

**Beschlussbegründung
zur Änderung der Anlage B „Nicht anerkannte Untersuchungs- und
Behandlungsmethoden“ der BUB-Richtlinien
vom 21. September 2004**

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 (11/94) 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 O₂-Mehrschritt-Therapie oder O₂-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.

Berlin, den 21. September 2004

Gemeinsamer Bundesausschuss

Der Vorsitzende

Dr. jur. R. Hess