



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

# **Systemische Krebs-Mehrschritt- Therapie nach von Ardenne**

Zusammenfassender Bericht  
des Unterausschusses  
"Ärztliche Behandlung" des  
Gemeinsamen Bundesausschusses  
über die Bewertung gemäß §135  
Abs.1 SGB V der **Systemischen  
Krebs-Mehrschritt-Therapie nach  
von Ardenne**

**27.01.2005**

© Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des  
Gemeinsamen Bundesausschusses

Korrespondenzadresse:  
Gemeinsamer Bundesausschuss  
Abteilung 1  
Auf dem Seidenberg 3a  
53721 Siegburg  
Tel.: 02241 9388-24

---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Kurzzusammenfassung / Abstract</b>	<b>5</b>
<b>2.</b>	<b>Abkürzungen</b>	<b>8</b>
<b>3.</b>	<b>Aufgabenstellung</b>	<b>10</b>
<b>4.</b>	<b>Formaler Ablauf der Beratungen</b>	<b>11</b>
4.1	Antragsstellung	11
4.2	Antragsbegründung	11
4.3	Prioritätenfestlegung durch den Unterausschuss	11
4.4	Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen	12
4.5	Fragenkatalog	12
4.6	Eingegangene Stellungnahmen	13
4.7	Beratung im Unterausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur	13
4.8	Zeitlicher Beratungsverlauf	14
4.9	Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses und Inkraftsetzung	15
<b>5.</b>	<b>Methodik der Verfahrensbewertung</b>	<b>16</b>
5.1	Informationsgewinnung	16
5.1.1	Informationsgewinnung und -auswahl	16
5.1.2	Bearbeitung der Literatur	16
5.1.3	(patienten-)relevante Endpunkte	17
5.1.4	Stellungnahmen	19
5.1.5	Datenbanken	19
5.2	Informationsbewertung	20
5.2.1	Primärstudien	20
5.2.2	Sekundärliteratur	21
5.2.3	Stellungnahmen	21
<b>6.</b>	<b>Die systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie</b>	<b>22</b>
6.1	Einführung	22
6.2	Wirktheorie	23
6.3	Praktische Durchführung	23
6.3.1	sKMT-Konzept von 1974	23
6.3.2	Konzept der sKMT von 1989	24
6.3.3	Konzept der sKMT in den neunziger Jahren	24
6.3.4	Chemotherapie im Rahmen der sKMT	25
6.4	Patientenvoraussetzungen für eine sKMT nach M. v. Ardenne	25

---

6.5	Anwendungsgebiete nach M. v. Ardenne	25
6.6	Kontraindikationen nach M. v. Ardenne	25
6.7	Nebenwirkungen und Komplikationen:	26
6.8	Präklinische und klinische Prüfungen, frühere Auswertungen	26
6.9	Kritik der Wirkhypothese	27
6.10	Literatur	27
<b>7.</b>	<b>Auswertung der Primärliteratur</b>	<b>29</b>
7.1	Ergebnisse und Bearbeitung der Literaturrecherche	29
7.2	Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der sKMT	36
<b>8.</b>	<b>Auswertungen von Stellungnahmen und Sekundärliteratur</b>	<b>37</b>
8.1	Stellungnahmen	37
8.2	HTA-Berichte und sonstige Informationssynthesen	37
8.3	Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie in internationalen Leitlinien	37
<b>9.</b>	<b>Offene Fragen und Probleme bei der Beurteilung der sKMT</b>	<b>38</b>
<b>10.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>39</b>
<b>11.</b>	<b>Anhang</b>	<b>41</b>
11.1	Literaturrecherche	41
11.2	Kommentierte Literaturliste	42
11.3	Übersicht über verschickte Literatur (einschließl. Versendedatum)	46
11.4	Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt	49
11.5	Fragenkatalog	50
11.6	Liste der Stellungnahmen	51
11.7	Synopse der Stellungnahmen	52
11.8	Standardisierte Auswertungsbögen	53
11.9	Bewertungsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen	55
11.10	Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen)	59
11.11	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses	63
11.12	Begründung	64
11.13	Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger	67
11.14	Veröffentlichung des Beschlusses im Deutschen Ärzteblatt	68

## **1. Kurzzusammenfassung / Abstract**

Beim Bundesausschuss war mit Schreiben des AOK-BV vom 13.09.2001 beantragt worden, im Zusammenhang mit dem Antrag zur Überprüfung der verschiedenen Hyperthermieverfahren auch die Anwendung der Hyperthermie im Rahmen der systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) nach von Ardenne gemäß § 135 Abs. 1 SGB V als neue Behandlungsmethode zu überprüfen. Es handelt sich hierbei um ein Verfahren, das von den Anwendern bei onkologischen Indikationen als den herkömmlichen Therapieansätzen überlegen dargestellt wird. Das Beratungsthema wurde am 27.09.2001 im Bundesanzeiger veröffentlicht.

### Beratung im Ausschuss

Die Beratung wurde indikationsunabhängig für die sKMT durchgeführt und stützte sich auf eine umfassende Recherche der wissenschaftlichen Literatur zu dieser Methode. In die Bewertung wurden alle Stellungnahmen, z.B. wissenschaftlicher Institutionen, Verbände, Firmen und anerkannter Fachspezialisten einbezogen, die dem Bundesausschuss eingereicht wurden.

### Ergebnis der Überprüfung gemäß § 135 Abs.1 SGB V

Zur sKMT konnten weder kontrollierte randomisierte noch prospektive Studien mit einer adäquaten Vergleichsgruppe identifiziert werden. Auch fanden sich keine HTA-Berichte dazu. In den identifizierten deutschen und internationalen Leitlinien zu Behandlungsverfahren menschlicher Tumorleiden wird die sKMT nicht erwähnt.

Die bisher vorliegenden Studien wurden zu Fragen der frühen klinischen Prüfung durchgeführt und weisen zum Teil erhebliche methodische Mängel auf. Sie erfassen kleine Kollektive einzelner onkologischer Indikationen oder Fallserien sehr unterschiedlicher Tumore. Keine der Studien konnte einen Nachweis des therapeutischen Nutzens unter alleiniger oder begleitender systemischer Krebs-Mehrschritt-Therapie erbringen. Auch zu Verträglichkeit bzw. Sicherheit der sKMT können anhand der vorliegenden Daten keine Schlussfolgerungen getroffen werden. Bei einigen Studien wurden die Ergebnisse zudem nicht nach international anerkannten Standards gewonnen und ausgewertet. Insbesondere die Nebenwirkungen werden nicht angemessen dargestellt.

Therapeutischer Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden sKMT sind bei keiner onkologischen Indikation belegt. Zudem gibt es eindeutige Hinweise auf gravierende und lebensbedrohliche Komplikationen.

### Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zur sKMT fanden am 21. September 2004 im Gemeinsamen Bundesausschuss statt. Der Gemeinsame Bundesausschuss beschloss, die sKMT der Anlage B der BUB-Richtlinien („nicht anerkannte Methoden“) zuzuweisen. Der vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung nicht beanstandete Beschluss wurde am 04.01.2005 im Bundesanzeiger (siehe Anhang 11.13) und am 18.02.2005 im Deutschen Ärzteblatt bekannt gemacht.

Der Beschluss ist seit dem 05.01.2005 in Kraft.

## **Abstract**

The paramount decision-making body of the joint self-governing body is the Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss, short: G-BA). The G-BA has been institutionalised by the legislature as a legal entity under public law. It has wide-ranging regulatory powers. The various duties and wide-ranging powers of this committee are laid down in Volume Five of the Social Legislation Code (SGB V), which governs statutory health insurance.

The G-BA according to its legal mandate has to decide on the effectiveness, medical necessity and favourable costoutcome-relationship of medical benefits as prerequisite for reimbursement within the statutory health insurance system. The result of each review process is published as a Health Technology Assessment like the following report.

The “multi-step-therapy of cancer according to M. v. Ardenne” is a combined modality treatment with three process steps: whole-body hyperthermia (WBH), hyperglycaemia (HG) and hyperoxaemia (HO). The therapy is employed in any type of malignancy and recommended for cancer therapy as well as for cancer prophylaxis.

On request of the Federal Association of the AOK (AOK – Allgemeine Ortskrankenkasse, a major statutory sickness fund) dated from 13.09.2001, the effectiveness, medical necessity and cost-outcome-relationship of “multi-step-therapy of cancer according to M. v. Ardenne” was reviewed according to federal law (SGB V, § 135 [1]). In October 2001, the topic of the review was published by the “Federal Standing Committee of Physicians and Sickness Funds” (“Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen”). From January to August 2004, the detailed review process took place.

### Review Process of the G-BA

The “multi-step-therapy of cancer according to M. v. Ardenne” was subject to consultation and comprehensive review, based on an extensive search of the scientific literature where all available publications on clinical evaluation studies were selected and appraised. Moreover, written statements to the G-BA on “multi-step-therapy of cancer according to M. v. Ardenne” received e.g. from scientific, patients’ and other associations as well as from individuals were integrated into the review process.

### Result of the Review according to SGB V § 135 [1]

For the method “multi-step-cancer therapy according to M. v. Ardenne” the review according to SGB V § 135 [1] did not confirm that the effectiveness, medical necessity and favourable cost-outcome-relationship of these therapeutic procedures – as compared to methods already paid for by sickness funds – could be taken for granted on a valid basis according to the current state of scientific knowledge.

Thus, this method could not be approved for provision in ambulatory health care as reimbursed by statutory health insurance.

### Final Decision Making and Directive by the G-BA

The final consultation and decision making process regarding appraisal of “multi-step-cancer therapy according to M. v. Ardenne” took place on

21.09.2004 in G-BA. The G-BA decided on an exclusion of “multi-step-therapy of cancer according to M. v. Ardenne” (Directive: BUB-Richtlinien, Anlage B, Nr. 41, Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne (sKMT); see Appendix 11.11). This directive was not objected to by the German Ministry of Health and Social Security, and was published on 04.01.2005 in the Federal Register of Germany (“Bundesanzeiger”; see Appendix 11.13) and on 18.02.2005 in the Journal of the German Medical Association (“Deutsches Ärzteblatt”).

Since 05.01.2005 the directive has been in force.

## 2. Abkürzungen

<b>AWMF</b>	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
<b>BUB</b>	Bewertung von Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
<b>°C</b>	Grad Celsius
<b>CMT</b>	Cancer Multistep Therapy
<b>CO<sub>2</sub></b>	Kohlendioxid
<b>CR</b>	Complete Remission
<b>CT</b>	Computertomografie
<b>DGOOC</b>	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V.
<b>F</b>	Frequenz
<b>GKV</b>	Gesetzliche Krankenversicherung
<b>h</b>	Stunde
<b>Hb</b>	Hämoglobin
<b>HTA</b>	Health Technology Assessment
<b>IAH</b>	Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie
<b>KMT</b>	Krebs-Mehrschritt-Therapie
<b>l/min</b>	Liter/Minute
<b>LMU</b>	Ludwig-Maximilians-Universität München
<b>mg</b>	Milligramm
<b>mm Hg</b>	MillimeterQuecksilbersäule (Maßeinheit für Druckwerte)
<b>mMol</b>	Millimol
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomografie
<b>NHS</b>	National Health Service
<b>O<sub>2</sub>-MIS</b>	Sauerstoff-Mehrschritt-Immunstimulation
<b>O<sub>2</sub>-MT</b>	Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie
<b>PaO<sub>2</sub></b>	arterieller Sauerstoff-Partialdruck
<b>PD</b>	Progressive Disease

<b>pH</b>	Negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration
<b>PR</b>	Partielle Remission
<b>RCT</b>	Randomisierte klinische Studie
<b>SD</b>	Stable Disease
<b>SGB</b>	Sozialgesetzbuch
<b>sKMT</b>	Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie
<b>TNM-Stadium</b>	Tumorklassifikation ( <b>T</b> umor, <b>N</b> odus [Lymphknoten], <b>M</b> etastasen)
<b>UICC</b>	Union International Contre Cancer (Internationale Gesellschaft gegen Krebs)
<b>ÜZ</b>	Überlebenszeit
<b>WBH</b>	Whole Body Hyperthermia (Ganzkörperhyperthermie)
<b>Z. n.</b>	Zustand nach
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem

### 3. Aufgabenstellung

Die gesetzliche Regelung in § 135 Abs.1 SGB V sieht vor, dass „neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethoden im Rahmen der vertragsärztlichen Versorgung zu Lasten der Krankenkassen nur abgerechnet werden dürfen, wenn der Gemeinsame Bundesausschuss auf Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen in Richtlinien nach § 92 Abs.1 Satz 2 Nr.5 SGB V Empfehlungen abgegeben hat über

1. die Anerkennung des diagnostischen und therapeutischen Nutzens der Methode,
2. die notwendige Qualifikation der Ärzte sowie die apparativen Anforderungen, um eine sachgerechte Anwendung der neuen Methode zu sichern und
3. die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztlichen Behandlungen.

Dieser gesetzliche Auftrag umfasst auch die Überprüfung bereits bisher anerkannter (vergüteter) GKV-Leistungen dahingehend, ob nach dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und die Wirtschaftlichkeit anerkannt wird.

Der vormalig für die Regelungen der ambulanten vertragsärztlichen Versorgung zuständige Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat erstmals am 01.10.1997 Verfahrensrichtlinien für die Überprüfung beschlossen, die im Bundesanzeiger vom 31.12.1997, S. 1532, veröffentlicht wurden und am 01.01.1998 in Kraft getreten sind.

Diese Verfahrensrichtlinien legen den Ablauf der Beratungen des Unterausschusses fest, beschreiben die Prüfkriterien zu den gesetzlich vorgegebenen Begriffen des Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit und sehen als Basis für die Entscheidungen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen eine Beurteilung der Unterlagen nach international etablierten und anerkannten Evidenzkriterien vor.

Die Verfahrensrichtlinien zur Überprüfung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden werden regelmäßig überprüft (erstmals im Jahr 1999: Neufassung als „Richtlinien zur Überprüfung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs.1 SGB V (BUB-Richtlinien)“, Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 22. März 2000). Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat am 01.12.2003 nach erneuter Überprüfung und inhaltlicher Anpassung eine Neufassung beschlossen, die am 23.03.2004 im Bundesanzeiger S. 5 678 veröffentlicht wurde (siehe Anhang 11.9).

Laut Beratungsantrag des AOK-Bundesverbandes vom 13.09.2001 wird die systematische Krebs-Mehrschritt-Therapie zur Zeit in speziellen Kliniken (auch teilstationär) und in Praxen (niedergelassener Ärzte) in zunehmendem Umfang bei Tumorpatienten eingesetzt. Sie ist gegenwärtig nicht Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung. Zum Antragszeitpunkt lagen noch keine Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien vor, die eine therapeutische Wirksamkeit der Methode mit hinreichender Sicherheit belegen konnten. Zum Schutz der Patienten vor gesundheitlichen Schäden und finanziellen Verlusten wurde eine Überprüfung der Methode für erforderlich gehalten.

## **4. Formaler Ablauf der Beratungen**

### **4.1 Antragsstellung**

Gemäß § 4 Abs. 1 der Verfahrensrichtlinie ist zur Beratung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V ein Antrag der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, einer Kassenärztlichen Vereinigung oder eines Spitzenverbandes der Krankenkassen im Unterausschuss zu stellen.

Mit Datum vom 13.09.2001 hat der **AOK-Bundesverband** den Antrag eingereicht und dem Arbeitsausschuss zur 41. Sitzung am 27.09.2001 vorgelegt.

(Anhang 11.10: Beratungsantrag des AOK Bundesverbandes)

### **4.2 Antragsbegründung**

Gemäß § 4 Abs. 1 der Verfahrensrichtlinie sind die Anträge schriftlich zu begründen (siehe Anhang 11.10). Die Begründung wurde mit der Antragstellung am 13.09.2001 vorgelegt.

### **4.3 Prioritätenfestlegung durch den Unterausschuss**

Gemäß § 5 der Verfahrensrichtlinie legt der Unterausschuss fest, welche zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden.

Diese Prioritätenfestlegung hat in der 41. Ausschusssitzung am 27.09.2001 stattgefunden.

#### **4.4 Veröffentlichung des Beratungsthemas, Abgabe schriftlicher Stellungnahmen**

Gemäß § 6 der Verfahrensrichtlinie veröffentlicht der Unterausschuss diejenigen Methoden, die aktuell zur Überprüfung anstehen. Mit dieser Veröffentlichung wird insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztegesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen, sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Das heißt, mit der Veröffentlichung sind sie aufgerufen, sich hierzu zu äußern.

Die **Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie** (sKMT) wurde als Teil des Beratungsthemas Hyperthermie mit den Teilaspekten:

- Ganzkörperhyperthermie
- Regionale Tiefenhyperthermie
- Oberflächen-Hyperthermie
- Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie

am 06.10.2001 als prioritäres Beratungsthema im Bundesanzeiger und am 12.10.2001 im Deutschen Ärzteblatt veröffentlicht.

(Anhang 11.4: Veröffentlichung im Bundesanzeiger Nr. 187, S.21163 vom 06.10.2001, im Deutschen Ärzteblatt Nr. 41/A 2675 vom 12.10.2001).

Mit der Veröffentlichung im Bundesanzeiger, im Ärzteblatt und darüber hinaus im Internet ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) erfahren die aktuell vom Bundesausschuss aufgerufenen Beratungsthemen einen großen Verbreitungsgrad. Es obliegt den Dachverbänden der Ärztegesellschaften oder anderen Sachverständigen-gruppen und Spitzenverbänden von Patientenorganisationen sich zu Wort zu melden und alle relevanten Unterlagen einzureichen, die den Nutzen, die Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der betreffenden Methode belegen können.

#### **4.5 Fragenkatalog**

Der Unterausschuss hat einen Fragenkatalog entwickelt, der den Stellungnehmenden eine Strukturierung ihrer Stellungnahmen in Ausrichtung auf die Fragestellungen des Ausschusses ermöglicht. Es wird explizit darauf hingewiesen, dass die Aussagen zum Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit durch beizufügende wissenschaftliche Veröffentlichungen zu belegen sind.

Der Fragenkatalog wurde auf der Grundlage der geltenden Verfahrensrichtlinie vom Unterausschuss in der 41. Sitzung am 27.09.2001 verabschiedet. Dieser Fragenkatalog wurde allen zugeschickt, die der Geschäftsführung mitteilten, dass sie eine Stellungnahme abgeben wollten.

(Anhang 11.5: Fragenkatalog)

#### 4.6 Eingegangene Stellungnahmen

Aufgrund der Veröffentlichung sind 5 Stellungnahmen eingegangen:

Nr	Institution	Datum der Stellungnahme
1.	LMU, Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III – Großhadern, Prof. Dr. R. Issels	19.12.2001
2.	Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH), Prof. Dr. P. Wust	07.10.2002
3.	Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Wolfgang Neumann, GF der Deutschen Krebsgesellschaft Fr. Dr. Birthe Schmitt Thomas-Koordination ISTO	13.12.2001
4.	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC), Dr. med. Georg Holfelder	06.12.2001
5.	Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V., Dr. Gernot Bauer	18.01.2002

(Anhang 11.7: Synopse der Stellungnahmen)

#### 4.7 Beratung im Unterausschuss unter Berücksichtigung der Stellungnahmen und neuen wissenschaftlichen Literatur

Die Basis der Beurteilung bildete dabei die Fragestellung des Unterausschusses, die sich aus den gesetzlichen Vorgaben des § 135 Abs. 1 des SGB V ergibt: „Erfüllt die **„Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie“** – auch im Vergleich zu bereits zu Lasten der Krankenkassen erbrachten Methoden – die Kriterien des therapeutischen Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit sowie der Wirtschaftlichkeit, sodass die **„Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie“** als vertragsärztliche Leistung zu Lasten der Krankenkassen erbracht werden sollte?“

Alle Unterlagen unter Einbeziehung der Stellungnahmen und der maßgeblichen Literatur sind an die Mitglieder des Unterausschusses verschickt oder als Tischvorlagen ausgehändigt worden.

(Anhang 11.2: kommentierte Literaturliste)

Der Unterausschuss hat zur Vorbereitung seiner Beratungen eine Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassen- und Ärzteseite zusammensetzte. In der 57. Sitzung des Unterausschusses am 30.01.2003

wurde zunächst der allgemeine Sachstand zur Antragstellung, zur Methode, zu den Stellungnahmen und zu den sonstigen verschickten Unterlagen referiert.

Da es sich bei der „**Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie nach v. Ardenne**“ um eine spezielle Form der Hyperthermieanwendung handelt, die indikationsübergreifend eingesetzt wird, wurde die Methode einer separaten Prüfung und Bewertung unterzogen. Der vorliegende Abschlussbericht befasst sich daher ausschliesslich mit der sKMT.

In die eingehende Erörterung des Beratungsthemas „**Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie**“ wurden die eingegangenen Stellungnahmen, die Ergebnisse der HTA-Gutachten, Empfehlungen aus Leitlinien (sofern vorhanden) und die aktuelle medizinisch-wissenschaftliche Literatur, wie von den Sachverständigen und in den HTA-Gutachten benannt sowie durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert, detailliert analysiert und hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit für die Beratung des Ausschusses bewertet.

In der 8. Sitzung des Unterausschusses am 26.08.2004 wurde die Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie nach v. Ardenne abschließend zusammenfassend diskutiert und die daraus resultierende Beschlussvorlage für den Gemeinsamen Bundesausschuss konsentiert.

#### 4.8 Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung des Unterausschusses	Datum	Beratungsgegenstand
41. Sitzung	27.09.2001	Festlegung des prioritär zu beratenden Themas: Hyperthermie mit den Teilaspekten - Ganzkörper-Hyperthermie - Regionale Tiefenhyperthermie - Oberflächen-Hyperthermie - Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie <b>- Hyperthermie im Rahmen der Systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne</b>
	06.10.2001 12.10.2001	Veröffentlichung des Beratungsthemas im Bundesanzeiger (Veröffentlichung im Deutschen Ärzteblatt)
53. Sitzung	19.09.2002	Beginn der Beratungen; Bildung einer Arbeitsgruppe
57. Sitzung	30.01.2003	Beratung der eingegangenen Stellungnahmen

5. Sitzung	27.05.2004	Einführungsvortrag und Auswertung der wiss. Literatur zur <b>Systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne</b>
8. Sitzung	26.08.2004	Konsentierung der Beschlussempfehlung und Begründung für den G-BA
	21.09.2004	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
	04.01.2005	Veröffentlichung im Bundesanzeiger
	18.02.2005	Veröffentlichung im Dt.Ärzteblatt

#### 4.9 **Beschlussfassung des Gemeinsamen Bundesausschusses und Inkraftsetzung**

Die abschließenden Beratungen und die Beschlussfassung zur „**Systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie**“ fanden am 21.09.2004 im Gemeinsamen Bundesausschuss statt. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat beschlossen, die systemische Krebsmehrschritt-Therapie (sKMT) der Anlage B der BUB-Richtlinie „Nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ zuzuweisen. (siehe Anhang 11.11). Der vom Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung nicht beanstandete Beschluss wurde am 04.01.2005 im Bundesanzeiger (siehe Anhang 11.133) und am 18.02.2005 (siehe Anhang 11.14 ) im Deutschen Ärzteblatt bekannt gemacht.

Der Beschluss ist seit dem 05.01.2005 in Kraft.

## **5. Methodik der Verfahrensbewertung**

### **5.1 Informationsgewinnung**

#### **5.1.1 Informationsgewinnung und -auswahl**

Mit Hilfe einer systematischen Literaturrecherche wurden die Publikationen zum derzeit relevanten und gesicherten medizinisch-wissenschaftlichen Wissensstand zur „**Systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie**“ identifiziert.

Darüber hinaus wurden im Vorfeld der Beratungen Stellungnahmen von Sachverständigen aus Wissenschaft und Praxis eingeholt. Die so gewonnenen Hinweise auf aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen wurden zusätzlich zu den Ergebnissen der systematischen Recherchen in die Beratungen des Ausschusses miteinbezogen.

Ziel der Recherchen zur „**Systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie**“ war insbesondere die Identifikation von randomisierten kontrollierten Studien, sonstigen klinischen Studien, systematischen Übersichtsarbeiten, evidenzbasierten Leitlinien und HTA-Berichten.

Die Recherche wurde nicht auf bestimmte Publikationstypen (z.B. kontrollierte klinische Studie) eingeschränkt. Auf die Bewertung tierexperimenteller Studien und Laboruntersuchungen wurde verzichtet, da die Übertragbarkeit solcher Ergebnisse auf den Menschen als limitiert angesehen wird.

Alle Fundstellen wurden nach zuvor festgelegten Filterkriterien von zwei unabhängigen Bewertern hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft. Hierauf basierend wurden die Fundstellen ausgewählt und einer methodisch-qualitativen Auswertung unterzogen.

#### **5.1.2 Bearbeitung der Literatur**

Eine Übersicht mit der Definition der einzelnen Suchbegriffe einschließlich der Unterbegriffe, der Suchschritte und der Verknüpfungen sowie die Anzahl der durch die dargestellten Suchstrategien aufgefundenen Dokumente finden sich im Anhang 11.1 als Fließtext und als Tabelle.

Zur Literatursichtung und –auswahl in der ersten Sichtung (1. Screening) wurden die folgenden Filterkriterien als Ausschlussgründe verwandt:

- I Thematisch nicht relevant
- II themenbezogen unbesetzt
- III Einzelmeinungen ohne empirisches Material
- IV Tierstudien / Grundlagenforschung
- V Gleiche Methode jedoch anderes Indikationsgebiet
- VI Fallbericht (Einzelfallkasuistik)
- VII Sonstiges

Im Anschluss daran wurden im Rahmen eines zweiten Sichtungsprozesses die für eine Einzelauswertung relevanten Primärstudien mittels der folgenden Kriterien zur Literatúrauswahl eingegrenzt (2.Screening):

- (1) Ziel-Patientengruppe bzw. Ziel-Indikation nicht berücksichtigt
- (2) Ziel-Behandlungsverfahren nicht berücksichtigt
- (3) (patienten-)relevante Endpunkte nicht berücksichtigt (Details siehe Abschnitt 5.1.3)
- (4) Fallzahlen  $\leq 5$  Beobachtungsfälle

Unter den Ausschlusskriterien konnte jedes der drei Kriterien, insbesondere Punkt 3 (patientenrelevante Endpunkte), einen Ausschluss begründen.

*Differenzierungskriterium für die Auswertung:*

Eine ausführliche Auswertung (siehe Anhang 11.8) war vorgesehen für prospektive randomisierte Therapiestudien mit adäquater Vergleichsgruppe mit definierter relevanter Vergleichsbedingung und mit ausreichendem Stichprobenumfang (vergleichende Wirksamkeits- und/oder Verträglichkeitsbeurteilung möglich, zugehörig der Evidenzstufe I).

Therapiestudien ohne Randomisierung und ggf. ohne adäquate Vergleichsgruppe (insbesondere Evidenzstufen IIa, IIb oder IIc) erhielten eine semi-standardisierte Kurzauswertung (siehe Anhang 11.8).

### **5.1.3 (patienten-)relevante Endpunkte**

Vor der Vorstellung der Ergebnisse der Auswertung der Studien, HTA-Berichte, Leitlinien und Stellungnahmen zur Anwendung der Hyperthermie hat sich der Ausschuss detailliert mit der Definition der klinisch relevanten Outcomeparameter beschäftigt.

Während in der Literatur und in den Stellungnahmen teilweise auf Ergebnisse hinsichtlich einer durch Hyperthermie in Verbindung mit anderen Behandlungsverfahren wie Strahlen- oder Chemotherapie erreichten „Tumorregression“ bzw. lokalen "Tumor-Response" abgestellt wird, sieht der Ausschuss diese Endpunkte aus folgenden Gründen nicht als entscheidende, klinisch relevante Ergebnisparameter an:

Zur Beurteilung des Stellenwertes einer onkologischen Therapie existieren verschiedene Blickwinkel.

a) Tumorzentrierte Sichtweise: Grundsätzlich besteht die Notwendigkeit, Parameter zu finden, die den langfristigen Verlauf der für den Patienten relevanten Therapieergebnisse vorhersagen können – sogenannte Surrogatparameter. Dies sind zum Beispiel Anstieg von Tumormarkern oder Progression des Tumors in bildgebenden Verfahren.

Der Gebrauch von Surrogatparametern für Entscheidungen über den Versorgungsstandard ist nach Auffassung des Ausschusses nur zulässig, sofern die Korrelation zwischen solchen Surrogatparametern und für den Patienten relevanten Therapieergebnissen eindeutig gesichert ist. Dies ist zum

Beispiel für das Auftreten eines Rezidives und das Überleben in der kurativen Situation der Fall, aus diesem Grund ist das „event-free survival“ für diese Situation auch ein akzeptierter Parameter. Surrogatparameter wie das Erreichen einer Remission, das Verhindern einer Tumorprogression oder auch die meisten Tumormarker sind jedoch in der palliativen Situation nicht so eindeutig mit patienten-relevanten Therapieergebnissen zu korrelieren, dass der Gebrauch dieser Surrogatparameter für Entscheidungen mit Versorgungsrelevanz in der internationalen Literatur empfohlen würde.

b) Patientenzentrierte Sichtweise: Für eine *kurative* Therapie ist vom Standpunkt des Patienten aus entscheidend, ob er von seiner potentiell tödlichen, aber heilbaren Erkrankung langfristig geheilt wird. Wenn zwei Therapien in Bezug auf diesen kurativen Effekt gleichwertig sind, ist vom Standpunkt des Patienten aus gesehen entscheidend, unter welcher Therapie die Lebensqualität besser ist bzw. geringere Nebenwirkungen auftreten.

Für die *palliative* Therapie ist Heilung kein primäres Therapieziel und unter den Überlebenszeitparametern letztendlich die Gesamt-Überlebenszeit entscheidend. Lebensqualität bzw. Nebenwirkungen stellen weitere wichtige Parameter dar. Progression des Krankheitsverlaufes kann zwar den Patienten relevant belasten, geht aber wie andere tumorzentrierte Parameter im Ergebnis in der Gesamtüberlebenszeit auf. Die Parameter erkrankungsfreie Überlebenszeit [disease-free survival], rezidivfreie Überlebenszeit [recurrence- / event-free survival], und auch progressionsfreie Überlebenszeit [progression-free survival] scheiden zur Beurteilung der palliativen Therapie aus, da sie auf tumorzentrierte Befundveränderungen Bezug nehmen. Es verbleibt der Parameter Gesamt-Überlebenszeit [overall survival] als relevante Zielgröße. Hinsichtlich der Parameter Lebensqualität bzw. Nebenwirkungen kann generell festgestellt werden, dass bzgl. Überleben wirksame Antitumorprinzipien in der Regel auch die Lebensqualität verbessern. Ohne valide Aussagen zum Überleben sind Daten zur Lebensqualität allein zur Beurteilung des Stellenwertes einer Therapie jedoch nicht ausreichend.

Gelegentlich können für die Beurteilung der patientenrelevanten Therapieeffekte auch indikationsspezifische Parameter wie Organ-, Extremitäten- oder Funktionserhalt bzw. kosmetische Aspekte eine wesentliche Rolle spielen, sodass sie neben der Lebensqualität gesondert Berücksichtigung finden sollten.

Zusammenfassend ist der Ausschuss daher zu der Überzeugung gelangt, dass Aussagen zum Stellenwert einer therapeutischen Maßnahme daher auf der Basis patientenzentrierter Parameter (Überleben, Lebensqualität, Toxizität) getroffen werden sollten. Tumorzentrierte Parameter (wie Remissionsraten oder Tumormarkerverläufe) hingegen sind für die Beurteilung des Nutzens einer Therapie ungeeignet, da eine klare Korrelation zu den patientenrelevanten Therapieergebnissen nicht besteht.

Aufgrund dieser Überlegungen hat der Ausschuss daher folgende Rangfolge der für die Beurteilung des therapeutischen Nutzens klinisch relevanten Zielparameter a priori konsentiert:

- (I) Überlebenszeiten: mediane oder mittlere ÜZ; 3- oder 5-Jahres-ÜZ-Raten

- (I.1) Überlebenszeit insgesamt [overall survival]
  - (I.2) erkrankungsfreie Überlebenszeit [disease-free survival]
  - (I.3) rezidivfreie Überlebenszeit [event-free survival]
  - (I.4) progressionsfreie Überlebenszeit [progression-free survival]
  - (II.1) Lebensqualität
  - (II.2) Organ(funktions)erhalt
  - (II.3) Vermeidung ästhetisch verstümmelnder Operationen
  - (II.4) Verträglichkeits- bzw. Toxizitätsparameter
- 
- Endpunkte zu (I) gelten als vorrangig. Falls zu mindestens einem der Outcome-Parameter (I.1) bis (I.4) in der Publikation verwertbare Daten gefunden werden, gilt Ausschlusskriterium (3) nicht als erfüllt.
  - Endpunkte zu (II.1) bis (II.4) gelten als auswahlrelevant *nur dann, wenn* zu demselben Behandlungsverfahren bei derselben Patientengruppe bzw. Indikation *aus derselben oder einer anderen Publikation* ebenfalls Endpunkte zu (I) vorliegen.
  - Als relevante Endpunkte gelten *nicht* Surrogatparameter wie z.B. initial response, complete response, partial response, response (complete + partial response), best response, histological response etc.

#### **5.1.4 Stellungnahmen**

Sowohl die in den Stellungnahmen vertretenen Auffassungen als auch die darin benannte Literatur gingen in die Bewertung ein. In den Stellungnahmen angeführte klinische Studien wurden im Einzelnen in den Literatúrauswahl- und –bewertungsprozess einbezogen.

#### **5.1.5 Datenbanken**

Es wurden im Februar 2004 folgende Datenbanken zur Informationsgewinnung herangezogen:

MED-LINE, EMBASE, AMED, CANCERLIT;The Cochrane Library (die NHS CRD-Datenbanken DARE, NEED, und HTA sind in dieser Datenbank enthalten), Leitliniendatenbank der AWMF, Springer-Verlag, Thieme-Verlag, Kluwer-Verlag. Der Recherche-Zeitraum erstreckte sich von 1966 bis 2004. Eine Handsuche ergänzte die Recherche.

Die in den unterschiedlichen Datenbanken verwendeten Suchstrategien sind im Anhang 11.1 aufgelistet.

## 5.2 Informationsbewertung

Für die Bearbeitung des Themas „**Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie**“ hat der Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses eine Arbeitsgruppe einberufen, die sich aus Vertretern der Kassenseite und der Ärzteseite zusammensetzte und die Aufgabe hatte, die Stellungnahmen und die wesentliche Literatur auszuwerten und dem Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ Bericht zu erstatten. Dies erfolgte zunächst in Form eines einführenden Vortrages und anschließend in der Darstellung der Literaturrecherche und -auswahl sowie der Darstellung der Auswertungen der wesentlichen Einzelstudien und der Stellungnahmen zur „**Systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie**“.

Die Auswertungen wurden dem Unterausschuss vorgestellt, dort diskutiert und konsentiert. Jede vorgestellte Unterlage wurde den Ausschussmitgliedern vorab als Beratungsunterlage zugeschickt. Darüber hinaus konnten Ausschussmitglieder jede in der Bibliographie aufgeführte wissenschaftliche Untersuchung anfordern und zusätzlich dort nicht gelistete, aber von ihnen als relevant erachtete Artikel auf Anforderung über die Geschäftsführung des Unterausschusses bestellen und zur Beratung aufrufen.

### 5.2.1 Primärstudien

Die Auswertung einzelner Primärstudien erfolgte anhand standardisierter Auswertungsbögen im Rahmen einer detaillierten Einzelauswertung oder einer Kurzauswertung (siehe Anhang 11.8), welche durch die Mitglieder der Arbeitsgruppe konsentiert wurden, jeweils durch zwei unabhängige Beurteiler. Die strukturierte Überprüfung der Qualität der exemplarisch ausgewerteten Primärstudien mit Hilfe des Auswertungsbogens ist erforderlich, da der Zusammenhang zwischen Validität und Qualität einer Studie als gut etabliert gilt. In der Regel kommt es bei weniger sorgfältig durchgeführten Studien zu einer Überschätzung der Therapieeffekte. Merkmale einer qualitativ hochwertigen Studie sind folgende Anhaltspunkte, die in den Auswertungen dargestellt wurden:

- Die Studienpopulation soll möglichst detailliert beschrieben werden.
- Verum- und Kontrollgruppe sollen aus der gleichen Population kommen.
- Die Rekrutierung der Teilnehmer soll möglichst Bias und Confounding vermeiden.
- Ein- und Ausschlusskriterien sollen beschrieben sein.
- Die Größe des Untersuchungskollektives soll sicherstellen, dass Ergebnisse sich mit hinreichender Sicherheit nicht zufällig ereignet haben (Vermeidung sowohl von alpha- als auch beta-Fehler).
- Die Art der Randomisation soll beschrieben werden.
- Beschreibung der Intervention und der Vergleichsintervention.
- Die Vergleichsgruppen sollen sich bis auf die Intervention möglichst nicht unterscheiden, innerhalb der einzelnen Gruppen soll die Behandlung gleich sein.

- Auswahl angemessener Outcome-Parameter, Beschreibung der Validität und Messung dieser Parameter.
- Drop-Outs sollten weniger als 20% sein.
- Eine angemessene statistische Auswertung sollte durchgeführt sein.
- Es sollte möglichst eine Intention-to-treat Analyse verwendet worden sein.

Im Sinne einer umfassenden Überprüfung wurden durch den Unterausschuss auch Studien, die methodisch fehlerbehaftet waren, in der Beratung berücksichtigt und nicht verworfen.

Um auf die eingeschränkte Aussagekraft solcher Studienergebnisse hinzuweisen, wurde die entsprechende Kritik im Fazit des Auswerterers detailliert benannt. Die Einordnung in die Evidenzhierarchie und die Bewertung der Ergebnisse der einzelnen Publikationen erfolgte abschließend durch eine detaillierte Diskussion im Unterausschuss.

Entsprechend einer Klarstellung des Bundesausschusses ist zur Vermeidung von Missverständnissen darauf hinzuweisen, dass die Studienbewertung nur einen Teilaspekt der Bewertung der sKMT darstellt, da der Gemeinsame Bundesausschuss über den Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer Methode in einem umfassenden Abwägungsprozess unter Einbeziehung der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnislage, der Stellungnahmen und aller weiteren relevanten Unterlagen, entscheidet. Hierbei finden insbesondere die medizinische Problematik (Notwendigkeit der Behandlung) und das Vorhandensein von Therapiealternativen Berücksichtigung.

### **5.2.2 Sekundärliteratur**

(Systematische Übersichtsarbeiten, HTA-Berichte, Leitlinien):

Zusätzlich zur Primärstudienauswertung wurden systematische Übersichtsarbeiten und HTA-Berichte soweit vorhanden narrativ ausgewertet und die Ergebnisse in den Beratungsprozess einbezogen.

### **5.2.3 Stellungnahmen**

Alle Stellungnahmen wurden den Ausschussmitgliedern in Kopie zugeschickt und waren neben den wissenschaftlichen Unterlagen Beratungsgrundlage für die Ausschusssitzungen.

## 6. Die systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie

### 6.1 Einführung

Im September 1965 stellte der Physiker Manfred von Ardenne im Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg das Konzept einer „Syncarcinolyse in Gestalt der Krebs-Mehrschritt-Therapie“ vor. Damit wollte er das von K. H. Bauer formulierte therapeutische Prinzip der „Syncarcinolyse“, d.h. Krebshemmung durch verschiedene gleichzeitig oder nacheinander angewandte Mittel, deren Wirkungen sich kumulieren oder potenzieren sollen, in die Praxis umsetzen. Entscheidend sei die Steuerung der Krebszellengärung während der Dauer der Therapie.

Die wesentlichen drei Schritte der sKMT nach Ardenne (v. Ardenne 1981, n. Hauser):

1. „Die selektiv optimierte Übersäuerung der Krebsgewebe.“ Diese werde erreicht durch eine „vielstündige Steigerung der Blutglukosekonzentration“ mittels einer intravenösen Infusion.
2. Gleichzeitige Erzeugung einer Hyperthermie von etwa 42°C in den Krebsgeweben. Zu diesem Zweck erfolge, zusätzlich zu einer Ganzkörperhyperthermie von 40°C, mittels einer speziellen Apparatur lokal „eine sehr homogene Energiezufuhr an ein großes Gewebevolumen.“ [V. Ardenne nannte dieses Verfahren CMT(Cancer-Multistep-Therapy)-Selectotherm-Verfahren]
3. „Günstige Beeinflussung des Geschehens durch Sauerstoff-Mehrschritt-Maßnahmen.“

Für das im dritten Schritt genannte Konzept der O<sub>2</sub>-Mehrschritt-Therapie (O<sub>2</sub>-MT) postuliert v. Ardenne eine praktisch universelle Indikation in der Medizin: „Der Basiseffekt der O<sub>2</sub>-MT ist die langfristig anhaltende Steigerung der arterio-venösen O<sub>2</sub>-Sättigungsdifferenz des Blutes.“ Dieser Effekt werde durch die Kombination der folgenden drei Grundschrirte erreicht:

1. Schritt: Erhöhung der O<sub>2</sub>-Utilisation in Geweben und Zellen durch Einnahme des so genannten O<sub>2</sub>-Utilisators Oxygenabund<sup>R</sup> 30 Minuten vor dem zweiten Schritt. Oxygenabund<sup>R</sup> ist ein Kombinationspräparat, bestehend aus Vitamin B1 (30 mg), Dipyridamol (75 mg) und Magnesiumorotat (100 mg).
2. Schritt: „Starke Erhöhung des O<sub>2</sub>-Partialdruckes im Alveolarraum der Lunge“ durch O<sub>2</sub>-Inhalation.
3. Schritt: Erhöhung der Durchblutung in zentralen Organen durch Bewegungstraining.

Aus der O<sub>2</sub>-MT leitete sich die O<sub>2</sub>-Mehrschritt-Immunstimulation (O<sub>2</sub>-MIS) ab, neben der KMT das zweite Konzept zur Krebsbehandlung, das v. Ardenne entwickelt hat: Zusätzlich zur erwähnten O<sub>2</sub>-MT-Maßnahmen wurden (zeitweise) „BA-1“ (2-Cyanäthylharnstoff) und Thymusextrakt „zur Stimulation des Immunsystems“ verabreicht. Das Konzept ist mehrfach geändert und seine Effizienz durch „methodische und technische Entwicklungen ... wesentlich verbessert worden.“ Die Mehrschrittigkeit entspreche einem Gesetz der

Hochfrequenztechnik, wonach eine hohe Gesamtselektivität erreicht werden könne durch Hintereinanderschalten mehrerer Einzelelemente.

## 6.2 Wirktheorie

Der zentrale therapeutische Mechanismus der Krebs-Mehrschritt-Therapie (nach Hauser et al., 1992) sei die selektive reversible Verschiebung der GefäÙe im Organismus wachsenden Krebsgewebes. Er werde ausgelöst durch die beiden ersten Schritte, nämlich die Übersäuerung und die Hyperthermie. Die „optimierte selektive Krebsgewebe-Übersäuerung“ ergebe sich aus der Stimulierung des von O. Warburg entdeckten aeroben Gärungsstoffwechsels der Krebszellen. Durch eine Steigerung der Blutglukosekonzentration auf das Fünffache sei es möglich, im Krebsgewebe einen pH-Wert von 6,0 gegenüber 7,05 im Normalgewebe und im Gehirn zu erzeugen. Hyperthermie und Übersäuerung führten synergistisch zu einer erhöhten Rigidität der Erythrozyten und Leukozyten sowie zu Endothelschwellungen in den Krebsgewebekapillaren. Diese Endothelschwellung sei spezifisch für Krebsgewebe. Die steifen Erythrozyten verklemmten sich im Kapillarengpaß und verstopften schließlich die GefäÙe irreversibel. Der 3. Schritt, die Verbesserung des O<sub>2</sub>-Status, schütze die übrigen Endothelzellen vor einer Schwellung und erhöhe damit die Selektivität der Methode. – Die O<sub>2</sub>-IS verbessere die körpereigene Immunabwehr; die Funktion der unspezifischen Abwehrzellen werde verbessert. Dadurch könne die Bildung von Metastasen erheblich vermindert, ja sogar verhindert werden.

Während in einigen Publikationen der Begriff „Krebs-Mehrschritt-Therapie“ verwendet wird (z.B. Hauser et al., 1992), verwenden andere Autoren, u.a. von Ardenne selbst den Begriff „systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie“. Beide Begriffe umschreiben das gleiche Konzept.

## 6.3 Praktische Durchführung

Das Schema der sKMT wurde im Laufe der Jahre mehrfach modifiziert (z.B. entfiel die zusätzliche lokale Hyperthermie) und ist auch derzeit nicht standardisiert. Einige der verschiedenen Variationen der sKMT finden sich anschliessend.

### 6.3.1 sKMT-Konzept von 1974

(Lippmann 1976, inoperables Bronchialkarzinom), therapeutische Aktivitäten:

- A: Vortherapie Tag 1-7: täglich O<sub>2</sub>-MT und Vitamin A
- B: Haupttherapie Tag 8-9: Hyperglykämie, Hyperthermie, O<sub>2</sub>-MT, Polychemo- oder Radiotherapie
- C: Nachtherapie bis Tag 24 oder 19: O<sub>2</sub>-MT und Vitamin A; Fortführung der Chemo- bzw. Radiotherapie.

### 6.3.2 Konzept der sKMT von 1989

Kombination der KMT mit der O<sub>2</sub>-MIS (Hauser 1992):

Tag 1-18: O<sub>2</sub>-MT täglich 2 Stunden, intramuskuläre Gabe von Thymus, eventuell kombiniert mit konventioneller Chemotherapie.

Tag 19 (Hauptbehandlungstag mit KMT):

1. Ganzkörperhyperthermie (2,5 h; rektal 41,5-42,5°C),
2. lokale Hyperthermie (2,5 h; zusätzlich 0,5-1°C),
3. Sauerstoffinhalation (2,5 h; ca. 25 l/min),
4. Hyperglykämie (3 h; ca. 25-33 mMol),
5. Tumorübersäuerung (5 h; pH ca. 6,5),
6. letzte Zytostatika-Applikation vor Erreichen des Steady State der Maßnahmen

### 6.3.3 Konzept der sKMT in den neunziger Jahren

nach Grell 1998:

1. Hyperglykämie:

1 ½ Stunden vor Beginn der Erwärmung Infusion einer 10-40%igen Glukoselösung. Angestrebt werden Blutglukosewerte > 400 mg/dl.

2. Hyperthermie:

Sie wurde anfangs über ein Wasserbad erreicht. Das derzeit zur Erzeugung der Hyperthermie eingesetzte Gerät IRATHERM 2000 ist seit 1985 im Handel. Die gleichmäßige Verteilung der Infrarot-Strahlung wird mit fünf Paaren von Spezial-Halogen-Primärstrahlern und speziellen Reflektoren erreicht. Die Strahler werden an der Außenseite zur Kühlung mit Wasser durchströmt. Die Strahlungsdichte wird mit 12 W/dm<sup>2</sup> angegeben.

Der Patient liegt während der Bestrahlung auf einer Netzliege. In der Erwärmungsphase soll der Temperaturgradient maximal 0,6°C pro 10 min betragen. In der Plateauphase soll die angestrebte Körperkerntemperatur von etwa 42°C konstant gehalten werden. Es schließt sich eine Abkühlungsphase an.

Während der gesamten Behandlung wird die Körperkerntemperatur rektal, vaginal oder vesikal und die Oberflächentemperatur über mehrere Messsonden gemessen.

3. Hyperoxämie:

Während der gesamten Hyperthermiezeit wird Sauerstoff mit einer Flussrate von durchschnittlich 20 l/min (10-30 l/min) berührungslos direkt über den Mund-Nasen-Bereich zugeführt. Die Sauerstoffsättigung des Blutes soll > 95% und der pCO<sub>2</sub> < 55 mm Hg gehalten werden. Es werden Werte von mindestens 30 mm Hg über dem Ausgangswert angestrebt, meist liegen sie zwischen 130 und 160 mm Hg.

### **6.3.4 Chemotherapie im Rahmen der sKMT**

Chemotherapie wurde als fakultativer Schritt erst 1980 von v. Ardenne eingeführt. Er rechnete sie, ebenso wie die Halbkörperröntgenbestrahlung, noch weitgehend dem Bereich der klinischen Forschung zu. Seit 1992 erhielt ein Teil der Patienten im Rahmen der sKMT während der Anstiegsphase der Hyperthermie Zytostatika. Die Dosis entsprach etwa 60-70% der unter normothermen Bedingungen verabreichten („moderate Chemotherapie“).

### **6.4 Patientenvoraussetzungen für eine sKMT nach M. v. Ardenne**

nach v.Ardenne-Institut 11/94:

- Objektivierbare Progression des malignen Grundleidens nach Abschluss der konventionellen Primärbehandlung
- Undurchführbarkeit bzw. zu geringe Erfolgsaussicht anderer onkologisch etablierter Therapien
- Als Grundlage für die Indikationsstellung dienen sinngemäß die Therapieempfehlungen internationaler und nationaler onkologischer Gremien

### **6.5 Anwendungsgebiete nach M. v. Ardenne**

nach v.Ardenne-Institut 11/94:

- Prinzipiell alle Adeno- und Plattenepithelkarzinome mit oder ohne Metastasen
- Non-Hodgkin-Lymphome einschließlich chronisch lymphatischer Leukämie
- Osteo- und Weichteilsarkome nahezu aller Lokalisationen, malignes Melanom

### **6.6 Kontraindikationen nach M. v. Ardenne**

nach v.Ardenne-Institut 11/94:

- Zentrales Nervensystem: Primäre Hirntumore, gefäß- und/oder ventrikelnaher Metastasen, Psychosen, Krampfleiden, Enzephalopathien mit Hirndrucksteigerung, Z. n. Ganzhirnbestrahlung, Z. n. Apoplex
- Herzkreislauf-System: Klinisch manifeste Herzinsuffizienz (> NYHA II), KHK, Klappenprothese, frequenzstarre Schrittmacher, Hypertonus (WHO Stadium II und III),
- Lunge: respiratorische Insuffizienz, Z. n. Lungenembolie
- Endokrine Störungen (z. B. M. Addison, Hyperthyreose)
- Disposition zu maligner Hyperthermie
- Gravidität

- Höhergradige Störungen im Säure-Basen-, Wasser- und Elektrolythaushalt
- Niereninsuffizienz (Kreatinin > 1,3 mg%), Leberfunktionsstörungen
- Extreme Immuninsuffizienz, Hämatopoiesestörungen
- Tumorkachexie
- Frakturgefährdete Osteolyse im Achsenskelett
- Exulzierende Tumore an der Haut

### **6.7 Nebenwirkungen und Komplikationen:**

V. Ardenne erwähnt hämatologische, kardiale, gastrointestinale, renale und hepatische Nebenwirkungen, neurologische Komplikationen, Hautschäden, Phlebitis, Fieber und subfebrile Phasen, Lungenödem, Infektionen, Schmerzen, Neuropathien u. a.

#### Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen:

Beispielhaft sei hier eine Auswertung von 112 Patienten (Grell et al. 1998) aufgeführt, die zwischen dem 18.09. und 04.12.1996 mit sKMT behandelt wurden:

69 Patienten entwickelten Fieber, bei 30 traten strahlungsbedingte und bei 50 lagerungsbedingte Hautschäden auf, d. h. bei 112 Patienten traten 80 mal Hautschäden auf. Unklar ist, ob bzw. wie viele Patienten mehrfach von Komplikationen betroffen waren. In 11% kam es zu neurologischen Komplikationen, davon war zu 75 % der N. fibularis betroffen. Einem anderen Bericht zufolge verstarben 9 von 769 Patienten innerhalb von 10 Tagen nach sKMT. Dabei bleibt unklar, ob die Todesfälle Folge der Grunderkrankung waren oder aufgrund von Komplikationen auftraten.

### **6.8 Präklinische und klinische Prüfungen, frühere Auswertungen**

- Schmähl et al. (1974) [n. Hauser]: Neben einer Fülle von In-vitro-Arbeiten habe v. Ardenne eine vergleichsweise geringe Zahl von Tierversuchen vorgelegt. Die publizierten Tierexperimente zur KMT seien unzulänglich. Dieser und anderen Arbeitsgruppen sei es nicht gelungen, die Ergebnisse zu reproduzieren.
- Von Ardenne Institut: Auswertung von 260 Behandlungen mit sKMT (Text im Eigenverlag, nicht in einer Fachzeitschrift veröffentlicht).

Zwischen 1/1991 bis 4/1993 wurden insgesamt 332 sKMT-Maßnahmen durchgeführt. Nicht in die Auswertung gingen ein 45 Wiederholungsbehandlungen und 27 nicht auswertbare Behandlungen. 103 Behandlungen (40%) erfolgten nach dem reinen sKMT-Schema, in 157 Fällen (60%) wurde die sKMT mit einer „moderaten“ Chemotherapie verknüpft. Die Auswertung erfolgte zweifach: nach UICC-Kriterien und nach selbst definierten „systemischen“ Kriterien, d. h. unter Einbeziehung des Karnofsky-Index und „tumorrelevanter Laborparameter“.

*Kritik:* Die „systemischen“ Kriterien weichen von den international üblichen ab und führen zu scheinbar besseren Ergebnissen. Tumor-relevante Laborparameter (vermutlich Tumor-Marker) sind wegen der extremen inter- und intraindividuellen Variabilität zur Feststellung von Remissionen ungeeignet. Es wurde kein diagnostisches, auf den Markern basierendes Positivkriterium präzisiert und auch keine Marker angegeben. Ohne zusätzlich begleitende Dokumentationen ist diese Auswertung nicht aussagekräftig.

- Weigang-Köhler et al. (1997): Um einen Überblick über die postulierte Wirksamkeit der sKMT zu erlangen, führte die Nürnberger Arbeitsgruppe „Biologische Krebstherapie“ eine Best-case-Analyse bei 20 Patienten durch, die eine sKMT ohne Chemotherapie (9 Patienten) oder in Kombination mit Chemo- bzw. Strahlentherapie (11 Patienten) erhalten hatten:

sKMT allein hatte zu keiner kompletten oder sicheren partiellen Remission geführt. Bei der Kombination von sKMT mit klassischen Therapieverfahren wie Chemotherapie und Bestrahlung trat bei einem Patienten eine fragliche komplette Remission sowie bei 3 Patienten eine partielle Remission ein. Im letzteren Fall war jeweils eine für den Patienten neue Chemotherapie mit der sKMT kombiniert worden, so dass unklar blieb, was die Verbesserung herbeigeführt hat.

## 6.9 Kritik der Wirkhypothese

O. Warburg hatte postuliert, dass Tumorzellen ihre Energie aus der Glykolyse beziehen und damit über eine höhere Laktatproduktion zu einer Ansäuerung neigen. Ardenne strebte an, durch ein überschüssiges Angebot an Glukose die Laktatkonzentration im Tumorgewebe zu steigern und den pH-Wert zu erniedrigen.

Warburgs Hypothese wurde bereits Anfang der 50er Jahre des vorigen Jahrhunderts widerlegt. Bei NMR-spektroskopischen Untersuchungen von menschlichen Tumoren in vivo ergab sich ein sehr heterogenes Bild mit zum Teil im Vergleich zu Normalgewebe höherem pH-Wert. Wahrscheinlich kann der pH-Wert durch Glukosegabe gesenkt werden. Experimentell zeigte sich allerdings, dass die Überlebensfähigkeit von Tumorzellen durch eine pH-Wert-Senkung auf 6,0 für eine Zeitdauer bis zu 6 Stunden nicht beeinträchtigt wird. Vermutlich spielt auch hier der Zeitfaktor eine wichtige Rolle (Stellungnahmen der Deutschen Krebsgesellschaft).

## 6.10 Literatur

Deutsche Krebsgesellschaft e. V.:

- Schreiben vom 10.01.1996 mit zwei Expertenstellungnahmen zur systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie (KMT) nach Manfred von Ardenne.
- Schreiben vom 14.07.1999 an das Sozialgericht Cottbus mit kurzer Stellungnahme vom Juli 1997 in der Anlage

Grell, L.: Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie nach Manfred von Ardenne. Internist Praxis 1998; 38: 885-893

Hauser, S. P.: Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne und Varianten. Universell einsetzbar in der Onkologie? Münch Med Wschr 1992; 134 (17): 287-90

Kast, A., Hauser, S. P.: Krebs-Mehrschritt-Therapie nach M. von Ardenne und Varianten – universell einsetzbar in der Onkologie? Dokumentation Nr. 23. Schweiz Rundsch Med Prax 1992; 81 (4): 74-7

Lippmann, H. G., Graichen, D., Sarembe, B. et al.: Klinische Prüfung des Krebs-Mehrschritt-Therapie (KMT)-Konzeptes '74 nach M. v. Ardenne. I. Mitteilung. Therapiestandard, Therapieüberwachungsparameter und Therapieverlauf. Arch. Geschwulstforsch. 1976; 46 (7): 568-609

Lippmann, H. G., Schmidt, W., Schilling, W. et al.: Klinische Prüfung des Krebs-Mehrschritt-Therapie-Konzeptes '74 nach M. v. Ardenne. II. Mitteilung. Therapieeffizienz beim inoperablen Bronchialkarzinom. Radiobiol Radiother (Berlin) 1981; 22 (5): 568-80

Von Ardenne, M.: Syncarcinolyse in Gestalt der Mehrschritt-Therapie (Vortrag). Internationales Symposium über Cancerologie 25.09.1965, Heidelberger Krebsforschungszentrum

Von Ardenne, M.: Die Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie als unverzichtbare Rahmenbehandlung zur systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) sowie der gegenwärtige Stand der sKMT. Erfahrungsheilkunde 1994; 43 (8): 433-441

Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung GmbH, Dresden:

- Kurzfassung des Konzeptes der systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie, Version 11/94, 06/96
- Indikationen und Kontraindikationen der sKMT, 11/94
- Auswertung von 260 Behandlungen mit systemischer Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) von konventionell vorbehandelten und trotzdem in unbeherrschbarer Progredienz verbliebenen Krebspatienten mit Metastasen, o. D. (1993/94)

Weigang-Köhler, K., Kaiser, G., Gallmeier, W. M.: Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie. Münch Med Wschr 1997; 139: 232-236

## 7. Auswertung der Primärliteratur

### 7.1 Ergebnisse und Bearbeitung der Literaturrecherche

Die Informationsgewinnung und –auswahl werden ausführlich im Abschnitt 5 (Methodik der Verfahrensbewertung) beschrieben.

Zur Einarbeitung in die Thematik und für den Einführungsvortrag wurden Übersichtsarbeiten ausgewertet. Meta-Analysen oder Cochrane-Reviews fanden sich nicht.

Zur Literatursichtung und –auswahl in der ersten Sichtung (1. Screening) wurden die in 5.1.2 beschriebenen Filterkriterien als Ausschlussgründe verwandt. Im Anschluss daran wurden im Rahmen eines zweiten Sichtungsprozesses (2.Screening) die für eine Einzelauswertung relevanten Primärstudien mittels der in 5.1.2 dokumentierten Kriterien zur Literatúrauswahl eingegrenzt.

Die Literaturrecherche wurde ohne zeitliche Einschränkung zur Methode „**Krebs-Mehrschritt-Therapie**“ **nach von Ardenne** durchgeführt. Insgesamt 97 Abstracts, von denen viele die Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne betrafen (hier nicht beraten), wurden bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Von 32 Artikeln wurde im Anschluß daran der Volltext beurteilt. Durch Handsuche wurde eine weitere Vollpublikation zu einer zusätzlichen Studie identifiziert. Die kommentierte Literaturliste ist im Anhang 11.2 aufgeführt.

Prospektive randomisierte Therapiestudien (vergleichende Wirksamkeits- und/oder Verträglichkeitsbeurteilung möglich, zugehörig der Evidenzstufe I) zur sKMT konnten nicht identifiziert werden. Einer ausführlichen Auswertung wurde daher keine Studie unterzogen.

#### Kurzauswertungen zu Studien nachgeordneter Evidenzstufe:

Drei Therapiestudien ohne Randomisierung und ohne adäquate Vergleichsgruppe erhielten eine semi-standardisierte Kurzauswertung. Zwei Publikationen referieren die Ergebnisse über den Einsatz der sKMT an jeweils kleinen Kollektiven beim kolorektalen (Kerner et al., 1999) bzw. beim inoperablen Bronchialkarzinom (Lippmann et al., 1981). Die größte Fallserie umfasste Patienten mit einer Vielzahl unterschiedlicher Tumore (Steinhausen et al., 1994). Durch Handsuche wurde eine weitere Vollpublikation zu einer zusätzlichen Studie identifiziert, die Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom untersuchte (Hildebrandt et al., 2004) und die sich für eine Kurzbewertung qualifizierte, sodass insgesamt 4 Studien zur sKMT einer semi-standardisierten Kurzauswertung zugeführt wurden.

Da in diesen Studien jedoch im Prüfplan keine Vergleichsgruppe bzw. keine adäquate Kontrollbedingung und/oder keine relevanten Zielparmeter wie die Überlebenszeit vorgesehen waren, konnte aufgrund dieser methodischen Mängel bzw. wegen anderer Zielsetzung keine dieser Studien zu einer validen Wirksamkeitsbeurteilung beitragen.

Nachfolgend sind die 4 Kurzauswertungen im Detail aufgeführt:

**Kerner T, Deja M, Ahlers O, Löffel J, Hildebrandt B, Wust P, Gerlach H, Riess H:** Whole body hyperthermia: a secure procedure for patients with various malignancies? *Intensive Care Med* 1999; 25: 959-965

Diese Untersuchung, die zwischen 4/1997 und 11/1998 durchgeführt wurde, war Teil einer Phase I/II-Studie zur Machbarkeit und Sicherheit der Ganzkörperhyperthermie im Konzept der sKMT. Zielkriterien: akzeptables Risiko, signifikante Störung von Organfunktionen während und nach der sKMT; klinische und chemische Parameter für Organfunktionen vor und nach sKMT im Vergleich zu Patienten, die nur Chemotherapie erhielten.

12 Patienten mit verschiedenen Karzinomen wurden mit sKMT und Chemotherapie behandelt, 20 Patienten mit kolorektalen Karzinomen erhielten nur Chemotherapie (Mitomycin C, Folinsäure, 5-FU).

Methoden: Ganzkörperhyperthermie (Iratherm 2000), Kerntemperatur 41,8 – 42,0°C während der Plateauphase von 60 min; Hyperglykämie: Infusion von insgesamt etwa 5g/kg KG Glukose, konstanter Blutglukosespiegel > 400 mg/dl; Hyperoxämie: fraktionierte assistierte Beatmung, PaO<sub>2</sub> > 250 mm Hg. Vollnarkose. Chemotherapie: Während der Aufwärmphase erhielten die Patienten mit kolorektalen Karzinomen Chemotherapie nach einem modifizierten Mayo-Protokoll (Mitomycin C, Folinsäure, 5-Fluorouracil), solche mit anderen Tumoren nach dem ICE-Protokoll (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid).

Ergebnisse: Bei 41,8°C ergab invasives Monitoring charakteristische Zeichen einer Hyperzirkulation. Außerdem zeigten sich signifikante Veränderungen hinsichtlich Rechts-links-Shunt, Sauerstoffverbrauch und -freisetzung sowie Laktat Spiegel gegenüber Werten vor Behandlung. Bei Therapieende waren die Laktat Spiegel und der extravasale Wasserindex in der Lunge erhöht, während alle anderen Parameter eine eindeutige Tendenz zur Rückbildung auf Ausgangswerte zeigten. Lediglich der Kreatininwert war am ersten Tag nach sKMT vorübergehend signifikant erhöht; am 2. Tag unterschied sich nur der AST-Wert (ein Leberenzym) passager zwischen beiden Gruppen. Ein drastischer Abfall des systemischen Gefäßwiderstands erforderte bei 9/25 sKMT-Anwendungen die Gabe von Noradrenalin. Kontrolle der Lungenfunktion ergab einen vorübergehenden drastischen Abfall des PaO<sub>2</sub>.

Nebenwirkungen: Ein Patient mit Lymphom entwickelte unmittelbar nach sKMT für sechs Tage eine Enzephalopathie mit Anzeichen einer toxischen Schädigung des ZNS (Agitiertheit, Desorientiertheit) und musste reintubiert werden; spontane Rückbildung. Ein langjähriger Alkoholabusus war vorher nicht bekannt gewesen. – Bei einem Pat. mit latenter Hyperthyreose in der Vorgeschichte, Anämie (Hb 9,6) und fraglicher Myokardischämie sechs Monate vorher musste die Plateauphase vorzeitig abgebrochen werden wegen Tachykardie (F= 160/min) und hochfrequenter und supraventrikulärer Arrhythmien. Es fand sich ein Lungenödem.

**Fazit der Autoren:** Die sKMT einschließlich Ganzkörperhyperthermie, begleitet von adäquater Anästhesie und Monitoring, führe zu keiner ernsthaften oder andauernden Funktionsstörung von Organen und könne daher als eine sichere Therapie betrachtet werden.

**Fazit des Ausschusses:** Diese Untersuchung als Teil einer Phase I/II-Studie galt nur der Machbarkeit und Sicherheit der Ganzkörperhyperthermie innerhalb

der sKMT (ohne Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie oder O<sub>2</sub>-Mehrschritt-Immunistimulation; vgl. a. Stellungnahme der IAH für den Ausschuss). Klinisch relevante Endpunkte zur therapeutischen Wirksamkeit der sKMT wurden nicht erhoben. Im Gegensatz zu den Autoren schätzt die Arbeitsgruppe die sKMT nicht als sichere Therapie ein - angesichts der beschriebenen Nebenwirkungen (auch wenn diese intensivmedizinisch beherrschbar waren) und insbesondere der beiden geschilderten Fälle mit gravierenden Komplikationen.

**Lippmann H G, Schmidt W, Schilling W, Loffler I, Graichen D, Preissler J, Schwarzbach C:** Klinische Prüfung des Krebs-Mehrschritt-Therapie-Konzeptes '74 nach M. v. Ardenne. II. Mitteilung. Therapieeffizienz beim inoperablen Bronchialkarzinom. Radiobiol. Radiother. 1981; 22 (5): 568-580

In einer Pilotstudie wurde die Wirksamkeit der sKMT in der 1974 angewandten Modifikation, die bei Publikation bereits nicht mehr gebräuchlich war, geprüft. Zwischen 11/1974 und 5/1976 wurden 38 Patienten mit funktionell inoperablem, meist zentralem Bronchialkarzinom im Stadium T3 N1 M0 einmalig mit sKMT als adjuvanter Maßnahme behandelt. Das sKMT-Konzept '74 umfasste außer der sKMT adjuvant zu Polychemo- oder Strahlentherapie als Haupttherapie eine Vor- und Nachtherapie in Form der O<sub>2</sub>-Mehrschritt-Therapie inklusive Vitamin A-Gabe. Die Polychemo- und Strahlentherapie wurden danach entsprechend dem Standardschema weitergeführt. Die jeweils „erste Applikation“ [? - keine weiteren Applikationen angegeben] wurde als „auslösende Attacke“ der KMT gestaltet.

1. Polychemotherapie nach 2 verschiedenen Schemata (bei den 12 Patienten der Variante 2 in 3 verschiedenen Dosierungen!): 17 Patienten erhielten sKMT, 5 Kontrollpatienten nicht.
2. Radiotherapie: 7 Patienten erhielten sKMT, 9 Kontrollpatienten nicht.

Es finden sich keine Angaben, nach welchen Kriterien und wie die Patienten der Polychemo- oder Radiotherapiegruppe zugeteilt wurden. Die Zuteilung zu sKMT bzw. Kontrollgruppe erfolgte per Los.

Ergebnisse: Bei den Früheffekten (Regression) kein Einfluss der sKMT auf die Effizienz.

Polychemotherapie: Unter Hyperglykämie Verträglichkeit ausgezeichnet, nach Beendigung der Hyperglykämie bei etwa der Hälfte der sKMT-Patienten starke Intoxikationserscheinungen: zerebral (Verwirrtheit) und kardial (Arrhythmien); meist umfangreiches therapeutisches Zusatzprogramm aus vitaler Indikation erforderlich. Daher wurde diese Programmvariante verlassen und die Versuchsreihe abgebrochen! 4/17 Patienten verstarben innerhalb von 10 Tagen nach sKMT; bei 2 war die Todesursache eine durch Abscheidungsthromben am Katheter verursachte Lungenembolie. In der Kontrollgruppe (n=5) keine Auffälligkeiten.

Radiotherapie: Ausgezeichnete Verträglichkeit, nach sKMT subjektiv besseres Allgemeinbefinden. Strahlenbedingte Pneumonitis: sKMT vs. Kontrollen = 4/7 vs. 3/9.

**Überlebensdauer:** Die gemittelte Überlebensdauer übertrifft rechnerisch in den beiden sKMT-Gruppen die der Kontrollpatienten. Der Unterschied ist allerdings angesichts der kleinen Fallzahlen statistisch nicht zu sichern. Die Daten der Polychemotherapiegruppe wurden außerdem „bereinigt“ durch Elimination der während der ersten 10 Tage verstorbenen 4 Patienten und 4 weiterer „nicht prognosegleicher“ Patienten!

**Fazit der Autoren:** Diese ersten therapeutischen Resultate legten nahe, dass es gelingen könnte, die Therapieeffizienz von Chemo- und Radiotherapie mit Hilfe von Elementen der KMT zu „erreichen“(?). Für eine abschließende Beurteilung schein es erforderlich, den Effekt an einer größeren Patientenzahl nachzuweisen. Unabhängig davon werde eine weitere Steigerung der KMT-Therapieeffizienz auch durch eine stetige Optimierung des Konzeptes angestrebt. Diese habe in den letzten 4 Jahren zur Gestaltung des „KMT-Konzeptes `77“ geführt, dessen klinische Prüfung eben begonnen habe (1981!).

**Fazit des Ausschusses:** Die Ergebnisse wurden mit einer sKMT-Variante erzielt, die zum Zeitpunkt der Publikation bereits aufgegeben worden war. Im Text werden die z. T. erheblichen Nebenwirkungen diskutiert, die zum Abbruch der Polychemotherapie-Reihe geführt hatten, und auch die therapiebedingten vier Todesfälle beschrieben. Die Ursachen der Todesfälle und weitere Komplikationen werden nicht diskutiert. Bei Variante 2 erhielten 3 Pat. die Standarddosis, bei 2 wurde die Dosis um den Faktor 1,5 und bei 7 um den Faktor 2,0 gesteigert. Eine Begründung für die Dosiserhöhung fehlt.

Die Ergebnisse sind bereits wegen der kleinen Fallzahlen und der weiteren Aufspaltung in der Polychemotherapiegruppe nicht aussagekräftig. Inakzeptabel ist die „Bereinigung“ um diese vier Todesfälle und Weglassen von weiteren vier „nicht prognosegleichen“ (?) Patienten ohne konkrete Angaben bei der Berechnung der Überlebensdauer und die fehlende Darstellung im Abstract.

**Steinhausen D, Mayer WK, von Ardenne M:** Evaluation of systemic tolerance of 42.0 °C Infrared-A-Whole-Body Hyperthermia in Combination with Hyperglycemia and Hyperoxemia. A Phase-I Study. *Strahlentherapie und Onkologie* 1994; 170 (6): 322-34

In der 1991 durchgeführten klinischen Phase-I-Studie sollte die Verträglichkeit der systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) bei Patienten mit unheilbaren Tumoren nachgewiesen und das klinische Ansprechen nach einer einzigen sKMT während einer Beobachtungszeit von sechs Monaten untersucht werden. 103 Patienten mit den verschiedensten Primärtumoren und konventionell nicht mehr beherrschbarer Progression (Metastasen, Rezidive) erhielten eine sKMT in palliativer Zielsetzung.

**Therapieschema:** 1. Ganzkörperhyperthermie mit dem IRATHERM 2000-Gerät (Infrarot-Technik, 700-1500 nm): Zieltemperatur (rektal) 41,8 – 42,0°C während der Plateau-Phase über 60-70 min; 2. Hyperglykämie: zeitgleich Infusion 10%iger Glukoselösung, 500-700 ml/h je nach Körpergewicht und Glukosetoleranz; Blutzuckerspiegel 410 ± 90 mg/dl (270-720); 3. Hyperoxämie: Sauerstoffzufuhr über laminar flow, Flussrate 30 ml/min.; pa O<sub>2</sub> 163 ± 50 mm Hg. - Anästhesie: Neuroleptanalgesie.

Gesamtdauer der Behandlung 4,5-6 h, Aufwärm-Phase 2-3 h, Plateau-Phase 60-70 min, Abkühlphase 1,5-2 h (einschließlich Normalisierung des Blutzuckerspiegels). Überwachung: Blutdruck, EKG, Sauerstoffsättigung, Blutgasstatus, Hämatokrit.

Ergebnisse: 1. *Verträglichkeit:* Herzkreislaufsystem: Anstieg des systolischen Blutdrucks während der Plateau-Phase um 30 mm Hg, gefolgt von einem Abfall um 20 mm Hg gegenüber dem Ausgangswert. Anstieg der Herzfrequenz auf  $145 \pm 15/\text{min}$ . Elektrolytverschiebungen wurden korrigiert. – Keine toxischen Nebenwirkungen. In Einzelfällen traten auf: paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie nach der Plateau-Phase (2x); motorische Unruhe während der Aufwärmphase (4x); Erbrechen nach der Behandlung (6x); punktförmige bis kleinflächige Verbrennungen (1. und 2. Grades) in minder durchbluteten Bereichen (8x). – Zwischen Tag 1 und 8 nach Therapie machten 91 Patienten eine (sub)febrile Episode unterschiedlicher Dauer und Intensität durch.

2. *Ansprechen:* 98/103 Pat. konnten sechs Monate nachbeobachtet werden. Stagings wurden 4-6 Wochen bzw. 3-6 Monate nach sKMT durchgeführt mittels bildgebender Diagnostik (Röntgen, Sonografie, CT, MRT, Szintigrafie, Histologie u. a.), zusätzliche Bestimmung „tumorrelevanter“ Laborparameter und Prüfung des Allgemeinzustandes anhand des Karnofsky-Index. Die Evaluation erfolgte nach den UICC-Kriterien und anhand der selbst definierten „systemischen“ Kriterien. Nach den UICC-Kriterien sprachen 31/98 Patienten an (4 CR, 27 PR), 46 x NC, 21 PD. Die „systemischen“ Kriterien führten zu „günstigeren“ Ergebnissen.

**Fazit der Autoren:** „Die gute Verträglichkeit der systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie einerseits und die positive therapeutische Beeinflussung des Krankheitsverlaufs andererseits rechtfertigen die intensiviertere Fortführung von Untersuchung zu deren Wirksamkeit.“

**Fazit des Ausschusses:**

In der hier als „Phase-I“ bezeichneten Studie

- waren die Endpunkte bei Beginn der Studie nicht klar definiert,
- wurde die Ganzkörperhyperthermie nicht in unterschiedlicher Intensität (mit unterschiedlichen Temperaturen) und unterschiedlicher Dauer durchgeführt,
- erfolgte keine Untersuchung zur Dosis-Nebenwirkungs- bzw. Dosis-Wirkungs-Beziehung,
- ist ein Rückschluss auf die Toxizität des Verfahrens nicht möglich: mitgeteilt wurden lediglich Durchschnittswerte mit Standard-error-mean-Werten: mögliche Einzelfälle mit hoher Toxizität können dadurch kaschiert werden.
- wurden Patienten mit einer Vielzahl verschiedener Tumoren behandelt; der Zeitpunkt des 2. Stagings reicht von 3-6 Monaten, was bei fortgeschrittenen Tumoren relevant sein kann.
- weichen die „systemischen“ Kriterien von den international üblichen UICC-Kriterien ab und führen zu scheinbar besseren Ergebnissen. Tumor-relevante Laborparameter (vermutlich Tumor-Marker) sind wegen

der extremen inter- und intraindividuellen Variabilität zur Feststellung von Remissionen ungeeignet. Es wurde kein diagnostisches, auf den Markern basierendes Positivkriterium präzisiert und auch keine Marker angegeben. Ohne zusätzlich begleitende Dokumentationen ist diese Auswertung nicht aussagekräftig.

Phase-I-Studien dienen der Prüfung von Machbarkeit und Toleranz verschiedener Intensitäten eines Therapieverfahrens. In einer Phase-I-Studie zur Ganzkörper-Hyperthermie würde man z. B. die maximal tolerable Temperatur und die maximal tolerable Dauer der Hyperthermie prüfen. Wenn die optimale Form der Hyperthermie gefunden wäre, müsste sich eine kontrollierte Phase-II-Studie zur Prüfung der Wirksamkeit an definierten Patienten-Gruppen (z. B. mit metastasiertem Mammakarzinom) anschließen. Bei Ergänzung des Verfahrens durch zusätzliche Therapiemodalitäten wäre erneut eine Phase-II-Studie erforderlich.

Die Untersuchung von Steinhausen et al., 1994 entspricht aus oben genannten Gründen nicht den Bedingungen einer Phase-I-Studie.

Zusammenfassung: Diese unzulässigerweise als Phase-I-Studie bezeichnete Untersuchung enthält keine validen Daten zur Wirksamkeit der systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie nach Manfred v. Ardenne. Die ursprünglich zu diesem Konzept gehörende O<sub>2</sub>-Mehrschritt- oder O<sub>2</sub>-Mehrschritt-Immunistimulationstherapie erfolgten offensichtlich nicht, ebenso wenig eine Kombination mit indikationsspezifischer Chemotherapie.

Die Aussagekraft der von der Dresdener Arbeitsgruppe selbst definierten „systemischen“ Bewertungskriterien ist nicht geprüft. Ein Vergleich mit anderen Therapien ist nur anhand der UICC-Kriterien möglich.

Eine spätere Veröffentlichung mit einem längerem Follow-up der Patienten konnte nicht gefunden werden.

### **Eine Handrecherche ergab eine aktuelle Publikation:**

**Hildebrandt B**, Dräger J, Kerner T, Deja M, Löffel J, Stroszczyński C, Ahlers O, Felix R, Riess H, Wust P. Whole-body hyperthermia in the scope of von Ardenne's systemic cancer multistep therapy (sCMT) combined with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: A phase I/II study. International Journal of Hyperthermia; VOL: 20 (3); p.317-333 /2004/.

In die Phase I/II Studie wurden 28 Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom eingeschlossen.

Fragestellung: Machbarkeit, Toxizität und Ansprechraten unter sKMT zusätzlich zur Chemotherapie.

Therapie: 3 Zyklen Chemotherapie (Tag 1-5: Folinsäure, 50 mg, 5-FU, 425 mg/m<sup>2</sup>; Tag 1: Mitomycin 8 mg/m<sup>2</sup>) in monatlichem Abstand. Danach Staging gem. WHO-Kriterien: Responder (PR/CR) erhielten weitere drei Zyklen Chemotherapie; Non-Responder (Stillstand/Progression) erhielten an Tag 1 jedes folgenden Chemotherapie-Zyklus zusätzlich sKMT (Ganzkörperhyperthermie [WBH] bei 41,8 – 42,1 °C, Hyperglykämie und Hyperoxämie). – 19 von 28 eingeschlossenen Patienten erhielten mehr als drei Behandlungszyklen. 8/19 hatten auf die Chemotherapie angesprochen (PR) und erhielten drei weitere Zyklen Chemotherapie allein. Bei 10/19 Patienten, die nicht angesprochen hatten (SD, PD) waren drei zusätzliche Therapiezyklen kombiniert mit sKMT geplant. Insgesamt erfolgten 25 Anwendungen: sieben Patienten erhielten die drei im Protokoll vorgesehenen Anwendungen. Bei den drei anderen wurde die sKMT vorzeitig abgesetzt (wegen Toxizität WHO Grad IV nach der 1./2. Anwendung, n = 1/1; technischem Versagen bei der 2. Anwendung, n = 1). Ein Patient, der auf die erste Behandlung nicht angesprochen hatte, lehnte die sKMT ab und wurde mit Chemotherapie allein weiter behandelt.

Ergebnisse: Die sKMT zeigte ein spezifisches Spektrum an Grad III/IV Toxizität. (Haut 20%, Schmerz 16%, periphere Nerven in 8% der Behandlungszyklen) verbunden. Wegen erheblicher Anämie musste die Zytostatikadosis in der sKMT-Gruppe reduziert werden. Unter sKMT traten auf: schwere Hypotonie, Wassereinlagerung. - Ansprechen: 3/10 Patienten mit SD nach Ersttherapie erreichten eine PR, bei 6 kam ein PD zum Stillstand (SD). 6 Pat. der sKMT-Gruppe verstarben innerhalb eines Jahres. Die 3-Jahres-Überlebens-Raten betragen 23 vs. 55 % (sKMT vs. Chemotherapie mono).

**Fazit der Autoren:** Die sKMT sei machbar gewesen, aber mit einem spezifischen Spektrum an Grad III/IV Toxizität. Die Tatsache, dass drei Patienten, die nicht auf die Anfangstherapie angesprochen hätten, nach zusätzlicher sKMT eine PR erreichten, lege nahe, dass die sKMT den Effekt der Chemotherapie bei Patienten mit kolorektalem Karzinom verstärken könnte. Hingewiesen wird auf andere (erfolgreich) abgeschlossene sowie noch laufende Studien mit WBH.

**Fazit des Ausschusses:** Die mit dieser Studie erhobenen Ergebnisparameter können nicht auf die systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) bezogen werden. Das Fehlen einer adäquaten Vergleichsbedingung gestattet weder

Schlussfolgerungen hinsichtlich der genuinen oder der additiven Wirksamkeit noch der Verträglichkeit bzw. Sicherheit der sKMT-Anwendung.

## **7.2 Zusammenfassung und Fazit zu Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der sKMT**

Der Ausschuss hat in seinen umfassenden Abwägungsprozess zum gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand hinsichtlich Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der sKMT alle Stellungnahmen sowie die benannten oder recherchierten wissenschaftlichen Publikationen einbezogen und eingehend beraten.

Die bisher vorliegenden Studien wurden zu Fragen der frühen klinischen Prüfung durchgeführt und weisen zum Teil erhebliche methodische Mängel auf. Sie erfassen kleine Kollektive einzelner onkologischer Indikationen oder Fallserien sehr unterschiedlicher Tumore. Keine der Studien konnte einen Nachweis des therapeutischen Nutzens unter alleiniger oder begleitender systemischer Krebs-Mehrschritt-Therapie erbringen. Auch zu Verträglichkeit bzw. Sicherheit der sKMT können anhand der vorliegenden Daten keine Schlussfolgerungen getroffen werden. Bei einigen Studien wurden die Ergebnisse zudem nicht nach international anerkannten Standards gewonnen und ausgewertet. Insbesondere die Nebenwirkungen werden nicht angemessen dargestellt.

Verschiedene Varianten der Ganzkörperhyperthermie (oft auch als milde oder moderat bezeichnet) werden als sKMT sowohl von Kliniken für „biologische Krebstherapie“ im stationären Setting als auch ambulant in den Praxen niedergelassener Ärzte angeboten. Ganzkörperhyperthermie (auch als sKMT) ist keine harmlose biologische Methode, sondern ein belastendes Verfahren, das Vollnarkose und intensivmedizinische Maßnahmen erfordert. Ganzkörperhyperthermie in der Onkologie sollte nach Expertenaussagen (u.a. Stellungnahme der IAH) grundsätzlich mit Chemotherapie unter Beachtung verschiedener Kriterien kombiniert werden. Therapieschemata der o. g. Kliniken weisen oft Abweichungen hinsichtlich der angenommenen medizinisch notwendigen Dosierung (Temperaturhöhe, Dauer der Plateauphase) auf, was die Wirksamkeit beeinflussen kann.

Der Unterausschuss stellt einvernehmlich fest, dass therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden sKMT bei keiner onkologischen Indikation belegt sind. Zudem gibt es eindeutige Hinweise auf gravierende und lebensbedrohliche Komplikationen.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben und hierdurch ein Wirksamkeitsnachweis geführt werden.

## **8. Auswertungen von Stellungnahmen und Sekundärliteratur**

### **8.1 Stellungnahmen**

In den eingegangenen Stellungnahmen wird die „**Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne**“ nur in der Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe (IAH), Universitätsklinikum der Humboldt-Universität zu Berlin, erwähnt: sie sei keine eigenständige Methode, Hyperglykämie und Hyperoxämie seien vielmehr supportive intensivmedizinische Maßnahmen bei Hypermetabolismus.

### **8.2 HTA-Berichte und sonstige Informationssynthesen**

Zur „**Systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne**“ konnten keine HTA-Berichte identifiziert werden.

### **8.3 Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie in internationalen Leitlinien**

In den identifizierten deutschen und internationalen Leitlinien zu Behandlungsverfahren menschlicher Tumorleiden wird die „**Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne**“ nicht erwähnt.

## 9. Offene Fragen und Probleme bei der Beurteilung der sKMT

Die sKMT wurde im Laufe der Jahrzehnte mehrfach modifiziert. Zuletzt verzichtete M. von Ardenne auch auf die früher für unabdingbar gehaltene O<sub>2</sub>-Mehrschritt-Therapie oder O<sub>2</sub>-Mehrschritt-Immunistimulation. Die Ergebnisse verschiedener Untersucher sind somit nicht vergleichbar oder übertragbar.

Nicht nur die angewendete Hyperthermietechnik, sondern auch Durchführung der Hyperthermie, Frequenz der Anwendungen und Begleitmaßnahmen differieren in den ausgewerteten Studien. Es ist völlig unklar, wie viele Hyperthermie-Anwendungen mit welcher Technik und welcher Begleitbehandlung optimal erfolgen sollten.

Verschiedene Varianten der Ganzkörperhyperthermie (oft auch als milde oder moderat bezeichnet) werden sowohl als sKMT von Kliniken für „biologische Krebstherapie“ im stationären Setting als auch ambulant in den Praxen niedergelassener Ärzte angeboten. Ganzkörperhyperthermie (auch als sKMT) ist keine harmlose biologische Methode, sondern ein belastendes Verfahren, das Vollnarkose und intensivmedizinische Maßnahmen erfordert. Ganzkörperhyperthermie in der Onkologie sollte nach Expertenaussagen (u.a. Stellungnahme der IAH) grundsätzlich mit Chemotherapie unter Beachtung verschiedener Kriterien kombiniert werden. Therapieschemata der o. g. Kliniken weisen oft Abweichungen hinsichtlich der angenommenen medizinisch notwendigen Dosierung (Temperaturhöhe, Dauer der Plateauphase) auf, was die Wirksamkeit beeinflussen kann.

In den Veröffentlichungen zur sKMT werden die Nebenwirkungen nicht immer korrekt gewichtet. Komplikationen außerhalb kontrollierter klinischer Studien werden allenfalls zufällig bekannt. Wie groß der Bias ist, lässt sich nicht abschätzen.

Für die sKMT ist das Nutzen/Risiko-Verhältnis derzeit negativ. Es fehlen valide Belege für ihre Wirksamkeit, die Risiken sind unkalkulierbar.

Obwohl seit Jahrzehnten von Befürwortern beworben, befindet sich die sKMT nach Auffassung des Ausschusses noch immer eindeutig im Stadium der Forschung und Erprobung. Zum Schutz der Patienten sollte weder eine ambulante noch eine stationäre Anwendung außerhalb klinischer Studien, die Wirksamkeit und Verträglichkeit zunächst nachweisen müssten, stattfinden.

## 10. Zusammenfassung

Beim Bundesausschuss war mit Schreiben des AOK-BV vom 13.09.2001 beantragt worden, im Zusammenhang mit dem Antrag zur Überprüfung der verschiedenen Hyperthermieverfahren auch die Anwendung der Hyperthermie im Rahmen der systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) nach von Ardenne gemäß § 135 Abs. 1 SGB V als neue Behandlungsmethode zu überprüfen. Es handelt sich hierbei um ein Verfahren, das von den Anwendern bei onkologischen Indikationen als den herkömmlichen Therapieansätzen überlegen dargestellt wird. Das Beratungsthema wurde am 27.09.2001 im Bundesanzeiger veröffentlicht.

### Zur Methode:

Der Physiker Manfred von Ardenne wollte auf der Basis seiner Kenntnisse im Bereich der Hochfrequenztechnik eine hochselektive Krebstherapie entwickeln: Ein Grundprinzip im Bereich der Hochfrequenztechnik sei das Hintereinanderschalten mehrerer Elemente mit sehr hoher Einzelselektivität. Analog sollte eine Krebs-Mehrschritt-Therapie entstehen mit hoher Selektivität hinsichtlich der Krebszellen durch Kombination selektiver Hauptelemente. Es handelt sich um drei Behandlungsschritte:

Selektive Tumorübersäuerung durch Laktatakkumulation mittels einer induzierten *Hyperglykämie* auf ein Mehrfaches des Normalwertes

Selektiv stärkere Überwärmung der Tumorzellen bei Erreichen einer Körpertemperatur von 42 Grad Celsius mittels *Ganzkörperhyperthermie*;

*Hyperoxämie* zur Stabilisierung von Kreislauf und Blut-Hirn-Schranke.

Diese sogenannte systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie wurde zumindest früher ergänzt durch eine „Basisbehandlung“, die der Immunstimulation dienen soll und „weitgehend dem vollen Zyklus einer Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie entspricht“. Hierbei wurden neben Sauerstoff auch Vitamine und Immunmodulatoren verabreicht.

Die eigentliche sKMT beginnt mit einer Infusionsbehandlung, durch die bei noch normaler Körpertemperatur der Blutglukosespiegel auf das 3- bis 4-fache des Ausgangswertes angehoben wird. Direkt anschließend erhält der Patient eine Neuroleptanalgesie; gleichzeitig wird die Erwärmung eingeleitet. Die Plateauphase mit einer angestrebten Körpertemperatur von ca. 42 °C dauert 60 bis 90 Minuten, gefolgt von einer ca. 90minütigen Abkühlphase. Während der Phase der Extrem-Hyperthermie wird eine relative Hyperoxämie durch Gabe von durchschnittlich 20 l Sauerstoff/min erzeugt. Teilweise wird während der Anwärmphase vor Erreichen von 40 °C eine chemotherapeutische Behandlung durchgeführt.

### Anwendungsgebiete

Nach M. v. Ardenne (von Ardenne Institut, 11/93) kommen prinzipiell alle Adeno- und Plattenepithelkarzinome mit oder ohne Metastasen, Non-Hodgkin-Lymphome einschließlich chronisch lymphatischer Leukämie, Osteo- und Weichteilsarkome nahezu aller Lokalisationen und malignes Melanom in Betracht.

## Beratung

In die Abwägung des Stellenwertes dieser therapeutischen Methode hat der Ausschuss alle Stellungnahmen und die maßgebliche wissenschaftliche Literatur, wie von den Sachverständigen benannt und durch die systematische Literaturrecherche identifiziert wurden, ausgewertet und miteinbezogen.

Zur sKMT konnten weder kontrollierte randomisierte Studien noch prospektive Studien mit einer adäquaten Vergleichsgruppe identifiziert werden. Auch fanden sich diesbezüglich keine HTA-Berichte. In den identifizierten deutschen und internationalen Leitlinien zu Behandlungsverfahren menschlicher Tumorleiden wird die sKMT nicht erwähnt.

In den fünf eingegangenen Stellungnahmen wird die systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne nur in der Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe (IAH), Universitätsklinikum der Humboldt-Universität zu Berlin, erwähnt: Sie sei keine eigenständige Methode, Hyperglykämie und Hyperoxämie seien vielmehr supportive intensivmedizinische Maßnahmen bei Hypermetabolismus.

## Ergebnis der Überprüfung zum therapeutischen Nutzen, zur medizinischen Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit

Die bisher vorliegenden Studien wurden zu Fragen der frühen klinischen Prüfung durchgeführt und weisen zum Teil erhebliche methodische Mängel auf. Sie erfassen kleine Kollektive einzelner onkologischer Indikationen oder Fallserien sehr unterschiedlicher Tumore. Keine der Studien konnte einen Nachweis des therapeutischen Nutzens unter alleiniger oder begleitender systemischer Krebs-Mehrschritt-Therapie erbringen. Auch zu Verträglichkeit bzw. Sicherheit der sKMT können anhand der vorliegenden Daten keine Schlussfolgerungen getroffen werden. Bei einigen Studien wurden die Ergebnisse zudem nicht nach international anerkannten Standards gewonnen und ausgewertet. Insbesondere die Nebenwirkungen werden nicht angemessen dargestellt.

Therapeutischer Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden sKMT sind bei keiner onkologischen Indikation belegt. Zudem gibt es eindeutige Hinweise auf gravierende und lebensbedrohliche Komplikationen.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben und hierdurch ein Wirksamkeitsnachweis geführt werden.

## 11. Anhang

### 11.1 Literaturrecherche

#### Indikationsspezifische Recherche zu sKMT

Es wurden im Februar 2004 folgende Datenbanken zur Informationsgewinnung herangezogen:

MED-LINE, EMBASE, AMED, CANCERLIT; The Cochrane Library (die NHS CRD-Datenbanken DARE, NEED, und HTA sind in dieser Datenbank enthalten), Leitliniendatenbank der AWMF, Springer-Verlag, Thieme-Verlag, Kluwer-Verlag. Der Recherche-Zeitraum erstreckte sich von 1966 bis 2004. Eine Handsuche ergänzte die Recherche.

Datenbank MEDLINE (PubMed)

Recherchezeitraum: 1966 - 2004

Datum der Recherche: Februar 2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
1	Search <b>cancer multistep therap*</b>	20
2	Search <b>cancer multiple step therap*</b>	3
3	Search <b>multistep cancer therap*</b>	8
4	Search <b>multiple step cancer therap*</b>	21
5	Search <b>#1 OR #2 OR #3 OR #4</b>	52
6	Search <b>#5 AND human</b>	36

Datenbanken MEDLINE, CANCERLIT, EMBASE, AMED (DIMDI-Superbase)

Recherchezeitraum: 1966 - 2004

Datum der Recherche: Februar 2004

Suchschritt	Suchtext	Anzahl der gefundenen Dokumente
1	<a href="#">ME0A; ME60; ME66; CL80; CB85; EM74; EA08</a>	26012398
2	<a href="#">(Krebsmehrschritt* OR Krebs mehrschritt*)</a>	92
3	<a href="#">(multistep cancer therap* OR cancer multistep therap*)</a>	73
4	<a href="#">(multiple step cancer therap* OR cancer multiple step therap*)</a>	11
5	2 OR 3 OR 4	132
6	Check duplicates: unique in s=5	103
7	<a href="#">S=6 AND human</a>	37
8	<a href="#">S=7 NOT Base=Me66</a>	5

## 11.2 Kommentierte Literaturliste

1. **Berg H.** Photodynamic tumour therapy and cancer multisteptherapy. J Photochem Photobiol B 1988; 2 (3): 404-6  
**Kommentar:** Konzeptbeschreibung einer Kombination von Photodynamischer Therapie mit sKMT
2. **Borchart H.** Alte oder neue Krebs-Mehrschritt-Therapie. [Old or new multistep cancer therapy?]. Z Allgemeinmed 1974; 50 (6): 299-304  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur sKMT
3. **Braun W, Barth J, Buchholz W, Kipping D, Nitzschner H, Sohmoranzer H, Standau H, Hartmann H.** Erste Erfahrungen mit der Doppelattacke des "Krebs-Mehrschritt-Therapie-Konzeptes" bei Psoriasis-Patienten. [1st experiences with multiple stage cancer therapy of psoriatic patients]. Dermatologische Monatschrift 1970; 156 (4): 255-8  
**Kommentar:** Kurzmitteilung zu Psoriasis-Patienten, keine onkologischen Patienten eingeschlossen
4. **Engelhardt R, Kleeberg UR, Von Ardenne M.** Krebs-Mehrschritt-Therapie. Dtsch Ärztebl 1982; 79 (3): 66-70  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur sKMT
5. **Grell L.** Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie nach Manfred von Ardenne. Internist Praxis 1998; 38: 885-93  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
6. **Hauser SP.** Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne und Varianten. Universell einsetzbar in der Onkologie? Münch Med Wschr 1992; 134 (17): 287-90  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
7. **Heß G, Bracht A, Heck H, Hollmann W.** Untersuchungen zur Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie nach Manfred von Ardenne  
Investigations of oxygen-multistep-therapy according to Manfred von Ardenne. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin 1986; (9): 268-78  
**Kommentar:** andere Methode, Sauerstoff-Mehrschritttherapie
8. **Hildebrandt B, Wust P, Löffel J, Deja M, Kerner T, Ahlers S, Rick O, Gerlach H, Müller F, Bechstein WO, Von Ardenne A, Siegert W, Felix R, Riess H.** Treatment of patients with refractory germ cell tumors (GCT) with whole-body hyperthermia (WBH) and chemotherapy. (Abstract eingereicht). Meeting of the European Society for Hyperthermic Oncology (ESHO).1999  
**Kommentar:** Abstrakt ohne Folgepublikation
9. **Kast A, Hauser SP.** Krebs-Mehrschritt-Therapie nach M. von Ardenne und Varianten--universell einsetzbar in der Onkologie? Dokumentation Nr. 23. [M. von Ardenne's multi-step cancer therapy and variations--universally applicable in oncology? Documentation No.23]. Schweiz Rundsch Med Prax 1992; 81 (4): 74-7  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
10. **Kerner T, Deja M, Ahlers O, Loffel J, Hildebrandt B, Wust P, Gerlach H, Riess H.** Whole body hyperthermia: a secure procedure for patients with various malignancies? Intensive Care Med 1999; 25 (9): 959-65  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
11. **Kraussold E, Spies H.** Eröffnet die Krebs-Mehrschritt-Therapie nach v. Ardenne neue Wege in der elektiven Therapie des Genital-Karzinoms. [Does v. Ardenne's multi-stage cancer therapy open new pathways in elective therapy of genital carcinoma?]. Das Deutsche Gesundheitswesen 1972; 27 (22): 1031-5  
**Kommentar:** Übersicht zu Genital-Karzinomen, keine Daten zur sKMT
12. **Lippmann HG, Graichen D, Sarembe B, Schmidt D, Löffler I, Schilling W, Preissler J.** Klinische Prüfung des Krebs-Mehrschritt-Therapie-(KMT)-Konzeptes '74 nach M. v.

- Ardenne. I. Mitteilung. Therapiestandard, Therapieüberwachungsparameter und Therapieverlauf. [Clinical examination of the conception '74 of "Cancer Multistep-Therapie" (CMT) by M. v. Ardenne. First communication: the standard, the control-parameters, and the course of therapy (author's transl)]. Arch Geschwulstforsch 1976; 46 (7): 568-609  
**Kommentar:** Hintergrundinformation zur Methodik einer nicht mehr eingesetzten Variante des Verfahrens
13. **Lippmann HG, Von Ardenne M, Wiemuth HH.** [Preliminary results of a pilot study on the optimisation and clinical examination of the "oxygen-multistep-therapy (O<sub>2</sub>Mt)" (author's transl)]. ZFA 1980; 35 (6): 411-32  
**Kommentar:** andere Methode, Sauerstoff-Mehrschritttherapie
14. **Lippmann HG, Schmidt W, Schilling W, Löffler I, Graichen D, Preissler J, Schwarzbach C.** Klinische Prüfung des Krebs- Mehrschritt-Therapie-Konzeptes '74 nach M. v. Ardenne. II. Mitteilung. Therapieeffizienz beim inoperablen Bronchialkarzinom. [Clinical evaluation of the M. v. Ardenne cancer-multistep-therapy concept '74. Part II. Therapy efficiency in inoperable bronchial cancer]. Radiobiol Radiother (Berl) 1981; 22 (5): 568-80  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
15. **Medizinischer Dienst der Krankenversicherung.** Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie sKMT. Paderborn: MDK Westfalen-Lippe.1997  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
16. **Schleenbecker HG, Schmidt KL.** Zur Wirkung einer iterativen milden Ganzkörperhyperthermie auf den Fibromyalgieschmerz. Pilotstudie. Phys Rehab KurMed 1998; 8: 113-7  
**Kommentar:** nur Fibromyalgie-Patienten, keine onkologischen Patienten eingeschlossen
17. **Schulze K-J, Polak K.** Erfahrungsbericht über die Behandlung von Osteosarkomen. [Experience with the treatment of osteosarcoma]. Beiträge zur Orthopädie und Traumatologie 1988; 35 (5): 193-9  
**Kommentar:** 3 Patienten mit sKMT behandelt, keine klinisch relevanten Endpunkte zur sKMT
18. **Spies H, Kraussold E, Holle G.** Das "Greifswalder Therapiemodell" für das Karzinom der Zervix uteri zur klinischen Prüfung der Krebs-Mehrschritt-Therapie nach M. von Ardenne. [The "greifswald-therapy-model" for carcinoma of the cervix uteri for clinical testing of the cancer-multistep-therapy after M. von Ardenne (author's transl)]. Arch Geschwulstforsch 1975; 45 (6): 581-93  
**Kommentar:** 4 Patienten mit einer nicht mehr eingesetzten Variante der sKMT behandelt
19. **Spies H.** Erste klinische Erfahrungen über die Anwendung der Glukoseinfusion zur optimierten Tumorübersäuerung im Rahmen der Krebs-Mehrschritt-Therapie. [First clinical experience with the use of glucose infusion for optimal tumor hyperacidity within the scope of multiple step cancer therapy]. Das Deutsche Gesundheitswesen 1971; 26 (49): 2325-8  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
20. **Steinhausen D, Mayer WK, Von Ardenne M.** Evaluation of systemic tolerance of 42.0 degree C infrared-A whole-body hyperthermia in combination with hyperglycemia and hyperoxemia. A phase-I study. Strahlentherapie und Onkologie 1994; 170 (6): 322-34  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
21. **Steinhausen D, Kaltofen S, Von Ardenne M.** Serological remission behavior as a criterion for the selection of suitable chemotherapy concepts in combination with the systemic cancer multistep therapy (sCMT) for cancer patients in an advanced stage of conventionally uncontrollable progression. Experimental Oncology 1995; 17 (4): 310-7  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur sKMT

22. **Von Ardenne M.** Syncarcinokolyse in Gestalt der Mehrschritt-Therapie (Vortrag). Internationales Symposium über Cancerologie 25.09.1965, Heidelberger Krebsforschungszentrum  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
23. **Von Ardenne M.** Die Kombination der Schritte Hyperthermie, Hyperglykämie und Hyperoxie in den verschiedenen Varianten der Krebs-Mehrschritt-Therapie. Dresdener Vorstellungen zur Effizienzerhöhung bei der Bekämpfung des Krebses in seinen verschiedenen Entwicklungsstadien (Vortrag). 2.Dresdener Hyperthermie-Symposium 22.bis 24.Januar 1987  
**Kommentar:** Hintergrundinformation
24. **Von Ardenne M, Rohner HU, Braun W, Buchholz W, Barth J, Schmoranzner H, Hartmann H, Kipping D, Ludewig R, Nitzschner H, Standau H.** Beobachtungen und Messergebnisse bei der Durchführung der Doppelattacke des Krebs-Mehrschritt-Therapie-Konzeptes an gesunden Menschen [Observations and results of a double-target experiment on the concept of multi-stage cancer therapy using healthy subjects]. Dtsch Gesundheitsw 1970; 25 (8): 333-46  
**Kommentar:** Machbarkeit der sKMT an gesunden Probanden getestet
25. **Von Ardenne M, Reitnauer PG.** Erythembildung als Folge der Zellschädigungs-Kettenreaktion mit Aufgiftung lysosomaler Enzyme beim niedrigen Haut-pH. Erythemvermeidung bei Krebs- Mehrschritt-Therapie durch Hyperthermie mit Zweikammerwanne. [Erythema formation as a cause of cell damage chain reaction with poisoning of lysosomal enzymes in low skin pH-Erythema prevention by multiphased therapy by hyperthermy with a two chamber tub]. Zeitschrift für Naturforschung. Teil B 1970; 25 (8): 872-84  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur sKMT
26. **Von Ardenne M.** Die Mehrfachnutzung der drei Hauptschritte der systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie. [Multiple use of three main steps in systemic cancer multistep therapy]. Zeitschrift für Onkologie 1997; 29 (2): 44-9  
**Kommentar:** Konzeptbeschreibung, keine klinisch relevanten Endpunkte zur sKMT
27. **Von Ardenne M, Lippmann HG.** Über Maßnahmen zur Verträglichkeitserhöhung der Doppelattacke des Krebs-Mehrschritt-Therapie-Konzeptes [Measures for improving tolerance of multi stage cancer therapy; the duplication of O<sub>2</sub> partial pressure in inspiratory air effects a significant increase of heart-blood circulation-reserves in hyperthermia of fever with high temperature-time-dosage]. Dtsch Gesundheitsw 1970; 25 (36): 1685-92  
**Kommentar:** Konzeptbeschreibung, keine klinisch relevanten Endpunkte zur sKMT
28. **Hildebrandt B, Dräger J, Kerner T, Deja M, Löffel J, Stroszczyński C, Ahlers O, Felix R, Riess H, Wust P.** Whole-body hyperthermia in the scope of von Ardenne's systemic cancer multistep therapy (sCMT) combined with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: A phase I/II study. International Journal of Hyperthermia; VOL: 20 (3); p.317-333 /2004/  
**Kommentar:** s. Kurzbewertung
29. **Von Ardenne M, Kirsch R.** Zur Methodik der Hyperthermie, insbesondere bei der Krebs-Mehrschritt-Therapie [On the methodology of extreme hyperthermia, with special reference to multi-step cancer chemotherapy]. Dtsch Gesundheitsw 1965; 20 (43): 1935-40 und 1980-88  
**Kommentar:** Methodik, keine klinisch relevanten Endpunkte zur sKMT
30. **Von Ardenne M.** Principles and concept 1993 of the Systemic Cancer Multistep Therapy (sCMT). Extreme whole-body hyperthermia using the infrared-A technique IRATHERM 2000-selective thermosensitisation by hyperglycemia-circulatory back-up by adapted hyperoxemia. Strahlenther Onkol 1994; 170 (10): 581-9  
**Kommentar:** Konzeptbeschreibung, keine klinisch relevanten Endpunkte zur sKMT

31. **Von Ardenne M.** Prinzipien und Konzept 1977 der Krebs-Mehrschritt-Therapie. Physiologische Grundlagen des neuen Timing. Selectotherm-Lokalhyperthermie. Selektive Verschließung der Krebsgewebe-Blutgefäße [Principles and 1977 concept of cancer multistep therapy. Physiological fundamentals of the new timing. Selectotherm local hyperthermia (author's transl)]. Arch Geschwulstforsch 1978; 48 (6): 504-20  
**Kommentar:** Konzeptbeschreibung von 1977, keine klinisch relevanten Endpunkte zur sKMT
32. **Wehner H, von Ardenne A, Kaltoven S.** Whole-body hyperthermia with water-filtered infrared radiation: technical-physical aspects and clinical experiences. Int J Hyperthermia 2001; 17 (1): 19-30  
**Kommentar:** Konzeptbeschreibung, keine klinisch relevanten Endpunkte zur sKMT
33. **Wust P.** Feasibility and analysis of thermal parameters for the whole-body-hyperthermia system IRATHERM-2000. International journal of hyperthermia 2000; 16 (4): 325-39  
**Kommentar:** keine klinisch relevanten Endpunkte zur sKMT

### 11.3 Übersicht über verschickte Literatur (einschließl. Versendedatum)

#### a) Einzelne wissenschaftliche Veröffentlichungen

	<b>Übersichtsarbeiten/einführende Literatur</b>
verschickt zur 5. Sitzung am 27.05.2004	<b>Deutsche Krebsgesellschaft e.V.</b> Expertenstellungnahme zur systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) nach Manfred von Ardenne vom 10.01.1996
	<b>Deutsche Krebsgesellschaft e.V.</b> Stellungnahme zur systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) für das Sozialgericht Cottbus vom 14.07.1999
	<b>Wiedemann, Prof. Dr.</b> (Med. Universität zu Lübeck) Stellungnahme zur systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) für das Sozialgericht Cottbus vom 06.09.1999
	<b>Grell L.</b> Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie nach Manfred von Ardenne. Internist Praxis 1998; 38: 885-93
	<b>Hauser SP.</b> Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne und Varianten. Universell einsetzbar in der Onkologie? Münch Med Wschr 1992; 134 (17): 287-90
	<b>Kast A, Hauser SP.</b> Krebs-Mehrschritt-Therapie nach M. von Ardenne und Varianten – universell einsetzbar in der Onkologie? Dokumentation Nr. 23. [M. von Ardenne's multi-step cancer therapy and variations - universally applicable in oncology? Documentation No.23]. Schweiz Rundsch Med Prax 1992; 81 (4): 74-7
	<b>Von Ardenne M.</b> Die Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie als unverzichtbare Rahmenbehandlung zur systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie(sKMT) sowie der gegenwärtige Stand der sKMT. Erfahrungsheilkunde .1994; 8:S.433-41
	<b>Weigand-Köhler K, Kaiser G, Gallmeier WM.</b> Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie. Münch.med. Wschr. 1997; 139: S. 232-36

verschickt zur 5. Sitzung am 27.05.2004	<b>Studien für Einzelauswertungen-Kurzauswertungen</b>
	<b>Kerner T, Deja M, Ahlers O, Löffel J, Hildebrandt B, Wust P, Gerlach H, Riess H.</b> Whole body hyperthermia: a secure procedure for patients with various malignancies? Intensive Care Med 1999; 25 (9): 959-65
	<b>Lippmann HG, Schmidt W, Schilling W, Löffler I, Graichen D, Preissler J, Schwarzbach C.</b> Klinische Prüfung des Krebs-Mehrschritt-Therapie-Konzeptes '74 nach M. v. Ardenne. II. Mitteilung. Therapieeffizienz beim inoperablen Bronchialkarzinom. [Clinical evaluation of the M. v. Ardenne cancer-multistep-therapy concept '74. Part II. Therapy efficiency in inoperable bronchial cancer]. Radiobiol Radiother (Berl) 1981; 22 (5): 568-80
	<b>Steinhausen D, Mayer WK, Von Ardenne M.</b> Evaluation of systemic tolerance of 42.0 degree C infrared-A whole-body hyperthermia in combination with hyperglycemia and hyperoxemia. A phase-I study. Strahlentherapie und Onkologie 1994; 170 (6): 322-34
verschickt zur 6. Sitzung am 26.08.2004	<b>Hildebrandt B, Dräger J, Kerner T, Deja M, Löffel J, Stroszczyński C, Ahlers O, Felix R, Riess H, Wust P.</b> Whole-body hyperthermia in the scope of von Ardenne's systemic cancer multistep therapy (sCMT) combined with chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: A phase I/II study. International Journal of Hyperthermia; VOL: 20 (3); p.317-333 /2004/.

## b) Leitlinien, Konsensuspapiere; HTA-Berichte

	<b>konnten nicht identifiziert werden</b>
--	---

## c) Gutachten und Stellungnahmen

verschickt zur 41. Sitzung am 27.09.2001	LMU, Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III – Großhadern, Prof. Dr. R. Issels
	Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH), Prof. Dr. P. Wust
	Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Wolfgang Neumann, GF der Deutschen Krebsgesellschaft Dr. Birthe Schmitt Thomas-Koordination ISTO
	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische

	Chirurgie e.V. (DGOOC), Dr. med. Georg Holfelder
	Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V., Dr. Gernot Bauer

## 11.4 Veröffentlichung der Ankündigung des Beratungsthemas im Deutschen Ärzteblatt

### BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

nannten zweiten Generation seit langem die Frage gestellt, ob nicht weiterer Handlungsbedarf für die zuständigen Behörden bzw. Institutionen geboten ist. Entsprechende mögliche Maßnahmen können sich im Hinblick auf eine effektive europäische Pharmakovigilanz dann allerdings nicht nur auf die deutsche Bundesoberbehörde beschränken, sondern müssen auf EU-Ebene (beispielsweise EMEA, CPMP) stattfinden und anschließend national umgesetzt werden. – In diesem Kontext begrüßt die AkdÄ die kürzlich bekannt gemachte ausführliche Bewertung des differenziellen thromboembolischen Risikos der verschiedenen kombinierten oralen Kontrazeptiva durch die europäische Behörde. Der ausführliche deutsche Text einschließlich einer Information für Anwenderinnen ist auf der Homepage der AkdÄ unter <http://www.akdae.de> abrufbar.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen unter der AkdÄ-Internetpräsenz <http://www.akdae.de> abrufen.

#### Literatur

1. Kemmeren JM, Algra A, Grobbee DE: Third generation oral contraceptives and risk of venous thrombosis: meta-analysis. *BMJ* 2001; 323: 131–134.
2. Dribe JO: The third generation pill controversy („continued“). *BMJ* 2001; 323: 119–120.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Straße 233–237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 18, Fax: -5 39, E-Mail: [akdae@t-online.de](mailto:akdae@t-online.de), Internet: [www.akdae.de](http://www.akdae.de) □

### KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

#### Bekanntmachungen

## Bekanntmachung weiterer Beratungsthemen des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zu Überprüfungen gemäß § 135 Abs. 1 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V)

vom 27. September 2001

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen überprüft gemäß gesetzlichem Auftrag für die vertragsärztliche Versorgung der gesetzlich Krankenversicherten ärztliche Methoden daraufhin, ob der Nutzen, die medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit nach gegenwärtigem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse als erfüllt angesehen werden können. Das Ergebnis der Überprüfung entscheidet darüber, ob eine Methode ambulant oder belegärztlich zulasten der GKV angewendet werden darf. Gemäß Nr. 5 der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) veröffentlicht der vom Bundesausschuss beauftragte Arbeitsausschuss diejenigen neuen oder bereits erbrachten vertragsärztlichen Methoden, die aktuell zur Überprüfung gemäß § 135 Abs. 1 SGB V anstehen.

Entsprechend der Prioritätenfestsetzung des Ausschusses vom 27. September 2001 werden folgende weitere Themen indikationsbezogen beraten (in alphabetischer Reihenfolge):

1. Apheresen
2. Atlasterapie nach Arlen
3. HIV-Resistenzbestimmung
4. Ganzkörper-Hyperthermie  
Regionale Tiefenhyperthermie  
Oberflächen-Hyperthermie  
Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie  
Hyperthermie im Rahmen der Systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne
5. Nicht medikamentöse, lokale Behandlung der benignen Prostata-Hyperplasie (z. B. VLAP, ILC, LITT, Hyperthermie, NE-TUMT, HE-TUMT, TUNA, HIFU, TULIP)
6. Substitutionsgestützte Behandlung Opiatabhängiger

Mit dieser Veröffentlichung soll den maßgeblichen Dachverbänden der Ärzte-Gesellschaften der jeweiligen Therapierichtung sowie Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben werden. Darüber hinaus sind auch Stellungnahmen von Spitzenverbänden der Selbsthilfe- und Patientenorganisationen sowie von Spitzenorganisationen der Hersteller entsprechender Medizinprodukte und -geräte willkommen.

Stellungnahmen sind anhand eines Fragenkataloges des Ausschusses innerhalb einer Frist von 6 Wochen nach dieser Veröffentlichung einzureichen. Den Fragenkatalog sowie weitere Erläuterungen erhalten Sie bei der

Geschäftsführung des Arbeitsausschusses „Ärztliche Behandlung“ des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, Postfach 41 05 40, 50865 Köln, Telefon: 02 21/40 05-3 28.

Köln, den 27. September 2001

Bundesausschuss der  
Ärzte und Krankenkassen

Der Vorsitzende  
Jung

## Therapie-Symposium 2001

der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft  
in Zusammenarbeit mit der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen  
und der Landesärztekammer Hessen

<b>Termin:</b>	Mittwoch, 28. November 2001, 15.00 bis 18.45 Uhr
<b>Tagungsort:</b>	Kassenärztliche Vereinigung Hessen, Georg-Voigt-Straße 15, 60325 Frankfurt, Großer Saal 1. OG
<b>Teilnahmegebühr:</b>	Kostenlos (als Fortbildungsveranstaltung anerkannt)
<b>Wissenschaftliche Leitung:</b>	Prof. Dr. med. B. Müller-Oerlinghausen Prof. Dr. med. R. Lasek
<b>Auskunft und Organisation:</b>	Dr. med. H. Herholz Kassenärztliche Vereinigung Hessen, Georg-Voigt-Straße 15, 60325 Frankfurt, Telefon: 0 69/7 95 02-5 55, Fax: 7 95 02-5 56 J. D. Tiaden, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Aachener Straße 233–237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 28, -5 25, Fax: 40 04-5 39 □

## 11.5 Fragenkatalog

### Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen Arbeitsausschuss „Ärztliche Behandlung“

---

#### Fragenkatalog zur Hyperthermiebehandlung

0. Auf welche Methode und welche Indikation bezieht sich Ihre Stellungnahme?

#### Fragen zum therapeutischen Nutzen

1. Anhand welcher diagnostischer Parameter wird die o.g. Erkrankung eindeutig festgelegt und abgegrenzt?
2. Wie ist der Spontanverlauf bei der o.g. Erkrankung?
3. Welche prioritären Ziele gelten für die Behandlung der o.g. Erkrankung?
4. Welche dieser Ziele sind (ggf. teilweise), in welchem Stadium der o.g. Erkrankung mit der o.g. Methode zu erreichen?
5. Mit welcher Diagnostik (z.B. Untersuchungstechniken, Apparaten, Gesundheitsskalen) werden die therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) gemessen?
6. Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit dieser Diagnostik belegt?
7. Wie ist die Wirksamkeit einer Behandlung mit der o.g. Methode im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungs-Methoden und / oder im Vergleich zum Spontanverlauf?
8. Ist die Behandlung mit der o.g. Methode alternativ oder additiv anzuwenden?
9. Werden andere Methoden hierdurch überflüssig?
10. Welche Risiken sind mit der Behandlung mittels der o.g. Methode verbunden?

#### Ergänzende Fragen zur Anwendung:

11. Gibt es verschiedene Varianten der o.g. Methode, wie werden sie bezeichnet, worin bestehen die Unterschiede und welches ist als optimal anzusehen?
12. Welches Therapieschema muß in welchem Stadium der o.g. Erkrankung eingehalten werden und wie ist dieses belegt?
13. Welche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?

#### Fragen zur medizinischen Notwendigkeit

14. Welche Methoden stehen zur Behandlung der o.g. Erkrankung grundsätzlich zur Verfügung?
15. Ist angesichts dieser Behandlungsalternativen die Behandlung mit der o.g. Methode erforderlich und wenn ja warum?

#### Fragen zur Wirtschaftlichkeit

16. Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz der o.g. Erkrankung in Deutschland?
17. Wie hoch sind die Kosten der Behandlung eines Patienten mit der o.g. Methode? (je Anwendung / je Therapiezyklus / je Kalenderjahr)
18. Wie sind die Kosten einer Behandlung mit der o.g. Methode im Vergleich zu etablierten Methoden?
19. Welche Kosten könnten durch den Einsatz der o.g. Methode vermieden werden?

#### Ergänzungen:

20. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

**Bitte belegen Sie jede Antwort durch Angabe von Quellen  
(z.B. Studien, wiss. Literatur)**

**11.6 Liste der Stellungnahmen**

<b>Nr</b>	<b>Institution</b>	<b>Datum der Stellungnahme</b>
1.	LMU, Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik III – Großhadern, Prof. Dr. R. Issels	19.12.2001
2.	Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH), Prof. Dr. P. Wust	07.10.2002
3.	Deutsche Krebsgesellschaft e.V. Wolfgang Neumann, GF der Deutschen Krebsgesellschaft Fr. Dr. Birthe Schmitt Thomas-Koordination ISTO	13.12.2001
4.	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V. (DGOOC), Dr. med. Georg Holfelder	06.12.2001
5.	Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V., Dr. Gernot Bauer	18.01.2002

### 11.7 Synopse der Stellungnahmen

Institution	Autor/Ansprechpartner	Ergebnis
Klinikum der LMU München, Medizinische Klinik und Poliklinik III – Großhadern, München	Prof. Dr. Rolf Issels	sKMT wird nicht erwähnt
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH), Universitätsklinikum Humboldt-Universität zu Berlin	Prof. Dr. Peter Wust	sKMT wird erwähnt: Sie sei keine eigenständige Methode, Hyperglykämie und Hyperoxämie seien vielmehr supportive intensivmedizinische Maßnahmen bei Hypermetabolismus
Deutsche Krebsgesellschaft e.V., Frankfurt/Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe Hyperthermie (IAH)	Wolfgang Neumann, GF der Deutschen Krebsgesellschaft Frau Birthe Schmitt-Thomas, Koordinatorin ISTO	sKMT wird nicht erwähnt
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e.V.	Dr. Georg Holfelder	sKMT wird nicht erwähnt
Hufelandgesellschaft für Gesamtmedizin e.V., Karlsruhe	Dr. Gernot Bauer, Syndikus	sKMT wird nicht erwähnt

**11.8 Standardisierte Auswertungsbögen****a) Detaillierte Einzelauswertungen**

Quelle	
Studientyp nach Durchsicht	
Evidenz-einstufung gem. BUB-Richtlinien	
Fragestellung / Indikation	
Patienten (Auswahlkriterien, Zahl und Charakteristika)	
Prüfintervention	
Intervention in der Vergleichsgruppe	
Prüfplan	
Interventions- und Beobachtungsdauer	
Zielkriterien (primär, sekundär)	
Auswertung / statistische Analyse	
Ergebnisse (erwünschte und unerwünschte Therapiewirkungen)	
Fazit der Autoren	
Methodische Kritik und Fazit der Auswertung	

## **b) Kurzauswertung**

Autoren und Quelle:

Fragestellung, Indikation, Patientencharakteristik und Therapiebedingungen:

Ergebnisse:

Schlussfolgerung und Bewertung:

## 11.9 Bewertungsrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen

BEKANNTGABEN DER HERAUSGEBER

KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG

Bekanntmachungen

### Beschluss

#### einer Neufassung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinien) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V

vom 1. Dezember 2003

Der Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2003 (BAnz. 2004 S. 5678) beschlossen, die Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinien) gemäß § 135 Abs. 1 SGB V in der Fassung vom 10. Dezember 1999 (BAnz. 2000 S. 4602), zuletzt geändert durch Bekanntmachung vom 24. März 2003 (BAnz. 2003 S. 14 486), in Kraft getreten am 9. Juli 2003, wie folgt neu zu fassen (die Anlagen der Richtlinie bleiben unverändert):

#### „Richtlinie zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinie)“

##### Präambel

Diese Richtlinie sichert ein einheitliches Verfahren bei der Bewertung medizinischer Methoden und Leistungen durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin. Sie gewährleistet damit ein objektives, transparentes und nachprüfbares Verfahren der Bestimmung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse i. S. d. § 2 Abs. 1 S. 3 SGB V zur Beurteilung von Wirksamkeit, Qualität und Wirtschaftlichkeit der überprüften Methode.

##### § 1

##### Geltungsbereich

(1) Die Richtlinie regelt das Bewertungsverfahren für Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, soweit zu deren Erstellung neue medizinische Methoden nach § 135 Abs. 1 S. 1 SGB V, bereits erbrachte Leistungen nach § 135 Abs. 1 S. 2 SGB V oder Heilmittel nach § 138 SGB V zu bewerten sind. Eine Bewertung in diesem Sinne findet insbesondere statt bei Erlass der Richtlinien nach dem fünften Sozialgesetzbuch § 92 Abs. 1 S. 2

- Nrn. 1 und 5 (ärztliche Untersuchungs- und Behandlungsmethoden),
- Nr. 3 (Maßnahmen zur Früherkennung von Krankheiten),

- Nr. 4 (ärztliche Betreuung bei Schwangerschaft und Mutterschaft),
- Nr. 6 (Verordnung von Heilmitteln),
- Nr. 10 (medizinische Maßnahmen zur Herbeiführung einer Schwangerschaft) und

- Nr. 11 (medizinische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung, zum Schwangerschaftsabbruch und zur Sterilisation).

(2) Die erneute Beratung einer abgelehnten oder anerkannten Methode erfolgt nach denselben Grundsätzen (Antrag, Unterlagen, Prioritätenfestlegung, Veröffentlichung).

(3) Die Verfahrensordnung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Durchführung der Anhörungen auf der Grundlage von §§ 35 Abs. 2, 92 Abs. 1 b, Abs. 2, Abs. 3a, Abs. 5, Abs. 6, Abs. 7 und Abs. 7a SGB V bleibt unberührt.

##### § 2

##### Neue Methode

(1) Als „neue“ Untersuchungs- und Behandlungsmethode können nur Leistungen gelten, die

- noch nicht als abrechnungsfähige ärztliche Leistungen im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) enthalten sind oder die

- als ärztliche Leistungen im EBM aufgeführt sind, deren Indikation aber wesentliche Änderungen oder Erweiterungen erfahren.

##### Begriffe der ICF:

- *Körperfunktionen* sind die physiologischen Funktionen von Körpersystemen (einschließlich psychologischer Funktionen).

- *Körperstrukturen* sind anatomische Teile des Körpers wie Organe, Gliedmaßen und ihre Bestandteile.

- Beeinträchtigungen dieser Komponente (Körperfunktionen und/oder Körperstrukturen) werden als *Schädigungen* bezeichnet.

- Eine *Aktivität* ist die Durchführung einer Aufgabe oder einer Handlung (Aktion) durch eine Person.

- *Teilhabe* ist das Einbezogensein in eine Lebenssituation.

- Beeinträchtigungen dieser Komponente (Aktivität und/oder Teilhabe) werden als *Beeinträchtigungen der Aktivität* bzw. *Teilhabe* bezeichnet.

##### 3. Wechselwirkungen zwischen den Komponenten der ICF

Die Funktionsfähigkeit eines Menschen bezüglich bestimmter Komponenten der Gesundheit ist als eine Wechselwirkung oder komplexe Beziehung zwischen Gesundheitsproblemen und Kontextfaktoren zu verstehen. Es besteht eine dynamische Wechselwirkung zwischen diesen Größen: Interventionen bezüglich einer Größe können eine oder mehrere der anderen Größen verändern (siehe auch Grafik).

##### 4. ICF und ICIDH – Zuordnung der Begrifflichkeiten

Seit Mitte der 90er-Jahre werden in der sozialmedizinischen Begutachtung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV), insbesondere bezüglich von Anträgen auf Leistungen der medizinischen Rehabilitation, die Begriffe der ICIDH verwendet. Diese stellt die Grundlage für die nachfolgend genannten Empfehlungen bzw. Richtlinien dar:

1. Gemeinsame Rahmenempfehlung für ambulante und stationäre Vorsorge- und Rehabilitationsleistungen auf der Grundlage des § 111 b SGB V vom 12. Mai 1999

2. Begutachtungs-Richtlinien „Vorsorge und Rehabilitation“ des Medizinischen Dienstes der Spitzenverbände der Krankenkassen (MDS) vom 12. März 2001.

Auch den „Rahmenempfehlungen zur ambulanten Rehabilitation“ der Bundesarbeitsgemeinschaft für Rehabilitation (BAR) vom 20. Oktober 2000 liegt die ICIDH als konzeptionelles und begriffliches Bezugssystem zugrunde. Es ist daher notwendig darzustellen, wie die Begriffe der ICIDH denen der ICF zuzuordnen sind. Die *Tabelle* enthält eine diesbezügliche Gegenüberstellung. □

230

Deutsches Ärzteblatt | PP | Heft 5 | Mai 2004

(2) Bestehen Zweifel, ob es sich um eine „neue“ Methode im Sinne der vorangehenden Definition handelt, so ist eine Stellungnahme des Bewertungsausschusses gemäß § 87 SGB V einzuholen.

(3) Als „neue“ Heilmittel nach § 138 SGB V können nur Maßnahmen gelten,

– die zum Zeitpunkt der Prüfung durch den Bundesausschuss nach den Heilmittel-Richtlinien nicht verordnungsfähig sind, oder

– Maßnahmen, die für bestimmte Indikationen bereits nach den Heilmittel-Richtlinien verordnet werden können, deren Indikationsbereiche aber wesentliche Änderungen oder Erweiterungen erfahren haben.

### § 3

#### Gesetzliche Grundlagen

(1) Gemäß § 2 SGB V stellen die Krankenkassen den Versicherten Leistungen unter Beachtung des Wirtschaftlichkeitsgebotes zur Verfügung. Qualität und Wirksamkeit der Leistungen haben dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zu entsprechen und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen.

(2) Gemäß § 12 SGB V müssen die Leistungen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.

(3) Gemäß § 135 Abs. 1 SGB V sind durch den Bundesausschuss sowohl „neue“ als auch erbrachte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung daraufhin zu überprüfen, ob die Kriterien des diagnostischen oder therapeutischen Nutzens, der medizinischen Notwendigkeit und der Wirtschaftlichkeit nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse erfüllt sind.

(4) Weiterhin sind die jeweilig geltenden gesetzlichen Vorschriften, insbesondere §§ 24, 24 a, 24b, 25, 26, 27, 27 a, 28, 32, 33 und 138 SGB V zu beachten.

### § 4

#### Voraussetzungen für die Überprüfung

(1) Die Überprüfung von medizinischen Methoden hinsichtlich der Erfüllung der im SGB V gesetzlich vorgegebenen Kriterien erfolgt

a) auf Antrag eines Spitzenverbandes der Krankenkassen, der Kassenärztlichen

Bundesvereinigung oder einer Kassenärztlichen Vereinigung. Anträge sind schriftlich zu begründen und mit Unterlagen gemäß § 8 dieser Richtlinie zu belegen. Im Beratungsantrag muss die zu prüfende Methode in ihrer Art, ihrer Indikation und indikationsbezogenen Zielsetzung beschrieben sein. Angaben über die spezielle Zielpopulation und die erforderlichen organisatorischen Rahmenbedingungen der zu überprüfenden Methode können erforderlich sein. Mit der Antragstellung sind Angaben zu den Priorisierungskriterien gemäß § 5 dieser Richtlinie vorzulegen.

b) auf Initiative des Bundesausschusses, wenn fundierte Unterlagen zum Beleg des Nutzens, zur Verbreitung oder zu Zweifeln an einer bereits in der vertragsärztlichen Versorgung verbreiteten Methode vorgelegt werden.

(2) Der Bundesausschuss kann die beantragte Beratung einer Methode ablehnen, wenn offenkundig keine aussagefähigen Beurteilungsunterlagen gemäß § 8 vorliegen. Zuvor fordert der zuständige Arbeitsausschuss den Antragsteller zur Ergänzung oder Präzisierung seines Antrags innerhalb einer angemessenen Frist auf.

(3) Bei der Antragsprüfung ist zu ermitteln, welcher Arbeitsausschuss für die Vorbereitung der beantragten Entscheidung zuständig ist. Die Zuständigkeit der vom Bundesausschuss eingerichteten Arbeitsausschüsse bestimmt sich nach internen Aufgabenzuweisungen, welche die Vorbereitung der im Katalog nach § 92 Abs. 1 S. 2 SGB V aufgeführten Richtlinien jeweils einem Arbeitsausschuss zuordnen.

### § 5

#### Prioritätenfestlegung

Der zuständige Arbeitsausschuss legt unter Berücksichtigung der Relevanz der Methode bei der Früherkennung, Diagnostik oder Behandlung bestimmter Erkrankungen, der mit der Anwendung verbundenen Risiken und unter Berücksichtigung voraussichtlicher wirtschaftlicher Auswirkungen fest, welche nach § 4 zur Beratung anstehenden Methoden vorrangig überprüft werden, soweit das Plenum des Bundesausschusses keine anderweitigen Vorgaben gesetzt hat.

### § 6

#### Ankündigung der Überprüfung

(1) Der zuständige Arbeitsausschuss veröffentlicht im Bundesanzeiger, im Deutschen Ärzteblatt und im Internet

diejenigen Methoden oder Leistungen, die zur Überprüfung anstehen.

(2) Mit der Veröffentlichung wird insbesondere Sachverständigen der medizinischen Wissenschaft und Praxis, Dachverbänden von Ärztesellschaften, Spitzenverbänden der Selbsthilfegruppen und Patientenvertretungen sowie Spitzenorganisationen von Herstellern von Medizinprodukten und -geräten Gelegenheit zur Stellungnahme gegeben. Die nach der Verfahrensordnung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen zur Durchführung der Anhörungen auf der Grundlage von §§ 35 Abs. 2, 92 Abs. 1 b, Abs. 2, Abs. 3 a, Abs. 5, Abs. 6, Abs. 7 und Abs. 7 a SGB V anhörungsberechtigten Organisationen werden über die Veröffentlichung und ihr Recht zur Stellungnahme schriftlich unterrichtet.

(3) Für die Stellungnahmen ist ein vom Arbeitsausschuss entwickelter Fragebogen zugrunde zu legen. Die Stellungnahme soll durch Unterlagen nach § 8 belegt werden. Zur Abgabe der Stellungnahmen einschließlich der Belegunterlagen ist durch den Arbeitsausschuss eine angemessene Frist zu setzen, die einen Monat nicht unterschreiten soll.

### § 7

#### Verfahren der Überprüfung und Entscheidungsfindung

(1) Der Arbeitsausschuss legt der Überprüfung die gemäß § 4 vorgelegten Unterlagen zugrunde und berücksichtigt die Stellungnahmen nach § 6. Für die Überprüfung führt er eigene Recherchen durch, um Unterlagen nach § 8, wie zum Beispiel umfassende medizinische Verfahrensbewertungen (HTA-Berichte), systematische Übersichtsarbeiten (Reviews), einzelne klinische Studien, evidenzbasierte Leitlinien und Auswertungen medizinischer Datenbanken zu sichten.

(2) Die Überprüfung auf Erfüllung der gesetzlichen Kriterien folgt der in den Absätzen 1 und 2 in § 8 angegebenen Reihenfolge.

(3) Die Unterlagen zur jeweiligen Methode werden den Evidenzstufen gemäß § 9 Abs. 1 bis 3 zugeordnet. Sie werden hinsichtlich ihrer Durchführungsqualität gemäß § 9 Abs. 4 bewertet; es wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Versorgungssituation geprüft und das Ergebnis in den Bewertungsprozess des Ausschusses einbezogen.

(4) Zur Bearbeitung kann der Arbeitsausschuss Arbeitsgruppen einsetzen, deren Ergebnisse im Arbeitsausschuss durch Berichtersteller vorgetragen werden. Soweit erforderlich, leitet der Arbeitsausschuss zusätzlich die Einholung von Gut-

achten und die Hinzuziehung von Sachverständigen ein. Die Zuständigkeit und das Entscheidungsverfahren bei kostenauslösenden Aufträgen regelt die Geschäftsordnung des Bundesausschusses.

(5) Die Anerkennung einer neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethode nach § 135 Abs. 1 S. 1 SGB V oder eines neuen Heilmittels nach § 138 SGB V setzt voraus, dass die gesetzlich vorgegebenen Kriterien vom Bundesausschuss als erfüllt angesehen werden.

(6) Eine zulasten der Krankenkassen bisher erbrachte vertragsärztliche Leistung ist nach § 135 Abs. 1 S. 2 SGB V auszuschließen, wenn eines oder mehrere der Kriterien nach § 135 Abs. 1 S. 1 Nr. 1 SGB V nicht erfüllt werden.

(7) Der Nutzen einer Methode ist in der Regel durch qualitativ angemessene Unterlagen der Evidenzklasse 1 mit klinisch relevanten Endpunkten zu belegen. Liegen bei der Überprüfung einer Methode Studien dieser Evidenzklasse nicht vor oder lassen kein eindeutiges Ergebnis zu, so entscheidet der Ausschuss aufgrund der Unterlagen der bestvorliegenden Evidenz.

(8) Auf Vorschlag des Arbeitsausschusses kann der Bundesausschuss in geeigneten Fällen Beratungen über eine Methode für längstens drei Jahre ansetzen, wenn aussagekräftige Unterlagen entsprechend den Kriterien in § 8 nicht vorliegen, diese aber im Rahmen einer gezielten wissenschaftlichen Bewertung durch ein Modellvorhaben i. S. der §§ 63 bis 65 SGB V in einem vertretbaren Zeitraum beschafft werden können. Die Aussetzung kann verlängert werden.

(9) Der Bundesausschuss kann zur näheren Ausgestaltung des Modellvorhabens Vorgaben beschließen, insbesondere zur konkreten Fragestellung, zur Dauer und zum örtlichen und personellen Anwendungsbereich. Weicht das Modellvorhaben von den Vorgaben ab, so kann der Bundesausschuss die Aussetzung aufheben und nach der aktuellen Beweislage über die Methode entscheiden.

#### § 8 Unterlagen zur Überprüfung der medizinischen Methoden

(1) Leistungen der Früherkennung werden wie folgt überprüft:

1. Die Überprüfung des Kriteriums in § 25 Abs. 3 Nr. 1 SGB V, ob es sich um eine Krankheit handelt, die wirksam behandelt werden kann, erfolgt insbesondere auf der Basis von

a) Unterlagen zu klinischen Wirksamkeitsstudien mit geeigneten Outcome-Parametern (efficacy) und

b) Studien unter Alltagsbedingungen (effectiveness), die die Wirksamkeit und die damit verbundenen Risiken therapeutischer Interventionen belegen, vorzugsweise im Zusammenhang mit der Durchführung der Screening-Untersuchungen.

2. Die Überprüfung des Kriteriums in § 25 Abs. 3 Nr. 2 SGB V, ob Vor- oder Frühstadien dieser Krankheiten durch diagnostische Maßnahmen erfassbar sind, erfolgt insbesondere auf der Basis von

a) Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung und zum Verlauf mit Intervention,

b) Diagnosestudien, die die Aussagekraft der diagnostischen Maßnahmen in einem Früherkennungs-Setting nachweisen, und

c) Unterlagen dazu, ob die in Studien gezeigte Aussagekraft und Qualität auch bei flächendeckendem Einsatz gewährleistet werden kann.

3. Die Überprüfung des Kriteriums in § 25 Abs. 3 Nr. 3 SGB V, ob die Krankheitszeichen medizinisch-technisch genügend eindeutig zu erfassen sind, erfolgt insbesondere auf der Basis von

a) Unterlagen zur Dokumentation einer hinreichenden Trennschärfe von Befundkategorien und

b) Studien zur technischen Güte des Diagnoseverfahrens.

4. Die Überprüfung des Kriteriums in § 25 Abs. 3 Nr. 4 SGB V, ob genügend Ärzte und Einrichtungen vorhanden sind, um die aufgefundenen Verdachtsfälle eingehend zu diagnostizieren und zu behandeln, erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur

a) Häufigkeit der abzuklärenden Fälle,

b) Häufigkeit der zu behandelnden Fälle,

c) Zahl und Qualifikation der Leistungserbringer (insbesondere Register, wie zum Beispiel Bundesarztregister, Krankenhausadressbuch, Landeskrankenhausplan der Länder, Register anderer, spezifischer Leistungserbringer) und

d) notwendigen Organisation der gesamten Screeningkette, einschließlich der Behandlung und

e) Struktur der Behandlung.

5. Die Einschätzung der Wirtschaftlichkeit i. S. des § 12 Abs. 1 S. 1 SGB V einer Maßnahme erfolgt möglichst auf der Basis von Unterlagen zu

a) Kosten pro entdecktem Fall,

b) Kosten pro Verhinderung einer Erkrankung, einer Behinderung und eines Todes,

c) Kosten und Einsparung der aus der Früherkennung resultierenden Therapie,

d) Kosten-Nutzen-Abwägung in Bezug auf den einzelnen Patienten oder Versicherten,

e) Kosten-Nutzen-Abwägung in Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten, auch Folgekosten-Abschätzung und

f) Kosten-Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Maßnahmen.

(2) Diagnostische und therapeutische Leistungen werden wie folgt überprüft:

1. Die Überprüfung des Nutzens einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen

a) zum Nachweis der Wirksamkeit bei den beanspruchten Indikationen,

b) zum Nachweis der therapeutischen Konsequenz einer diagnostischen Methode,

c) zur Abwägung des Nutzens gegen die Risiken,

d) zur Bewertung der erwünschten und unerwünschten Folgen (outcomes) und

e) zum Nutzen im Vergleich zu anderen Methoden gleicher Zielsetzung.

2. Die Überprüfung der medizinischen Notwendigkeit einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen

a) zur Relevanz der medizinischen Problematik,

b) zum Spontanverlauf der Erkrankung und

c) zu diagnostischen oder therapeutischen Alternativen.

3. Die Überprüfung der Wirtschaftlichkeit einer Methode erfolgt insbesondere auf der Basis von Unterlagen zur

a) Kostenschätzung zur Anwendung beim einzelnen Patienten oder Versicherten,

b) Kosten-Nutzen-Abwägung in Bezug auf den einzelnen Patienten oder Versicherten,

c) Kosten-Nutzen-Abwägung in Bezug auf die Gesamtheit der Versicherten, auch Folgekosten-Abschätzung und

d) Kosten-Nutzen-Abwägung im Vergleich zu anderen Methoden.

#### § 9 Klassifizierung und Bewertung der Unterlagen

(1) Bei der Klassifizierung der Unterlagen zu Methoden der Früherkennung gelten folgende Evidenzstufen:

I Systematische Übersichtsarbeiten (z. B. systematische Reviews, Metaanalysen) prospektiver, kontrollierter, randomisierter Interventionsstudien in der Anwendung als Screeningtest.

II Einzelne prospektive, kontrollierte, randomisierte Interventionsstudien in der Anwendung als Screeningtest.

III Kontrollierte Studien, die nicht II. entsprechen (z. B. Kohortenstudien, Fall-Kontrollstudien).

IVa Prospektive Diagnosestudien (ungeschichtet) in der Anwendung als Screeningtest, aus deren Ergebnissen Berechnungen von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten vorgenommen werden können.

IVb Prospektive Diagnosestudien (ungeschichtet) außerhalb der Anwendung als Screening-Maßnahme, sonst wie IVa.

IVc Diagnosestudien (geschichtet), aus deren Ergebnissen Berechnungen von Sensitivität und Spezifität vorgenommen werden können.

V Pathophysiologische Überlegungen oder Forschungsergebnisse, deskriptive Darstellungen und Spezifität ohne Studiencharakter, Konsensuskonferenzen, Expertenmeinungen, Einzelfallberichte.

(2) Bei der Klassifizierung der Unterlagen zu diagnostischen Methoden gelten folgende Evidenzstufen:

Ia Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib

Ib Randomisierte kontrollierte Studien

IIa Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib

IIb Prospektive, insbesondere vergleichende Kohortenstudien mit validierten Zielgrößen (sog. Goldstandards), die unter klinischen Routine-Bedingungen durchgeführt wurden, wobei Berechnungen von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten vorgenommen wurden und der Einfluss auf diagnostisch-therapeutische Entscheidungen dokumentiert ist.

IIIa Prospektive Kohortenstudien oder retrospektive Fallsammlungen an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand validierter Zielgrößen (sog. Goldstandards) bei Studienbeginn feststeht und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben.

IIIb Prospektive Kohortenstudien oder retrospektive Fallsammlungen an Populationen, deren Krankheitsstatus anhand einer nicht validierten diagnostischen Referenzgröße bei Studienbeginn feststeht und aus denen sich zumindest Angaben zur Sensitivität und Spezifität ergeben.

IV Evidenz außerhalb von Studien: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte.

(3) Bei der Klassifizierung der Unterlagen zu therapeutischen Methoden gelten folgende Evidenzstufen:

Ia Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib

Ib Randomisierte vergleichende klinische Studien

IIa Systematische Übersichtsarbeiten von Studien der Evidenzstufe Ib

IIb Prospektive, insbesondere vergleichende Kohortenstudien

III Retrospektive Studien

IV Evidenz außerhalb von Studien: Meinungen anerkannter Experten, Assoziationsbeobachtungen, pathophysiologische Überlegungen oder deskriptive Darstellungen; Berichte von Expertenkomitees; Konsensuskonferenzen; Einzelfallberichte.

(4) Der Arbeitsausschuss prüft die Aussagekraft der vorgelegten Unterlagen. Im Einklang mit internationalen Empfehlungen bewertet er die Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität der Unterlagen und überprüft die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den Versorgungskontext. Bei der Bewertung sollen insbesondere auch die Verwendung patientenrelevanter Zielgrößen oder die eingesetzten Maßnahmen zur Vermeidung von verzerrten Studienergebnissen berücksichtigt werden.

#### § 10

##### Empfehlungen zur Qualitätssicherung

(1) Zu Methoden, die nach Auffassung des Bundesausschusses die gesetzlichen Kriterien erfüllen, sollen nach den Vorgaben in § 135 Abs. 1 SGB V Empfehlungen abgegeben werden über

– die notwendige Qualifikation der Ärzte,

– die apparativen Anforderungen,

– die Anforderungen an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der Methode zu sichern, und

– die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung.

(2) Zu neuen Heilmitteln, die nach Auffassung des Bundesausschusses die gesetzlichen Kriterien erfüllen, sollen nach den Vorgaben in § 138 SGB V Empfehlungen abgegeben werden für die Sicherung der Qualität bei der Leistungserbringung.

#### § 11

##### Zusammenfassender Bericht

Die Überprüfung einer Methode wird zusammenfassend wie folgt dokumentiert:

a) der Antrag oder die Initiative zur Überprüfung und die Begründung

b) die der Beschlussempfehlung zugrunde liegenden Unterlagen und ihre Bewertung

c) Beschlussempfehlung und Begründung.

#### § 12

##### Beschlussfassung des Bundesausschusses

(1) Der Bundesausschuss entscheidet durch Beschluss auf Grundlage einer schriftlichen Begründung über das Ergebnis des Bewertungsverfahrens einschließlich der Empfehlungen nach § 11 in Form von Richtlinien. Der Bundesausschuss kann die Beschlussvorlage mit verbindlichen Bestimmungen zum weiteren Vorgehen an den Arbeitsausschuss zurückverweisen oder eigene Erkundigungen anstellen.

(2) Näheres zur Beschlussfassung wird durch die Geschäftsordnung des Bundesausschusses geregelt.

#### § 13

##### Veröffentlichung der Ergebnisse

(1) Der Bundesausschuss legt den Richtlinienbeschluss gemäß § 94 Abs. 1 SGB V dem Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung vor. Nicht beanstandete Beschlüsse werden im Bundesanzeiger veröffentlicht.

(2) Der Bundesausschuss gibt mit der Veröffentlichung des Beschlusses den zugehörigen zusammenfassenden Bericht zur Veröffentlichung frei.

#### § 14

##### In-Kraft-Treten

(1) Die Richtlinie tritt am Tag nach ihrer Bekanntmachung in Kraft.

(2) Bewertungen, die vor In-Kraft-Treten der Richtlinienänderung nach § 5 eingeleitet wurden, können nach dem vor der Richtlinienänderung geltenden Verfahren durchgeführt werden.“

Köln, den 1. 12. 2003

Bundesausschuss der Ärzte  
und Krankenkassen  
Der Vorsitzende  
J u n g

*Erläuterung der KBV: Der vorstehende Beschluss des Bundesausschusses ist am 23. März 2004 im Bundesanzeiger veröffentlicht und damit am Folgetag in Kraft gesetzt worden.* □

## 11.10 Beratungsantrag und Begründung (ohne Anlagen)

AOK-Bundesverband · Postfach 20 03 44 · 53170 Bonn

Geschäftsführung des  
Arbeitsausschusses "Ärztliche Behandlung"  
Herrn Dr. Rheinberger  
Kassenärztliche Bundesvereinigung  
Herbert-Lewin-Straße 3

50931 Köln

### AOK-Bundesverband

Postfach 20 03 44  
53170 Bonn

Kortfiker Straße 1  
53177 Bonn  
Telefon (02 28) 8 43-0  
Telefax (02 28) 84 35 02  
Internet [www.aok.de](http://www.aok.de)  
E-Mail [AOK-Bundesverband@bv.aok.de](mailto:AOK-Bundesverband@bv.aok.de)

Gesprächspartner  
Herr Dr. Egger  
Durchwahl  
(02 28) 8 43-3 49  
Abteilungstelefax  
(02 28) 8 43-7 26  
E-Mail  
[Bernhard.Egger@bv.aok.de](mailto:Bernhard.Egger@bv.aok.de)  
Zeichen / Doku  
I 1 A (2) S - 814.130  
Datum  
13.09.2001

Sehr geehrter Herr Dr. Rheinberger,

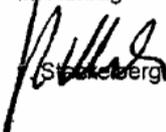
hiermit beantragen wir gemäß § 135 Abs. 1 SGB V die Überprüfung der

**Ganzkörper-Hyperthermie  
Regionalen Tiefenhyperthermie  
Oberflächen-Hyperthermie  
Hyperthermie in Kombination mit Radiatio und/oder Chemotherapie  
Hyperthermie im Rahmen der Systemischen Krebsmehrschritt-  
therapie nach von Ardenne**

als neue Behandlungsmethoden durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Detaillierte Angaben zu den einzelnen Anwendungsformen sowie Literaturangaben sind als Anlage beigefügt.

Es handelt sich bei den aufgeführten Therapien um eingreifende Verfahren, die u.a. bei onkologischen Indikationen von den Anwendern als den herkömmlichen Therapieansätzen in bestimmten Fällen eindeutig überlegen dargestellt werden. Die Behandlung wird sowohl stationär als auch ambulant durchgeführt. Eine indikationsbezogene Bewertung von Nutzen, Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit dieser neuen Verfahren ist deshalb erforderlich.

Mit freundlichen Grüßen  
Im Auftrag

  
Peter Kirch

Anlagen

Vorsitzende des Verwaltungsrates  
Peter Kirch • Gert Nachtigal  
im jährlichen Wechsel

Vorstand  
Dr. Hans Jürgen Ahrens (Vorsitzender)  
Dr. Rolf Hoberg (stellv. Vorsitzender)

**AOK**  
Die Gesundheitskasse

## Ganzkörperhyperthermie

### Beschreibung der Methode

Temperaturen von 42,5 bis 43 °C (=höchste in vivo einsetzbare Temperatur) können bei einer Einwirkungszeit von 40-60 Minuten bösartige Zellen abtöten. Bei Temperaturen zwischen 41 und 42 °C wird ein strahlen- und chemo- sensibilisierender Effekt erzielt. Bei der thermischen Zellschädigung spielen Veränderungen an Zellmembran und -kern sowie hitzeinduzierte Einweißstoffe eine Rolle.

Hyperthermie wird in verschiedenen Modifikationen und mit unterschiedlichen Methoden eingesetzt. Die wichtigsten Verfahren sind die regionale Tiefenhyperthermie und die Ganzkörperhyperthermie.

Exakte (invasive) Temperaturmessung ist unabdingbar. Hyperthermie allein erzielt die angestrebten Effekte nicht. Sie wird daher mit Strahlentherapie oder Zytostatika, die von ihrer Wirksamkeit bei erhöhten Temperaturen her geeignet sind, kombiniert.

Die Behandlung wird mehrfach (bis zu 10 mal) wiederholt.

### Indikationen der Anwender

In der Onkologie werden mit der Ganzkörperhyperthermie ausgedehnte Tumoren mit mehr als einer Manifestation behandelt.

In den letzten Jahren wird zunehmend eine sog. "moderate" Hyperthermie mit Temperaturen bis max. 39°C zur "Entgiftung" bei angenommenen Vergiftungen (sog. komplementäre Umweltmedizin) oder zur "Immunmodulation" angeboten.

### Begründung der Beratungsnotwendigkeit

Die Ganzkörperhyperthermie wird derzeit weltweit in zahlreichen Multi-Center-Studien bei verschiedenen Tumorentitäten und in sehr unterschiedlichen Designs hinsichtlich ihrer Wirksamkeit überprüft.

Andererseits wird das Verfahren in Modifikationen in bestimmten Kliniken (auch teilstationär) und Praxen in großem Umfang eingesetzt.

Zum Schutz der Patienten vor gesundheitlichen Schäden und finanziellen Verlusten wird eine Überprüfung für erforderlich gehalten.

Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Methode können anhand der aufgefundenen Daten nicht mit der erforderlichen Sicherheit bewertet werden.

### lokoregionäre Tiefenhyperthermie

#### Beschreibung der Methode

Temperaturen von 42,5 bis 43 °C (=höchste in vivo einsetzbare Temperatur) können bei einer Einwirkungszeit von 40-60 Minuten bösartige Zellen abtöten. Bei Temperaturen zwischen 41 und 42 °C wird ein strahlen- und chemo- sensibilisierender Effekt erzielt. Bei der thermischen Zellschädigung spielen Veränderungen an Zellmembran und -kern sowie hitzeinduzierte Einweißstoffe eine Rolle.

Hyperthermie wird in verschiedenen Modifikationen und mit unterschiedlichen Methoden eingesetzt. Die wichtigsten Verfahren sind die lokoregionäre Tiefenhyperthermie und die Ganzkörperhyperthermie.

Die lokoregionäre Tiefenhyperthermie im Bereich von Abdomen, Becken und Extremitäten wird mittels kreisförmig angeordneten multiplen Antennen unter Phasen- und Amplitudenkontrolle bei der Feldeinstrahlung erzeugt.

Exakte (invasive) Temperaturmessung ist unabdingbar. Hyperthermie allein erzielt die angestrebten Effekte nicht. Sie wird daher mit Strahlentherapie oder Zytostatika, die von ihrer Wirksamkeit bei erhöhten Temperaturen her geeignet sind kombiniert.

Die Behandlung wird mehrfach (bis zu 10 mal) wiederholt.

#### Indikationen der Anwender

Behandlung von ausgedehnten oder in die tiefe penetrierenden Tumoren.

#### Begründung der Beratungsnotwendigkeit

Die lokoregionäre Tiefenhyperthermie wird derzeit weltweit in zahlreichen Multi-Center-Studien bei verschiedenen Tumorentitäten und in sehr unterschiedlichen Designs hinsichtlich ihrer Wirksamkeit überprüft.

Andererseits wird das Verfahren in Modifikationen in bestimmten Kliniken (auch teilstationär) und Praxen in großem Umfang eingesetzt.

Zum Schutz der Patienten vor gesundheitlichen Schäden und finanziellen Verlusten wird eine Überprüfung für erforderlich gehalten.

Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit der Methode können anhand der aufgefundenen Daten nicht mit der erforderlichen Sicherheit bewertet werden.

## Systemische Krebsmehrschritt-Therapie nach von Ardenne

### Beschreibung der Methode

Temperaturen von 42,5 bis 43 °C (=höchste in vivo einsetzbare Temperatur) können bei einer Einwirkungszeit von 40-60 Minuten bösartige Zellen abtöten. Bei Temperaturen zwischen 41 und 42 °C wird ein strahlen- und chemo- sensibilisierender Effekt erzielt. Bei der thermischen Zellschädigung spielen Veränderungen an Zellmembran und -kern sowie hitzeinduzierte Einweißstoffe eine Rolle.

Bei der von dem Physiker Manfred von Ardenne entwickelten sog. systemischen Krebs- Mehrschritt-Therapie (sKMT) wird die Hyperthermie mit Glukoseinfusionen zur Erzeugung einer Hyperglykämie und Hyperoxygenierung durch Sauerstoffinhalation kombiniert.

Erst in den letzten Jahren wurde die sKMT mit Chemotherapie kombiniert.

### Indikationen

Tumoren unterschiedlicher Lokalisation und Ausdehnung, unabhängig von der Art des Primärtumors und der Vorbehandlung.

### Begründung der Beratungsnotwendigkeit

Die systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie wird in speziellen Kliniken (auch teilstationär) und Praxen in zunehmenden Umfang bei Tumorpatienten eingesetzt.

Es liegen keine Ergebnisse kontrollierter klinischer Studien vor, die eine therapeutische Wirksamkeit der Methode mit hinreichender Sicherheit belegen würden.

Zum Schutz der Patienten vor gesundheitlichen Schäden und finanziellen Verlusten wird eine Überprüfung der Methode für erforderlich gehalten.

Über Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit wurden keine Daten gefunden.

## **11.11 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses**

### **Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (BUB-Richtlinien) in Anlage B „Nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“**

vom 21.09.2004

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. September 2004 beschlossen, die Anlage B der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs.1 SGB V (BUB-Richtlinien) in der Fassung vom 01. Dezember 2003 (BAnz. 2004 S. 989) wie folgt zu ändern:

1. In der Anlage B „Nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ wird folgende Nummer angefügt

„41. Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne (sKMT)“

2. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 21.09.2004

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Dr. jur. R. Hess

## 11.12 Begründung

### **Zuweisung der systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne in die Anlage B („nicht anerkannte Methoden“)**

Beim Bundesausschuss war mit Schreiben des AOK-BV vom 13.09.2001 beantragt worden, im Zusammenhang mit dem Antrag zur Überprüfung der verschiedenen Hyperthermieverfahren auch die Anwendung der Hyperthermie im Rahmen der systemischen Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) nach von Ardenne gemäß § 135 Abs. 1 SGB V als neue Behandlungsmethode zu überprüfen. Es handelt sich hierbei um ein Verfahren, das von den Anwendern bei onkologischen Indikationen als den herkömmlichen Therapieansätzen überlegen dargestellt wird. Das Beratungsthema wurde am 27.09.2001 im Bundesanzeiger veröffentlicht.

#### Zur Methode:

Der Physiker Manfred von Ardenne wollte auf der Basis seiner Kenntnisse im Bereich der Hochfrequenztechnik eine hochselektive Krebstherapie entwickeln: Ein Grundprinzip im Bereich der Hochfrequenztechnik sei das Hintereinanderschalten mehrerer Elemente mit sehr hoher Einzelselektivität. Analog sollte eine Krebs-Mehrschritt-Therapie entstehen mit hoher Selektivität hinsichtlich der Krebszellen durch Kombination selektiver Hauptelemente. Es handelt sich um drei Behandlungsschritte:

- Selektive Tumorübersäuerung durch Laktatakkumulation mittels einer induzierten *Hyperglykämie* auf ein Mehrfaches des Normalwertes
- Selektiv stärkere Überwärmung der Tumorzellen bei Erreichen einer Körpertemperatur von 42 Grad Celsius mittels *Ganzkörperhyperthermie*;
- *Hyperoxämie* zur Stabilisierung von Kreislauf und Blut-Hirn-Schranke.

Diese sog. systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie (sKMT) wird ergänzt durch eine „Basisbehandlung“, die der Immunstimulation dienen soll und „weitgehend dem vollen Zyklus einer Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie entspricht“. Hierbei werden neben Sauerstoff auch Vitamine und Immunmodulatoren verabreicht.

Die eigentliche sKMT beginnt mit einer Infusionsbehandlung, durch die bei noch normaler Körpertemperatur der Blutglukosespiegel auf das 3- bis 4-fache des Ausgangswertes angehoben wird. Direkt anschließend erhält der Patient eine Neuroleptanalgesie, und gleichzeitig wird die Erwärmung eingeleitet. Die Plateauphase mit einer angestrebten Körpertemperatur von ca. 42 °C dauert 60 bis 90 Minuten, gefolgt von einer ca. 90minütigen Abkühlphase. Während der Phase der Extrem-Hyperthermie wird eine relative Hyperoxämie durch Gabe von durchschnittlich 20 l Sauerstoff/min erzeugt. Teilweise wird während der Anwärmphase vor Erreichen von 40 °C eine chemotherapeutische Behandlung durchgeführt.

#### Anwendungsgebiete

Nach M. v. Ardenne (11/93) werden prinzipiell alle Adeno- und Plattenepithelkarzinome mit oder ohne Metastasen, Non-Hodgkin-Lymphome einschließlich chronisch lymphatischer Leukämie, Osteo- und Weichteilsarkome nahezu aller Lokalisationen und malignes Melanom angegeben.

## Beratung

In die Abwägung des Stellenwertes dieser therapeutischen Leistung hat der Ausschuss alle Stellungnahmen und die maßgebliche wissenschaftliche Literatur, wie von den Sachverständigen benannt und durch die systematische Literaturrecherche identifiziert, ausgewertet und miteinbezogen.

Zur sKMT konnten weder kontrollierte randomisierte Studien noch prospektive Studien mit einer adäquaten Vergleichsgruppe identifiziert werden. Auch fanden sich diesbezüglich keine HTA-Berichte. In den identifizierten deutschen und internationalen Leitlinien zu Behandlungsverfahren menschlicher Tumorleiden wird die sKMT nicht erwähnt.

In den fünf eingegangenen Stellungnahmen wird die systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne nur in der Stellungnahme der Interdisziplinären Arbeitsgruppe (IAH), Universitätsklinikum der Humboldt-Universität zu Berlin, erwähnt: Sie sei keine eigenständige Methode, Hyperglykämie und Hyperoxämie seien vielmehr supportive intensivmedizinische Maßnahmen bei Hypermetabolismus.

### Offene Fragen und Probleme bei der Beurteilung der sKMT:

Die sKMT wurde im Laufe der Jahrzehnte mehrfach modifiziert. Zuletzt verzichtete M. von Ardenne auch auf die früher für unabdingbar gehaltene O<sub>2</sub>-Mehrschritt-Therapie oder O<sub>2</sub>-Mehrschritt-Immunstimulation. Die Ergebnisse verschiedener Untersucher sind somit nicht vergleichbar oder übertragbar.

Nicht nur die angewendete Hyperthermietechnik, sondern auch Durchführung der Hyperthermie, Frequenz der Anwendungen und Begleitmaßnahmen differieren in den ausgewerteten Studien. Es ist völlig unklar, wie viele Hyperthermie-Anwendungen mit welcher Technik und welcher Begleitbehandlung standardisiert erfolgen sollten.

Verschiedene Varianten der Ganzkörperhyperthermie (oft auch als „mild“ oder „moderat“ bezeichnet) werden als sKMT sowohl im stationären Setting von Kliniken für „biologische Krebstherapie“ als auch ambulant angeboten. Ganzkörperhyperthermie (auch als sKMT) ist keine harmlose biologische Methode, sondern ein belastendes Verfahren, das Vollnarkose und intensivmedizinische Maßnahmen erfordert. Ganzkörperhyperthermie in der Onkologie sollte nach Expertenaussagen (u.a. Stellungnahme der IAH) grundsätzlich mit Chemotherapie unter Beachtung verschiedener Kriterien kombiniert werden. Therapieschemata der o. g. Kliniken weisen oft Abweichungen hinsichtlich der angenommenen medizinisch notwendigen Parameter (Temperaturhöhe, Dauer der Plateauphase) auf, was die Wirksamkeit beeinflussen kann.

In den Veröffentlichungen zur sKMT werden die Nebenwirkungen nicht immer korrekt gewichtet. Komplikationen außerhalb kontrollierter klinischer Studien werden allenfalls zufällig bekannt. Wie groß der Bias ist, läßt sich nicht abschätzen. Für die sKMT ist das Nutzen/Risiko-Verhältnis derzeit negativ: Es fehlen valide Belege für ihre Wirksamkeit; die Risiken sind nicht quantifizierbar.

Obwohl seit Jahrzehnten von Befürwortern beworben, befindet sich die sKMT nach Auffassung des Ausschusses noch immer eindeutig im Stadium der Forschung und Erprobung.

### Ergebnis der Beratung im Ausschuss

Die bisher vorliegenden Studien wurden zu Fragen der frühen klinischen Prüfung durchgeführt und weisen zum Teil erhebliche methodische Mängel auf. Sie erfassen kleine Kollektive einzelner onkologischer Indikationen oder Fallserien sehr unterschiedlicher Tumore. Keine der Studien konnte einen Nachweis des therapeutischen Nutzens unter alleiniger oder begleitender systemischer Krebs-Mehrschritt-Therapie erbringen. Auch zu Verträglichkeit bzw. Sicherheit der sKMT können anhand der vorliegenden Daten keine Schlussfolgerungen getroffen werden. Bei einigen Studien wurden die Ergebnisse zudem nicht nach international anerkannten Standards gewonnen und ausgewertet. Insbesondere die Nebenwirkungen werden nicht angemessen dargestellt.

Therapeutischer Nutzen, medizinische Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit einer alleinigen oder begleitenden sKMT sind bei keiner onkologischen Indikation belegt. Zudem gibt es eindeutige Hinweise auf gravierende und lebensbedrohliche Komplikationen.

Bei solchen experimentellen Therapien sollten Erprobungen in Anlehnung an die Deklaration von Helsinki - insbesondere auch zum Schutz der Patienten - auf die Durchführung kontrollierter Studien begrenzt bleiben, die geeignet sind einen Wirksamkeitsnachweis zu führen.

## 11.13 Veröffentlichung des Beschlusses im Bundesanzeiger

### **Bekanntmachungen**

---

■ **Bundesministerium für Gesundheit  
und Soziale Sicherung**

**Bekanntmachung** [1196 A]  
**eines Beschlusses**  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Anlage B**  
**„Nicht anerkannte Untersuchungs-**  
**und Behandlungsmethoden“**  
**der Richtlinien**  
**zur Bewertung medizinischer Untersuchungs-**  
**und Behandlungsmethoden**  
**gemäß § 135 Abs. 1**  
**des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**(BUB-Richtlinien)**

Vom 21. September 2004

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. September 2004 beschlossen, die Anlage B der Richtlinien zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) in der Fassung vom 1. Dezember 2003 (BAnz. 2004 S. 989), zuletzt geändert am 15. Juni/21. September 2004 (BAnz. S. 22 698), wie folgt zu ändern:

1. In der Anlage B „Nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ wird folgende Nummer angefügt:  
„41. Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne (sKMT)“
2. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 21. September 2004

Gemeinsamer Bundesausschuss  
Der Vorsitzende  
Dr. jur. R. H e s s

## 11.14 Veröffentlichung des Beschlusses im Deutschen Ärzteblatt

### Beschluss

#### **über eine Änderung der Anlage B „Nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der Richtlinien zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (BUB-Richtlinien)**

vom 21. September 2004

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 21. September 2004 beschlossen, die Anlage B der Richtlinien zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 SGB V (BUB-Richtlinien) in der Fassung vom 1. Dezember 2003 (BAnz. 2004 S. 5 678), zuletzt geändert am 15. Juni/21. September 2004 (BAnz. S. 22 698), wie folgt zu ändern:

1. In der Anlage B „Nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ wird folgende Nummer angefügt

„41. Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie nach von Ardenne (sKMT)“

2. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Berlin, den 21. September 2004

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Dr. jur. R. Hess

*Erläuterung der KBV: Der Beschluss wurde durch Veröffentlichung im Bundesanzeiger am 5. Januar 2005 in Kraft gesetzt. □*