



Diabetes

Echse gibt Anlass zu neuer Hoffnung

Hormonrefraktäres Prostatakarzinom

Wie komplementärmedizinische
Therapien helfen können

Energiemedizin in der Krebstherapie

Ansätze zu Individualisierung und Optimierung

Gesundheit aus dem Meer

Omega-3 und Phytocyanin

Forum Medizin

Herrn
Prim. Dr. med. habil. Andreas Szasz
Szient Insttuan University
Biotechnic group
Ibolya utca 2
2071 Paly
UNGARN

Forum-Medizin Vigs.GmbH Postfach 1140 82153 Gräfelfing
DPAG Postvertriebsstück B 5074 Entgelt bezahlt

Streiflichter vom HOT-Oncotherm-Symposium in Köln

Regionale und Ganzkörper-Hyperthermie

Eva-Maria Koch

Die Elektrohyperthermie ist eine klinisch noch nicht etablierte Methode, die aber in vergleichenden Studien durchaus überzeugende Ergebnisse vorweisen kann. Das Dilemma der Hyperthermie ist die fehlende Finanzierung von Studien, um wissenschaftliche Nachweise erbringen zu können. Die vorliegenden kleineren Untersuchungen sind dennoch ermutigend, auf diesem Wege weiter zu forschen. Wissenschaftlicher Nachweis bedeutet auch Annahme durch die gesetzlichen Krankenkassen und Kostenübernahme. Hyperthermie ist eine zusätzliche Therapieoption, die erkrankten Menschen, hier onkologischen Patienten, nicht vorenthalten werden sollte.

Angewendet wird die Hyperthermie sowohl am ganzen Körper als auch regional begrenzt. Das Spektrum reicht von MRT-gestützter Kontrollüberwachung bis zur Ganzkörperhyperthermie unter Sedierung. In jedem Fall ist eine gute psychische Betreuung während der unter Umständen mehrstündigen Überwärmungsbehandlung auf Temperaturen über 40 °C ganz wesentlich, so Professor Dr. med. H. Sommer.

Themengebiet Kopf

H. Sahinbas vom Grönemeyer-Institut für Mikrophysik der Universität Witten/Herdecke, Bochum, präsentierte eine Studie mit 106 Patienten im Durchschnittsalter von 47 Jahren. 30 % von ihnen leiden an einem anaplastischen Astrozytom und 60 % an einem Glioblastoma multiforme. Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie war die Inoperabilität der Tumoren mit Rezidiven und weiterem Fortschreiten auch nach Radio- und Chemotherapie. Sie wurden mit regionaler Radiowellen-Tiefenhyperthermie behandelt.

Die Hyperthermie verfügt durch Kombination mit Zytostatika, ionisierenden Strahlen, Immuntherapeutika und Thermosensibilisatoren über synergistische

Wirkungen, erläutert Sahinbas. Sein Fazit ist, dass kapazitiv gekoppelte niederfrequente Tiefenhyperthermie bei Hirntumoren angewendet werden kann. Teilweise Remissionen oder eine signifikante Verzögerung des Tumorwachstums wurden ebenso gezeigt wie eine bedeutende Verbesserung der Überlebenszeit. Die Hyperthermiebehandlung wurde von den Patienten gut vertragen. Hyperthermie stelle eine viel versprechende Therapiemöglichkeit dar, die als zusätzliche Therapieoption zu Chirurgie, Bestrahlung und Chemotherapie angesehen werden sollte. Die Prüfung durch die Ethikkommission sei im Gange.

Dr. med. Dr. rer. nat. E. D. Hager, BioMed-Klinik Bad Bergzabern stellte Fallstudien und klinische Studien über die Behandlung von Patienten mit rezidivierenden anaplastischen Astrozytomen (AAZ) und Glioblastomen multiforme (GBM) bei Z. n. Operation, Chemo- und Strahlentherapie vor. In einer prospektiven Beobachtungsstudie mit 37 Patienten mit Gliomen WHO-Grad III/IV konnten beeindruckende Ergebnisse gezeigt werden: 42 % komplette bzw. partielle Remission (CR, PR) und 41 % Minorremission und Stable Disease (MR, SD) bei AAZ mit einer medianen Überlebenszeit (MÜZ) von 103 Monaten und 16 % PR und 20 % MR+SD beim GBM mit einer MÜZ von 16 Monaten.

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass RF-THT bei Patienten mit hochmalignen Hirntumoren mittels kapazitiv gekoppelter Radiowellen von 13,56 MHz möglich und gut verträglich ist. Komplette und partielle Remissionen wurden beobachtet. Eine wesentliche Verlängerung des Lebens und Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu historischen Kontrollen ist möglich. Selbst Patienten im weit fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung können damit behandelt werden.

Themengebiet Maligne Melanome

Dr. med. S. Rotterdam, Klinik für Dermatologie

und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum, erläuterte, dass die Prognose des malignen Melanoms abhängig sei von der Tumordicke sowie von einer möglichen Metastasierung. Bei Vorliegen von Fernmetastasen sei die Prognose in der Regel infaust, die mediane Überlebenszeit betrage ohne Behandlung nur ca. 4–6 Monate. Durch Monochemotherapien mit Zytostatika wie Dacarbazin (DTIC), Temozolomid oder Fotemustin würden in randomisierten Studien übereinstimmend Remissionsraten von 10 bis 20 Prozent erzielt. Über geringgradig besseres Ansprechen durch Polychemotherapien wie BHD-, BOLD- und DVP-Schema werde berichtet. Allerdings könne durch höhere Remissionsraten nicht unbedingt auf eine signifikante Überlebensverlängerung geschlossen werden. Eine Heilung erfolge nur bei 1–2 % der Patienten.

Im Rahmen multimodaler Behandlungskonzepte fände die lokale Hyperthermie Anwendung. Signifikante Verbesserungen des Outcomes seien für die Behandlung des kutanen Melanoms als auch von Lymphknoten- und Organmetastasen dieses Tumors beschrieben, wobei dauerhafte kontrollierte Temperaturerhöhungen auf 40–44 °C angenommen würden. Ein additiver Effekt erfolge, da durch die Überwärmung zytotoxische Prozesse induziert würden, die überwiegend im schlecht durchbluteten, sauren Tumormilieu aufträten. Sensitizing von Radio- und Chemotherapie hätte nachgewiesen werden können, eine Verbesserung der Radiotherapie um das 2fache könne erreicht werden.

Neben direkt zytotoxisch wirkenden Mechanismen würden durch die Überwärmung immunmodulierende Effekte erzeugt. Beispielsweise käme es zur extrazellulären Expression von verschiedenen intrazellulär liegenden Hitzeschockproteinen (HSP), und verschiedene DNA-Reparaturmechanismen würden inhibiert. Ein Review der beim Melanom bisher bekannten, durch Hyperthermie induzierten Wirkmechanismen wurde gegeben und bisherige Studienergebnisse wurden dargestellt.

Themengebiet Becken

Dr. Holger Wehner, Chefarzt der gisunt®-Klinik in Zetel, berichtete über eine prospektive Anwendungsbeobachtung zum Vergleich der Hyperthermiemodalitäten Regionale Radiowellen-Tiefenhyperthermie (RHT) und Transurethrale Mikrowellen-

Thermotherapie (TUMT) beim Prostata-Karzinom. Die Hyperthermie wurde dabei additiv unter Fortführung einer bestehenden Therapie (Hormontherapie/keine Hormontherapie) eingesetzt. Bei Vergleichen sei die Basistherapie zu berücksichtigen. Verglichen wurden Patienten, die eine einmalige TUMT erhalten hatten (n=5), mit Patienten, die mit einer Serie von 6–8 RHT-Behandlungen therapiert worden waren (n=13). Als dritte Gruppe wurden die Ergebnisse von 16 Patienten ausgewertet, die zusätzlich zur RHT-Serie mit einer TUMT behandelt worden waren. Untersucht werden sollte die Fragestellung, ob TUMT einen wesentlichen Vorteil bringt gegenüber alleiniger Behandlung mit der einfacher durchführbaren RHT.

In die Anwendungsbeobachtung eingeschlossen waren Patienten aller Altersklassen mit vorbehandelten, progredienten, bioptisch gesicherten Prostatakarzinomen, für die eine Änderung der Therapiemodalität im Bemühen um Prognoseverbesserung indiziert war. Akute Begleiterkrankungen, ein Karnofsky-Index unter 50 % sowie bekannte Fernmetastasen waren Ausschlusskriterien.

Die Anwendungsbeobachtung erfolgte im Zeitraum 30.08.2003 bis 30.06.2004. Generell erfolgten die Hyperthermiebehandlungen als Zusatz zur weiter laufenden (konventionellen) Basistherapie, deren mögliche Einflüsse bei den vergleichenden Auswertungen Berücksichtigung fanden.

Bewertet wurden Markerverlauf und subjektive Einschätzung der Patienten zur Lebensqualität. Es zeigte sich eine weit gehende Konformität in den Ergebnissen beider Kriterien. Auch war ein deutlicher Trend zu erkennen. Am schlechtesten mit 40 % weiterem Markeranstieg stellte sich die Gruppe 1 mit alleiniger TUMT dar. In Gruppe 2 (RHT-Serie) betraf der weitere Markeranstieg nach Ende der Behandlung nur 30 % der Patienten, und eine geringfügige Verbesserung auf 25 % Therapieversager wurde in Gruppe 3 (RHT + TUMT) gefunden.

Dr. Wehner fasste die Untersuchungsergebnisse zusammen: Die Hyperthermie habe sich als additive Behandlungsmöglichkeit in der Therapie des Prostatakarzinoms etabliert. Die häufigen Einzelfallbeschreibungen über Erfolge auch bei späteren Stadien forderten geradezu nähere, statistische Untersuchungen heraus.

In der prospektiven Anwendungsbeobachtung mit zwei Hyperthermieverfahren, die in seiner Klinik

durchgeführt wurde, erhärteten sich die bisherigen Daten. Auch unterstreiche die überwiegende Verbesserung des subjektiven Befindens sowie der Markerabfall die Hyperthermieverfahren zumindest als additive Behandlungsoptionen.

Hier sei ein Vergleich zu einer konventionellen Prüfgruppe wünschenswert, denn ggf. könnte sich bestätigen, dass es tatsächlich zu einer prognostischen Verbesserung mit dem Zeitpunkt des Einsatzes der Hyperthermie käme. Aus einer Zwischenauswertung zog das Team um Dr. Wehner den Schluss, ihre Untersuchungen fortzuführen, um sie auch auf statistische Signifikanzen untersuchen zu können. Da es sich hierbei um Verfahren mit geringem Nebenwirkungsprofil handle und auch von ihnen sehr gute Verträglichkeiten beobachtet worden sind, erscheine der weitere Einsatz dieser Methode bei der bisherigen Datengrundlage gerechtfertigt.

Themengebiet Abdomen

Prof. Dr. med. R. Issels, Ludwig-Maximilian-Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III Großhadern stellte die Regionale Hyperthermie (RHT) in Kombination mit systemischer Chemotherapie bei retroperitonealen Hochrisiko-Weichteilsarkomen vor. Berichtet wurde über die Phase II-Studie RHT 91 / RHT 95. Patientenkollektiv R91 (59 Patienten) erhielt prä- und postoperativ RHT und R95 (54 Patienten) nur präoperativ. Beiden Kollektiven wurde im definierten Protokoll EIA + RHT Chemotherapie (EIA) als Standardmedikation für Weichteilsarkome verabreicht: Etoposide 125 mg/m² (total dose 250 mg/m²), Ifosfamid 1500 mg/m² (total dose 6g/m²), Adriamycin 50 mg/m² (total dose 50 mg/m²) plus 2x RHT über 60 Minuten mit > 42 °C Überwärmung.

Ifosfamid und Adriamycin wirken synergistisch zur RHT. Ein Temperaturprofil wurde mit Hohlkathetern im Tumor, im Rektum und in der Blase erstellt. Beide Gruppen wurden bestrahlt und operiert. Bei der Auswertung ergab sich, dass die 91-er Gruppe hochsignifikant besser lokal progressionsfrei überlebte, so dass als Ergebnis feststand, dass künftig in den Studien auf die postoperative RHT auf keinen Fall verzichtet werden kann. Die regionale Tiefenhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie habe sich als innovatives Therapiever-

fahren im Bereich der Onkologie bei den Sarkomen etabliert. In Modellvorhaben werde bisher nach § 26 BPSV ihr Stellenwert für die Patientenversorgung bei anderen soliden malignen Tumoren im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien überprüft. Derzeit gibt es in München Protokolle für Weichteilsarkome, Gebärmutterhals-Karzinome und Pankreas-Tumore.

Dr. med. Hartmut H. Kirchner, Klinikum Hannover Siloah, verglich in seiner Untersuchung die Wirksamkeit von Chemotherapie und Hyperthermie versus Chemotherapie allein beim fernmetastasierten kolorektalen Karzinom (Stadium I bis IV). Die Studie wurde mit 15 Patienten durchgeführt, 6 Männer und 9 Frauen im Alter von 53 bis 78 Jahre (Mittelwert: 74 Jahre). Die Chemotherapie für alle Patienten bestand aus Oxiplatin / Leukovorin / 5-FU; Irinotecan (CPT 11) / Capecitabin.

8 Patienten wurden zusätzlich mit Hyperthermie behandelt, und 9 Patienten erhielten keine Hyperthermie. Es konnte gezeigt werden, dass bei Einsatz der Hyperthermie die Tumormarker CEA und CA signifikant sanken. Zusammenfassend konstatierte Dr. Kirchner, dass die regionale Elektrohypothermie eine gut verträgliche, nebenwirkungsarme Therapieform bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen sei. Die Beobachtung individueller Krankheitsverläufe lege eine additive bzw. synergistische Wirksamkeit insbesondere in der Kombination mit Chemotherapie oder modernen „targeted“ Therapieformen nahe. Prospektive vergleichende Untersuchungen seien notwendig, um den Stellenwert der Elektrohypothermie wissenschaftlich zu sichern.

Trotz der widrigen Lage der Studienfinanzierung konnten die Forscher Ergebnisse präsentieren, die auf der Basis der Anforderungen der Evidence Based Medicine eine qualitativ hochwertige Studiengrundlage bieten. Modellprojekte sind im Gange. Bleibt für die Patienten zu hoffen, dass die Hyperthermie bald den ihr gebührenden Stellenwert und Platz in der Reihe der von den Kassen finanzierten Therapieoptionen erhält.

*Eva-Maria Koch,
Medizinjournalistin,
Reichsstraße 94, 14052 Berlin*

Quelle: „Hyperthermie auf dem richtigen Weg“, Symposium in Köln, unterstützt von Hot-Oncotherm

Rückblick auf das Vortragsprogramm

Hyperthermie und Immunologie auf dem 9. Deutschen Kongress für Komplementärmedizin

Monitoringsmöglichkeiten und Ergebnisse bei Hirntumoren mit der lokoregionalen RF-Hyperthermie

Dr. Hüseyin Sahinbas und Prof. Dr. med. Dietrich H. W. Grönemeyer, Universität Witten/Herdecke, Institut für MicroTherapie, Bochum

Im Gegensatz zu den enormen therapeutischen Anstrengungen sind die Ergebnisse konventioneller Behandlungen von hochgradig bösartigen Hirntumoren (Gliomen) eher unbefriedigend. Die Prognose für diesen Tumortyp ist schlecht, seine mediane Gesamtüberlebenszeit ist weniger als ein Jahr (1, 2, 5, 6, 8). Die meisten der Fälle sind inoperabel, oder es ist nur teilweise eine Entfernung möglich, und das Ansprechen auf verschiedene Chemotherapien und/oder Radiatio ist schlecht. Chemotherapien, die für andere Tumorlokalisationen erfolgreich sind, versagen häufig wegen der wirksamen Blut-Hirn-Schranke (9). Vermutlich ist die Abwandlung der Blut-Hirn-Schranke durch elektromagnetische Felder im Zusammenspiel mit der direkten, vom elektromagnetischen Feld verursachten Heizung

(12) der wichtigste Faktor für den Erfolg der Elektrohyperthermie (EHY; regionale Radiowellen-Tiefenhyperthermie).

• Studienziel

Das primäre Ziel der hier vorgestellten Studie bestand in der Darstellung der Therapieverträglichkeit der Elektrohyperthermie für Patienten mit fortgeschrittenen bösartigen Gliomen, wobei ein Hauptziel darin bestand zu zeigen, dass sich die mediane Gesamtüberlebenszeit dabei vergrößert.

• Patienten und Methoden

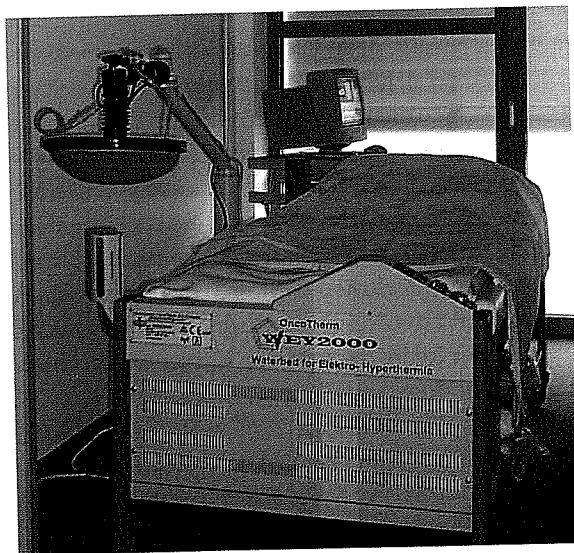
Unsere Studie erfolgte zwischen 2000 und 2004 für Patienten mit inoperablen, teilresezierten oder rezidivierenden Gliomen (WHO-Grad III und IV) in Progression nach Radiatio und/oder Chemotherapie sowie einem Karnofsky-Index von 30–40 % oder weniger.

In die Studie waren 105 Patienten eingeschlossen: 38 Patienten mit Astrozytom, 56 mit Glioblastom und 12 mit anderen malignen Hirntumoren. Alle Patienten waren umfangreich, aber nicht zufriedenstellend vorbehandelt. Die Elektrohyperthermie wurde über 4 Wochen dreimal pro Woche jeweils für 1 Stunde mit durchschnittlich 100 Watt als Mono- oder kombinierte Therapie (Chemotherapie, Strahlentherapie) angewendet (5, 6, 7, 10, 11). Der Personenkreis der Patienten und die Häufigkeit der Elektrohyperthermie wurden für zukünftige Untersuchungen gut dokumentiert.

• Ergebnisse

Die historische Referenz der Gesamtüberlebenszeit von der Diagnosestellung an beträgt für Gliome vom WHO-Grad III und IV in unserem Institut 11,42 Monate (Minimum 1, Maximum 62 Monate). Dies stimmt gut mit der relevanten Literatur überein (1, 2, 5, 6, 8).

Die mediane Gesamtüberlebenszeit (12,13) in unserem Institut mit Elektrohyperthermie steigt auf 44,2 Monate bei Astrozytom, auf 23,2 Monate bei Glioblastom sowie 61,0 Monate bei anderen malignen Hirntumoren. Die Therapieergebnisse wurden durch Kernspintomographie (MRT) kontrolliert.



Loco-regionale Hyperthermieanlage EHY 2000 (OncoTherm)

• Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Elektrohyperthermie ist eine geeignete Behandlung für fortgeschrittene inoperable bösartige Hirntumoren. In einigen Fällen konnte eine partielle Remission und/oder eine signifikante Verzögerung des Tumorwachstums gezeigt werden. Die mediane Gesamtüberlebenszeit war für Patienten, die mit Hyperthermie als adjuvante Therapie behandelt wurden, beachtlich angewachsen. Die angewendete Hyperthermiebehandlung wurde von den Patienten sogar in den fortgeschrittenen Tumorstadien gut toleriert.

Literatur:

1. De Vita et al. 2002; 6th Edition, 2120 table 43.2–15
2. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al: Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas: A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 49: 333–343, 1978
3. Green SB, Byar DP, Walker MD, Pistenmaa DA, et al. Comparisons of carmustine, procarbazine, and high-dose methylprednisolone as additions to surgery and radiotherapy for the treatment of malignant glioma. *Cancer Treat Rep.* 1983 Feb, 67 (2): 121–32.
4. Eikesdal HP, Bjorkhaug ST, Dahl O. Hyperthermia exhibits anti-vascular activity in the s.c. BT4An rat glioma: lack of interaction with the angiogenesis inhibitor batimastat. *Int. J. Hyperthermia.* 2002 Mar-Apr, 18 (2): 141–52.
5. E. D. Hager et al: The treatment of patients with high-grade glioma with deep RF-Hyperthermia, presented in ASCO 2003, Chicago, USA. Pp. 470
6. E. D. Hager et al: Response and survival of patients with gliomas grade III/IV treated with RF capacitive-coupled hyperthermia, ICHO Congress, St. Louis USA 2004
7. E. D. Hager et al: Clinical Response and Overall Survival of Patients with Recurrent Gliomas Grade III/IV Treated with RF Deep Hyperthermia – An Update, ICHS Conference, Shenzhen, China, 2004
8. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al (eds): SEER Cancer Statistics, 1973–1998. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2001.
9. Friedlander DR, Zagzag D, Shiff B et al. Migration of brain tumor cells on extracellular matrix proteins in vitro correlates with tumor type and grade and involves alphaV and beta1 integrins. *Cancer Res.* 1996 Apr 15; 56 (8): 1939–47.
10. Ebert PS, Salzman M. Differentiation therapy is potentiated by chemotherapy and hyperthermia in human and canine brain tumor cells in vitro. *Neurosurgery.* 1994 Apr; 34 (4): 657–64.
11. Pagani E, Falcinelli R, Repponi R et al. Combined effects of temozolamide- hyperthermia on cell growth and O6-Alkylguanine-DNA alkyltransferase (OGAT) activity of human melanoma cell lines. *Anticancer Res* 1998, 18 (237): 4807–5006.
12. Dani A. et. al: Presented in Hyperthermia Seminar, October 26–27, 2003, Cologne, Germany
13. A. Szasz, H. Sahinbas, A. Dani: Electro-hyperthermia for anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme ICACT 2004, Paris, 9–12. February, 2004

Thermotherapie beim Prostatakarzinom

*Prof. Dr. med. habil. Wolfgang Giebel,
gisunt®-Klinik Zetel*

Die Prostataerkrankungen (Vergrößerungen, Tumore, Entzündungen) stellen schwer überwindbare Belastungen für den alternden Mann dar. Insbesondere beim Prostatakarzinom ist eine medikamentöse Therapie in der Regel nicht ausreichend, um die Erkrankung zu behandeln. Die „offenen“ Operationen und die transurethralen Resektionen waren die bisher einzigen Lösungen der Probleme. Leider existieren bei diesen Maßnahmen eine Menge unangenehmer Nebenwirkungen. Als Alternative gelten sowohl das umstrittene beobachtende Zuwarten mit regelmäßigen Kontrollen in der Hoffnung, dass der Krebs nicht weiter wächst, als auch die Bestrahlung mit dem Nachteil, dass auch gesundes Gewebe mit erfasst wird. Als neuere Alternative zur Operation erweist sich die TUMT (transurethrale Thermotherapie), bei der mittels elektromagnetischer Energie eine Überwärmung in unmittelbarer Nähe der in der Prostata platzierten Mikroantenne erreicht wird. Damit erfolgt eine lokale Überwärmung des Tumors mit Temperaturen



Prof. Dr. W. Giebel