

## **“Hyperthermie: Wo bleibt die Evidenz?”**

**Dr. med. Alexander Herzog<sup>1</sup>**

*(1) Fachklinik Dr. Herzog, Klinik für Integrative Onkologie, Hyperthermiezentrum Kurtstr. 16-18, 63667 Nidda/Bad Salzhausen, Germany, Tel: 06043/983-0, [www.fachklinikdrherzog.de](http://www.fachklinikdrherzog.de), [info@fachklinikdrherzog.de](mailto:info@fachklinikdrherzog.de)*

## „Hyperthermie: Wo bleibt die Evidenz?“

Zahlreiche Wirkungsmechanismen der Hyperthermie auf Krebszellen konnten in den letzten Jahrzehnten aufgeklärt werden. Untersuchungen auf zellulärem Niveau und in Tierversuchen konnten eine günstige Wirkung der Hyperthermie bei Krebserkrankungen belegen. Beim Menschen konnte in Studien durch Hyperthermiebehandlung eine Wirkungsverstärkung anderer Krebstherapien wie Chemotherapie oder Bestrahlung erreicht werden.

Während bei den gesetzlichen Krankenkassen die Hyperthermie nach wie vor den „Methoden unbewiesener Wirksamkeit“ zugeordnet wird, übernehmen die privaten Krankenversicherungen das Behandlungsverfahren bereits seit Jahren in Verbindung mit Chemotherapie oder Bestrahlung.

Bei der Mehrheit der Bevölkerung werden jedoch die Kosten für die Hyperthermiebehandlung nicht übernommen mit dem Argument der fehlenden Evidenz. Ist diese Argumentation korrekt?

### *Die Hyperthermie auf dem Weg zur Evidenz-basierten Medizin*

Evidenz-basierte Medizin ist definiert als eine „Beweis-gestützte“ Medizin. Dieser Beweis muss erbracht werden durch wissenschaftliche Studien. Der Nachweis der Wirksamkeit einer Methode in der Evidenz-basierten Medizin kann hierbei verschiedene Qualitäten erreichen: So bedeutet das höchste erreichbare Level 1 den Nachweis der Wirksamkeit durch zahlreiche randomisiert-kontrollierte Studien. Auf einem wesentlichen niedrigeren Evidenzlevel (Grad 4) finden sich Wirksamkeitsnachweise durch klinische Berichte oder über die Meinung respektierter Experten. (Abbildung 1).

<b>Klassifikation der Evidenzbasierten Medizin</b>	
<b>Nachweis der Wirksamkeit durch</b>	
<b>Level 1</b>	<b>zahlreiche randomisierte-kontrollierte Studien</b>
<b>Level 2</b>	<b>eine randomisiert kontrollierte Studie</b>
<b>Level 3</b>	<b>methodisch gute Studie, nicht randomisiert</b>
<b>Level 4a</b>	<b>klinische Berichte</b>
<b>Level 4b</b>	<b>Meinung respektierter Experten</b>

Fachklinik Dr. Heurrog, Heide-Str. 10, Solingen




Abbildung 1.

Zur Frage der Evidenz der Hyperthermiebehandlung lassen sich in der medizinischen Literatur zahlreiche Studien finden, die einer kritischen Beurteilung der Validität und Brauchbarkeit genügen. Allerdings ist das nachgewiesene Evidenzlevel nicht für alle Tumorarten gleich. Da für jede einzelne

Tumorart der Wirksamkeitsbeweis der Hyperthermie extra erbracht werden muss, richtet sich das jeweils erreichte Evidenzlevel nach den bislang hierzu durchgeführten Studien.

Zu beachten ist auch, dass sich Unterschiede ergeben können durch die Verwendung unterschiedlicher Hyperthermieverfahren und unterschiedlicher Techniken.

**Ein Beispiel zur Grundlagenforschung:**

Bei der Hyperthermie einer nicht perfundierten Schweineleber, abgedeckt mit der Bauch- bzw. Rippenschwarte kann nach „Behandlung“ mit dem Oncothermgerät EHY-2000 eine Temperaturerhöhung in Abhängigkeit zur Therapiedauer gemessen werden. (Abbildung 2.)

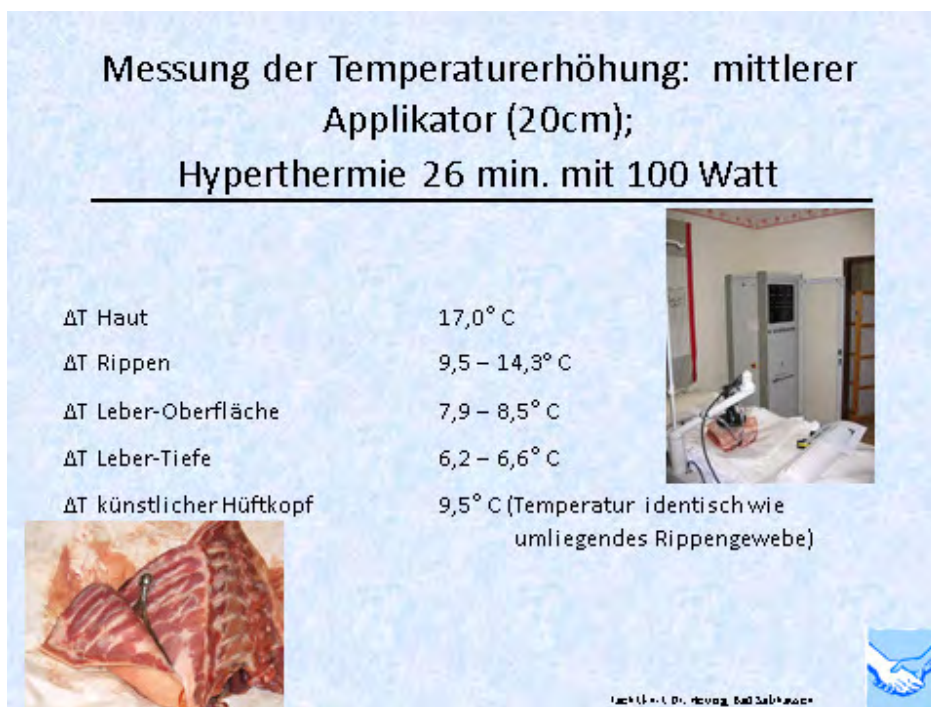


Abbildung 2.

Aufgrund Unterschiede in der Blut-Perfusion zwischen normalem Lebergewebe, nur durch die Arterie hepatica durchblutete Metastasengewebe und gering durchblutetem hypoxischen Gewebe und der damit verbundenen unterschiedlichen Kühlung können Näherungswerte für die Temperaturerhöhung im Metastasengewebe berechnet werden (Abbildung 3.).

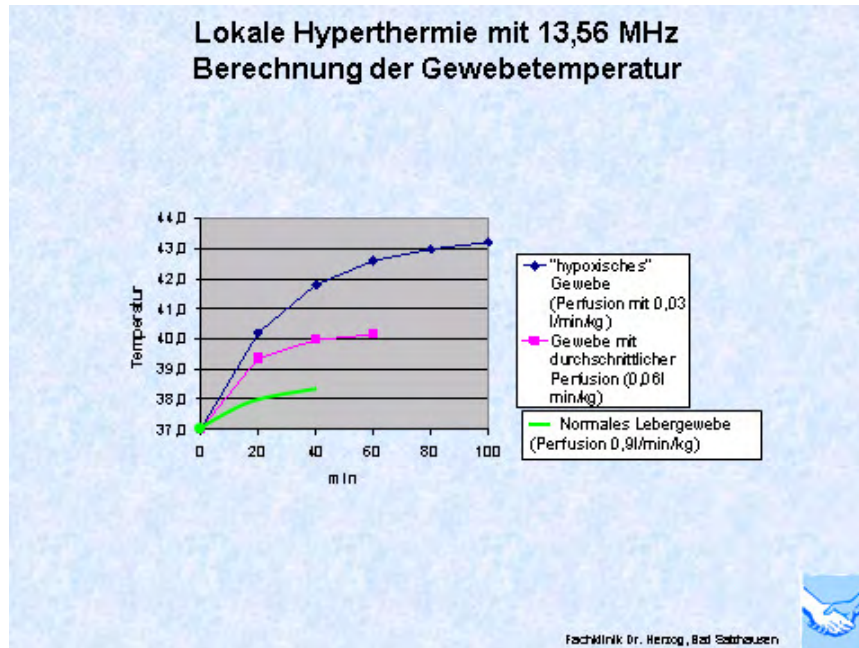


Abbildung 3.

Zur Temperaturbestimmung im Tumorgewebe kommen auch Magnetresonanztomographische Temperaturmessungen, direkte Temperaturmessung durch Einstechen von Temperaturmesssonden in das Tumorgewebe oder eine Temperaturmessung in nahegelegenen Körperhöhlen, z.B. Ösophagus, Blase oder Darm in Betracht.

Zur Beurteilung des Nutzens der Therapie ist es unerlässlich, dass Studien durchgeführt werden, die den Therapieerfolg belegen bei den verschiedenen Erkrankungen abhängig vom Tumorstadium, den Vortherapien und in Bezug auf eine parallele Chemotherapie und Bestrahlung.

### ***Hyperthermie und Bestrahlung beim Cervix-Karzinom***

Die Kombinationsbehandlung Hyperthermie und Bestrahlung beim Cervix-Karzinom gehört zu den in randomisierten Studien am besten untersuchten Therapieverfahren. In mehreren randomisierten Studien konnte gezeigt werden, dass bei zusätzlicher lokaler Hyperthermie die Rate der kompletten Remissionen von 57 auf 87 % und das 3-Jahres Überleben von 27 auf 51 % steigt (Van de Zee et al, Lancet 2000). In Holland ist diese Behandlungskombination als Standardtherapie des fortgeschrittenen Cervixkarzinoms anerkannt. Abbildung 4. zeigt eine Patientin mit einem ausgedehnten Cervix-Karzinom vor und nach kombinierter lokaler Hyperthermie und Bestrahlungsbehandlung.

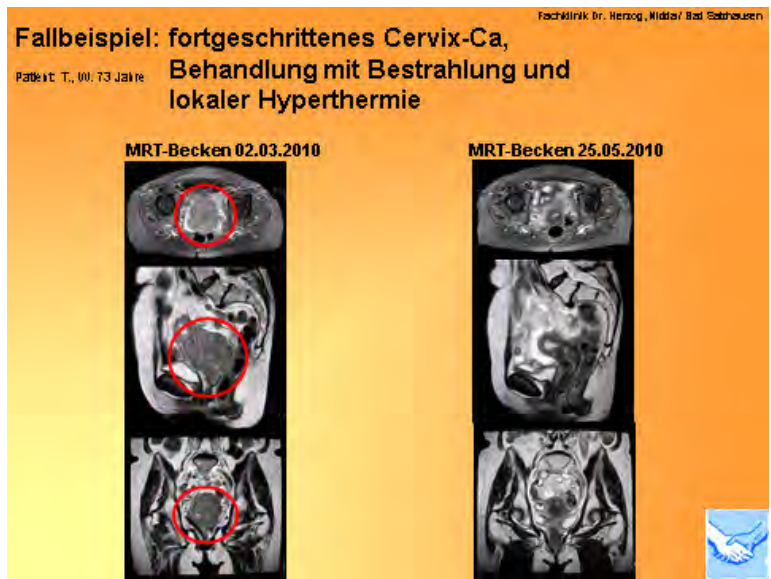


Abbildung 4.

**Hyperthermie beim Mammakarzinom**

Auch zur Behandlung des lokal rezidivierendem Mamma- Karzinoms gibt es Studien, die eine Wirksamkeit der lokalen Hyperthermie in Verbindung mit erneuter Bestrahlung mit dem höchstem Evidenzniveau belegen. In einer Metaanalyse aus 5 Studien bei unterschiedlichen Hyperthermietechniken konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle um 35 % erreicht werden kann (Vernon et al, , Int J. Radiat. 1996). Phase II Studien zeigten eine komplette Remission bei bis zu 50% der Fälle (Bicher et al, Int. J. Radiat. Oncol.1986).

Da es sich beim Mamma- Karzinom Rezidiv jedoch häufig um eine systemische Ausbreitung handelt, kann auch der Einsatz der Ganzkörperhyperthermie in Verbindung mit Chemotherapie sinnvoll sein (Abbildung 5.).

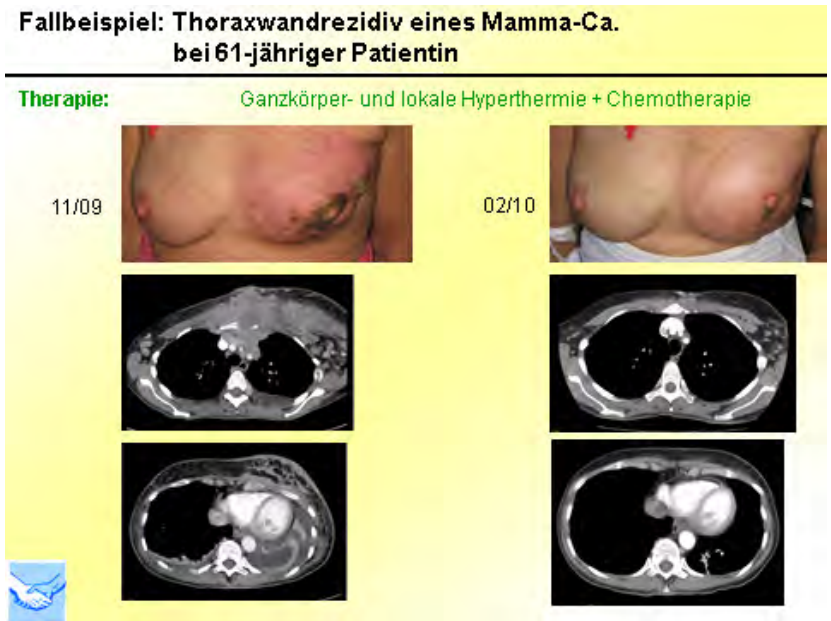


Abbildung 5.


Eine eigene Studie bei Patientinnen mit ossär metastasiertem Mamma- Karzinom zeigte bei 75 % eine partielle Remission nach Ganzkörperhyperthermie und Chemotherapie (Herzog, Komplement, 2002).

### ***Hyperthermie beim Ovarial-Karzinom***

Bei Ovarial- Karzinom als Tumor der ganzen Bauchhöhle ist die lokale Hyperthermiebehandlung weniger geeignet. Hier konnten mit Ganzkörperhyperthermie im Rahmen der Dolphin Studie erfolgsversprechende Zahlen gezeigt werden Remissionen bei 50 % und einer Stabilisierung der Erkrankung bei 42 % der Patientinnen (Strobel et al, Dolphin Studie, ASCO 2002).

In einem besonders eindrucksvollen Beispiel einer inoperablen Patientin, konnten wir einen Rückgang des ausgedehnten Tumorgeschehens bis auf einen 5 mm Resttumor im linken Ovar erreichen, welcher bei einer Second-look Operation vollständig entfernt werden konnte. 2 Jahre später besteht weiterhin Rezidivfreiheit (Abbildung 6.).

**Fortgeschrittenes Ovarial-Carzinom – inoperabel:  
neoadjuvante Chemotherapie und Ganzkörperhyperthermie**  
Pat: S. E., 28 Jahre



nach der Laparotomie 04/08      nach 3 Therapiezyklen 08/08

**Vorgeschichte:** ED 3/08, bei Laparotomie inoperabler Befund., zystischer Tumor  
**Symptome:** Bauchschmerzen, Schwäche  
**Therapie:** Ganzkörperhyperthermie + Carboplatin/Cyclophosphamid über 5 Zyklen  
Dosisreduziert wegen Hämatoxizität,  
anschließend radikale Ovar- und Hysterektomie  
**Ergebnis:** Bildgebung: CR, operativ 5 mm Resttumor im li. Ovar

Fachklinik Dr. Herzog, Bad Salzhausen

Abbildung 6.

### ***Hyperthermie bei Kopf/Hals-Tumoren***

Kopf- und Halstumore wachsen häufig lokal und sind damit einer lokalen Hyperthermie gut zugänglich. Hier gibt es randomisierte Studien, die eine deutliche Wirkungssteigerung einer Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Bestrahlung zeigen. Interessanterweise gilt dieses nur für fortgeschrittene Stadien.

Aber auch die Kombination lokaler Hyperthermie mit Chemotherapie kann bei rezidivierendem Kopf- Halstumor eine gute Wirkung zeigen.

So zeigte die Behandlungskombination bei dieser Patientin eine über 4 Jahre anhaltende Tumorfreiheit im Behandlungsgebiet. (Abbildung 7.). Erst im Oktober 2010 trat ein Rezidiv in der Maxilla der Gegenseite auf, welches erneut erfolgreich mit einer Kombination aus Chemotherapie und Hyperthermie behandelt werden konnte.

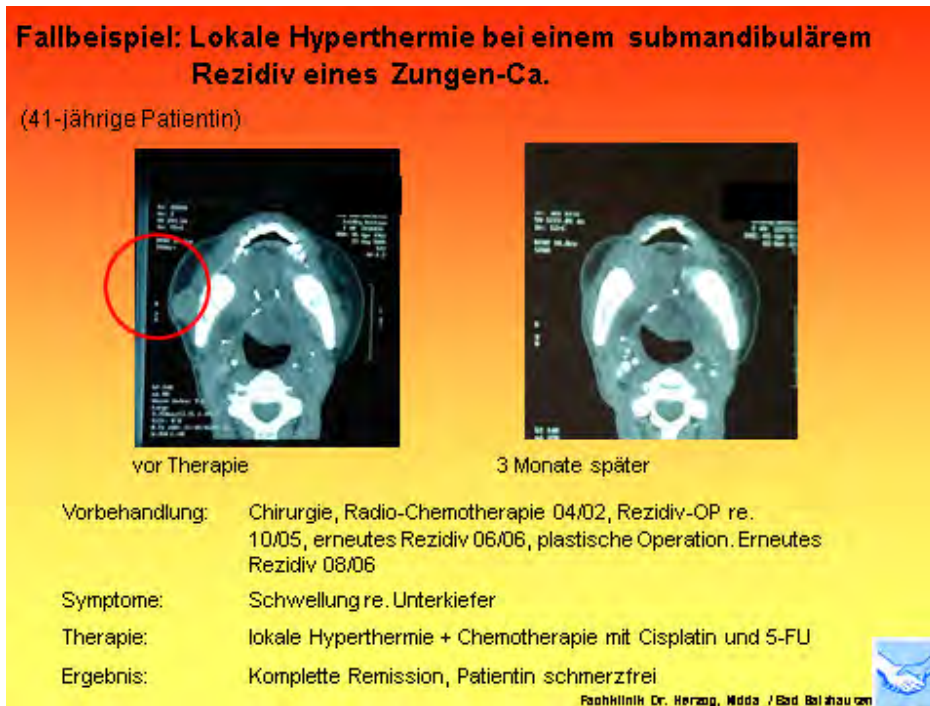


Abbildung 7.

### ***Hyperthermie beim Rektumkarzinom***

Zum lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom gibt es eine randomisierte Studie, die nach neoadjuvanter Radiochemotherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe ein von 49 auf 66 % verbessertes Ansprechen und eine von 20 auf 28 Monate verlängerte Rezidiv-freie Zeit bei zusätzlicher lokaler Hyperthermiebehandlung zeigt (Rau et al , Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 2001).

Ein eigenes Fallbeispiel zeigt einen Patienten, bei dem über einen Zeitraum von 7 Jahren ein Rektumkarzinom langsam so groß herangewachsen war, dass es zuletzt aus dem Anus austrat. Unter einer Kombinationsbehandlung mit lokaler Hyperthermie und Radiochemotherapie konnte der Tumor soweit verkleinert werden, dass eine Passage erhaltende Operation möglich wurde (Abbildung 8.)

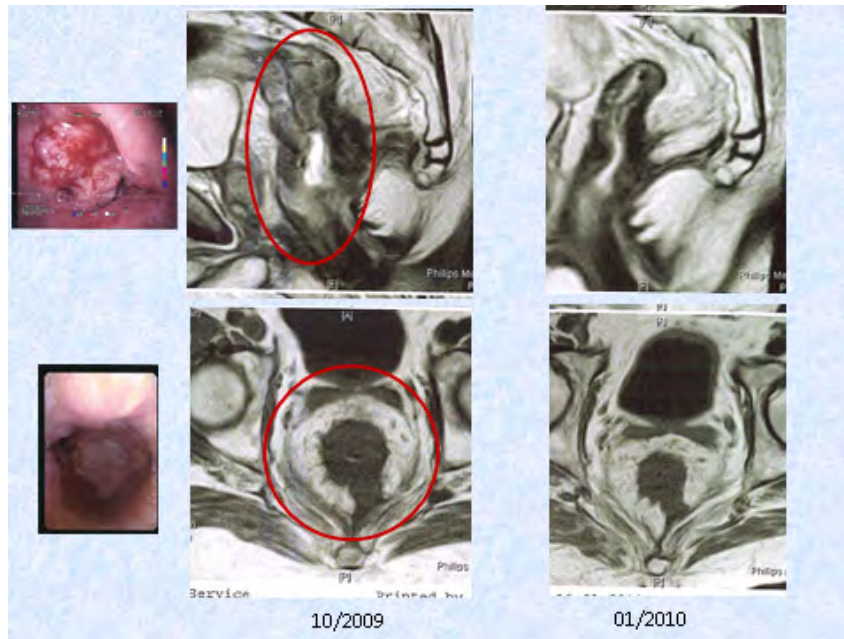


Abbildung 8.

### ***Hyperthermie und Hirntumore***


Zu Gehirntumoren gibt es bislang noch keine randomisierten Studien. Jedoch zeigen von verschiedenen Autoren publizierte Einzelfallbeobachtungen, dass auch hier eine erfolgreiche Therapie möglich ist.

In einem unserer Fälle, einer Patientin mit einem ausgedehntem Oligodendrogliom Grad II, welches nach verschiedenen Therapien progredient war, konnte in einem experimentellen Therapieansatz regionaler Chemoperfusion des Tumors (Prof. Vogl, Frankfurt) und lokaler Hyperthermie ein überraschend gutes Ansprechen mit Verschwinden aller Symptome erreicht werden (Abbildung 9.).


**Interdisziplinäre Behandlung:** Fachklinik Dr. Herzog, Mittel-/Bad Sothausen

**Regionale Chemoperfusion mit Nimustin und lokaler Hyperthermie bei fortgeschrittenem Oligodendrogliom Who grad II**

(P., M. weiblich, 35 Jahre)



8/08 vor Behandlung



10/08 nach 2 Behandlungszyklen

**Symptome:** Zunehmende Taubheit und Schwäche des rechten Fußes, häufig fokale epileptische Anfälle

**Vortherapie:** Erstdiagnose 9/02; 6/03 PVC (PR); 3/07 Temodal (NC)

**Behandlung:** Regionale Chemoperfusion ACNU 100 mg (Prof. Vogl, Frankfurt) begleitet von mehreren Sitzungen lokaler Hyperthermie. Vorübergehend Doppelbilder nach der ersten Behandlung.

**Ergebnis:** Sehr gute PR bereits nach 2 Behandlungszyklen. Vollständige Rückbildung der Symptome, gute Lebensqualität.

Abbildung 9.



## Evidenz der Hyperthermie

Unter Berücksichtigung der Zahl und Qualität der publizierten Studien kann man die Evidenz der Hyperthermie für bestimmte Tumorerkrankungen festlegen (Abbildung 10.)

Level	Kriterien	Krankheitsbilder
1	zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien Empfehlungsgrad A: „Soll“	- <b>Hyperthermie und Radio-(Chemo)- Therapie:</b> - fortgeschrittenes Cervix-Ca - Lokalrezidiv Mamma-Ca - Ösophagus-Ca. - Kopf-Hals-Tumore
2	eine randomisierte kontrollierte Studie Empfehlungsgrad A: „Soll“	- lokal fortgeschrittenes Rektum-Ca (+ Bestrahlung) - rezidiertes malignes Melanom (+ Bestrahlung) - Sarkom (+ Radiochemotherapie)
3	Methodisch gute Studie, nicht randomisiert zahlreiche Phase II-Studien Empfehlungsgrad B: „sollte“	- verschiedene solide Tumore
4	Klinische Berichte und Meinungen Positive Aussagen universitärer und nicht universitärer Experten Empfehlungsgrad C: „kann“	- Sehr viele Kasuistiken über verschiedene Krankheitsbilder mit guten und sehr gutem Erfolg


Hospital Dr. Herzog, Mittelbad Salzhauen 

Abbildung 10.

Hier zeigt sich, dass im Gegensatz zur offiziell verbreiteten Meinung für Krankheitsbilder wie Cervixkarzinom, Mamma- Karzinom, Ösophagus- Karzinom und Kopf-Halstumore aufgrund der publizierten Evidenzkriterien ein Empfehlungsgrad A für den Einsatz der Hyperthermie angenommen werden kann.

Für lokal fortgeschrittene Rektumkarzinome, maligne Melanome und Sarkome liegt zumindest eine randomisiert kontrollierte Studie vor, sodass hier ebenfalls ein Empfehlungsgrad A ausgesprochen werden kann.

Bei anderen Tumoren wurde noch kein höheres Evidenzlevel als der Empfehlungsgrad B oder C für die Hyperthermiebehandlung belegt.

Zusammenfassend kann damit gesagt werden, dass die Kriterien der Evidenzbasierten Medizin für die Hyperthermie für einige Krankheitsbilder mit hohem Empfehlungsgrad erfüllt sind, denn es gibt zahlreiche randomisierte und nicht randomisierte Studien. Für andere onkolog. Erkrankungen liegen positive Kasuistiken- und Expertenmeinungen vor. Hier muss noch weitere Forschung erfolgen.