– LHT	298	CR rate	55 %	39 %
				3-yr survival	30 %	24 %
	Cervix	RT +/– LHT	114	CR rate	83 %	57 %
				3-yr survival	51 %	27 %
19	Rectum	RT +/– LHT preoperative	115	5-yr survival	36 %	7 %
20	Cervix	RT +/– LHT	64	CR	55 %	31 %
21	various malign cell population	RT +/– LHT	92	Response	82 %	63 %
22	Cervix	RT +/– LHT	40	CR	85 %	50 %
23	Rectum	RT +/– LHT	14	Response	100 %	20 %
24	Bladder	RT +/– LHT preoperative	102	3-yr survival	94 %	67 %
25	Oesophagus	RT +/– LHT	125	3-yr survival	42 %	24 %
26	Rectum	RT +/– LHT preoperative	122	pCR	23 %	5 %
27	Bladder	CT +/– RHT preoperative	52	pCR	66 %	22 %
28	Bladder	CT +/– RHT postoperative		2-yr relapse free survival	~82 %	~38 %
29	Lung	CT +/– WBHT	44	Response	68 %	36 %
30	Soft tissue sarcoma	CT +/– LHT	341	Response	28.7 %	12.6 %
				Local relapse free survival	45,3 months	23,7 months
				Disease free survival	31,7 months	16,2 months
31	Oesophagus	RT + CT +/– LHT	66	CR	25 %	6 %
32	Oesophagus	RT + CT +/– LHT preoperative	53	Palliation	70 %	8 %

Abb. 15: Organbezogene Hyperthermie-Studien

23 Kakehi M, Ueda K, Mukojima T, Hiraoka M, Seto O, Akanuma A, Nakatsugawa S: Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs. Int J Hyperthermia 1990; 6: 719–740

24 Strotsky AV, Fradkin SZ, Zhavrid EA, Karpovich UA: Combined therapy of bladder cancer with the use of hyperthermia. Strahlenther Onkol. 1991; 167: 346

25 Wang J, Li D, Chen N: Intracavitary microwave hyperthermia combined with external irradiation in the treatment of esophageal cancer. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 1996; 18: 51–54

26 You QS, Wang RZ, Suen GQ, Yan FC, Gao YJ, Cui SR, Zhao JH, Zhao TZ, Ding L: Combination preoperative radiation and endocavitary hyperthermia for rectal cancer: Long-term results of 44 patients. Int J Hyperthermia 1993; 9: 19–24

27 Colombo R, Da Pozzo LF, Gev A, Freschi M, Gallus G, Rigatii P: Neoadjuvant combined microwave induced local hyperthermia and topical chemotherapy versus chemotherapy alone for superficial bladder cancer. J Urology 1996; 155: 1227–1232

28 Colombo R, Da Pozzo LF, Salonia A, Rigatti P, Leib Z, Baniel J, Caldarera E, Pavone-Macalusa M: Multicentric study comparing intravesical chemotherapy alone and with local microwave hyperthermia for prophylaxis of recurrence of superficial transitional cell carcinoma. J Clin Oncol. 2003; 21: 4270–4276

29 Engelhardt R, Neumann H, Müller U, Löhr GW, Sugahara T, Saito M: Clinical studies in whole body hyperthermia. Hyperthermic oncology 1989, 2: 509–510

30 Issels RD, Lindner LH, Wust P, Hohenberger P, Jauch K, Daugaard S, Mansmann U, Hiddemann W, Blay J, Verweij J: Regional hyperthermia (RHT) improves response and survival when combined with systemic chemotherapy in the management of locally advanced, high grade soft tissue sarcomas (STS) of the extremities, the body wall and the abdomen: A phase III randomized pros. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. J Clin Oncol. 2007; 25(18): 10009

31 Kitamura K, Kuwano H, Watanabe M, Nozoe T, Yasuda M, Dumiyoshi K, Saku M, Sugimacahi K. Prospective randomized study of hyperthermia combined with chemoradiotherapy for esophageal carcinoma. J Surg Oncol. 1995; 60: 55–58

32 Sugimachi K, Kitamura K, Baba K, Ikebe M, Morita M, Matsuda H, Kuwano H. Hyperthermia combined with chemotherapy and irradiation for patients with carcinoma of the oesophagus: A prospective randomized trial. Int J Hyperthermia. 1992; 8: 289–295

9.3. Phase I- und Phase II-Studien

33 Wessalowski R, Kruck H, Pape H, Kahn T, Willers R, Göbel U: Hyperthermia for the treatment of patients with malignant germ cell tumors: a phase I/II study in ten children and adolescents with recurrent or refractory tumors. Cancer 1998; 82(4): 793–800

34 Rietbroek RC, Schilthuis MS, Bakker PJ, van Dijk JD, Postma AJ, González González D, Bakker AJ, van der Velden J, Helmerhorst TJ, Veenhof CH: Phase II trial of weekly locoregional hyperthermia and cisplatin in patients with a previously irradiated recurrent carcinoma of the uterine cervix. Cancer 1997; 79(5): 935–43

35 de Wit R, van der Zee J, van der Burg ME, Kruit WH, Logmans A, van Rhoon GC, Verweij J, Br: A phase I/II study of combined weekly systemic cisplatin and locoregional hyperthermia in patients with previously irradiated recurrent carcinoma of the uterine cervix. J Cancer. 1999 Jul; 80(9):1387–91

9.4. Phase III-Studien

36 Valdagni R, Amichetti M, Pani G: Radical radiation alone versus radical radiation plus microwave hyperthermia for N3 (TNM-UICC) neck nodes: a prospective randomized clinical trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1988; 15(1):13–24

37 Sugimachi K, Kitamura K, Baba K, Ikebe M, Morita M, Matsuda H, Kuwano H: Hyperthermia combined with chemotherapy and irradiation for patients with carcinoma of the oesophagus – a prospective randomized trial. Int J Hyperthermia. 1992; 8(3): 289–95

38 Vasanthan A, Mitsumori M, Park JH, Zhi-Fan Z, Yu-Bin Z, Oliynychenko P, Tatsuzaki H, Tanaka Y, Hiraoka M: Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 61(1): 145–53

39 Datta NR, Bose AK, Kapoor HK, Gupta S: Head and neck cancers: results of thermoradiotherapy versus radiotherapy. Int J Hyperthermia 1990; 6(3): 479–86

40 Sugimachi K, Kuwano H, Ide H, Toge T, Saku M, Oshiumi Y: Chemotherapy combined with or without hyperthermia for patients with oesophageal carcinoma: a prospective randomized trial. Int J Hyperthermia. 1994: 10(4): 485–93

41 Vasanthan A, Mitsumori M, Park JH, Zhi-Fan Z, Yu-Bin Z, Oliynychenko P, Tatsuzaki H, Tanaka Y, Hiraoka M: Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 61(1): 145–53

42 Kouloulias V, Plataniotis G, Kouvaris J, Dardoufas C, Gennatas C, Uzunoglu N, Papavasiliou C, Vlahos L, Am J: Chemoradiotherapy combined with intracavitary hyperthermia for anal cancer: feasibility and long-term results from a phase II randomized trial. Clin Oncol. 2005; 28(1): 91–9

43 Emami B, Scott C, Perez CA, Asbell S, Swift P, Grigsby P, Montesano A, Rubin P, Curran W, Delrowe J, Arastu H, Fu K, Moros E. Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996; 34(5): 1097–104

44 Vasanthan A, Mitsumori M, Park JH, Zhi-Fan Z, Yu-Bin Z, Oliynychenko P, Tatsuzaki H, Tanaka Y, Hiraoka M. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for uterine cervical cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the international atomic energy agency. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 61(1): 145–53

45 Vernon CC, Hand JW, Field SB, Machin D, Whaley JB, van der Zee J, van Putten WL, van Rhoon GC, van Dijk JD, González González D, Liu FF, Goodman P, Sherar M. Radiotherapy with or without hyperthermia in the treatment of superficial localized breast cancer: results from five randomized controlled trials. International Collaborative Hyperthermia Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996; 35(4): 731–44

46 Jones EL, Oleson JR, Prosnitz LR, Samulski TV, Vujaskovic Z, Yu D, Sanders LL, Dewhirst MW, Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors. J Clin Oncol. 2005; 23(13): 3079–85

9.5. Review-Artikel

47 van der Zee J: Review Hyperthermic isolation limb perfusion for malignant melanoma: Review: Heating the patient a promising approach? Ann Oncol. 2002; 13(8): 1173–84

48 Coit DG: Review. Cancer Invest. 1992; 10(4): 277–84

49 Haveman J, Van Der Zee J, Wondergem J, Hoogeveen JF, Hulshof MC: Review Effects of hyperthermia on the peripheral nervous system: a review. Int J Hyperthermia. 2004; 20(4): 371–91

9.6. sonstige wichtige Publikationen zur Hyperthermie

50 Renner H: Strong Synergy of Heat and Modulated Elektromagnetic Field in Tumor Cell Killing. Strahlenther Onkol 2009; 2: 121–126

51 Wust P, Ghadjar P et al.: Physical potentials of radiofrequency hyperthermia with amplitude modulation. ESHO 2019 Warschau.

52 Robins HI: Systemic Hyperthermia Oncological Working Group. 1st annual meeting, New York, USA. June 7 – 8, 1994. Oncology. 1995; 52(3): 260–3

53 Robins HI, Dennis WH, Neville AJ, Shecterle LM, Martin PA, Grossman J, Davis TE, Neville SR, Gillis WK, Rusy BF: A nontoxic system for 41.8 degrees C whole-body hyperthermia: results of a Phase I study using a radiant heat device. Cancer Res. 1985; 45(8): 3937–44

54 van der Zee J, Treurniet-Donker AD, The SK, Helle PA, Seldenrath JJ, Meerwaldt JH, Wijnmaalen AJ, van den Berg AP, van Rhoon GC, Broekmeyer-Reurink MP: Low dose reirradiation in combination with hyperthermia: a palliative treatment for patients with breast cancer recurring in previously irradiated areas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1988; 15(6): 1407–13

55 Marmor JB, Hahn GM: Combined radiation and hyperthermia in superficial human tumors. Cancer 1980; 46(9): 1986–91

56 Shchepotin IB, Evans SR, Chorny V, Osinsky S, Buras RR, Maligonov P, Shabahang M, Nauta RJ: Intensive preoperative radiotherapy with local hyperthermia for the treatment of gastric carcinoma. Surg Oncol. 1994; 3(1): 37–44

57 de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Senan S: Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura – a single-institution experience with 189 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999; 43(3): 511–6

58 Perez CA, Gillespie B, Pajak T, Hornback NB, Emami B, Rubin P: Quality assurance problems in clinical hyperthermia and their impact on therapeutic outcome: a Report by the Radiation Therapy Oncology Group Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989; 16(3): 551–8

59 van der Zee J, van der Holt B, Rietveld PJ, Helle PA, Wijnmaalen AJ, van Putten WL, van Rhoon GC: Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer: results in a worthwhile local palliation. J Cancer. 1999; 79(3–4): 483–90

60 Lee HK, Antell AG, Perez CA, Straube WL, Ramachandran G, Myerson RJ, Emami B, Molmenti EP, Buckner A, Lockett MA: Superficial hyperthermia and irradiation for recurrent breast carcinoma of the chest wall: prognostic factors in 196 tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; 40(2): 365–75

61 Fajardo LF: Pathological effects of hyperthermia in normal tissues. Cancer Res. 1984; 44(10): 4826s–4835s

62 Wiggenraad R, Koning C, Westermann C, Jansen C, van der Zee J: Two cases of fatal necrosis of the lesser pelvis in patients treated with combined radiotherapy and hyperthermia for cervical carcinoma Int J Hyperthermia. 2005; 21(3): 185–92

63 Hume SP, Marigold JC, Michalowski A: The effect of local hyperthermia on nonproliferative, compared with proliferative, epithelial cells of the mouse intestinal mucosa. Radiat Res. 1983; 94(2):252–62

64 van der Zee J, van der Holt B, Rietveld PJ, Helle PA, Wijnmaalen AJ, van Putten WL, van Rhoon GC: Reirradiation combined with hyperthermia in recurrent breast cancer results in a worthwhile local palliation. Br J Cancer. 1999; 79(3–4): 483–90

65 Lee HK, Antell AG, Perez CA, Straube WL, Ramachandran G, Myerson RJ, Emami B, Molmenti EP, Buckner A, Lockett MA: Superficial hyperthermia and irradiation for recurrent breast carcinoma of the chest wall: prognostic factors in 196 tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998; 40(2): 365–75

66 Jadad AR, Sigouin C, Mohide PT, Levine M, Fuentes M: Risk of congenital malformations associated with treatment of asthma during early pregnancy. Lancet 2000; 355(9198): 119

67 Hiraoka M, Jo S, Akuta K, Nishimura Y, Takahashi M, Abe M Radiofrequency capacitive hyperthermia for deep-seated tumors. II. Effects of thermoradiotherapy. Cancer 1987; 60(1): 128–35

68 Petrovich Z, Langholz B, Gibbs FA, Sapozink MD, Kapp DS, Stewart RJ, Emami B, Oleson J, Senzer N, Slater J: Regional hyperthermia for advanced tumors: a clinical study of 353 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989; 16(3): 601–7

69 Ohguri T, Imada H, Kato F, Yahara K, Morioka T, Nakano K, Korogi Y: Radiotherapy with 8 MHz radiofrequency-capacitive regional hyperthermia for pain relief of unresectable and recurrent colorectal cancer. Int J Hyperthermia. 2006; 22(1): 1–14

70 van der Zee J, González GD: The Dutch Deep Hyperthermia Trial: results in cervical cancer. Int J Hyperthermia. 2002; 18(1): 1–12

71 Wust P, Fähling H, Helzel T, Kniephoff M, Wlodarczyk W, Mönich G, Felix R: Design and test of a new multi-amplifier system with phase and amplitude control. Int J Hyperthermia. 1998; 14(5): 459–77

72 Rietveld PJ, van Putten WL, van der Zee J, van Rhoon GC: Comparison of the clinical effectiveness of the 433 MHz Lucite cone applicator with that of a conventional waveguide applicator in applications of superficial hyperthermia. Oncol Biol Phys. 1999; 43(3): 681–7

73 Wust P, Seebass M, Nadobny J, Deuflhard P, Mönich G, Felix R: Simulation studies promote technological development of radiofrequency phased array hyperthermia. Int J Hyperthermia 1996; 12(4): 477–94

74 Gellermann J, Wust P, Stalling D, Seebass M, Nadobny J, Beck R, Hege H, Deuflhard P, Felix R: Clinical evaluation and verification of the hyperthermia treatment planning system hyperplan. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 47(4): 1145–56

75 Yatvin MB, Mühlensiepen H, Porschen W, Weinstein JN, Feinendegen LE: Selective delivery of liposome-associated cis-dichlorodiammineplatinum (II) by heat and its influence on tumor drug uptake and growth. Cancer Res. 1981; 41(5): 1602–7

76 Kyu Kang M et al.: Clinical outcomes of mild hyperthermia for locally advanced rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy . Int J Hyperthermia 2011; 27(5): 482–90

77 Kong G, Anyarambhatla G, Petros WP, Braun RD, Colvin OM, Needham D, Dewhirst MW: Efficacy of liposomes and hyperthermia in a human tumor xenograft model: importance of triggered drug release. Cancer Res. 2000; 60(24): 6950–7

78 Chi MS, Yang KL, Chang YC, Ko HL, Lin YH, Huang SC , Huang YY, Liao KW, Kondo M, Chi KH: Comparing the Effectiveness of Combined External Beam Radiation and Hyperthermia Versus External Beam Radiation Alone in Treating Patients With Painful Bony Metastases: A Phase 3 Prospective, Randomized, Controlled Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2018; 100(1): 78–87

79 Ghadjar P, Wust P, Budach V, Budach W: Die kapazitive Hyperthermie scheint das Schmerzansprechen bei der palliativen Bestrahlung von Knochenmetastasen zu verbessern. Strahlenther Onkol (part of Springer Nature 2018) [Literaturkommentar zur Literaturstelle 78]

80 Horsman MW, Overgaard J: Hyperthermia: a Potent Enhancer of Radiotherapy. Clinical Oncology 2007; 19: 418e426

81 Seegenschmiedt MH, Fessenden P, Vernon CC: Thermoradiotherapy and Thermochemotherapy, Volume 1, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 1995

82 van der Zee J, Vujaskovic Z, Kondo M, Sugahara T: The Kadota Fund International Forum 2004 – clinical group consensus. Int J Hyperthermia 2008; 24(2): 111–22

83 Wust P, Kortüm B, Strauss U, Nadobny J, Zschaeck S, Beck M, Stein U, Ghadjar P: Non-thermal effects of radiofrequency electromagnetic fields; Sci Rep. 2020; 10(1): 13488

84 Wust P, Stein U, Ghadjar P: Non-thermal membrane effects of electromagnetic fields and therapeutic applications in oncology. Int J Hyperthermia 2021; 38(1): 715–731

85 Adamietz IA, Wust P: Hyperthermie in der nichtkonventionellen Therapie. Der Onkologe 2004; 10: 276–283

86 Nordenström BEW: Biologically closed electric circuits: Clinical, experimental and theoretical evidence of an additional circulatory system. Stockholm: Nordic Medical Publication 1983

10. Anhang

10.1. Schulungsprogramme für die lokale RF-Hyperthermie

Ziel der Schulung: Vorgesehen sind zwei Tage Unterricht mit Theorie- und Praxisteil. Nach zwei Monaten erfolgt eine 1–2 Tage dauernde Wiederholung mit einem Abschlussgespräch und der anschließenden Zertifizierung.

Im theoretischen Teil erfolgt eine Vermittlung von Grundlagenwissen über Formen der Hyperthermie, Einsatzgebiete der unterschiedlichen Hyperthermieformen, Arbeitsweise der lokalen HT, Indikationen und Kontraindikationen, Abrechnungsziffern, Therapieplanung (Zahl der Zyklen), Literatur zum Thema/Infomappe, Aufklärungsbogen, Interaktionen zwischen Hyperthermie und Chemo-/Strahlentherapie, Dokumentationsbögen, Arbeitsprotokolle, Therapieeinstellungen etc.

Die praktischen Aspekte des Schulungsprogramms umfassen die Aufklärung des Patienten, die Wartung (nicht technisch) der Hyperthermie-Einheit, die Behebung von Fehlerquellen (keine grob technischen Fehler), die Patientenlagerung nach verschiedenen Indikationen, das Wechseln der Elektroden, die Erfassung von Patientendaten (Umgang mit der Software), das selbstständiges Arbeiten mit kapazitiver RF (komplette Therapien).

10.2. Aufklärungsbogen für Patienten

Auf den folgenden Seiten finden Sie den Aufklärungsbogen „Überwärmungsbehandlung (Hyperthermie)“, erschienen bei Thieme Compliance GmbH, Am Weichselgarten 30a, 91058 Erlangen. Wir danken der Thieme Compliance GmbH für die freundliche Unterstützung.

Nähere Informationen unter: www.thieme-compliance.de

Klinik/Praxis

Thieme Compliance

Kom 3

Diomed

Überwärmungsbehandlung

(Hyperthermie)

Patientenname und -adresse

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, sehr geehrte Eltern,

dieser Aufklärungsbogen dient der Vorbereitung des Aufklärungsgesprächs. Bitte lesen Sie ihn vor dem Gespräch aufmerksam durch und füllen Sie den Fragebogen gewissenhaft aus.

Die Hyperthermie

Die **Überwärmung des Körpers** (Hyperthermie) zur **Heilung von Krankheiten** und zur Stärkung der Allgemeinverfassung ist eine **alte Behandlungsmaßnahme** des Menschen. Vermutlich hat er bereits vor Tausenden von Jahren beobachtet, dass bei langwierigen und schweren Erkrankungen eine durchgestandene **hitzige Fieberphase** oft den **Wendepunkt im Krankheitsverlauf** markierte und dieses Krankheitsstadium den **„Durchbruch“** in Richtung Gesundheit brachte.

Die ältesten Überwärmungsversuche gab es bereits **vor 5.000 Jahren in Ägypten**. Später sind solche ebenfalls bei den **alten Griechen**, z.B. vom bekannten **Arzt Hippokrates**, dokumentiert. Ein weiterer griechischer Arzt und Philosoph, **Parmenides** (Abb. 1), soll folgenden Satz gesagt haben:

Abb. 1: Parmenides (griechischer Arzt/Philosoph)

„Gebt mir die Macht, Fieber zu erzeugen, und ich heile alle Krankheiten!“

Bekannt ist die Tatsache, dass der Körper eines chronisch erkrankten Menschen aufgrund eines **geschwächten Abwehrsystems** oft nicht mehr in der Lage ist, ein solches **„reinigendes“ Fieber** zu erzeugen. Hier setzt die **Überwärmungsbehandlung** an: einerseits, um **Krankheitsauslöser** (Krebszellen, Bakterien usw.) gezielt zu **schwächen** und so **angreifbar** zu machen, andererseits, um die **Körperabwehr im Kampf** gegen die Krankheit zu mobilisieren.

Die Hyperthermie ist einsetzbar bei:

- **Tumorerkrankungen:**

  zur Unterstützung eines geschwächten Immunsystems und zur gezielten Schwächung/Abtötung von Krebszellen.

- **Schwäche/Fehlleistung des Immunsystems:**

  Allergien, Asthma, Neurodermitis, rheumatische Erkrankungen, Weichteilrheumatismus, chronische Entzündungen, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa, Morbus Crohn) etc.

- **Chronische Krankheits- und Schmerzzustände:**

  Arthrosen, „Ischias“, Neuralgien, chronische Entzündungen, Migräne, Bluthochdruck, Atemwegserkrankungen etc.

Die Kosten der Überwärmungsbehandlung und eventueller behandlungsbedürftiger Komplikationen werden u.U. von **Ihrer Krankenkasse nicht übernommen**. Klären Sie diese Kostenfragen deshalb schon im Vorfeld.

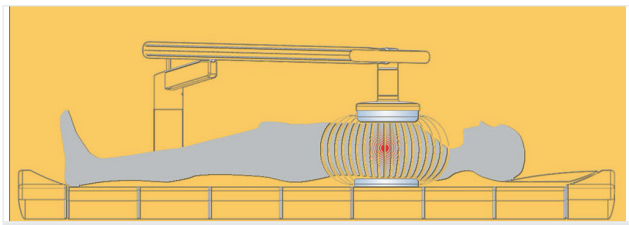

Abb. 2: Regionale Tiefenhyperthermie

Dokumentierte Patientenaufklärung · Herausgeber: Prof. K. Ulsenheimer (Medizinrecht) · Autor: Dr. med. H. Sahinbas
© 2018 Thieme Compliance GmbH, Am Weichselgarten 30a, 91058 Erlangen, Tel. +49 (0)9131 93406-40, Bestell-Fax 93406-70 · www.thieme-compliance.de
Red. 06/2018v4
PDF 11/2021
Bestell-Nr. DE024030

Die Durchführung der Hyperthermie

Je nach Erkrankung kann die Überwärmungsbehandlung auf verschiedene Weise erfolgen. Die Wahl der Methode hängt vom Krankheitsbild ab, aber auch von persönlichen Besonderheiten, nach denen wir Sie in der Anamnese fragen. Eine entsprechende **medizinische Diagnostik** sollte immer vorausgehen, damit die richtigen Behandlungsverfahren zum richtigen Zeitpunkt ausgewählt werden können, und um Erkrankungen auszuschließen, die vorrangig einer schulmedizinischen Behandlung bedürfen.

Die Hyperthermie kann **allein** und **kombiniert** mit anderen Verfahren eingesetzt werden. Das für Sie geplante Hyperthermieverfahren ist auf der letzten Seite des Aufklärungsbogens angekreuzt. Grundsätzlich kommen folgende unterschiedliche Möglichkeiten infrage:

- **Aktive Hyperthermie** (Fiebertherapie, „Heilfieber“)

  Sie befinden sich unter dauernder Beobachtung, während Ihr Körper durch die Verabreichung fieberauslösender Medikamente zur Erzeugung eines **„künstlichen“ Fiebers** gebracht wird.

  Diese Methode ist schwerer steuerbar und risikoträchtiger als die im Folgenden angeführten Verfahren.

- **Passive Hyperthermie**
  - **Lokal:** Überwärmung von Körperbereichen:
    - **Oberflächen**hyperthermie

      Speziell gefilterte **Infrarotstrahlen** (Wärmestrahlen) kommen von außen (extern) zur Anwendung, um **oberflächlich gelegene Neubildungen** (Hauttumoren, Melanome, Hautmetastasen etc.) zu behandeln.

    - Hyperthermie von **Hohlorganen/Körperhöhlen** (z.B. Magen, Blase, Bauchraum)

      Die Hohlräume werden mit einer Flüssigkeit, die meist **Zytostatika** (tumorschädigende Medikamente) enthält und bis zu **45 °C** warm ist, mittels zu- und abführendem Schlauch eines **Wärmetauschers** durchspült. Eine entsprechende Erwärmung ist jedoch auch **über eine eingeführte Sonde** (intraluminal) möglich.

    - **Prostata**hyperthermie

      Unter moderater Schmerzmedikation wird über die Harnröhre eine **spezielle Sonde**, die **Mikrowellen** oder **Radiowellen** abstrahlt, bis auf Höhe der Prostata eingeführt und das umgebende Prostatagewebe durch diese auf lokale „Fiebertemperaturen“ von bis zu **48 °C** überwärmt. Gleichzeitig erfolgt in der Regel auch die Verabreichung von **Zytostatika**.

    - **Extremitäten**hyperthermie (Bein, Arm)

      An die Blutgefäße eines Armes/Beines werden zwei **Schlauchzugänge gelegt** und so das Blut zunächst über eine Vene entnommen, außerhalb in einem **Wärmetauscher** auf **Überwärmungstemperatur** gebracht und über eine Arterie wieder in das jeweilige Körperteil zurückgeführt. Es erfolgt ggf. die Zumischung entsprechender Medikamente.

  - **Regional:** Überwärmung ganzer Körperregionen:
    - **Tiefenhyperthermie**

      Die zu behandelnde Körperregion wird durch eine entsprechende **Überwärmungsvorrichtung** (s. Abb. 2) bis in die Tiefe auf die jeweils vorgesehene Gewebetemperatur gebracht. Dies geschieht, je nach Gerätetyp, z.B. mit **Mikrowellenenergie**, durch **Radiofrequenzen**, durch **Ultraschall** oder durch **Lasertechnologie**.

  - **Ganzkörper:**
    - **Ganzkörperhyperthermie (GKHT)**

      In einer Wärmevorrichtung (s. Abb. 3–5) werden Sie mit Ihrem ganzen Körper auf eine entsprechende Kerntemperatur oberhalb der physiologischen ca. 37 °C aufgewärmt. Je nach Krankheitsbild, Ihrer Belastbarkeit und der beabsichtigten Wirkung wird bei Ihnen im Körper für eine **bestimmte Zeit** (bis zu mehreren Stunden) folgende Überwärmungstemperatur erreicht: 38,5 °C (**mild**), 39 °C – 40 °C (**moderat**), 41,5 °C – 42,5 °C (**extrem**) oder andere spezifische Temperaturen.

      Sind moderate bis extreme Temperaturen geplant, erhalten Sie zur besseren Verträglichkeit eine sog. **Analgosedierung** – eine Kombination aus Beruhigungs- und Schmerzmitteln, über deren Risiken Sie gesondert aufgeklärt werden.

      Die Ganzkörperhyperthermie ist relativ gut verträglich. Durch diese Überwärmung werden die körpereigenen **Immunreaktionen reaktiviert** und die **Tumorzellen** gegenüber Strahlen und Zytostatika empfindlich gemacht (**sensibilisiert**). Dies kann die Wirksamkeit von eingesetzten Medikamenten steigern und Nebenwirkungen verringern. Über alle diese Erkenntnisse liegen inzwischen zahlreiche klinische Erfahrungen vor.

Im Aufklärungsgespräch informieren wir Sie neben der Hyperthermiebehandlung auch über die Vor- und Nachteile

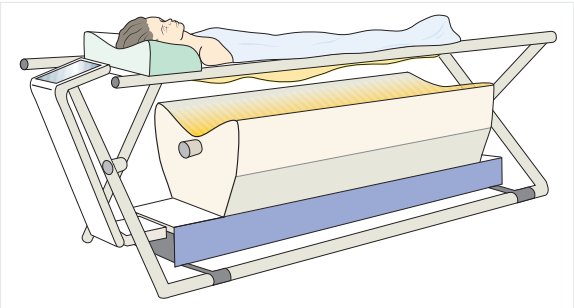

Abb. 3: Milde/Moderate/Extreme GKHT (Erwärmung von unten)

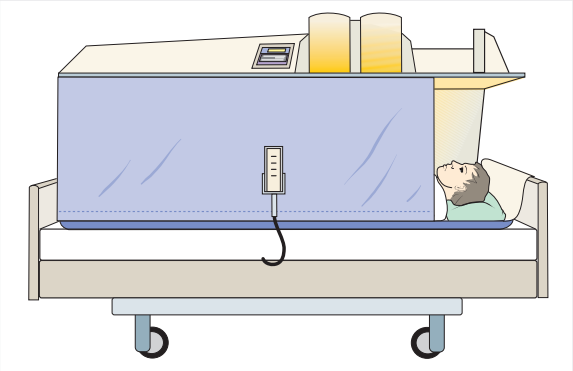

Abb. 4: Milde/Moderate/Extreme GKHT (Wärmekammer)

der entsprechenden schulmedizinischen Methoden, ihren Belastungen, Risiken und Heilungschancen zur Behandlung Ihrer Erkrankung. Diese Methoden könnten bei Ihnen auch ergänzend oder anstelle der Hyperthermie in Betracht kommen.

Die Gegenanzeigen

Für die GKHT

- Eine aktive oder extreme Überwärmungsbehandlung darf nicht durchgeführt werden, wenn ein **akuter** und/oder **fieberhafter mikrobieller Infekt** vorliegt, wenn **Herz- und Kreislaufprobleme** (z.B. Insuffizienz, Bluthochdruck, Angina pectoris, Stenosen) oder **akute Organprobleme** (z.B. Magen-Darm-Geschwüre, Hepatitis/Leberzirrhose, Niereninsuffizienz) bekannt sind.
- Auch bei Personen mit **erhöhter Blutungsneigung**, bei Neigung zu **Fieberkrampf/Epilepsie**, bei **Hirngefäßaneurysma**, **Hirntumor/Hirnmetastasen**, **Schilddrüsenüberfunktion** oder **Thrombosen** sowie bei Patienten, die an **Auszehrung** leiden, ist die GKHT **kontraindiziert**.

Für die regionale Hyperthermie

- Trägt der Patient einen **Herzschrittmacher** bzw. befinden sich **Metallimplantate** in der zu behandelnden Region oder bestehen **Metastasen in anderen Organen**, verbietet sich der Einsatz der lokalen/regionalen Tiefenhyperthermie.

In der Frühschwangerschaft (bis zum 4. Monat)

- Hier darf – wie bei vielen Therapiemaßnahmen – eine Hyperthermie **nicht** oder nur unter **strenger Indikationsstellung** zur Anwendung kommen.

Risiken und mögliche Komplikationen

Trotz aller Sorgfalt kann es zu – u.U. auch lebensbedrohlichen – Komplikationen kommen, die weitere Behandlungsmaßnahmen/Operationen erfordern. Die Häufigkeitsangaben sind eine allgemeine Einschätzung und sollen helfen, die Risiken untereinander zu gewichten. Sie entsprechen nicht den Definitionen für Nebenwirkungen in den Beipackzetteln von Medikamenten. Vorerkrankungen und individuelle Besonderheiten können die Häufigkeiten von Komplikationen wesentlich beeinflussen.

- **Allgemeine Nebenwirkungen** wie Kopf- und Gelenkschmerzen, Muskelkrämpfe, Bauchschmerzen mit Unwohlsein/Erbrechen, Blutdruckanstieg/-abfall, erhöhte Pulsfrequenz sowie Herzrhythmusstörungen können auftreten.

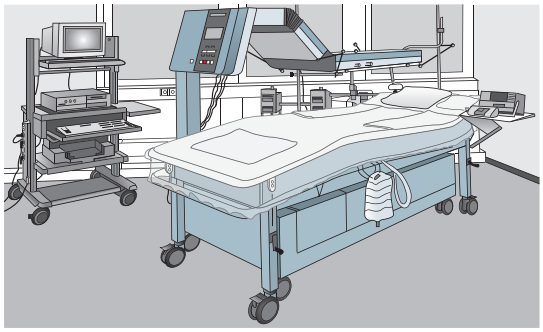

Abb. 5: Extreme Ganzkörperhyperthermie

- Bei **Allergie** oder **Überempfindlichkeit** (z.B. gegen Medikamente, Betäubungsmittel, Desinfektionsmittel, Latex) können vorübergehend Schwellung, Juckreiz, Niesen, Hautausschlag, Schwindel oder Erbrechen und ähnliche leichtere Reaktionen auftreten. **Stärkere Reaktionen** können zu einem akuten **Kreislaufschock** führen, der intensivmedizinische Maßnahmen erfordert. Sehr selten sind schwerwiegende, u.U. bleibende Schäden (z.B. Organversagen, Hirnschädigung, Lähmungen).
- Speziell bei der **Prostatahyperthermie** ist mit vorübergehendem Brennen beim Wasserlassen, einem kurzzeitigen Auftreten von **Blut im Harn** und sehr selten auch mit einem **akuten Harnverhalt** zu rechnen, der **sofortiges ärztliches Handeln** erfordert. In ungünstigen Fällen könnte es auch zu einer **Infektion der Harnwege**, evtl. auch der **(Neben-)Hoden** sowie zu einer **Harnröhrenverletzung/-verengung** kommen.
- **Schmerzen** im überwärmten Gebiet, die Sie uns ggf. **bitte sofort mitteilen müssen**, können auftreten, ebenso eine **starke Hautrötung** und evtl. **Verbrennungserscheinungen**, die aber meist – ohne Nachbehandlung (z.B. Salben, Medikamente) – von selbst wieder heilen.
- **Haut-/Gewebe-/Nervenschäden** durch die Lagerung und eingriffsbegleitende Maßnahmen (z.B. Einspritzungen, Desinfektionen, Laser, elektrischer Strom) sind selten. Mögliche, u.U. dauerhafte Folgen: Schmerzen, Entzündungen, Absterben von Gewebe, Narben sowie Empfindungs-, Funktionsstörungen, Lähmungen (z.B. der Gliedmaßen).
- Während oder nach der Behandlung kann es zur sogenannten **Erstverschlimmerung** kommen, bei der sich die Krankheitssymptome kurzzeitig verstärken. Dies sollte Sie nicht verunsichern, da es zeigt, dass die Behandlung anspricht.

Erfolgsaussichten

In den ersten Wochen nach der Behandlung sind regelmäßige **Nachuntersuchungen** notwendig, um den Behandlungserfolg abzuschätzen. Dieser kann, abhängig vom eingesetzten Verfahren und vor allem vom Ansprechen Ihrer Erkrankung auf die Behandlung, stark variieren oder evtl. ganz ausbleiben. Auch eine Verschlechterung Ihrer Erkrankung ist nicht gänzlich auszuschließen. Auf der Grundlage der gewonnenen Untersuchungsergebnisse wird das weitere Vorgehen (z.B. Wiederholungsbehandlung, Verfahrenswechsel) festgelegt.

Verhaltenshinweise

Vor der Behandlung

Bitte legen Sie einschlägige **Unterlagen** wie z.B. **Ausweise/Pässe** (Allergie, Diabetes, Mutterschaft, Röntgen, Implantate etc.), **Befunde** und **Bilder** – soweit vorhanden – vor.

Vor der Behandlung sollten Sie ausgeruht sein und Blase und Darm entleert haben.

Bitte **meiden** Sie am Tag vor der Behandlung so weit wie möglich

- Situationen, die Sie starken Gefühlsschwankungen (z.B. Wut, Trauer, Schreck, Aufregung) aussetzen könnten;
- großen Hunger, Durst, großen Körperflüssigkeitsverlust, üppige Mahlzeiten;
- übermäßige körperliche und nervliche Anstrengung (z.B. Auskühlung, Sauna, Leistungssport, Hektik);

- anregende/beruhigende und sonstige Stoffe (z.B. Alkohol, Kaffee, starken Tee, Nikotin, Schmerz- und Schlafmittel).

Bitte geben Sie im Fragebogen alle Medikamente (auch pflanzliche und rezeptfreie) an, die Sie derzeit einnehmen. In Abstimmung mit Ihrem behandelnden Arzt wird dann entschieden, ob ein Medikament abgesetzt oder durch ein anderes ersetzt werden muss. Dies betrifft vor allem blutgerinnungshemmende Medikamente (z.B. Marcumar®, Aspirin®, Plavix®, Iscover®, Pradaxa®, Xarelto®, Eliquis® etc.) und, bei Diabetikern, metforminhaltige Medikamente, aber auch entzündungshemmende Substanzen wie Ibuprofen oder auch Ascorbinsäure (Vitamin C).

Während der Behandlung

Informieren Sie uns bitte **sofort**, wenn Sie sich bei der Behandlung und ggf. danach unwohl fühlen sollten.

Nach der Behandlung

- Bitte unseren Anweisungen entsprechend ruhen. Teilen Sie uns unmittelbar nach der Behandlung etwaige Besonderheiten mit, bevor Sie unsere Praxis verlassen.
- Trinken Sie reichlich (z.B. gekochtes warmes Wasser, schwachen Tee).
- Gehen Sie frühzeitig zu Bett. Weiteres Verhalten wie vor der Behandlung.

Sie dürfen erst 30 Minuten nach der Behandlung wieder aktiv am Straßenverkehr teilnehmen; bis dahin müssen Sie in unserer Praxis bleiben. Sollte in seltenen Fällen durch diese Behandlung Ihre **Straßenverkehrstauglichkeit längere Zeit eingeschränkt** sein, werden wir Ihnen dies sagen. Sie müssen sich dann von einer erwachsenen Begleitperson abholen lassen, gleichfalls werden wir Ihnen mitteilen, ob und gegebenenfalls für wie lange eine häusliche Betreuung erforderlich ist. Sie sollten in dieser Zeit **keinen Alkohol** trinken, **nicht an laufenden Maschinen** arbeiten und auch **keine wichtigen Entscheidungen** treffen.

Unterrichten Sie uns bitte sofort, wenn nach der Behandlung Unbehagen, anhaltende Symptomverschlechterung, Atemschwierigkeiten, Fieber (über 38 °C) oder starke Schmerzen auftreten!

_____

Ort, Datum, Uhrzeit

_____

Ärztin/Arzt

Patientenname und -adresse

Überwärmungsbehandlung (Hyperthermie)

Kom 3

Diomed

Fragebogen (Anamnese)

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen sorgfältig, damit wir etwaigen Risiken besser vorbeugen können. Zutreffendes bitte ankreuzen und unterstreichen bzw. ergänzen. Bei Bedarf helfen wir Ihnen gerne beim Ausfüllen.

Alter: _____ Jahre • Größe: _____ cm • Gewicht: _____ kg

Geschlecht: _____

n = nein/j = ja

1. Werden Medikamente eingenommen (z.B. gerinnungshemmende Mittel [z.B. Marcumar®, Aspirin], Schmerzmittel, Antidiabetika [v.a. metforminhaltige], Herz-/Kreislauf-Medikamente, Hormonpräparate, Schlaf- oder Beruhigungsmittel, blutdrucksenkende Mittel)? ☐ n ☐ j

   Wenn ja, welche? _____

2. Besteht eine Allergie (z.B. Medikamente [z.B. Antibiotika, Metamizol, Paracetamol], Betäubungsmittel, Röntgenkontrastmittel, Latex, Desinfektionsmittel, Jod, Pflaster, Kunststoffe)? ☐ n ☐ j

   Wenn ja, welche? _____

3. Besteht eine erhöhte Blutungsneigung wie z.B. häufig Nasen-/Zahnfleischbluten, blaue Flecken, längeres Bluten nach Verletzungen? ☐ n ☐ j

4. Besteht/Bestand eine Infektionskrankheit (z.B. Hepatitis, HIV/AIDS, Hirnhautentzündung, Tuberkulose)? ☐ n ☐ j

   Wenn ja, welche? _____

5. Besteht/Bestand eine (weitere) Herz-/Kreislauf-Erkrankung (z.B. koronare Herzkrankheit, Bluthochdruck, Rhythmusstörungen, Schlaganfall, Herzinfarkt, Angina pectoris, Herzmuskelentzündung, Klappenfehler)? ☐ n ☐ j

   Wenn ja, welche? _____

6. Besteht/Bestand eine (weitere) Gefäßerkrankung (z.B. Arteriosklerose, Krampfadern, Erkrankung der Herzkranzgefäße, Durchblutungsstörung, Aneurysma, Verengung der Halsschlagader)? ☐ n ☐ j

   Wenn ja, welche? _____

7. Bestand eine Erkrankung der Oberbauchorgane (z.B. Leberentzündung/Hepatitis, Fettleber, Zirrhose, Gallenkoliken/-steine, Gelbsucht, Pankreatitis)? ☐ n ☐ j

   Wenn ja, welche? _____

8. Besteht eine Stoffwechselerkrankung (z.B. Zuckerkrankheit, Gicht)? ☐ n ☐ j

   Wenn ja, welche? _____

9. Besteht/Bestand eine Schilddrüsenerkrankung (z.B. Überfunktion, Unterfunktion, Kropf, Hashimoto)? ☐ n ☐ j

   Wenn ja, welche? _____

10. Besteht eine **Erkrankung des Gehirns** (z.B. Hirntumor, Hirnmetastasen, Aneurysma)? ☐ n ☐ j

    Wenn ja, welche? _____

11. Besteht/Bestand eine Erkrankung des Nervensystems (z.B. Gehstörungen/Lähmungen, Krampfleiden [Epilepsie], Parkinson, Gefühlsstörungen, Polyneuropathie, Schmerzen)? ☐ n ☐ j

    Wenn ja, welche? _____

12. Leiden Sie an einer psychischen Erkrankung (z.B. Depression, Burn-out, Schizophrenie, Borderline-Syndrom, Angststörungen)? ☐ n ☐ j

    Wenn ja, an welcher? _____

13. Besteht eine Hauterkrankung (z.B. Ausschlag, Schuppenflechte, Tumor)? ☐ n ☐ j

    Wenn ja, welche? _____

14. Besteht eine Erkrankung des Immunsystems (z.B. Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Multiple Sklerose, Rheuma, Sklerodermie, Lupus erythematodes, Immunschwäche)? ☐ n ☐ j

    Wenn ja, welche? _____

15. Bestehen **weitere Erkrankungen**? ☐ n ☐ j

    Wenn ja, welche? _____

16. Befinden sich Implantate im Körper (z.B. Schrittmacher, Defibrillator, Herzklappe, Stent, künstliches Gelenk, Silikon, Hydrogel, Zähne, Metall)? ☐ n ☐ j

    Wenn ja, welche? _____

17. Treten häufig **Infektionen** auf? ☐ n ☐ j

    Wenn ja, welche? _____

18. Wurde schon einmal im **Bauchraum operiert**? ☐ n ☐ j

19. Rauchen Sie? ☐ n ☐ j

20. Trinken Sie mehrmals pro Woche Alkohol (z.B. Bier, Wein, hochprozentige Alkoholika)? ☐ n ☐ j

    Wenn ja, was? _____

Zusatzfrage bei Frauen

1. Könnten Sie **schwanger** sein? ☐ n ☐ j

Arztanmerkungen zum Aufklärungsgespräch

Erörtert wurden z.B.: Begriff, Geschichte und Einsatzmöglichkeiten der Hyperthermiebehandlung, Fragen der Kostenübernahme, Wahl des Verfahrens und seine Durchführung, Vor- und Nachteile gegenüber anderen (z.B. schulmedizinischen) Methoden, Gegenanzeigen, risikoerhöhende Besonderheiten, Risiken und mögliche Komplikationen, mögliche Neben- und Folgeeingriffe, mögliche Schmerzbetäubung, das eventuelle Auftreten einer sogenannten Erstverschlimmerung, Erfolgsaussichten, Verhaltenshinweise vor, während und nach der Behandlung sowie (bitte vor allem individuelle Besonderheiten, z.B. Ablehnung einzelner Maßnahmen, Feststellung der Einsichtsfähigkeit Minderjähriger, gesetzliche Vertretung, Betreuungsfall, Bevollmächtigter und ggf. spezielle Vermerke sowie die Gesprächsdauer dokumentieren):

_____

Vorgesehen ist bei Ihnen:

Aktive Hyperthermie

- ☐ Fiebertherapie/Heilfieber

Passive Hyperthermie

- **Lokal**
  - ☐ Oberflächenhyperthermie
  - ☐ Hyperthermie von Hohlorganen/Körperhöhlen
  - ☐ Prostatahyperthermie
  - ☐ Extremitätenhyperthermie
- **Regional**
  - ☐ Tiefenhyperthermie
- **Ganzkörper**
  - ☐ Ganzkörperhyperthermie (GKHT)
    - ☐ 38,5 °C (**mild**)
    - ☐ 39 °C – 40 °C (**moderat**)
    - ☐ 41,5 °C – 42,5 °C (**extrem**)
    - ☐ _____ Andere Temperatur

☐ Im Rahmen des ausgewählten Verfahrens erfolgt ggf. auch die **Verabreichung von:**

_____
Bitte Medikament(e) bezeichnen

Vorgesehener Termin der Behandlung: _____
Datum

Nur im Fall einer Ablehnung

Ich willige in die vorgeschlagene Behandlung **nicht** ein. Ich habe den Aufklärungsbogen gelesen, verstanden und wurde nachdrücklich darüber aufgeklärt, dass dann jedoch eine anerkannte Behandlungsmethode der Schulmedizin zur Vermeidung gesundheitlicher Nachteile eingesetzt werden sollte.

_____
Ort, Datum, Uhrzeit

_____
Patientin/Patient

_____
Sorgeberechtigter*

_____
ggf. Zeuge

_____
Ärztin/Arzt

Einwilligung

Den Aufklärungsbogen habe ich gelesen und verstanden. Über den geplanten Eingriff, Behandlungsalternativen, Art und Bedeutung des Eingriffs, Risiken und mögliche Komplikationen, Erfolgsaussichten, medizinisch erforderliche Neben- und Folgeeingriffe sowie evtl. erforderliche Änderungen oder Erweiterungen des Eingriffs wurde ich in einem Aufklärungsgespräch mit

der Ärztin/dem Arzt _____

ausführlich informiert. Alle mir wichtig erscheinenden Fragen wurden vollständig und verständlich beantwortet.

Ich habe **keine weiteren Fragen**, fühle mich **genügend informiert**, benötige **keine weitere Bedenkzeit** und **willige** in den vorgesehenen Eingriff **ein**.

Mit unvorhersehbaren, medizinisch erforderlichen Eingriffsänderungen, -erweiterungen, Neben- und Folgeeingriffen bin ich ebenfalls einverstanden.

Verhaltenshinweise und **Empfehlungen zur Nachsorge** werde ich beachten.

Ich werde die Kosten der Hyperthermiebehandlung und sich eventuell ergebender Komplikationen selbst tragen, soweit diese nicht von meiner Krankenkasse übernommen werden.

_____
Ort, Datum, Uhrzeit

_____
Patientin/Patient

_____
Sorgeberechtigter*

_____
Ärztin/Arzt

* Nur bei minderjährigen Patienten: Unterschreibt nur ein Sorgeberechtigter, erklärt er mit seiner Unterschrift zugleich, dass ihm das Sorgerecht allein zusteht oder dass er im Einverständnis mit dem anderen Sorgeberechtigten handelt. Bei schwereren Eingriffen sollten grundsätzlich beide Sorgeberechtigte unterschreiben. Einsichtsfähige Patienten sollten immer mit unterschreiben.

Kom 3 · 06/2018v4 · 11/2021 · Seite 6/6

FORUM MEDIZIN
Verlagsgesellschaft mbH

Layout & Druck, Oktober 2021:
Forum Medizin Verlagsgesellschaft mbH
Infanterieweg 30 b, 26129 Oldenburg
www.forum-medizin.de

Deutsche Gesellschaft für Hyperthermie e.V.
Infanterieweg 30 b, 26129 Oldenburg
Tel.: 0441-93654586, E-Mail: info@dght-ev.de
www.dght-ev.de