

Tödliche Hitze für Tumorzellen - extreme Ganzkörperhyperthermie in der Onkologie (Teil 2)

(Jana Gaworek*, Dr. med. Friedrich Douwes**)

Die meisten Todesfälle in der Onkologie sind auf Metastasen der Primärtumore zurückzuführen. Das beweist mehr denn je die Notwendigkeit systemischer Behandlungsmethoden. So besann man sich in der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts auf die Beobachtungen aus der Medizingeschichte, dass nach hochfieberhaften Erkrankungen Tumore sich stark verkleinerten. Umfangreiche Studien zeigten in den vergangenen 30 Jahren, dass länger anhaltende Körpertemperaturen ab ca. 42°C verschiedene Prozesse aktivieren, die die Zerstörung von Krebszellen einleiten. Heute ist diese Therapiemethode weltweit zu einem wichtigen Forschungsprojekt geworden und hält in immer größerem Umfang Einzug in onkologische Therapiekonzepte. Die klinischen, multizentrischen Studien und zahlreiche Veröffentlichungen in den letzten Jahren geben begründete Hoffnungen, dass die extreme Ganzkörperhyperthermie in Zukunft als weitere Therapieoption in der Onkologie Anerkennung finden wird.

Vorbereitung

Das Anwendungsspektrum der Ganzkörperhyperthermie ist sehr breit gefächert. So können alle progredienten soliden Tumore mit und ohne Metastasierung behandelt werden. Je früher jedoch die Behandlung durchgeführt wird, umso höher sind auch die Erfolgchancen, da die Hyperthermie auch bei noch nicht darstellbaren Mikrometastasen wirksam ist (18)

Einschränkungen hinsichtlich der Patientenauswahl ergeben sich aus dem Katalog der Kontraindikationen:

- ausgeprägte Knochenmarksdepression, PLT unter 90.000, WBC unter 2.000
- ausgeprägte kardiale/ pulmonale Insuffizienz > 2. Grades
- Thrombosen, Marcumarisierung
- Epilepsie, zerebrale Mangel durchblutung
- drohendes Hirnödem, symptomatische Hirnmetastasen
- tumorbedingte Einengung des Spinalkanals
- schwere Lymphödeme
- Niereninsuffizienz
- Gravidität
- akute Infektionen, Körpertemperatur > 38,5°C
- stark reduzierter AZ (Karnofsky-Index < 60 Prozent)
- progrediente destruktive Erkrankungen, z.B. Leberzirrhose
- nicht medikamentös eingestellte Hyperthyreose
- akute psychiatrische Erkrankungen

Wird der Auswahl des Patientengutes unter Einhaltung der o.g. Kriterien größtmögliche Aufmerksamkeit geschenkt, lässt sich das Komplikationsrisiko unter der Therapie auf ein Minimum senken.

Zur Risikoeinschätzung sind deshalb folgende Voruntersuchungen vor jeder extremen GKHT zu leisten:

- Blutbild nicht älter als 24h
- Gerinnungs-, Elektrolyt-, Nieren- und Leberparameter
- CRP- quantitativ
- Lungenfunktionstest
- Herzechographie
- Abdomensonographie
- EKG, insbesondere Belastungs-EKG
- Urinstatus

Zur Verlaufskontrolle sollten Aufnahmen von bildgebenden Verfahren (Röntgen, CT,

etc.) vorhanden sein. Medikamente mit anti-pyretischer Wirkung müssen mindestens 24 Stunden vor Therapie abgesetzt werden, um einen schnellen Temperaturanstieg zu gewährleisten. Das Gleiche gilt für Medikamente mit phototoxischer Wirkung wie z.B. Johanniskraut, die das Risiko von verbrennungsähnlichen Hautschäden unter der Behandlung erhöhen.

Durchführung

Der Patient wird an den Monitor angeschlossen, um eine kontinuierliche Überwachung zu gewährleisten. Als venöser Zugang ist ein zentraler Venenkatheter die einfachste und sicherste Variante, um Paravasaten vorzubeugen und die Flüssigkeitssubstitution zu gewährleisten. Unmittelbar zu Beginn der Behandlung wird 20 %-ige Glukose infundiert, um die erforderliche Hyperglykämie von 400 mg/% + 50 mg/% zu erreichen. Ardenne (18) legte in seinen Untersuchungen dar, dass erst etwa 2 bis 3 h nach Erreichen des hohen Blutzuckerspiegels der pH-Wert im Tumor erniedrigt ist. Somit ist ein frühzeitiger Infusionsbeginn erforderlich, um zum Zeitpunkt der Zytostatikagabe die Tumorzellen im gewünschten thermosensiblen Zustand zu haben.

Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, sämtliche Interventionen wenn möglich nach Narkosebeginn durchzuführen. Dazu gehören Thromboseprophylaxe mit 2500 IE bis 5000 IE Heparin s.c., das Legen eines Blasenverweilkatheters mit integrierter Temperaturmessung, optional Aszites- oder Pleurapunktion, die Lagerung des Patienten und das Abdecken mit schweißaufsaugenden Handtüchern. Für die Narkose ist die tiefe intravenöse Analgosedierung (TIAS) das Mittel der Wahl. Die Kombination von Propofol und Fentanyl nach der Einleitung mit Benzodiazepin Midazolam hat sich aus mehreren Gründen als erfolgreich erwiesen.

Die retrograde Amnesie- Wirkung von Midazolam bewirkt ein entspanntes Einschlafen.

Propofol ist sehr gut verträglich und besitzt eine antiemetische Wirkung. Durch die geringe HWZ ist es sehr gut steuerbar, sodass eine Überdosierung kaum möglich ist. Nähere Informationen zur Narkose sind dem Artikel von Reichel et al. (13) zu entnehmen.

Erwärmungsphase

Es dauert i.d.R. trotz Infrarotbestrahlung etwa 30 min, bevor die Körperkerntemperatur steigt. Oftmals ist auch ein leichter gegenläufiger Trend zu verzeichnen. Zu Beginn ist eine großzügige Flüssigkeitssubstitution von etwa 500ml pro Stunde sinnvoll, um die durch Nahrungskarenz entstandene relative Exsikkose wieder auszugleichen. Durch Narkose und Wärmestrahlung dilatieren die peripheren Gefäße, es besteht eine Neigung zum Blutdruckabfall und zur interstitiellen Ödembildung. Die Körperzellen benötigen aufgrund der enormen Stresssituation ein Vielfaches mehr an Sauerstoff als unter normalen Bedingungen. Die Sauerstoffgabe erfolgt über eine Sauerstoffbrille Neben den Kreislaufparametern stehen die Temperaturentwicklung und die individuelle Sedierung im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit. Prophylaktisch empfiehlt sich zur Anregung der Ausscheidung ein Diuretikum, Kortikosteroide sollten im Rahmen des Chemo-protokolls und zur Vorbeugung eines Hirnödems verabreicht werden. Blutgas-, Elektrolyt-, Blutbild- und Blutzuckerkontrollen geben Auskunft über notwendige Substitutionen. Somit kann bei engermaschiger Kontrolle frühzeitig bei Problemen gegengesteuert werden. Je nach Protokoll werden die Zytostatika meist bei 40,5° C verabreicht, sodass diese in der Hochfieberphase mit beginnender Thrombosierung der tumoreigenen Gefäße im Tumor selbst verfügbar sind.

Plateauphase

Je nach Allgemeinzustand, Alter und Begleiterkrankungen wird die Temperatur zwischen

Forschung und Praxis

Forum Hyperthermie

41,6° C und 42,2° C über 60 bis 90 min gehalten. Das kontinuierliche Halten der angestrebten Temperatur wird über Zu- und Abschalten der Strahler gehandhabt. Bei ca. 41° C können die Strahler abgeschaltet werden, da die Temperatur spontan um ein weiteres Grad ansteigt. Die genauen Ursachen sind noch nicht bis ins Detail geklärt. Heckel (9, S. 23) nennt als Gründe u.a. die Freigabe von Wärme durch den erhöhten Stoffwechsel sowie die Auslösung von fieberähnlichen Mechanismen.

Abkühlphase

Nach Beendigung der geplanten Therapie wird der Patient abgedeckt. Durch die kühle Umgebungstemperatur sinkt bald je nach Konstitution die Körpertemperatur wieder ab. In der Regel fällt die Temperatur in ca. 1 h auf 38,5° C ab.

Die kontinuierliche Sedierung kann bei Beginn der Abkühlphase gestoppt werden, sodass die Aufwachphase bei etwa 39,5° C beginnt. Zu Beginn der Aufwachphase hat sich die Gabe eines Antiemetikums sehr bewährt, was dann zum gewünschten Zeitpunkt verfügbar ist.

Nachbetreuung

Ist der Patient wieder vollständig orientiert, er bei normothermen Werten am Nachmittag wieder auf Normalstation verlegt werden. Blutzucker- und Elektrolytkontrollen sind auch in dieser Phase wichtig, da der Kaliumspiegel und auch der Blutzuckerspiegel oftmals in den folgenden Stunden schnell fallen.

Bei der Ein- und Ausfuhrbilanzierung ist ein Defizit von etwa 2000 ml zu verzeichnen. Das erklärt sich zum Einen aus der relativen Exsikkose vom Vortag, der interstitiellen Ödembildung und dem starken Schwitzen unter der Therapie.

In den folgenden Tagen danach sind Kontrollen des Blutbildes, der Nieren- und Leberparameter wichtig, da diese Organe am empfindlichsten auf Hitze reagieren.

Unter der Therapie können alle bekannten Formen von Herz-Kreislauf-bedingten und narkosebedingten Nebenwirkungen wie Arrhythmien, Aspiration von Magensaft, Atemdepression, Lungenödem etc. auftreten, die aber durch eine gewissenhafte Vorbereitung auf ein Minimum reduziert werden können. So wurde durch kontinuierliche Weiterentwicklung der Methodik in der Klinik St. Georg bei etwa 800 jährlichen Behandlungen die Abbruchrate auf 1 Prozent gesenkt. Im direkten Zusammenhang zur Hyperthermie stehen folgende Phänomene: Eine Sinustachycardie entspricht einer natürlichen physiologischen Anpassung an die Hyperthermiebedingungen und sollte erst ab einer Frequenz von etwa 130 bis 140 Schlägen behandelt werden.

Wegen der Gefäßweitstellungen in der Erwärmungsphase ist oft ein Blutdruckabfall zu beobachten, dem aber mit erhöhter Flüssigkeitssubstitution oder Volumenersatzlösungen entgegengewirkt werden kann. Der diastolische Wert ist meist während der Therapie aufgrund des verminderten peripheren Gefäßwiderstandes erniedrigt, was sich aber in der Abkühlphase meist selbst wieder reguliert.

Zerebrale Krämpfe sind sehr selten und werden mit intravenösem Diazepam behandelt. Bei bekannten nichtsymptomatischen zerebralen Metastasen können zur Prophylaxe über die Therapie verteilt kleine Dosen verabreicht werden, (ca. 2,5 mg im stündlichen Abstand)

Desorientiertheit und Unruhe in der Aufwachphase treten im verstärkten Maße bei Temperaturen über 42° C auf, klingen aber in den folgenden 2 bis 4 Stunden ab. Thermo-Druck-Läsionen (5, 11) treten bei ordnungsgemäßer Lagerung mit einer Häufigkeit von etwa 3 Prozent auf. Auch lagerungsbedingte Neuropathien sind im Nebenwirkungsprofil festzuhalten. Als besonders schwer wiegend stellt sich die reversible Schädigung des Nervus peroneus

superficialis dar, die bis zur Lähmung und der typischen Fußhebeschwäche führen kann.

Analog dazu gelten o.g. Ausführungen auf den Nervus ulnaris, dessen Schädigung durch Kompression zu Sensibilitätsstörungen des kleinen und des Ringfingers führen kann. Herpes labiales manifestiert sich zwischen dem 1. und 3. posttherapeutischen Tag bei über 50 Prozent der Patienten. Übelkeit und Erbrechen als Folge der Chemotherapie und Anästhesie gehören zu den häufigsten Folgen und können gut mit Antiemetika gebessert werden.

Brennen beim Wasserlassen in den ersten 36 h ist normal, bedarf aber bei länger anhaltenden Beschwerden einer Abklärung. Auch ein Ansteigen der Leberwerte im Blut in den folgenden Tagen stellt bei fehlenden Begleitsymptomen wie beispielsweise Ikterus kein Problem dar. In der Literatur beschriebene Effekte wie Leberversagen (8) lassen sich durch die Temperatur von 42,7° C über 1 h (!) erklären.

Ein Phänomen der Hyperthermie ist eine nochmalige Erhöhung der Körpertemperatur. Kann eine Infektion ausgeschlossen werden (kein Schüttelfrost, nicht periodisch auftretend etc.), sollte das nicht medikamentös unterdrückt werden, da das Fieber als immunologische Antwortreaktion gewertet wird. Bei sorgfältiger Auswahl der Patienten unter Beachtung der hier angegebenen Empfehlungen lässt sich das Risiko einer extremen GKHT auf ein Minimum senken. Somit ist im Allgemeinen diese Therapieform als gut verträglich einzustufen.

Mit der extremen Ganzkörperhyperthermie ist ein Erfolg versprechendes Verfahren entwickelt worden, das durch sein breit gefächertes Anwendungsspektrum in naher Zukunft als weiterer Therapiearm in der Onkologie seine Berechtigung finden wird. Und doch steht die Ganzkörperhyperthermie erst

am Anfang ihrer Geschichte, wo noch viele Fragen offen sind.

Das erfordert mehr denn je die Zusammenarbeit der Anwender, um in erster Linie das Verfahren weiterzuentwickeln und die Zulassung bei den gesetzlichen Krankenkassen zu erhalten. Damit wird die extreme GKHT größeren Gruppen von Erkrankten zugänglich, was wiederum Grundlage für fortführende Untersuchungen wäre.

*Jana Gaworek, Hohenzollernstr. 10,
83022 Rosenheim

**Dr. med Friedrich Douwes, Klinik St. Georg,
83038 Bad Aibling

Literatur

- [1] Bienstein, C, Schröder, G., Braun, M., Neander, K.-D.: Dekubitus: Die Herausforderung für Pflegende; Thieme Verlag Stuttgart
- [2] Bogovic, J., Douwes, ER., Douwes, O.: Eine neue Perspektive in der Onkologie: Die Hyperthermie unter besonderer Berücksichtigung der extremen Ganzkörperhyperthermie (GKH); AKODH-INTERN 3/ 1999, S. 18-22, SynMed Verlag, Berlin
- [3] Doerthe, M., Katschinski, M., Günther, J., Wiedemann, H. et al.: Optimization of chemotherapy administration for clinical 41,8°C whole body hyperthermia; Cancer letters, 115/ 1997, S. 195- 199
- [4] Dziambor, H., Hager, D.H.: Hyperthermie in der Onkologie, Z. allg. Med. 1998, 74, Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart, 1998
- [5] Gaworek, J., Mayer, C: Tödliche Hitze für Tumorzellen; Pflegezeitschrift 1/ 2003, S. 15-18
- [6] Günther, J., Wiedemann, H., Robins, I., Doerthe, M., Katschinski, M. et al.: Klinische Studien zur Kombination von Ifosphamid, Carboplatin und Etoposid (ICE) mit Ganzkörperhyperthermie; Medizinische Klinik, 5/ 1996, S. 279- 283, Urban & Vogel, München
- [7] Hager, E.D.: Komplementäre Onkologie; Forum Medizin Verlagsges. Stockdorf, 1996
- [8] Hammerschmidt, S., Wahn, H., Langmann, P., Scheppach, W.: Akutes Leberversagen nach Hyperthermiebehandlung; Dt. med. Wochenschrift, 124/1999, S. 1375-1382
- [9] Heckel, M.: Ganzkörperhyperthermie und Fiebertherapie; Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart, 1990
- [10] Hegewisch-Becker, S. et al.: Ganzkörper-Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie; Deutsches Ärzteblatt 44/ 2000, A 2941-A 2946

- [11] Konrad, R.M., Reichel, M.: Extreme Ganzkörperhyperthermie: Methodische Überlegungen; DGO FORint, 1/2 1997, S. 22-24
- [12] Lehmann, E.: Nursing Care in Fever Therapy; American Journal of Nursing 12/1937, S. 1315-1321
- [13] Reichel, M., Scheeren, Th., Douwes, O., Konrad, R.: Tiefe intravenöse Analgosedierung zur extremen Ganzkörperhyperthermie in [20] Kombination mit Chemotherapie; Forum komplementäre Onkologie 3/ 2004, S. 4-8
- [14] Schmidt, K.L.: Hyperthermie und Fieber; Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart, 1987
- [15] Schmoll, H.-J., Höffken, K., Possinger, K.: [21] Kompendium internistische Onkologie, Teill; Springer- Verlag, Berlin, 1996
- [16] Smith, R. et al.: Whole body hyperthermia: nursing management and Intervention; Cancer Nursing 6/1980, S. 185-189
- [17] Steinhausen, D., Mayer, W., v. Ardenne, M.: [22] Evaluation of systemic tolerance of 42.0 °C in-infrared-A Whole body hyperthermia in combination with hyperglycemia and hyperoxemia. A phase-I Study; Strahlenther. Onkologie 170/1994, S. 322-334
- [18] Von Ardenne, M.: Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie; Hippokrates Verlag GmbH, Stuttgart, 1997
- [19] Wehner, H., Kaltofen, S., von Ardenne, A.: Klinische Erfahrungen mit der systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium; AKODH-INTERN 3/1999, S. 12-17, SynMed Verlag, Berlin
- [20] Wehner, H., von Ardenne, A., Kaltofen, S.: Whole-body hyperthermia with water-filtered infrared radiation: technical- physical aspects and clinical experiences; Int. J. Hyperthermia, 1/2001, S. 19-30
- [21] Wiedemann, G. J., Feyerabend, Th., Mentzel, M., Feddersen, S., Wößmann, W., Siemens, HJ., Mendoza, A. S., Wagner, Th.: Thermochemotherapie: Gründe für die Kombinationsbehandlung mit Hyperthermie und Chemotherapie; FOCUS MUL 1/1994, S. 42-49
- [22] Wust, P., Riess, H., Hildebrandt, B., Löffel, J., Deja, M., Ahlers, O., Kerner, T., von Ardenne, A., Felix, R.: Feasibility and analysis of thermal parameters for the whole-body-hyperthermia System IRATHERM-2000; Int. J. Hyperthermia 4/2000 S. 325-339

Hyperthermie beim Hirntumor - eine Kasuistik

(H. Wehner, S. Kaltofen)

Lange Zeit galt das Gehirn als Tabuzone für tumorderstruktive hypertherme Eingriffe. Erst in jüngster Zeit wagen sich Therapeuten auch in diesen Bereich, vor allem, wenn seine konventionellen Behandlungsmethoden für einen Hirntumor mehr zur Verfügung stehen. Die nachfolgende Kasuistik betrifft eine am 23.03.1966 geborene Patientin, die in der gisunt@-Klinik Wilhelmshaven (ab 02/2005 Zetel) behandelt wird.

Im September 2002 wurde bei der Patientin ein Oligodendrogliom Grad 2 links frontal diagnostiziert, bei dem eine sofortige primäre operative Resektion möglich war. Im Bemühen um Prognoseverbesserung wegen vorhandener Neigung zur Rezidivbildung erfolgten anschließend eine Radiatio und danach im Juni 2003 eine Polychemotherapie (PCV). Leider kam es trotz dieser Maßnah-

men zur Ausbildung eines Rezidivs am Rand der Resektionshöhle der Erstoperation, das glücklicherweise im Oktober 2003 operativ entfernt werden konnte. Eine Restaufsättigung der Bestrahlung schloss sich an. Danach erfolgte eine Chemotherapie mit Temodal. Unter dieser Therapie kam es erneut zur Tumorprogression bei äußerst schlechter Lebensqualität. Im MRT des Kopfes Anfang Januar 2004 zeigte sich ebenso wie 02/04 in der Positronen-Emissions-Tomographie des Kopfes in Korrelation mit einer am selben Tag durchgeführten Kernspintomographie erneut diffus das Rezidiv. Hinsichtlich der therapeutischen Möglichkeiten waren nun Operation und Radiatio kontraindiziert. Unter Temodal-Therapie war das diagnostizierte Rezidiv entstanden, so dass der Patientin auswärtig mitgeteilt wurde, sie sei „austherapiert“, eine in dieser Situation durchaus gerechtfertigte Be-