

University of Groningen

Tiefe intravenöse Analgosedierung zur extremen Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie

Reichel, M.; Scheeren, Thomas; Douwes, O.; Konrad, R.M.

Published in:
Forum Komplementäre Onkologie & Forum Immunologie

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2004

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Reichel, M., Scheeren, T., Douwes, O., & Konrad, R. M. (2004). Tiefe intravenöse Analgosedierung zur extremen Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie. *Forum Komplementäre Onkologie & Forum Immunologie*, 3, 4-8.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Tiefe intravenöse Analgosedierung zur extremen Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie

Die extreme Ganzkörper-Hyperthermie in Kombination mit Chemotherapie hat in den letzten zehn Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen und wird zukünftig vielerorts eine zusätzliche Säule onkotherapeutischer Strategien darstellen. Trotz der noch großen Zahl in Klärung befindlicher Fragen stellen viele Experten unterschiedlicher Fachgesellschaften den grundsätzlichen Nutzen dieser Therapieform für unsere onkologischen Patienten nicht mehr bzw. zunehmend weniger in Frage. Zu dieser Entwicklung beigetragen haben die Erforschung der biologischen Grundlagen, eine entsprechende Geräteentwicklung, die Erarbeitung gerätespezifischer Durchführungsrichtlinien und die Schaffung notwendiger Infrastrukturen. Maßgeblichen Beitrag dabei haben aber auch moderne, der Therapie angepasste Anästhesieverfahren geleistet, aber auch hier kann zukünftig nicht auf professionelle und interdisziplinäre Weiterentwicklung verzichtet werden.

Die extreme Ganzkörper-Hyperthermie (eGKHT) mit Körperkerntemperaturen (KKT) von 41,6 bis 42,2 °C über 90 bis 150 Minuten und gleichzeitiger Applikation von Chemotherapie wurde in den zurückliegenden zehn Jahren entscheidend weiterentwickelt (7, 10, 11, 12, 13) und kann inzwischen als wirksames Instrument mit kalkulierbaren Risiken in moderne onkotherapeutische Konzepte eingegliedert werden (4, 6, 10, 11, 12).

Die biologischen Grundlagen und die präklinische Rationale für die eGKHT in Kombination mit Chemotherapie reichen zum Teil zurück bis in die 70er Jahre. Eine Übersicht dazu und Hinweise zur klinischen Durchführung finden sich u.a. bei VON ARDENNE (1), HECKEL (5), ISSELS (8) und WIEDEMANN (12).

Zur Erwärmung des Körpers stehen unter-

schiedliche Systeme zur Verfügung: Aquatherm (nach ROBINS und Mitarbeiter), Iratherm 2000 (von Ardenne Institut, Dresden) und das heckel-HT 2000 (heckel-Medizintechnik GmbH, Esslingen), ein vergleichsweise baulich einfaches Infrarot-A-System, welches wir wegen der Anwenderfreundlichkeit, der Praktikabilität und letztlich finanzieller Erwägungen favorisieren. Für dieses System liegt derzeit eine CE-Kennzeichnung bis KKT < 41,0 °C vor, bei der Extremanwendung mit KKT > 41,6 °C ist somit der Hersteller aus der Produkthaftung entlassen.

Anästhesieverfahren erweitern Perspektiven

Neben der Geräteentwicklung zur schonenden Aufwärmung (6, 7) und der Erarbeitung von gerätespezifischen Standardprozeduren (3, 10) haben insbesondere die Entwicklungen in Anästhesie und Intensivmedizin mit der Einbeziehung moderner Narkoseverfahren in die eGKHT neue Möglichkeiten aufgezeigt und die Perspektiven deutlich erweitert.

Prinzipiell kann die Behandlung in Vollnarkose oder tiefe, intravenöser Analgo-Sedierung (TIAS) durchgeführt werden. Die Wahl des Verfahrens ist dem behandelnden Arzt vorbehalten bzw. obliegt der verantwortlichen Einrichtung. Jedoch scheint sich die TIAS als Standardverfahren für diese Zwecke immer mehr durchzusetzen. Die Gründe dafür sind in erster Linie die Effektivität, die Sicherheit und die Praktikabilität des Verfahrens bei gleichzeitig günstigem Kostenaspekt.

KONRAD und Mitarb. (10) erarbeiteten unter Verwendung des HT 2000 (6) systematisch von 1994 bis 1996 eine umfassende Methodik zur Auswahl der Patienten, deren Vorbereitung und Nachbetreuung sowie eine Stan-

Forschung und Praxis

Forum Komplementäre Onkologie

dardprozedur zur Durchführung einer eGKHT unter Anwendung einer modifizierten Neuroleptanalgesie mittels Midazolam-, Fentanyl- und Droperidol-Injektionen entsprechend klinisch-therapeutischer Erfordernisse (Abb. 1). Eine kontinuierliche Medikamentenzufuhr erfolgte per Dauertropfinfusion mit permanenter Anpassung an die therapeutischen Bedürfnisse. Kam es zu einer medikamentös induzierten relevanten Atemdepression (Hypoxämie mit Hyperkapnie, Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichtes) wurde anfänglich per endotrachealer Intubation, dann aber per Laryngealmaske kurzfristig kontrolliert oder assistiert beatmet.

Dieses Protokoll ermöglichte zeitlich und qualitativ ähnliche und somit vergleichbare Verläufe der Temperaturkurven bei durchschnittlich 4- bis 4,5-stündiger Anästhesiedauer unter konsequenter Aufrechterhaltung einer ausreichend dosierten modifizierten Neuroleptanalgesie (Abb. 2, Seite VI).

Neuroleptanalgesie in der eGKHT

Die erste eGKHT mit Chemotherapie gemäß obigen Protokolls wurde am 6. Juni 1995 in der Parkklinik in Hennef/Sieg durchgeführt. Weitere Fortschritte zur Standardisierung und die insgesamt positive Entwicklung zur Hyperthermie in der Onkologie führten zur Gründung der „Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie e.V.“ (DGHT) im August 1996 in der Parkklinik Hennef. Diese Arbeitsgruppe publizierte 1998 ein weiterentwickeltes Standardverfahren und zum fortgeschrittenen Mammakarzinom Kasuistiken, aus denen hervorgeht, dass unter einer konsequenten Neuroleptanalgesie eine eGKHT auch bei onkologischen Patienten höheren Alters mit internistischer Komorbidität (Arteriosklerose bis Stad. II WHO, KHK Grad 2-(3), Herzinsuffizienz Grad 2-3 NYHA, bestimmte Formen der Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen, Z.n. Myokardinfarkt, arterielle Hypertonie, endokrine Erkrankungen etc.) sowie zerebraler Metastasierung im

Rahmen einer erweiterten Indikationsstellung durchführbar ist (11).

Nach Auflösung der Parkklinik im Jahre 1998 ging ein enger Mitarbeiter von KONRAD in die St. Georg Klinik, Bad Aibling. Bis dahin erfolgte dort die eGKHT per Analgosedierung mit Dolantin (100 mg) zur Therapieeinleitung bolusportioniert in 25 mg/15 min. Circa 30-minütig erfolgten Bolusgaben von je 2 mg Morphin und über Perfusor eine Midazolaminfusion mit 9 mg/h bei durchschnittlicher Therapiedauer von fünf Stunden. Unter diesem Protokoll war der Anteil narkosebedingter Therapieabbrüche bzw. -modifikationen mit vier von zehn hoch, in erster Linie zurückzuführen auf unzureichende Narkosetiefe und Analgesie mit temperaturabhängigen Unruhe- und Krampfungständen sowie erheblichem kardiopulmonalem Stress.

Ab 1998 konnte durch Übernahme der modifizierten Neuroleptanalgesie mittels Midazolam, Fentanyl und Droperidol (10) dieser Anteil auf zwei von zehn gesenkt werden. Im Sommer 2001 wurde Droperidol weltweit wegen QT-Verlängerungen mit Todesfällen (Med Lett 44, 53, 2002) vom Markt zurückgezogen (Seit kurzem hat die österreichische Firma AOP Orphan Wien die Zulassung für Droperidol für die Indikation Neuroleptanalgesie). Andere Dopaminantagonisten aus der Gruppe der Butyrophenone wie das Haloperidol könnten möglicherweise an die Stelle des Droperidols treten (2); eigene Erfahrungen dazu liegen jedoch nicht vor.

Ein weiterer und entscheidender Schritt zur Reduktion narkosebedingter Therapieab-

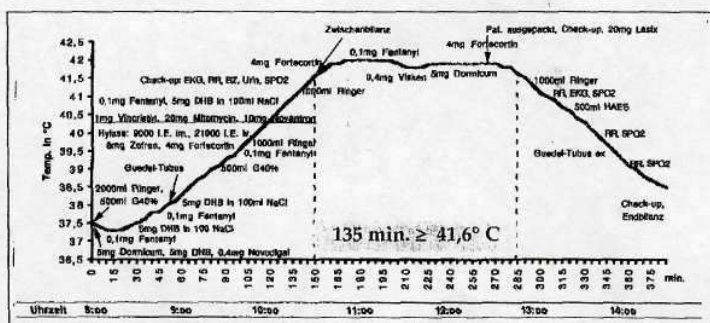


Abb. 1: Typischer Verlauf einer extremen Ganzkörper-Hyperthermie mit Chemotherapie unter modifizierter Neuroleptanalgesie (Stand: 1997)

Forschung und Praxis

Forum Komplementäre Onkologie

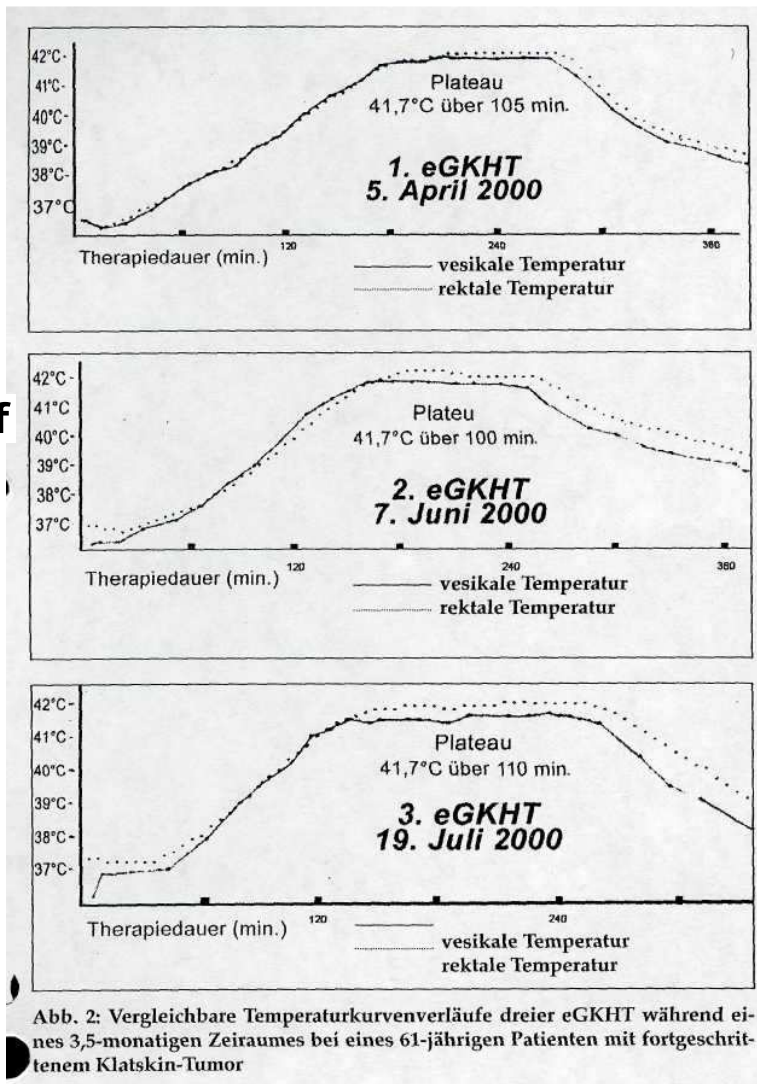


Abb. 2: Vergleichbare Temperaturkurvenverläufe dreier eGKHT während eines 3,5-monatigen Zeitraumes bei eines 61-jährigen Patienten mit fortgeschrittenem Klatskin-Tumor

brüche bzw. -modifikationen erfolgte zum Ende des Jahres 2000 durch die Umstellung auf Propofol, welches in Kombination mit Midazolam und Fentanyl die narkosebedingte Therapieabbruchquote auf unter 1% sinken ließ. So konnten im Jahr 2003 über 1000 eGKHT komplikationslos durchgeführt werden bei lediglich 14 Therapieabbrüchen insgesamt - neun davon narkosebedingt.

Weitere systematische Standardisierung, ein optimiertes Dokumentationsverfahren (3) und Etablierung eines internen Qualitätssicherungssystems des gesamten therapeutischen Umfeldes der eGKHT waren grundlegende Voraussetzungen, um von Ende 2001

bis Anfang 2003 Daten von insgesamt 14 Patienten zur Dolphin-1-Study (Prof. Dr. H. SOMMER, I. Frauenklinik, Klinikum Innenstadt, LMU München) beitragen zu können.

Durchführung der eGKHT

Die eGKHT ist ein personell und apparativ aufwändiges Verfahren, das unter intensivmedizinisch-anästhesiologischer Kontrolle und entsprechenden Bedingungen (Möglichkeit der kontrollierten Beatmung, Monitoring etc.) durchzuführen ist. Die eGKHT mit Chemotherapie erfolgt meist in Hyperglykämie (BZ s 250 mg/dl) und mit Sauerstoff-angereicherter Atemluft, um O₂-Sättigungsgrade $\geq 92\%$ zu sichern (1, 7, 10, Leitlinien der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie).

Um den maximalen Therapieeffekt zu erzielen, muss eine sorgfältige Auswahl und Vorbereitung der Patienten erfolgen, die technischen Voraussetzungen müssen gesichert sein und die Durchführung muss nach einem standardisierten Protokoll erfolgen (1, 3, 4, 7, 10). Zur Überwachung der Patienten gehören EKG-Ableitung, Bestimmung von Herz- und Atemfrequenz, Kontrolle des Blutdrucks, des Blutzuckers sowie der Sauerstoffsättigung, Flüssigkeitsbilanzierung, Blutbild- und Elektrolytbestimmungen, korrekte Ermittlung der KKT und - besonders hervorzuheben - erfahrenes Personal mit der Fähigkeit zur klinischen Beurteilung eines Patienten.

Die durchschnittliche Therapie-/Anästhesiedauer zur Erzielung der eGKHT liegt unter Berücksichtigung gerätespezifischer Unterschiede bei vier bis fünf Stunden. Zur Einleitung der TIAS bevorzugen wir das schnell- und kurzwirksame Benzodiazepin Midazolam, das individuell dosiert (5-10 mg) und langsam appliziert (4-8 min.) kaum atemdepressiv wirkt, bei vielen Patienten angenehme Träume bewirkt und bei der Ausleitung die Mehrzahl unserer Patienten so angenehm erwachen lässt, wie sie eingeschlafen sind. Zur Einleitung wird Midazolam in der Regel milligrammweise titriert, bis die Sprache ver-

Forschung und Praxis

Forum Komplementäre Onkologie

schwömmen klingt. Meist gähnen die Patienten ein- bis zweimal und der Blick wird schläfrig. Zusätzlich wirken alle Benzodiazepine antikonvulsiv; fieberbedingte Krampfanfälle in der Abkühl- bzw. Aufwachphase sind daher extrem seltene Ereignisse geworden.

Bei vorbestehendem Krampfleiden und Patienten mit bisher asymptomatischen Hirnmetastasen geben wir über die Dauer der Therapie zusätzlich regelmäßig 45-minütig 5 mg Diazepam im Bolus oder per Perfusor 6-8 mg/h.

Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgt im Weiteren mittels Propofol 1% (10 mg/ml) als Dauerinfusion. Die Dosierung muss individuell erfolgen und entsprechend bei nicht relaxierten und nicht beatmeten Patienten meist mehrmals temperatur- und situationsabhängig angeglichen werden. In der täglichen Praxis hat sich die Bolusgabe von 5-8 ml Propofol nach Midazolam-Einleitung bewährt mit anschließender Perfusionsgeschwindigkeit von 60-90 ml/h unter Berücksichtigung des Körpergewichtes und vorangegangener Erfahrungen bei diesem Patienten im Rahmen eventuell stattgefundener Vortherapien. Als Anhaltspunkt können 4-12 mg/kg KG/h angenommen werden, so dass im Durchschnitt bei 4- bis 4,5-stündiger Narkosedauer 2500 bis 3000 mg Propofol 1% angewendet werden. Das Ende der kontinuierlichen Propofolgabe ist durch Erreichen des 90-minütigen Temperaturplateaus markiert.

Die sich anschließende Abkühlphase von 1- bis 1,5-stündiger Dauer ist dann in den meisten Fällen gut steuerbar durch situationsgerechte, kleinere Bolusgaben von Midazolam, Diazepam, Propofol oder Fentanyl. Bei Erreichen einer KKT von 39,5°C sind nach diesem Schema über 95% aller Patienten zwar noch sehr schläfrig, aber erweck- und ansprechbar.

Die Sicherstellung der notwendigen Analgesie über den gesamten Therapiezeitraum erfolgt mittels Fentanyl, appliziert in Bolusgaben von 0,05 bis 0,1 mg. Der durchschnittliche Therapiebedarf liegt bei 0,5 mg.

Obwohl Opiate allgemein wegen ihrer wirkstoffabhängigen mehr oder weniger ausgeprägten atemdepressiven Wirkung, ihrer

Kumulationsneigung, der sich entwickelnden Thoraxrigidität und teilweise antipyretischen Eigenschaften nicht optimal für die eGKHT geeignet sind, können wir derzeit auf entsprechend potente Analgetika nicht verzichten. Langjährige Erfahrung mit und individuelles Dosieren von Fentanyl halten das theoretisch ungünstige Wirkprofil des Fentanyl aber in kalkulierbaren Grenzen, so dass der Nutzen eindeutig überwiegt.

Erwägenswert und in Einzelfällen zumindest sinnvoll wäre möglicherweise der Ersatz von Fentanyl mit einer HWZ von 20 Minuten durch Remifentanyl (Ultiva®) mit einer zweiminütigen HWZ.

Lösung Therapie-spezifischer Probleme

Ein zentrales Problem der eGKHT war und ist noch immer das Zusammentreffen dreier Komponenten (hohes Fieber, Chemotherapie, Narkose). Jede dieser Komponenten ist mit einem spezifischen Nebenwirkungspotenzial belegt, welches in die eGKHT einfließt und dort zur Kumulation neigt. Dies zeigt sich vor allem bei der emetogenen Potenz (2), die bei jeder Komponente unterschiedlich stark ausgeprägt ist.

Dieser Therapieeigenschaft kann sehr effektiv entgegengewirkt werden durch rechtzeitige und ausreichend dosierte Gabe von Dexamethason (z.B. Fortecortin 8 mg auf zwei bis drei Einzelgaben verteilt) und in der Regel einmalige Bolusgabe eines Serotonin-(5-HT₃-)Antagonisten (z.B. Ondansetron [Zofran®] 8 mg) in der Aufwärmphase und vor der Applikation der Chemotherapie (10). In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass das zur Analgosedierung verwendete Propofol neben antikonvulsiven auch ausgezeichnete antiemetische Eigenschaften besitzt.

Dieses multimodale antiemetische Konzept (2) konnte die in der Vergangenheit in 15-20% der Fälle zu beobachtende posttherapeutische Übelkeit und Erbrechen (sog. „big little problem“) auf unter 5% reduzieren und bei Auftreten das Ausmaß deutlich mindern,

Forschung und Praxis

Forum Komplementäre Onkologie

was dann weitere antiemetisch wirksame Maßnahmen erheblich begünstigt. Eine weitere Reduktion kann erwartet werden durch Zugabe eines Dopaminantagonisten (s. Seite V und VII). Ein entsprechendes Protokoll liegt intern vor und steht kurz vor der praktischen Einführung.

Kombination eGKHT und Chemotherapie

Sicherheit und therapeutischer Nutzen der extremen Ganzkörperhyperthermie mit Chemotherapie sind derzeit erst an wenigen Zentren Deutschlands in klinischer Studien-erprobung. Entsprechend streng werden Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Indikationsstellung formuliert (7). Mit wachsendem Datenmaterial und den daraus zu gewinnenden Resultaten bleibt zu hoffen, dass es zukünftig eine erweiterte Indikationsstellung zur eGKHT geben wird. Diese Weiterentwicklung wird zwangsläufig auch zu Modifikationen der verwendbaren Anästhesieverfahren führen. Erfahrungen und erste Empfehlungen diesbezüglich liegen bereits vor (7, 9).

Fazit

Auf dem Boden des derzeitigen medizinischen Kenntnisstandes darf postuliert werden, dass in Deutschland die tiefe intravenöse Analgosedierung mit Midazolam-Propofol-Fentanyl in über 95% der Fälle zur Durchführung der extremen Ganzkörperhyperthermie eine sichere, praktikable und bewährte Methode darstellt. Dennoch kann zukünftig nicht auf professionelle und interdisziplinäre Weiterentwicklung verzichtet werden.

Anschrift der Autoren

Dr. med. Marian REICHEL

Klinik St. Georg (Ärztlicher Direktor: Dr. med. Friedrich Douwes), Rosenheimer Str. 6-8, 83042 Bad Aibling Priv.-

Doz. Dr. med. Thomas SCHEEREN Klinik für

Anaesthesiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf Dr. med. Ortrun DOUWES

Gemeinschaftspraxis Dres. Douwes, Rosenheimer Str. 6-8, 83042 Bad Aibling Prof. Dr. med. Rainer Maria KONRAD

(Ehemaliger Leiter der Parkklinik Hennef Bockumer Str. 87, 40489 Düsseldorf

Literatur

1. VON ARDENNE, M.: Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie. Hippokrates Verlag, Stuttgart 1997 (ISBN 3-7773-1297-5).
2. EBERHART, L. et al.: Minimierung von Übelkeit und Erbrechen in der postoperativen Phase. Dtsch Ärztebl 100 (2003): A 2584-2591 (Heft 40).
3. GAWOREK J., MAYER, C. TH.: Tödliche Hitze für Tumorzellen. Pflegezeitschrift 1 (2003): 15-18.
4. HAGER, E.D.: Komplementäre Onkologie - Adjuvante, additive, supportive Therapiekonzepte für Klinik und Praxis. FORUM MEDIZIN Verlagsgesellschaft (1996).
5. HECKEL, M., HECKEL, I.: Beobachtungen an 479 Infrarothyperthermiebehandlungen. Beitrag zur Methodik der Ganzkörperüberwärmung. Med. Welt 30 (1979): 971-975.
6. HECKEL, M.: Ganzkörperhyperthermie und Fiebertherapie - Grundlagen und Praxis. Hippokrates Verlag - Stuttgart (1990).
7. HEGEWISCH-BECKER, S. et al.: Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie. Dtsch Ärztebl 2000; 97: A 2941-2946 (Heft 44).
8. ISSELS, R.D.: Behandlung maligner Tumoren mit Hyperthermie. VI-1 - 4. In: W.J. ZELLER, H. ZUR HAUSEN (Hrsg.): Onkologie - Grundlagen, Diagnostik, Therapie, Entwicklungen. Ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg/Lech 1995.
9. KERNER, T. et al.: Anesthesiological experiences with whole body hyperthermia. Int J Hyperthermia 19 (2003): 1-12.
10. KONRAD, R.M., REICHEL, M.: Extreme Ganzkörperhyperthermie - Methodische Überlegungen. DGO FORint, Jg. 2, 1 / 2 (1997): 22-24.
11. KONRAD, R.M., REICHEL, M.: Effekte der extremen Ganzkörper-Hyperthermie. Naturheilpraxis 06/98 (1998): 935-940.
12. WIEDEMANN, G.J. et al.: Hyperthermie. Grundlagen und Stellenwert einer neuen Therapiemodalität in der Onkologie. Dtsch. med. Wschr. 113 (1988): 787-790.
13. WIEDEMANN, G.J. et al.: Ifosfamide and Carboplatin combined with 41.8°C whole-body hyperthermia in patients with refractory sarcoma and malignant teratoma. Cancer Res 54 (1994): 5346-5350.