

Wytyczne dotyczące hipertermii ogólnoustrojowej

Wersja 1.0 | Październik 2018

Przekład na j. polski: Polskie Towarzystwo Hipertermii Onkologicznej

Spis treści

Wprowadzenie.....	5
Cel	5
Przeznaczenie.....	5
Hipertermia ogólnoustrojowa / Definicja ogólna.....	8
1. Hipertermia ogólnoustrojowa łagodna i w zakresie gorączkowym.....	8
1.1. Definicja.....	8
1.2. Specyfikacja techniczna.....	8
1.2.1. Technologia hipertermii.....	8
1.2.2. Regulacja/ monitorowanie temperatury.....	8
1.3. Specyfikacja personelu.....	9
1.3.1. Personel pielęgniarstwa.....	9
1.3.2. Personel medyczny.....	9
1.3.3. Personel techniczny.....	9
1.3.4. Laboratorium.....	9
1.4. Wskazania.....	10
1.5. Przeciwwskazania.....	11
1.6. Procedura hipertermii ogólnoustrojowej łagodnej lub w zakresie gorączkowym.....	11
1.6.1. Przygotowanie.....	11
1.6.2. Regulacja temperatury.....	11
1.6.3. Sedacja.....	12
1.6.4. Chemioterapia.....	12
1.6.5. Terapia wspomagająca.....	12
1.6.6. Opieka po zabiegu / monitorowanie.....	12
2. Ekstremalna hipertermia ogólnoustrojowa.....	12
2.1. Definicja.....	12
2.2. Specyfikacja techniczna.....	12
2.2.1. Technologia hipertermii.....	12
2.2.2. Regulacja/ monitorowanie temperatury.....	13
2.3. Specyfikacja personelu.....	13
2.3.1. Personel pielęgniarstwa.....	13
2.3.2. Personel medyczny.....	13
2.3.3. Personel techniczny.....	14
2.3.4. Laboratorium.....	14
2.4. Wybór pacjenta i potwierdzenie wskazania.....	14
2.5. Przeciwwskazania.....	14
2.6. Procedura ekstremalnej hipertermii ogólnoustrojowej łagodnej lub w zakresie gorączkowym.....	15
2.6.1. Przygotowanie.....	15
2.6.2. Regulacja temperatury.....	15
2.6.3. Znieczulenie.....	15

2.6.4. Chemioterapia	15
2.6.5. Terapia wspomagająca	15
2.6.6. Procedura hipertermii	16
2.6.7. Opieka po zabiegu / monitorowanie	16
3. Dokumentacja i zapewnienie jakości dla hipertermii ogólnoustrojowa	16
3.1. Rejestracja terapii i danych temperatury	16
3.2. Dokumentacja i zarządzanie efektami ubocznymi	16
3.3. Badania kontrolne	17
3.4. Dokumentacja wyników leczenia	17
4. Prognoza	17
5. Załączniki	18
6. Literatura	21

Wykaz tabel i załączników

Tabela 1	Trzy etapy hipertermii ogólnoustrojowej (WBH) według „heckel medizintechnik” i „Von Ardenne Institute for Applied Medical Research”, zaktualizowane 01/2018 [4]	7
Tabela 2	Poziomy dowodów zmodyfikowane zgodnie z Agencją ds. Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej (AHRQ) [3]	8
Załącznik 1	Oparte na publikacjach schematy zastosowania hipertermii ogólnoustrojowej (WBH) do wybranych wskazań nieonkologicznych	18
Załącznik 2	Monitorowanie temperatury i parametrów oraz ich automatyczna dokumentacja IRAsoft® w połączeniu z IRacom® Von Ardenne Institute for Applied Medical Research [9]	19
Załącznik 3	Monitorowanie temperatury i parametrów z ich automatyczną dokumentacją. FebroData®, heckel medizintechnik [8]	19
Załącznik 4	Przykładowy protokół obserwacyjny i monitorowania zgodnie z klasyfikacją WHO. gisunt® Klinik Wilhelmshaven [80]	20

Skróty

Tab.	Tabela
Ust.	Ustęp
GK	Badanie kliniczne z grupą kontrolną
DGHT	Niemieckie Towarzystwo Hipertermii [German Society for Hyperthermia]
EKG	Elektrokardiogram
EORTC	Europejska Organizacja badań i leczenia raka [European Organization for Research and Treatment of Cancer] FACT Ocena funkcjonalna terapii nowotworów [Functional Assessment of Cancer Therapy]
WBH	Hipertermia ogólnoustrojowa
h	Godzina
HR	Tętno
HT	Hipertermia
IV	Dożylnie
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
mmHg	Milimetr słupa rtęci lub tor
min	Minuta
NIBP	Nieinwazyjny pomiar ciśnienia krwi
NYHA	New York Heart Association
Pkt.	Punkt
paO ₂	Ciśnienie parcjale tlenu w krwi tętniczej
pCO ₂	Ciśnienie parcjale dwutlenku węgla
pO ₂	Ciśnienie parcjale tlenu
PPT	Czas częściowej tromboplastyny
PTZ	Czas trombinowy w osoczu
RESP	Częstość oddechów
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną
sCMT	Systematyczna wieloetapowa terapia nowotworów
SpO ₂	Nasycenie tlenem
T	Temperatura
Tys.	Tysiące
WBH	Hipertermia ogólnoustrojowa
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia
S.p.	Stan po
μl	Mikrolitry
5-FU	5-fluorouracyl

Wytyczne dotyczące hipertermii ogólnoustrojowej

Autorzy

Należący do naukowego komitetu doradczego i rady dyrektorów DGHT:

Dr. med. Dipl.-Med. Holger Wehner, profesor, Instytut Medycyny Integracyjnej, Akademia Medyczna w Moskwie (RUS) Ordynator, gisunt® Clinic, Wilhelmshaven

Dr. med. Stephan Wey, specjalista w zakresie chorób wewnętrznych, medycyny naturalnej, medycyny ratunkowej, opieki paliatywnej Szkolenie doskonalące: Medycyna dietetyczna, ekspert w dziedzinie medycyny biologicznej (Uniwersytet w Mediolanie)

Dr. med. Arno Meyer, specjalista ds. anestezjologii

Z uznaniem wkładu wniesionego przez:

Dr. n. przyr. Alexander von Ardenne, CEO, Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung GmbH (Instytut Stosowanych Badań Medycznych)

Stefan Heckel-Reusser, CEO, heckel medizintechnik GmbH

Dr. med. Hüseyin Sahinbas, specjalista ds. radioterapii i radiologii, opieka paliatywna

Dr. med. Wulf-Peter Brockmann, specjalista ds. radiologii i radioterapii

Christian Wehner, asystent nauk ścisłych i ekonomii, klinika gisunt®

Adres do korespondencji:

Deutsche Gesellschaft für Hyperthermie e.V.

Scientific Advisory Board

Infanterieweg 30 b

D- 26129 Oldenburg, Niemcy

Telefon: 0441-93654586

E-mail: info@dght-ev.de

Wprowadzenie

Hipertermia ogólnoustrojowa (WBH) lub „hipertermia całego ciała” - określana jako kontrolowane podnoszenie temperatury ciała w celach terapeutycznych - jest jedną z najstarszych form terapii medycznej, z tradycjami zakorzenionymi w większości kultur i z bardzo szerokim spektrum wskazań [1]. Często cytowane powiedzenie, przypisywane Hipokratesowi, stwierdza, że „*Gorączka jest leczniczym działaniem organizmu przeciwko chorobie; oczyszcza ciało jak ogień.*”

WBH, między innymi, opiera się na docenieniu gorączki infekcyjnej jako naturalnego mechanizmu występującego u wszystkich zwierząt stałocieplnych, u których wzrost temperatury ciała jest podstawowym czynnikiem inicjującym i kontrolującym nadzwyczajną odpowiedź immunologiczną. Liczne badania przedkliniczne potwierdziły terapeutyczny potencjał kontrolowanego wzrostu temperatury ciała i stopniowo badały leżące u jego podstaw mechanizmy biologiczne [2].

W przypadku niektórych wskazań nieonkologicznych i onkologicznych skuteczność WBH została udokumentowana badaniami klinicznymi na różnych poziomach dowodowych. Mechanizmy działania obejmują zwiększoną perfuzję i aktywność metaboliczną związaną ze wzrostem temperatury wewnętrznej ciała, a także wpływ na układ hormonalny i immunologiczny. Zakres WBH sięga od zastosowań łagodnych, które mogą być wykonywane w domu, do rzeczywistych „temperatur gorączkowych” i ekstremalnych hipertermii realizowanych w warunkach oddziały intensywnej terapii. To spektrum wymaga jasnych definicji i różnicowania.

Cel

Z pełnym uznaniem dla długiej tradycji hipertermii i w ramach zapewnienia jakości wymaganej w nowoczesnej medycynie, nowoczesna hipertermia ogólnoustrojowa jest regulowana przez poniższe dwa wymogi:

- 1) Określenie i ustanowienie standardów kwalifikacji personelu, jak również standardów opieki i monitorowania pacjentów, co
 - gwarantuje wysoki poziom bezpieczeństwa pacjentom i użytkownikom oraz
 - stanowi podstawę zwrotu kosztów ubezpieczenia zdrowotnego.
- 2) Badanie i optymalizacja potencjału terapeutycznego WBH w poszczególnych wskazaniach na podstawie badań naukowych. Zarówno porównywalność badań prospektywnych, jak i połączenie danych z rutynowych zastosowań opartych na badaniach rejestrowanych wymagają standaryzacji, w szczególności pod względem terminologii i wychwytywania istotnych parametrów.

Wytyczne zawsze stanowią delikatne zagadnienie. Muszą one zrównoważyć wyżej opisaną potrzebę standaryzacji z uznaniem tradycyjnego pluralizmu metodologicznego, który może wywołać dyskusję naukową, w celu optymalizacji koncepcji terapeutycznych i uwzględnienia indywidualnych potrzeb pacjentów.

Niniejsze wytyczne są otwarte na nowe odkrycia naukowe i zostały ostatecznie stworzone jako punkt odniesienia dla krytycznej debaty i dyskusji, który należy poddawać ciągłej weryfikacji, aktualizować i ulepszać.

Przeznaczenie

Wytyczne German Society for Hyperthermia [DGHT] dotyczą przede wszystkim metodologii wykonywania WBH. Opierają się zarówno na opublikowanych danych naukowych, jak i na bogatych doświadczeniach, w szczególności tych wniesionych przez członków stowarzyszenia, którzy mają możliwość prezentowania i dyskusowania na ich temat w trakcie regularnych konwentów.

Jest to pierwszy przewodnik, który obejmuje cały zakres temperatur WBH. Pod uwagę wzięto uprzednio opublikowane wytyczne dotyczące części aspektów WBH. Niniejsze wytyczne nie obejmują „terapii gorączkowej”, zwanej również „hipertermią aktywną”, która polega na stosowaniu substancji pirogennych w celu podwyższenia temperatury ciała.

Ponadto, niniejszy przewodnik nie odnosi się do stosowania łagodnych, krótkotrwałych zabiegów termicznych dla całego ciała, w których zwiększenie temperatury ciała nie jest mierzone i definiowane jako cel zabiegu, jak na przykład pobyt w saunie czy stosowanie okładów błotnych i kabin na podczerwień (patrz tab. 1, pierwsza kolumna). Wytyczne nie mają w żadnym wypadku zaprzeczać medycznej korzyści takich zastosowań hipertermii, ale odsyłają zainteresowanych do szerokiego zakresu istniejących badań i istniejącej literatury fachowej, zwłaszcza w odniesieniu do saun.

Tabela 1 przedstawia podsumowanie hipertermii ogólnoustrojowej z różnymi poziomami intensywności i wymaganiami. Pomimo płynnych przejść między trzema poziomami: „łagodnym”, „zakresem gorączkowym” i „ekstremalnym”, każdy z nich charakteryzuje się wyraźnymi punktami odniesienia o zasadniczo odmiennych właściwościach. Podczas gdy hipertermia w zakresach łagodnym i gorączkowym, która może mieć punkty odniesienia wspólne z tradycyjną naturopatią, obejmuje temperatury z zakresu podgorączkowego i gorączkowego, hipertermia ekstremalna podlega rygorom nowoczesnej terapii intensywnej.

Zakres dowodów dotyczących wskazań medycznych stosowania hipertermii wymieniony w niniejszych wytycznych określono na podstawie nieznacznie zmodyfikowanej rekomendacji Agencji ds. Badań i Jakości Ochrony Zdrowotnej [3], która ze względu na aktualną sytuację danych na temat WBH wyróżnia tylko trzy główne grupy (zob. tab. 2):

- A** Wysoki poziom dowodów (poziom 1 + 2),
- B** Dowody na poziomie średnim do niskiego (poziom 3 + 4) i
- C** Dowody na poziomie niskim (poziom 5).

W grupie „dowodów na poziomie niskim”, wytyczne dotyczą również wskazań tradycyjnych i obszarów wskazań w leczeniu tradycyjnym, w którym WBH często odgrywa ważną rolę w ramach wielomodułowych, zindywidualizowanych koncepcji terapeutycznych, mimo że dowody naukowe na ich skuteczność nie są (jeszcze) dostępne na wyższym poziomie dowodów.

Należy podkreślić, że użytkownicy WBH, w kontekście swobody terapeutycznej, pozostają w pełni odpowiedzialni za wskazanie i wykonanie terapii. W indywidualnych przypadkach mogą, lub będą musieli, odbiegać od niniejszych wytycznych, zgodnie z indywidualną sytuacją pacjenta.

Zalecenia zawarte w niniejszych wytycznych, w szczególności w odniesieniu do sedacji (patrz rozdziały 1.6.3 i 2.6.3), zależą od uznania lekarza i w żadnym wypadku nie ponosimy za nie odpowiedzialności.

Wytyczne dotyczące konkretnych wskazań zalecane przez inne medyczne stowarzyszenia zawodowe nie zostały uwzględnione w niniejszym przewodniku.

	Łagodna WBH		WBH w zakresie gorączkowym		WBH ekstremalna
Temperatura docelowa Rdzeń ciała, T (odbytnicza)	< 38,5°C x)		38,5°C – 40,5°C x)		> 40,5°C x)
Czas stosowania w podanym zakresie temperatur	≤ 30 min	> 30 min	≤ 180 min	> 180 min	ogólnie ≥ 60 min
Stres pacjenta	Pocenie, brak stresu termo- regulacyjnego	Pocenie, brak stresu termo- regulacyjnego	Stres termo-regulacyjny bez sedacji/ lekka sedacja	Stres termo- regulacyjny lekka/silna sedacja	Stres termo-regulacyjny głębokie znieczulenie dożylnie lub znieczulenie ogólne
Monitorowanie pacjenta	Bez opieki pielęgniarskiej	Opieka pielęgniarska T (pachowa) lub T (rectum) lub T (podjęzykowa) lub T (w uchu)	Opieka pielęgniarska pod nadzorem lekarza xx) ciągła T (rectum) +) ± T (pacha/ucho) + HR / SpO2 ± EKG czasami ± NIBP („±” oznacza opcjonalnie)	Opieka pielęgniarska pod nadzorem lekarza ciągła T (rectum) +) ± T (pacha) + HR / SpO2 ± EKG/RESP czasami + NIBP	Zabieg nadzorowany medycznie Monitorowanie intensywnej opieki
Obszar wskazań (wybór)	Relaks, Wellness	Rehabilitacja, Fizjoterapia, Reumatologia, Ortopedia	Reumatologia, Dermatologia, Onkologia, Psychiatria Immunologia, Medycyna środowiskowa	Onkologia, Przewlekła infekcja	Onkologia, Przewlekła infekcja
Obowiązki producenta urządzenia	Oznakowanie CE jako wyrobu medycznego z udziałem „Jednostki notyfikowanej” i urzędowego monitorowania				
x) Ograniczenia temperaturowe pomiędzy poziomami WBH podano wyłącznie orientacyjnie, ponieważ podlegają indywidualnym wahaniam xx) w Niemczech również pod nadzorem „Heilpraktiker” +) jeśli pomiar temperatury w odbycie nie jest możliwy, można również zastosować pomiar temperatury ciała w pęcherzu moczowym lub w pochwie					

Tabela 1: Trzy etapy hipertermii ogólnoustrojowej (WBH) według „heckel medizintechnik” i „Institute Von Ardenne for Applied Medical Research” zaktualizowane 01/2018. [4]

Poziom dowodów	
1a	co najmniej jedna metaanaliza oparta na randomizowanych badaniach klinicznych z grupą kontrolną (RCT) z zastosowaniem metodologii wysokiej jakości
1b	co najmniej jedno wystarczająco duże randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (RCT)
2a	przynajmniej jedno badanie z grupą kontrolną bez randomizacji
2b	co najmniej jedno badanie innego typu, quasi-eksperymentalne
3	więcej niż jedno badanie nieeksperymentalne, takie jak badania porównawcze, badania korelacji, badania kliniczno-kontrolne lub kliniczne badania pilotażowe
4	opinie komisji ekspertów; badania opisowe
5	seria przypadków lub jedna lub więcej opinii ekspertów

Tabela 2: Poziomy dowodów zmodyfikowane zgodnie z Agencją ds. Badań i Jakości Opieki Zdrowotnej (AHRQ) [3].

Hipertermia ogólnoustrojowa - definicja ogólna

WBH jest kontrolowanym wzrostem temperatury ciała w oparciu o zewnętrzne źródło energii zgodnie z aktualną preferowaną kategoryzacją przedstawioną w Tabeli 1. Jest to również określana jako „hipertermia bierna”.

1. Hipertermia ogólnoustrojowa łagodna i w zakresie gorączkowym

1.1. Definicja

Łagodna WBH polega na podwyższeniu temperatury ciała do poziomu docelowego do 38,5°C. Czas aplikacji jest podzielony na dwa prowizoryczne poziomy intensywności, z czego krótszy trwa poniżej 30 minut a dłuższy powyżej 30 minut (patrz tabela 1).

WBH w zakresie gorączkowym polega na podwyższeniu temperatury ciała do temperatury docelowej w zakresie od 38,5°C do 40,5°C. Czas aplikacji dla odpowiedniej temperatury docelowej jest podzielony na dwa prowizoryczne poziomy intensywności, z czego krótszy trwa poniżej 180 minut a dłuższy powyżej 180 minut (patrz tabela 1).

1.2. Specyfikacja techniczna

1.2.1. Technologia hipertermii

WBH w zakresie temperatur łagodnych i gorączkowych obejmuje ciepło kontaktowe, np. kąpiele wodne i ciepło z promieniowania podczerwonego. Bardzo popularne jest zastosowanie filtra podczerwieni A, szczególnie dobrze tolerowanego z punktu widzenia fizycznego i fizjologicznego. Znaczna część promieniowania podczerwonego jest absorbowana na głębokościach tkanki, w których krążąca krew transportuje pochłoniętą energię cieplną do wszystkich rejonów ciała wraz z przepływem krwi [5, 6, 7]. W Niemczech najszerzej stosowane techniki hipertermii obejmują metodę Heckel'a (wykorzystującą promieniowanie podczerwone A + B w starszych systemach lub regionalne zastosowanie filtrowanej podczerwieni A wraz z promieniowaniem podczerwonym C w systemach obecnych) [8] i technologię IRATHERM® według von Ardenne (oparta wyłącznie na podczerwieni A) [9].

Przegląd WBH, wraz z zastosowaną technologią, można znaleźć w załączonej bibliografii [10].

1.2.2. Regulacja/ monitorowanie temperatury

W przypadku łagodnej WBH, kontrola temperatury jest obowiązkowa począwszy od czasów aplikacji przekraczających 30 minut. Może obejmować pomiar temperatury pachowej, odbytniczej, podjęzykowej lub w uchu, wykonywanych w określonym czasie. Zmierzone wartości muszą być udokumentowane razem z zastosowaną technologią pomiarową. Jednak preferowane są systemy pomiarowe z ciągłym rejestrowaniem temperatury dokumentowanym na komputerze PC (np. IRACOM® z IRASOFT® [9], FebroData® [8], patrz załączniki 2 i 3).

Od poziomu WBH w zakresie gorączkowym, wzrastająca temperatura wywołuje u pacjentów stres termoregulacyjny, który wymaga opieki pielęgniarstwa pod nadzorem lekarza, jak wskazano w tabeli 1. Począwszy od temperatury 38,5°C, wymagania minimalne obejmują ciągły pomiar temperatury w odbycie oraz monitorowanie rytmu pracy serca i saturacji tlenowej. Istnieje powszechna zgoda co do tego, że temperatura w odbycie odzwierciedla temperaturę ciała. Jeżeli czas zabiegu przekracza

180 minut przy temperaturze powyżej 38,5°C wymagane są okresowe pomiary ciśnienia krwi, dodane mogą być też pomiary EKG/RESP oraz drugi ciągły pomiar temperatury. Jeśli pomiar temperatury w odbycie nie jest możliwy (np. w przypadku sztucznego odbytu), można uwzględnić rejestrację temperatury w pęcherzu moczowym lub w pochwie. Ważne jest, aby pamiętać, że temperatura pachowa i w nawet większym stopniu, temperatura mierzona w uchu, może różnić się o około 0,5 do 1°C od temperatury mierzonej w odbycie w późnej fazie ogrzewania.

1.3. Specyfikacja personelu

1.3.1. Personel pielęgniarski

W przypadku łagodnej WBH wymagany jest nadzór pielęgniarski dla zabiegów przekraczających 30 minut. Do tego zadania kwalifikują się technicy medyczni, asystenci medyczni, fizjoterapeuci i pielęgniarki.

W przypadku WBH w zakresie gorączkowym lub w warunkach lekkiej sedacji o czasie zabiegu 180 minut lub dłuższym, zgodnie z Tabelą 1 wymagana jest opieka pielęgniarska pod nadzorem lekarza. Minimalna opieka pielęgniarska oznacza stałą dostępność na wezwanie z opcją wzywania przez pacjenta i gwarantowaną nieprzerwaną uwagę na sygnały ostrzegawcze lub alarmowe wysyłane przez niezawodny system monitorowania pacjenta. Nadzór medyczny oznacza obecność i dostępność lekarza w przychodni lekarskiej lub klinice, w której wykonuje się hipertermię ogólnoustrojową.

WBH w zakresie gorączkowym pod wpływem sedacji z czasem zabiegu przekraczającym 180 minut wymaga stałej obecności osoby ze specjalnym przeszkoleniem na oddziale intensywnej terapii w gabinecie zabiegowym, oraz okresowych kontroli przez lekarza prowadzącego.

Personel pielęgniarski musi zostać przeszkolony przez producenta, przedstawiciela producenta lub w klinice/szpitalu, który korzysta z tej samej technologii i został certyfikowany przez DGHT jako centrum szkoleniowe. Szkolenie musi obejmować co najmniej jeden, a najlepiej 2 do 3, nadzorowanych zabiegów WBH w warunkach rzeczywistych. Szkolenie musi być udokumentowane. Operator może mianować członków personelu pielęgniarskiego, którzy przeszli szkolenie na „osoby kompetentne” w ramach definicji (niemieckiego) rozporządzenia dla operatorów urządzeń medycznych (Medizinproduktebetriebsverordnung - MBeitV), które mogą w przyszłości prowadzić szkolenia - również wymagające udokumentowania - w swojej klinice / szpitalu. Szkolenie obejmuje również szczegółowe informacje na temat zagrożeń i skutków ubocznych wymienionych w instrukcji użytkowania dla odpowiednich urządzeń.

1.3.2. Personel medyczny

WBH w zakresie gorączkowym bez sedacji / pod lekką sedacją z czasem aplikacji nieprzekraczającym 180 minut może być nadzorowana przez lekarzy dowolnej specjalizacji. Prowadzenie WBH w zakresie gorączkowym pod wpływem sedacji z czasem stosowania przekraczającym 180 minut wymaga odpowiednich kwalifikacji i doświadczenia w podawaniu środków uspokajających.

Ponadto lekarze odpowiedzialni za przeprowadzenie hipertermii, muszą również przejść szkolenie w zakresie procedury opisanej w rozdziale 1.3.1 / ostatni ustęp, po którym mogą funkcjonować jako „osoby kompetentne” w rozumieniu MBeitV.

WBH łagodna oraz w zakresie gorączkowym w warunkach lekkiej sedacji może również być wykonywana lub nadzorowana przez inne osoby uprawnione do samodzielnej opieki nad pacjentem ale bez uprawnień lekarza (w Niemczech: „Heilpraktiker”). Zakłada się, że takie osoby są uprawnione do przeprowadzania odpowiednich zabiegów ratunkowych, jeśli jest to konieczne. W celu uproszczenia niniejsze wytyczne konsekwentnie używają terminów „lekarz” i „personel medyczny” w odniesieniu do wszystkich osób wymienionych w rozdziale 1.

1.3.3. Personel techniczny

Żaden personel techniczny nie jest wymagany do wykonywania WBH w zakresie gorączkowym czy hipertermii łagodnej. Jednak wyznaczony personel medyczny musi przejść szkolenie i instruktaż pod okiem wykwalifikowanego personelu lub przedstawicieli producenta, aby niezawodnie obsługiwać sprzęt.

1.3.4. Laboratorium

Nie są wymagane żadne specjalne badania laboratoryjne dla WBH w zakresie gorączkowym i łagodnym. Testy laboratoryjne przed, podczas i po sesjach hipertermii są wykonywane według uznania lekarza.

1.4. Wskazania

Ze względu na wpływ na układ odpornościowy, hipertermię w zakresie gorączkowym w szczególności można uznać za niespecyficzny środek terapeutyczny do leczenia chorób przewlekłych, które są spowodowane dysfunkcją układu odpornościowego i / lub ograniczoną perfuzją tkankową. Hipertermia jest wskazana w wielu stanach od przewlekłych infekcji, stanu zapalnego i bólu, chorób autoimmunologicznych i alergii po kurację uzupełniającą w leczeniu raka. Długa tradycja tej metody leczenia oraz jej niskie ryzyko i działania niepożądane mogą uzasadniać stosowanie hipertermii w szerokim zakresie chorób, pod warunkiem, że przeciwwskazania zostały starannie przemyślane, z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji i terapeutycznych alternatyw. W poniższym rozdziale wymieniono wskazania i obszary wskazań w trzech głównych grupach:

Wskazanie	Badanie	Literatura
A Wskazania oparte na co najmniej GK lub RCT (poziomy dowodów 1 + 2)¹		
• Zespół fibromialgii • Przewlekły ból pleców • Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa • Spondyloartropatia osiowa • Łuszczykowe zapalenie stawów • Nadciśnienie tętnicze • Zaburzenia depresyjne	RCT + GK + GK + badanie pilotażowe RCT + badanie pilotażowe RCT + badanie pilotażowe GK RCT RCT + badanie pilotażowe RCT+RCT+badanie pilotażowe	[11, 12, 13, 14] [15, 16] [17, 18, 19] [20] [21] [22, 23] [24, 25, 26]
B Wskazania oparte na badaniach porównawczych, studiach przypadku, pilotażowych badaniach klinicznych (poziomy dowodów 3 + 4)		
• Aktywacja immunologiczna • Rak - wzmocnienie standardowych terapii • Rak w fazie paliatywnej - ulga w bólu i zespole zmęczenia • Astma oskrzelowa • Choroba zwyrodnieniowa stawów • Twardzina układowa • Zespół jelita drażliwego	Badanie pilotażowe Badanie pilotażowe Badanie pilotażowe Badanie pilotażowe Badanie pilotażowe Badanie pilotażowe+Badanie pilotażowe RC badanie pilotażowe	[27], [28, 29, 30, 31] [32] [32] [33] [34] [23, 35, 36] [37]
C Wskazania i obszary wskazań oparte na serii przypadków lub ekspertyzach (poziom dowodów 5)		
• Leczenie podtrzymujące po leczeniu przeciwnowotworowym • Alergiczny nieżyt nosa • Przewlekłe zapalenie gruczołu krokowego • Zapalenie stawów • Wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Crohna • Borelioza • Regeneracja pourazowa • Detoksykacja		[38, 39] [40] [40] [34] [41] [42] [40] [44]
¹ W załączniku 1 określono odpowiednie schematy hipertermii stosowanej w publikacji z najwyższym poziomem dowodów dla wskazań wymienionych w najwyższej grupie dowodów A.		

W dziedzinie medycyny sportowej wykazano, że miejscowe stosowanie hipertermii powoduje przyspieszoną regenerację silnie obciążonych mięśni [45].

W tym miejscu należy podkreślić, że niniejsze wytyczne nie ograniczają w żaden sposób poszerzania wskazań. Wskazania, które nie są wymienione w niniejszych wytycznych, nie powinny być uważane za wyłączone lub nieodpowiednie. Wręcz przeciwnie, tradycyjne doświadczenia związane z tą formą terapii powinny zostać poddane krytycznej ocenie, aby w razie potrzeby uwzględnić hipertermię jako opcję terapeutyczną. Doskonały historyczny przegląd stosowanych wskazań medycznych, a także przegląd opublikowanej do tej pory literatury fachowej można znaleźć w rozdziale 2 [1]. Ponadto w bibliografii wymieniono liczne wskazania dotyczące różnych poziomów temperatury [46].

1.5. Przeciwwskazania

Przeciwwskazania zależą od poziomu wzrostu temperatury i opierają się przede wszystkim na stresie sercowo-naczyniowym oraz na możliwości niepożądanego aktywacji stanów zapalnych i destabilizacji nie zrównoważonych konstelacji hormonalnych i metabolicznych.

Hipertermiczne wzrosty temperatury ciała powyżej 38°C są bezwzględnie i względnie przeciwwskazane w przypadku chorób wymienionych poniżej. Przeciwwskazania te zostały zaczerpnięte z publikacji i doświadczeń terapeutów pracujących z wykorzystaniem hipertermii. Lista może być w przyszłości zarówno rozszerzona, jak i skrócona.

Przeciwwskazania bezwzględne:

- miażdżycowo-mózgowe stany dezorientacji
- poważne wady perfuzji mózgowej; zwiększone ciśnienie wewnątrzczaszkowe z powodu obrzęku około-ogniskowego wywołanego przez guzy mózgu i przerzuty do mózgu
- niekontrolowana nadczynność tarczycy
- ostre, ciężkie zakażenia (np. płuca, wątroba, nerki)
- manifestacja niewydolności narządu wewnętrznego z powodu destrukcyjnych procesów zapalnych i / lub neoplazji obstrukcyjnej lub destrukcyjnej
- czynna gruźlica płuc jamista, późne stadia marskości wątroby i marskość nerek
- ostre termiczne uszkodzenia skóry (np. oparzenia słoneczne)
- ciąża

Przeciwwskazania względne:

- arytmie serca i niewydolność serca (monitorowanie EKG po ocenie kardiologicznej)
- ostre infekcje
- zmniejszona wrażliwość termiczna skóry i zaburzenia mikrokrążenia (np. neuropatia cukrzycowa, chemioterapia)
- zwiększona wrażliwość skóry (np. stosowanie fotouczulaczy)
- podatność na drgawki gorączkowe
- poważnie osłabiona lub silnie upośledzona ogólna kondycja fizyczna

1.6. Procedura hipertermii ogólnoustrojowej łagodnej lub w zakresie gorączkowym

1.6.1. Przygotowanie

W codziennej praktyce zakłada się, że sesje terapeutyczne będą poprzedzone rozmową z lekarzem, a pacjent otrzyma informacje o aktualnych metodach diagnostyki i terapii oraz o wynikającym z tego wskazaniu. Taka rozmowa przygotowawcza powinna również obejmować informacje o skutkach ubocznych, takich jak powszechnie występujące uczucie niepokoju z powodu stresu termoregulacyjnego, ale także ryzyko zmian termicznych, które są bardzo rzadkie, ale nie można ich całkowicie wykluczyć.

Wszyscy lekarze zobowiązani są poinformować swoich pacjentów o kosztach zabiegów hipertermicznych. Zaleca się uzyskanie pisemnej zgody pacjenta, w szczególności na wypadek przyszłych sporów prawnych. Przygotowanie pacjenta do rozpoczęcia terapii (odzież, pozycja, warunki higieniczne) zależy od zastosowanej dawki termicznej (temperatury i czasu ekspozycji), a także od wykorzystywanej technologii.

1.6.2. Regulacja temperatury

Kontrola temperatury jest obowiązkowa dla wszystkich zabiegów hipertermii całego ciała w celu osiągnięcia docelowej temperatury, odpowiedniej dla danego wskazania (patrz 1.2.2). Natężenie oraz rodzaj i zakres dokumentacji zależą od typu WBH oraz od poziomu temperatury i czasu ekspozycji.

1.6.3. Sedacja

Stres termoregulacyjny odczuwany przez pacjentów znacznie się różni u poszczególnych osób. W przypadku hipertermii w zakresie gorączkowym nieprzekraczającej 180 minut (jak pokazano w tab. 1), ogólnie nie jest wymagana żadna lub tylko niewielka sedacja, np. przy użyciu roślinnych lub homeopatycznych środków uspokajających. W rzadkich przypadkach można w razie potrzeby zastosować stopniową sedację po doustnym podaniu lorazepamu lub jako uzupełnienie podawanego wlewu dożylnego midazolamem.

W przypadku hipertermii w zakresie gorączkowym przekraczającej 180 minut (patrz tab. 1) może być konieczna ciągła sedacja za pomocą midazolamu, fentanylu i propofolu. Procedurę sedacji opartą głównie na midazolamie i fentanylu opisano w kilku pozycjach załączonej bibliografii [32, 47, 48, 49]

1.6.4. Chemioterapia

Każda chemioterapia wykonywana razem z hipertermią może być stosowana wyłącznie pod nadzorem doświadczonego lekarza, przestrzegającego środków ostrożności i przepisów dotyczących stosowania cytostatyków używanych w chemioterapii. Połączenie WBH i chemioterapii jest złożonym procesem.

Zamierzone mechanizmy działania (zwiększenie perfuzji tkanek nowotworowych i akumulacji leku, zwiększenie metabolizmu, efekty immunologiczne) muszą zostać określone z uwzględnieniem właściwości farmakodynamicznych w celu określenia czasu obu zastosowań.

1.6.5. Terapia wspomagająca

Należy aktywnie przeciwdziałać odwodnieniu przed, podczas i po zabiegu hipertermii ogólnoustrojowej. W przypadku leczenia bez sedacji, można to osiągnąć poprzez picie lub wlew, natomiast leczenie wspomagające wlewowym elektrolitem jest obowiązkowe w przypadku leczenia pod wpływem środków uspokajających i długotrwałych terapii, zgodnie z tab. 1.

1.6.6. Opieka po zabiegu / monitorowanie

Opieka po zabiegu i monitorowanie pacjentów zależy od poziomu temperatury i czasu trwania terapii, a także od wszelkich działań niepożądanych, które mogły wystąpić podczas terapii, fazy ochładzania lub fazy pozabiegowej. W przypadku hipertermii w zakresie gorączkowym o czasie nieprzekraczającym 180 minut i stabilnych parametrów sercowo-naczyniowych, 30 minut odpoczynku można uznać za wystarczający czas regeneracji. W przypadku leczenia trwającego ponad 180 minut wymagany jest dłuższy czas odpoczynku i monitorowania, aż do uzyskania stabilności układu krążenia.

2. Ekstremalna hipertermia ogólnoustrojowa

2.1. Definicja

WBH ekstremalna polega na zwiększeniu temperatury ciała do temperatury docelowej powyżej 40,5°C. Czas stosowania w zakresie temperatur docelowych wynosi zwykle ponad 60 minut (patrz tab. 1).

Obecnie w wyniku specjalistycznej debaty na temat stosowania ekstremalnej WBH w onkologii wysunięto wnioski, że efekty cytoredukcyjne wymagają temperatury co najmniej 41,5°C i można je osiągnąć jedynie w warunkach optymalizacji metabolicznej (kwasica mleczanowa wywołana glukozą i hiperoksemia / patrz sCMT). Ponadto zoptymalizowane pod względem metabolicznym środowisko stanowi warunek konieczny do osiągnięcia temperatury ciała powyżej 42°C.

W Niemczech systemy radiacyjne wykorzystują obecnie w praktyce około trzech schematów temperaturowo-czasowych: wysokie temperatury powyżej 41,5°C przez 90 minut lub więcej; powyżej 41,8°C przez 60 do 90 minut; lub powyżej 42,0°C przez 30 do 60 minut. Grupa robocza wokół Instytutu von Ardenne po raz pierwszy wprowadziła wysokie temperatury wynoszące 42,3°C w kontekście ogólnoustrojowej wieloetapowej terapii nowotworów / sCMT (WBH ekstremalna + hiperglikemia indukowana + hiperoksemia względna) [50]. W praktyce zabiegi hipertermii ogólnoustrojowej wykorzystują teraz tą procedurę do bezpiecznego wykonywania terapii w temperaturze 42,5°C. „Metoda HeatHeal” ogrzewania przewodowego w kąpieli w ciepłej wodzie pozwala w kilka minut osiągnąć temperatury powyżej 43°C [51].

W odniesieniu do WBH ekstremalnej w zakresie od 41,5°C do 41,9°C, odnosimy się do danych Robins [52], Kerner [53], Wust [54], Hegewisch-Becker [55], Hildebrandt [56], Bakhshandeh-Bath [57], Atmaca [58], Deja [59], Ismail-Zade [60], Zhao [61] i Herzog [62, 63]. Recenzje z praktycznymi informacjami na temat wykonywania zabiegów hipertermii ekstremalnej w tym zakresie temperatur i technologii hipertermii zostały opublikowane przez Hildebrandt [64] i Rowe-Horwege [10].

Dokumentacja WBH ekstremalnej powyżej 42°C znajduje się w grupach roboczych Steinhausena [65], Krasnego [66], Takeuchi [67], von Ardenne'a [68], Bremera/Meyera [69], Wehnera [70], von Ardenne'a [71] i Suverneva [72].

2.2. Specyfikacja techniczna

2.2.1 Technologia hipertermii

W hipertermii ekstremalnej stosowane są takie systemy jak: IRATHERM®2000, Enthermics, Aquatherm, heckel-HT3000, IRATHERM®1000 oraz Heatheal-WBH-TEC-LCC.

2.2.2. Regulacja/ monitorowanie temperatury

W przypadku hipertermii ekstremalnej, która jest wykonywana w głębokim znieczuleniu dożylnym lub znieczuleniu ogólnym, wymagane jest ciągłe monitorowanie na oddziale intensywnej opieki. W zależności od systemu hipertermii, wykorzystuje się do czterech czujników temperatury, które mogą być czujnikami doodbytniczymi i/lub mierzącymi temperaturę w pęcherzu moczowym, pod pachą lub na skórze. Do miejscowej kontroli temperatury skóry można użyć ręcznego pirometru z regulowanymi współczynnikami emisji. Temperatury, pulsoksymetria i ustawienia promieniowania muszą być stale rejestrowane przez komputer, a do monitorowania muszą być dostępne systemy EKG / RESP. Pomiar ciśnienia krwi należy przeprowadzać okresowo i należy go udokumentować.

W przypadku WBH ekstremalnej z użyciem ciepła kontaktowego w gorącej kąpeli, obowiązkowy jest pomiar temperatury z wielu źródeł, tj. temperatury wody, jak również pomiar temperatury w odbytnicy lub w pęcherzu moczowym, przełyku lub jamie nosowej (patrz [54]).

Pomiary temperatury należy wykonywać przy użyciu odpowiedniego sprzętu, który jest zgodny z niemiecką ustawą o urządzeniach medycznych (Medizinproduktegesetz). Dokładność pomiaru temperatury powinna wynosić $\pm 0,1^{\circ}\text{C}$.

Sprawdzone systemy monitorowania i dokumentacji obejmują IRacom® z IRAsoft® [9] (patrz Załącznik 2) i FebroData® [8] (patrz Załącznik 3).

2.3. Specyfikacja personelu

WBH ekstremalna wymaga wykwalifikowanego personelu.

2.3.1. Personel pielęgniarski

Zaleca się, aby w czasie zabiegu obecna była pielęgniarka z doświadczeniem w intensywnej opiece i / lub przeszkolona do WBH ekstremalnej. Inny członek personelu oprócz wykwalifikowanej pielęgniarki powinien być dostępny na wezwanie w nagłym przypadku, tj. osoba ta powinna być dostępna dla członka personelu pielęgniarskiego prowadzącego terapię w czasie krótszym niż jedna minuta. Podczas tworzenia nowych zespołów, zaleca się, aby leczeniu towarzyszyło dwóch członków personelu pielęgniarskiego.

Oprócz członka personelu pielęgniarskiego z doświadczeniem medycznym na oddziale intensywnej terapii, do dodatkowych pomiarów w procedurze Heatheal® wymagany jest drugi członek personelu pielęgniarskiego. Inny pracownik (który może być technikem lub asystentem medycznym) jest odpowiedzialny za ciągłą dokumentację przebiegającej szybko terapii. Ponadto inny wykwalifikowany członek personelu musi kontrolować temperaturę wody w różnych punktach i mieszać wodę mechanicznie lub ręcznie w celu ujednolicienia jej temperatury. Wykwalifikowana pielęgniarka anestezjologiczna jest niezbędna, aby pomóc lekarzowi w indukowaniu znieczulenia.

Personel pielęgniarski musi zostać przeszkolony przez producenta, przedstawiciela producenta lub w klinice/szpitalu, który korzysta z tej samej technologii i został certyfikowany przez DGHT jako centrum szkoleniowe. Szkolenie musi obejmować co najmniej trzy, a najlepiej więcej, nadzorowanych zabiegów WBH w warunkach rzeczywistych. Szkolenie musi być udokumentowane. Operator może mianować członków personelu pielęgniarskiego, którzy przeszli szkolenie na „osoby kompetentne” w rozumieniu definicji rozporządzenia dla operatorów urządzeń medycznych (MBetriebV), które mogą w przyszłości prowadzić szkolenia - również wymagające udokumentowania - we swojej klinice / szpitalu. Szkolenie obejmuje również szczegółowe informacje na temat zagrożeń i skutków ubocznych wymienionych w instrukcji użytkowania dla odpowiednich urządzeń.

2.3.2. Personel medyczny

W przypadku hipertermii ekstremalnej, lekarz wykonujący zabieg odpowiedzialny jest nie tylko za nadzór, ale też aktywnie przeprowadza terapię i monitoruje wszystkie procesy. W przypadku znieczulenia intubacyjnego musi być obecny anestezjolog. Jeśli stosuje się głębokie znieczulenie dożylne (neuroleptanalgezia), lekarz prowadzący znieczulenie (z odpowiednim doświadczeniem i / lub szkoleniem) może być również odpowiedzialny za przeprowadzenie hipertermii. Drugi lekarz musi być dostępny na wezwanie w razie jakichkolwiek komplikacji, szczególnie jeśli lekarz prowadzący znieczulenie jest również odpowiedzialny za leczenie hipertermią.

W przypadku zabiegu Heatheal® obowiązkowa jest obecność dwóch niezależnych lekarzy, jednego do zabiegu hipertermii i drugiego do przeprowadzenia znieczulenia. Oprócz lekarza wykonującego zabieg hipertermii i anestezjologa niezbędny jest jeszcze inny lekarz. Ze względu na szczególne obawy związane z terapią podwodną (awarie elektrod EKG), lekarz ten musi monitorować czynność serca i puls i stale raportować dane do lekarza prowadzącego terapię. W zakresie wskazań onkologicznych, w szczególności przy równoczesnym stosowaniu chemioterapii, lekarz prowadzący terapię musi być zaznajomiony z postępowaniem z lekami cytostatycznymi używanymi w chemioterapii, lub należy zapewnić obecność odpowiedniego lekarza.

Ponadto lekarze odpowiedzialni za przeprowadzenie hipertermii, muszą również przejść szkolenie w zakresie procedury opisanej w rozdziale 2.3.1, ostatni akapit, po którym mogą funkcjonować jako „osoby kompetentne” w rozumieniu ustawy dotyczącej urządzeń medycznych (MBetriebV).

2.3.3. Personel techniczny

Zaleca się zaangażowanie wewnętrznych techników w spotkania przed zabiegiem hipertermii ekstremalnej i pozostawienie ich do szybkiej dyspozycji do rozwiązania problemów technicznych związanych z dostarczaniem energii, wody lub tlenu, aby uniknąć przerwania terapii u pacjenta poddanego znieczuleniu.

W przypadku metody Heatheal® obecność wewnętrznego technika jest bezwzględnie wymagana w przypadku, gdy do szybkiej wymiany wody wymagane są operacje techniczne.

2.3.4. Laboratorium

W przypadku hipertermii ekstremalnej wymagane są kontrole laboratoryjne w trakcie procesu. Obejmuje to co najmniej standardową morfologię krwi, w tym hematokryt, kreatyninę, elektrolity, poziomy glukozy we krwi i próby wątrobowe w przypadku nieprawidłowości na początku leczenia i na końcu stabilizacji temperatury na wysokim poziomie, dla zagwarantowania bezpiecznego przebiegu terapii. Odpowiedzialny lekarz musi skonsultować dodatkowe parametry, w zależności od współistniejącego stanu chorobowego, wartości wyjściowych i sytuacji klinicznej.

Jeśli hipertermia ekstremalna jest wykonywana w ramach systemowej wieloetapowej terapii przeciwnowotworowej, oprócz częstej kontroli stężenia glukozy we krwi i mleczanu zalecane są pomiary pH (nie jest to obowiązkowe, ale użyteczne pod względem monitorowania zakwaszenia nowotworu). Ponadto zaleca się analizę stężenia gazów we krwi na początku, przed i po okresie stabilizacji w wysokiej temperaturze w celu monitorowania utlenowania. To samo dotyczy monitoringu laboratoryjnego przy zabiegu Heatheal®.

2.4. Wybór pacjenta i potwierdzenie wskazania

Wybór pacjenta i potwierdzenie wskazania są zgodne z wcześniej opublikowanymi wskazaniami i przeciwwskazaniami dla hipertermii ekstremalnej. Wskazania i przeciwwskazania opisane w monografii „Systemowej wieloetapowej terapii nowotworów” [68] dostarczają przydatnych wskazówek. Jako warunek wstępny do zabiegu ekstremalnej WBH, pacjenci powinni być w odpowiedniej ogólnej kondycji fizycznej, przy wskaźniku Karnofsky'ego $\geq 60\%$, (różniący się od [68] ze względu na rosnące doświadczenie z dużą liczbą pacjentów), mieć od 3 do 78 lat (różniąc się od [68] w wyniku większego doświadczenia). Stan nowotworu powinien być potwierdzony i udokumentowany na podstawie histologii z dowodami aktualnego stadium, a pacjent musi wyrazić pisemną zgodę.

Wskazania onkologiczne dotyczące ekstremalnej hipertermii ogólnoustrojowej obejmują opornego na leczenie raka z przerzutami, mięsaka, złośliwego czerniaka, chłoniaka i przewlekłą białaczkę limfatyczną wymagającą leczenia.

W obszarze nie-onkologicznym pojawiły się doniesienia o skuteczności ekstremalnej hipertermii w leczeniu przewlekłej boreliozy [43].

2.5. Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do hipertermii ekstremalnej:

- pierwotne guzy mózgu (gwiżdżiak / gglejak) i przerzuty mózgowe w pobliżu naczyń i / lub komór serca; tomografia komputerowa / obrazowanie rezonansem magnetycznym absolutnie niezbędne przed leczeniem hipertermią
- psychozy, napady padaczkowe i encefalopatie ze wzrastającym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym
- wszystkie formy klinicznej niewydolności serca powyżej II stadium NYHA
- choroba niedokrwienna serca, dławica piersiowa
- patologie w badaniu wysiłkowym EKG wysiłkowe, złożone arytmie serca
- protezy zastawki serca, stymulatory serca o stałym rytmie
- stan po udarze mózgu
- niewydolność oddechowa odporna na leczenie ($PO_2 \leq 64$ mmHg, $PCO_2 \geq 48$ mmHg)
- niektóre endokrynopatie
- złośliwe przegrzania w wywiadzie lub podatność na nie
- ciąża
- zaawansowane lub niekontrolowane zaburzenie równowagi płynów lub elektrolitów
- zaawansowana niewydolność nerek
- ciężka niewydolność wątroby
- oporna na terapię hipo- lub dysproteinemia
- zaburzenia hematopoezy (zmniejszenie stężenia hemoglobiny $\geq 30\%$), leukocytopenia, trombocytopenia $\leq 80\,000 / \mu l$
- zaawansowana kacheksja bez zapewnionego odżywiania
- osteoliza w szkieletcie osiowym o wysokim ryzyku złamania

2.6. Procedura ekstremalnej hipertermii ogólnoustrojowej

2.6.1. Przygotowanie

Pacjenci powinni mieć co najmniej jeden dzień aklimatyzacji w miejscu leczenia, tzn. pierwszy kontakt w ośrodku leczenia powinien nastąpić 48 godzin przed rozpoczęciem leczenia. Parametry laboratoryjne: różnicowa morfologia krwi, elektrolity, kreatynina, mocznik, kwas moczowy, cholinoesteraza, lipaza, amylaza, krzepliwość krwi, aPTT, PTZ, fibrynogen, LDH i próby wątrobowe muszą zostać sprawdzone i poddane leczeniu, jeżeli jest to konieczne. Pacjenci powinni zostać poddani leczeniu infuzyjnemu w ramach substytucji i terapii wspomagającej na dzień przed leczeniem. Oprócz formalnych kwestii prawnych informacje dla pacjentów powinny również zawierać wyczerpujące szczegóły dotyczące przebiegu terapii. Należy zagwarantować dostępność EKG, monitoringu czynności płuc, prześwietlenia klatki piersiowej i danych laboratoryjnych zgodnie z wymaganiami procedury chirurgicznej. Informacja o znieczuleniu, które należy wykonać, jest również częścią przygotowania. Premedykacja ma sens na wieczór przed sesją, a uwzględnienie czasu postzczenia przed zaplanowanym znieczuleniem jest obowiązkowe.

2.6.2. Regulacja temperatury

Kontrola temperatury odbywa się poprzez rejestrację temperatury ciała (doodbytniczo i / lub dopęcherzowo), temperatury pachowej oraz do dwóch wartości temperatury skóry (brzuszej i grzbietowej). Ponadto bezdotykowa kontrola temperatury skóry za pomocą ręcznego pirometru jest niezbędna do sprawdzenia temperatury w obszarach zagrożonych przegrzaniem, np. zaczerwienionych obszarów skóry. Należy unikać długotrwałej ekspozycji skóry na temperatury powyżej 43,5°C. Pomiar temperatury intraluminalne są opcjonalne, ale nie obowiązkowe. Pomiar temperatury w odbycie i w pęcherzu są metodami uznanymi w profesjonalnym dyskursie dotyczącym rejestracji temperatury ciała. W kontekście hipertermii ekstremalnej z ciepłem kontaktowym w kąpeli wodnej, pomiary temperatury powinny być wykonane zgodnie z opisem w rozdziale 2.2.2.

2.6.3. Znieczulenie

Głębokie dożylnie znieczulenie w postaci neuroleptanalgezji przy zachowaniu odpowiedniego spontanicznego oddychania jest preferowaną formą znieczulenia w tym szczególnym procesie leczenia. Konieczne jest posiadanie instrumentów do natychmiastowego przejścia na wentylację wspomaganą lub kontrolowaną za pomocą maski krtaniowej lub dostępnej rurki dotchawicznej. Dotyczy to również urządzeń ssących. Premedykacja w fazie przygotowawczej może składać się z jednej tabletki Dormicum (midazolam 7,5 mg) bezpośrednio przed umieszczeniem w urządzeniu do hipertermii, uzupełnionej diazepamem przez infuzję (średnio 30 mg) podczas pozycjonowania i podłączania pacjenta do czujników. Neuroleptanalgezję można rozpocząć, gdy temperatura wewnątrz ciała osiągnie 37,5°C do 38,0°C, np. stosując lek disoprivan przez wlew lub pompę infuzyjną (propofol, np. 1%) i podanie rapifenu (alfentanylu) za pomocą pompy infuzyjnej. Zapotrzebowanie na anestezję można indywidualnie dostosować do pacjenta i sytuacji terapeutycznej za pomocą pomp strzykawkowych do wlewów dożylnych (IV). Zastosowane kombinacje leków obejmują propofol, midazolam i fentanyl, a także disoprivan i alfentanyl [73, 74, 75, 76]. W przypadku pewnych konstelacji lub potrzeb znieczulenie może być wykonane również jako znieczulenie intubacyjne.

W kontekście hipertermii ekstremalnej za pomocą kąpeli wodnej, zwłaszcza w celu przekroczenia temperatury 42,5°C, wymagane jest znieczulenie intubacyjne, jeśli ma to zastosowanie w połączeniu z wentylacją strumieniową [51].

2.6.4. Chemioterapia

Każda chemioterapia musi być aplikowana przez doświadczonego lekarza, z zachowaniem wymaganych środków ostrożności niezbędnych przy chemioterapii cytotoksycznej. Zgodnie z obecną wiedzą, chemioterapia musi zostać zastosowana przed osiągnięciem temperatury 41,0°C. Ważne jest, aby pamiętać, że działanie większość leków do chemioterapii cytostatycznej jest znacznie nasilone pod wpływem hipertermii ekstremalnej, co oznacza, że dawki muszą być odpowiednio zmniejszone.

Szczególną ostrożność zaleca się przy stosowaniu nefrotoksycznych leków cytostatycznych, zwłaszcza cisplatyny, ponieważ działania niepożądane, w przeciwieństwie do prawie wszystkich innych leków cytostatycznych, również będą w tym przypadku znacznie wzmożone. Efekt ten może wynikać ze stymulacji hormonu antydiuretycznego w wysokich zakresach temperatur i zwiększyłby aktywność substancji nefrotoksycznych w fazie zmniejszonej wydajności nerek związanej z temperaturą. W najgorszym przypadku może to prowadzić do zależności od dializy. W związku z tym, w przypadku stosowania cisplatyny w kontekście hipertermii ekstremalnej, konieczne jest zmniejszenie dawki i ścisłe monitorowanie wskazań.

2.6.5. Terapia wspomagająca

Wymagana terapia wspomagająca obejmuje w szczególności roztwory elektrolitów, infuzje glukozy i zastosowanie tlenu wziewnego. Nawet jeśli hipertermia ekstremalna nie będzie wykonywana w ramach systemowej wieloetapowej terapii raka [77], infuzje glukozy i inhalacja tlenowa są wymagane, aby poprawić tolerancję lub wskaźnik terapeutyczny leczenia. Najlepiej wybrać stężenie glukozy od 10 do 40% i znacznie zwiększyć poziom paO_2 . Substytucja elektrolitów zależy od wcześniejszych badań, za które odpowiedzialność ponosi lekarz i musi w szczególności uwzględniać poziomy magnezu, wapnia, potasu i sodu.

2.6.6. Procedura hipertermii

Proces hipertermii musi być konsekwentnie monitorowany za pomocą odpowiedniego sprzętu monitorującego.

Temperatura ciała, pulsoksymetria, EKG z wieloma odprowadzeniami i oddechem oraz dane związane z intensywnością promieniowania muszą być pozyskiwane systematycznie. Ponadto ciśnienie krwi należy mierzyć okresowo za pomocą mankietu i rejestrować cyfrowo lub ręcznie.

Wszystkie zdarzenia i specjalne pomiary występujące podczas hipertermii ekstremalnej należy rejestrować ręcznie lub przy pomocy zapisów komputerowych.

Hipertermię ekstremalną można podzielić na poniższe podstawowe fazy: Przygotowanie, wzrost temperatury, faza stabilizacji temperatury (plateau) i faza ochładzania (długość terapii = wzrost temperatury + faza plateau + faza ochładzania). W fazie przygotowania należy podłączyć przewody wszystkich urządzeń monitorujących i umieścić cewnik stały w pęcherzu moczowym. Podczas pozycjonowania pacjenta należy zwrócić szczególną uwagę na obszary narażone na przegrzanie i / lub obszary, w których na skórę wywierany jest nacisk (pięty, kość krzyżowa, łopatki, łokcie). Głowa powinna być lekko pochylona podczas pozycjonowania, a pacjent powinien mieć możliwość jej obrócenia. Ramiona powinny być ustawione z łokciami lekko pod kątem, podczas gdy stawy rąk i palców powinny być w pozycji chwytnej. Stawy biodrowe i kolanowe należy ułożyć do pozycji lekko zgiętej za pomocą poduszki kolanowej. Należy dopilnować, aby poduszka kolanowa nie naciskała na główkę kości strzałkowej od tyłu, aby uniknąć obrażeń mięśnia strzałkowego w wyniku zabiegu hipertermii ekstremalnej i długotrwałego przebywania w jednej pozycji. Umieścić ochraniacz z miękką wkładką na piętach. Jednocześnie personel pielęgniarski lub lekarz musi zalecić pasywny ruch dużych stawów raz na 40 minut.

W praktyce, szczególnie w przypadku pacjentów z nadwagą, udało się odciążyć piętę za pomocą miękkiej rolki umieszczonej pod nogami na wysokości powyżej stawu skokowego. Pacjenci otrzymujący terapię 5-FU często doświadczają głębszego uszkodzenia rogówki, co może prowadzić do obrażeń podczas pozycjonowania i w przypadku przegrzania. W przypadku wykrycia przegrzania, np. za pomocą bezdotykowego ręcznego pirometru, zaleca się tymczasowe zastosowanie lokalnego chłodzenia (zimna woda w sprayu).

Nie ma żadnych specjalnych instrukcji pozycjonowania dla hipertermii ekstremalnej z kontaktowym ogrzewaniem w kąpieli wodnej. W tej metodzie, pacjent jest podnoszony z kąpieli wodnej, gdy temperatura docelowa została osiągnięta i otrzymuje dodatkową wentylację w fazie schładzania. Należy wziąć pod uwagę, że nawet po opuszczeniu łaźni wodnej, osiągnięta temperatura może wzrosnąć o kilka dziesiątych stopni Celsjusza.

2.6.7. Opieka po zabiegu / monitorowanie

Opieka po zabiegu hipertermii ekstremalnej obejmuje monitorowanie przyłóżkowe przez kilka godzin i zależy od indywidualnego przebiegu okresu obserwacji. Szczególnej uwagi wymaga funkcja nerek pacjenta (pomiar godzinowy przepływu moczu). Pomiary końcowe muszą obejmować regularne kontrole poziomu glukozy we krwi, powtarzane kontrole elektrolitów (w zależności od przebiegu), jak również kontrolę poziomu mleczanu i, jeśli to konieczne, badania krwi, w tym hematokrytu. Analiza gazów w krwi do celów kontrolnych jest również zalecana w okresie opieki po leczeniu. W razie potrzeby, może zaistnieć konieczność regulacji płynów, substytucji i leczenia wspierającego, odpowiednio z buforowaniem dożylnym. Konieczne może być monitorowanie na oddziale intensywnej opieki do następnego dnia.

3. Dokumentacja i zapewnienie jakości dla hipertermii ogólnoustrojowej

3.1. Rejestracja terapii i danych temperaturowych

Zaleca się stosowanie specjalnych programów do dokumentowania terapii hipertermii, które gwarantują automatyczne pobieranie, przejrzystą prezentację danych i niezawodne przechowywanie parametrów związanych z terapią. System powinien umożliwiać wprowadzanie leków, działań niepożądanych i innych szczególnych zdarzeń podczas leczenia. Po zakończeniu leczenia powinien być dostępny raport zawierający wszystkie zapisane informacje z opcją wydruku.

W celu scharakteryzowania i analizy porównawczej WBH w zakresie gorączkowym i łagodnym można zastosować „najwyższą średnią temperaturę sesji hipertermii w ciągu 60 min”, znaną również jako T60 (lub alternatywnie T30, T90 lub T120).

W celu scharakteryzowania i analizy porównawczej hipertermii ekstremalnej zaleca się wyliczenie „dawki termicznej w równoważnym czasie liczonym w minutach w temperaturze 43°C, lub „EM43 w skrócie, w zakresie „wytycznych dotyczących zapewniania jakości dla protokołów ESHO”[78].

Przykłady elektronicznego zapisu leczenia hipertermią w dwóch różnych systemach WBH można znaleźć w załączniku 2 i załączniku 3.

3.2. Dokumentacja i zarządzanie skutkami niepożądanymi

Wszystkie działania niepożądane występujące w kontekście terapii hipertermią (patrz tabela w Załączniku 4) muszą być szczegółowo udokumentowane, na piśmie lub za pomocą komputerowego zapisu danych. Obejmuje to objawy, przebieg leczenia w czasie oraz, w stosownych przypadkach, wszelkie niezbędne środki. Takie zarządzanie efektami ubocznymi ułatwia identyfikację przyczyny i opracowanie strategii zapobiegawczych.

Dokument rejestracyjny dotyczący opieki i monitorowania zawarty w załączniku 4 może być wykorzystywany do monitorowania, oceny i porównywania pacjentów i użytkowników z innych placówek medycznych. Jest to przykład odpowiedniego narzędzia do zarządzania efektami ubocznymi w placówce medycznej. Efekty uboczne muszą być wprowadzone

przed hipertermią ekstremalną wraz z ich maksymalną wartością po wykonaniu hipertermii oraz po 4 do 6 tygodni po hipertermii.

Skutki uboczne, które zostały spowodowane przez błędy ze strony systemów WBH, należy natychmiast zgłosić producentowi odpowiedniego urządzenia. Należy przestrzegać obowiązków sprawozdawczych wobec władz zgodnie z niemieckim rozporządzeniem dot. planu bezpieczeństwa urządzenia medycznego (Medizinprodukte-Sicherheitsplanverordnung - MPSV).

3.3. Badania kontrolne

Efekty terapeutyczne leczenia WBH często mogą wystąpić z pewnym opóźnieniem, co powoduje konieczność przeprowadzenia skoordynowanych obserwacji kontrolnych.

3.4. Dokumentacja wyników leczenia

Aby zwiększyć poziom dowodów i związaną z tym akceptację WBH, konieczne jest znalezienie lepszego sposobu dokumentowania wyników osiągniętych w rutynowych zastosowaniach [79]. Uzyskane dane mogą zostać opublikowane jako studia przypadków i retrospektywne oceny lub mogą być wykorzystane w wielośrodkowych badaniach rejestru. Ponadto takie dane mogą służyć, między innymi, do opracowania projektów badań prospektywnych z grupą kontrolną. W przypadku pacjentów z chorobą nowotworową przyjmujących leki związane z wieloma skutkami ubocznymi (np. wysokie ryzyko zmęczenia), a także u pacjentów w sytuacjach terapii paliatywnej z istotnymi objawami (np. bólem nowotworowym) zaleca się mierzenie jakości życia za pomocą zatwierdzonych instrumentów (np. EORTC, FACT, wizualna skala analogowa dla bólu).

4. Prognoza

Długa tradycja medyczna polegająca na celowym podgrzewaniu ciała do temperatur gorączkowych (hipertermia łagodna i w zakresie temperatur gorączkowych) w leczeniu różnych, zazwyczaj przewlekłych chorób, gwarantuje bezpieczne stosowanie i szeroki potencjał terapeutyczny tej metody leczenia, która opiera się na uznaniu uzdrawiającej mocy naturalnej gorączki w organizmie. Podstawowe badania immunologiczne czynią coraz większe postępy w badaniu złożonych immunologicznych mechanizmów działania i stanowią uzasadnienie dla stosowania hipertermii ogólnoustrojowej w ludzkim organizmie.

Nowe terapie lekowe związane z reumatologią i onkologią, mające na celu wpłynięcie na procesy immunologiczne w wybranych punktach, które częściowo osiągają zadziwiające złagodzenie objawów i gojenie, są częściowo związane ze znacznym ryzykiem i efektami ubocznymi. Warto spojrzeć (z powrotem) na terapię, która ma również niezwykle wpływ na układ odpornościowy, aczkolwiek przy znacznie niższym ryzyku i efektach ubocznych. Odpowiednie połączenie obu podejść powinno być przedmiotem przyszłych badań.

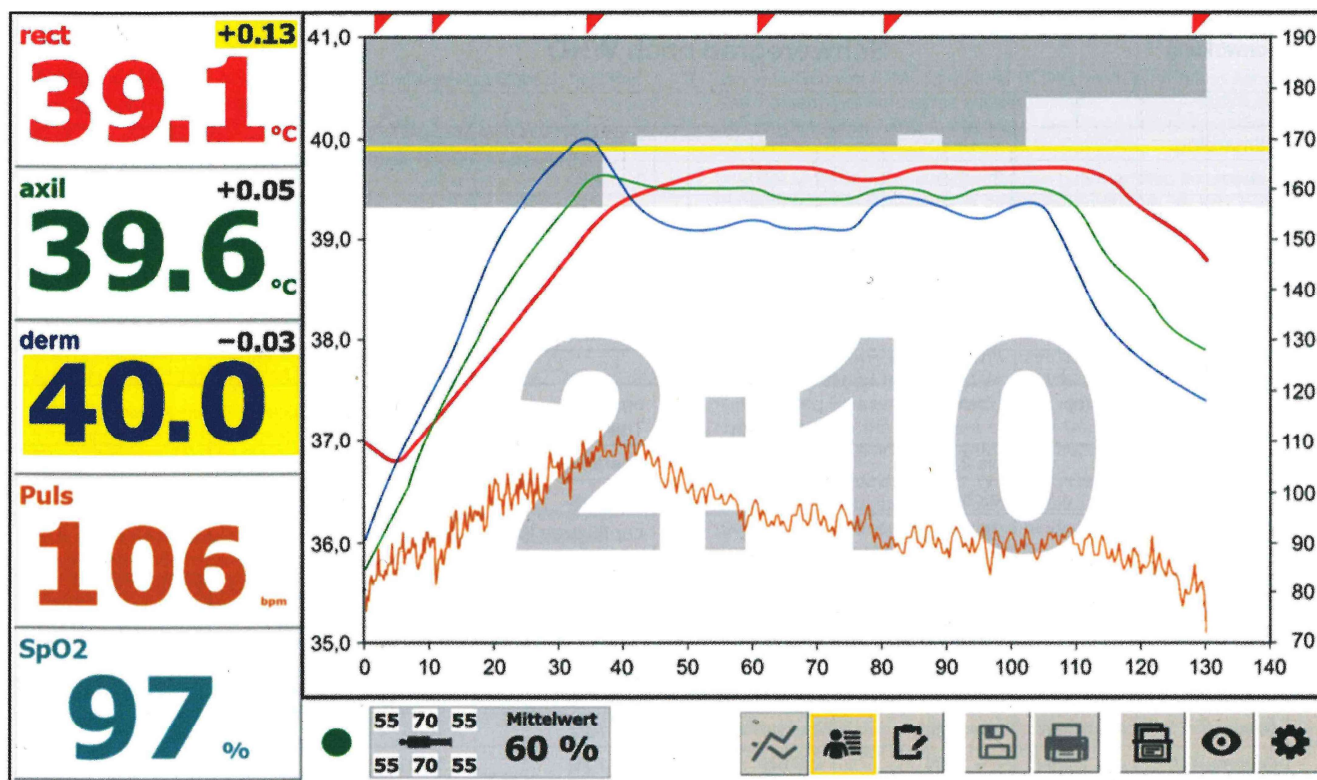
Hipertermia w zakresie gorączkowym i łagodna mogą być stosowane jako monoterapie lub w połączeniu z innymi metodami leczenia. Badania prospektywne już przyniosły znaczące pozytywne wyniki dla poszczególnych wskazań. Dokładna dokumentacja wyników leczenia uzyskanych w rutynowych zastosowaniach może potencjalnie zainicjować dalsze badania z grupą kontrolną, które stopniowo zwiększą poziom dowodów w zakresie stosowania hipertermii w zakresie gorączkowym i łagodnym w różnych obszarach wskazań.

W rutynowym zastosowaniu w ograniczonej liczbie szpitali hipertermia ekstremalna osiągnęła dobre standardy bezpieczeństwa. Nie ma jednak obiektywnego przeglądu systemowej wieloetapowej terapii przeciwnowotworowej / sCMT i podobnych koncepcji z chemioterapią, jak również nadal brakuje wyników leczenia osiągniętych do tej pory w zastosowaniach onkologicznych. Istnieją publikacje z obiecującymi wynikami dla stosowania hipertermii ekstremalnej w leczeniu przewlekłej boreliozy, które również muszą być potwierdzone na drodze bezstronnej weryfikacji. Potrzebne są pilne badania mające na celu zwiększenie poziomu dowodów, tj. dopuszczalność metod w zakresie hipertermii ekstremalnej.

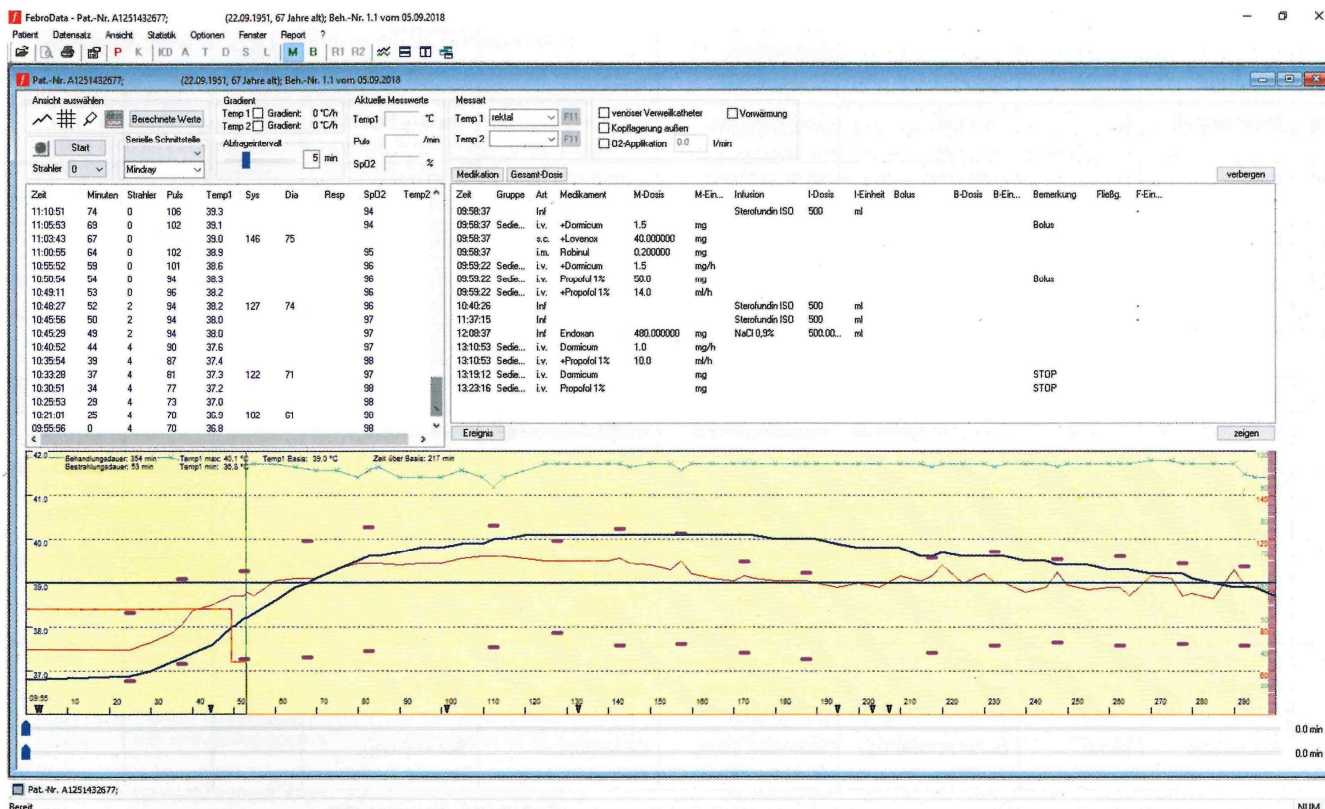
5. Załączniki

Wskazanie	Temperatura docelowa T(odbyt)	Faza rozgrzewania	Faza stabilizacji; Kumulowanie ciepła	Faza spoczynku	Liczba sesji	Monitoring	Uwagi	Literatura
	°C	min	min	min				
Nadciśnienie tętnicze	38,3	30	0	30	8 (2 × /tyg.) lub 8 (co 2 dni)	T(pacha) tętno	↓ skurczowe o 22 mmHg, ↓ rozkurczowe o 12 mmHg, 10% bez reakcji	[22, 23]
Przewlekły ból pleców	38.5	45	15	30	7 (1 × /tyg.)	T (odbyt.) T(pacha) tętno	przed/po 1 rok: użycie leków przeciwbólowych <10%	[15, 16]
Zespół fibromialgii	38.1	40	15	30	6 (2 × /tyg.) lub 6 (co 2 dni) lub 6 kolejnych dni	T(pacha) tętno	przed/po 6 miesiącach 20% poniżej początkowego poziomu bólu wg „Kwestionariusza wpływu na fibromialgię” / FIQ	[11, 12, 13, 14]
Łuszczycowe zapalenie stawów	38.5	45	15	30	6 (po 8 dniach) lub 6 kolejnych dni	T (odbyt.) T(pacha) tętno	przed/po 6 miesiącach ulga w bólu ↓ DAS28 do 3 miesiąca (DAS28 = parametry czynności i funkcji)	[21]
Spondyloartropatia osiowa	38	30	15	120 w łóżku	6 (2 × /tyg.)	T(pacha) tętno	przed/po 3 miesiącach ulga w bólu	[20]
Zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa	38.5	45	15	30	6 (po 8 dniach) lub 6 kolejnych dni	T (odbyt.) T(pacha) tętno	przed/po 3 miesiącach ulga w bólu, ↓ wskaźnik aktywności choroby (BASDAI) 3 miesiące ↓ prędkość sedymentacji krwi 3 miesiącach ↑TLR-4, IL-10 (BASDAI = Wskaźnik aktywności zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa)	[17, 18, 19]
Twardzina układowa	38.5	30	0	30	15 (2 × /tyg.) lub 15 (co 2 dni)	T(pacha) tętno	Częstotliwość i nasilenie napadów Raynauda ulegają konsekwentnemu i znacznemu zmniejszeniu u około 50% pacjentów po dwuletniej obserwacji	[23, 35, 36]
Zaburzenia depresyjne	38.5	110	60	0	1	T (odbyt.) T(pacha) tętno	Nawet pojedyncza sesja WBH ma znaczący efekt antydepresyjny, który utrzymuje się do sześciu tygodni po leczeniu	[24, 25, 26]

Załącznik 1: Oparte na publikacjach schematy zastosowania hipertermii ogólnoustrojowej do kilku wskazań onkologicznych.



Załącznik 2: Monitoring temperatury i innych parametrów oraz ich automatyczna archiwizacja. IRAsoft® w połączeniu z IRacom®. Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung [9].



Załącznik 3: Monitoring temperatury i innych parametrów oraz ich automatyczna archiwizacja. FebroData®. heckel medizintechnik [8].

Efekt uboczny		Nasilenie według WHO					przed sCMT	maks. po *) sCMT	maks. 4-6 tygodni po sCMT
		0	1	2	3	4			
a) Hematologia									
	Leukocyty	> = 4	3 ... 3.9	2 ... 2.9	1 ... 1.9	< 1			
	Płytki krwi	> = 100	75 ... 99	50 ... 74	25 ... 49	< 25			
	Hb	> = 7	6 ... 6.9	5 ... 5.9	4 ... 4.9	< 4			
	Krwawienie	brak	wybroczyny	Miała utrata krwi	Ciężka utrata krwi: rozległe siniaki	Krwawienie wpływające na układ sercowo-naczyniowy			
b) Przewód pokarmowy									
	Nudności, wymioty	nie	Nudności	Sporadyczne wymioty	Terapia przeciwwymiotna	Zagrażające życiu, wymagają infuzji			
	Biegunka	0	do 2 dni	> 2 dni	Wymagana terapia	Krwotok			
	Zaparcia	0	niewielkie	umiarkowane	podniećrożność	niedrożność			
	Zapalenie jamy ustnej	0	Bolesność, rumień	Wrzody, można jeść stałe pokarmy	Tylko płynne jedzenie	Infuzja			
c) Nerkowe									
	Kreatynina	< = 1.25N	< = 2.5N	< = 5N	< = 10N	> = 10N			
	Mocz	Prot. 0	< 3 g/l	< 10 g/l	> 10 g/l	zespół nerczycowy			
d) Laboratorium									
	Bilirubina	< = 1.25N	< = 2.5N	< = 5N	< = 10N	> 10N			
	Gamma GT	< = 1.25N	< = 2.5N	< = 5N	< = 10N	> 10N			
	AP	< = 1.25N	< = 2.5N	< = 5N	< = 10N	> 10N			
e) Neurologiczne									
	Nerwy obwodowe	0	Parestezja	silny ból, osłabienie mięśni	Nieznośny ból., niestabilny chód	porażenie			
	Inne nerwy	0							
f)	Urazy skóry	0	Rumień 24 godziny po sCMT	Pęcherze, bolesne stwardnienie	owrządzenie	Leczenie chirurgiczne	IR-A: ciśnienie:		
g)	Zapalenie żył	0	lokalnie	rozszerzone	nekrozy				
h)	Wypadanie włosów	0	minimalne	kępkami	całkowicie odwracalne	nieodwracalne			
i)	Gorączka	0	< 38.0°C	38.0 40.0°C	> 40.0°C	> 40.0°C, z niedociśnieniem			
j)	Infekcja	0	niska	umiarkowana	poważna	zagrożająca życiu:			
k)	Ból	0	niski	Wymagana terapia	Wymagana morfina				
l)	Płucne	0	Niewielkie objawy	Duszność stresowa	duszność w spoczynku	Wymagane odpoczynek w łóżku			
m) Sercowe									
	Rytm serca	normalny	Tachykardia zatokowa <110	Jednoogniskowe przedwczesne skurcze komorowe VPB	Wieloogniskowe przedwczesne skurcze komorowe	Częstoskurcz komorowy			
	Czynność serca	normalna	bezobjawowa	Objawowa, bez terapii	Objawowa, odpowiedź na terapię	Odporna na terapię			
	Nadciśnienie tętnicze	brak	Nie wymaga leczenia	Wymagane przyjmowanie płynów lub inna terapia	Wymagane leczenie stacjonarne				
n)	Reakcja alergiczna	brak	Obrzęk	skurcz oskrzeli, nie wymaga leczenia	wymagane jest leczenie pozajelitowe	wstrząs anafilaktyczny			
o)	Bóle stawów	brak	Lekki ból jednostronny	Silny ból, dwustronny	Ograniczona mobilność	Obrzęk, wysięk			

Załącznik 4: Przykład protokołu zabiegu i opieki po-zabiegowej według terminologii WHO. gisunt® Klinik Wilhelmshaven [80]

*) maksymalny czas obserwacji według wytycznych Wieloetapowej Terapii Antynowotworowej [sKMT] w przypadku gdy okres obserwacji 4-6 tygodni po zakończeniu sKMT jest niemożliwy do zrealizowania z powodu braku kontaktu z pacjentem.

6. Literatura

- 1 Schmidt K L. Hyperthermie und Fieber, Wirkungen bei Mensch und Tier. Stuttgart: Hippokrates Verlag 1987
- 2 Evans SS, Repasky EA, Fisher DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol* 2015; 6:335-49
- 3 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2018. URL: <https://de.wikipedia.org/wiki/Evidenzgrad>
- 4 Heckel-Reusser S, Ardenne A von. Die drei Stufen der Ganzkörperhyperthermie (GKHT) 2018. Heckel Medizintechnik und Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung
- 5 Bachem A, Reed CI. The penetration of light through human skin. *Amer J Physiol* 1931; 97:86-91
- 6 Witte E. Über die qualitativen und quantitativen Unterschiede in den Strahlungen von Natursonne und therapeutisch genutztem Kunstlicht sowie über eine neue Lampe zur künstlichen Herstellung praktisch sonnengleichen Lichtes. *Strahlentherapie* 1937; 58:113-24
- 7 Vaupel P, Stofft E. Wassergefilterte Infrarot-A-Strahlung im Vergleich zu konventioneller Infrarotstrahlung oder Fango-Paraffin-Packungen: Temperaturprofile bei lokaler Wärmetherapie. In: Vaupel P, Krüger W, eds. Wärmetherapie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung. 2. Aufl. Stuttgart: Hippokrates Verlag 1995:135-147
- 8 Heckel-Hyperthermiertechnik; heckel medizintechnik GmbH, Olgastrasse 25, D-73728 Esslingen; 2018. URL: <http://www.hyperthermie.de>
- 9 Von Ardenne-Hyperthermiertechnik; Von Ardenne Institut für Angewandte Medizinische Forschung GmbH, Zeppelinstr. 7, 01324 Dresden; 2018. URL: <http://www.IRATHERM.de>
- 10 Rowe-Horwege RW. Hyperthermia, Systemic. *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*, 2nd Ed., edited by John G. Webster, John Wiley & Sons 2006:42-62
- 11 Brockow T, Wagner A, Franke A, Offenbächer M, Resch KL. A Randomized Controlled Trial on the Effectiveness of Mild Water-Filtered Near Infrared Whole-body Hyperthermia as an Adjunct to a Standard Multimodal Rehabilitation in the Treatment of Fibromyalgia. *Clin J Pain* 2007; 1:67-75
- 12 Walz J, Hinzmann J, Haase I, Witte T. Ganzkörperhyperthermie in der Schmerztherapie - eine kontrollierte Studie an Patienten mit Fibromyalgiesyndrom. *Schmerz* 2013; 1:38-45
- 13 Romeyke T, Stummer H. Multi-modal pain therapy of fibromyalgia syndrome with integration of systemic whole-body hyperthermia - effects on pain intensity and mental state: A non-randomised controlled study. *J Musculoskel Pain* 2014; 4:341-55
- 14 Schleenbecker HG, Schmidt KL. Zur Wirkung einer iterativen milden Ganzkörperhyperthermie auf den Fibromyalgieschmerz. *Phys. Rehab. Kur Med* 1998; 8:113-117
- 15 Ettrich U, Konrad B, Prate K, Seifert J, Krummenauer F. Milde Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit stationärer multimodal orientierter Schmerztherapie - Evaluation bei Patienten mit chronischem unspezifischem lumbalem Rückenschmerz. *Orthopäde* 2014; 2:165-74
- 16 Weller E, Ullrich D. Infrarot-A-Hyperthermie-Anwendung bei Patienten mit Analgetica-Abusus wegen chronischer Rückenschmerzen. Vortrag auf dem 95. Kongress der Gesellschaft für Phys Med und Rehab 5.10.1990
- 17 Lange U, Müller-Ladner U, Dischereit G. Wirkung iterativer Ganzkörperhyperthermie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung bei ankylosierender Spondylitis - eine kontrollierte, randomisierte, prospektive Studie. *Akt Rheumatol* 2017; 2:122-28
- 18 Zauner D, Quehenberger F, Hermann J, Dejaco C, Stradner MH, Stojakovic T, Angerer H, Rinner B, Graninger WB. Whole body hyperthermia treatment increases interleukin 10 and toll-like receptor 4 expression in patients with ankylosing spondylitis: A pilot study. *Int J Hyperthermia* 2014; 6:393-401
- 19 Tarner IH, Ladner UM, Uhlemann C, Lange U. The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1 beta and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2009; 4:397-402
- 20 Stegemann I, Hinzmann J, Haase I, Witte T. Ganzkörperhyperthermie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis. *Orthopäde & Unfallchirurg Praxis* 2013; 10:458-63
- 21 Lange U, Schwab F, Müller-Ladner U, Dischereit G. Wirkung iterativer Ganzkörperhyperthermie mit wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung bei Arthritis psoriatica - eine kontrollierte, randomisierte, prospektive Studie. *Akt Rheumatol* 2014; 5:310-16
- 22 Mischke M. Wirkungen einer einmaligen bzw. seriellen Infrarot-A-Hyperthermie bei Patienten mit arterieller Hypertonie der WHO-Stadien I und II. Diss. Humboldt-Universität Berlin 18.07.1991
- 23 Meffert H, Scherf HP, Meffert B. Milde Infrarot-A-Hyperthermie: Auswirkungen von Serienbestrahlungen mit wassergefilterter Infrarotstrahlung auf Gesunde und Kranke mit arterieller Hypertonie bzw. systemischer Sklerodermie. *Akt Dermatol* 1993; 19:142-48
- 24 Janssen CW, Lowry CA, Mehl MR, Allen JJB, Kelly KL, Gartner DE, Medrano A, Begay TK, Rentscher K, White JJ, Fridman A, Roberts LJ, Robbins ML, Hanusch KU, Cole SP, Raison CL. Whole-Body Hyperthermia for the Treatment of Major Depressive Disorder - A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 2016; 8:789-95
- 25 Naumann J, Grebe J, Kaifel S, Weinert T, Sadaghiani C, Huber R. Effects of hyperthermic baths on depression, sleep and heart rate variability in patients with depressive disorder: a randomized clinical pilot trial *BMC Complement Altern Med* 2017; 17:172
- 26 Hanusch KU, Janssen CH, Billheimer D, Jenkins I, Spurgeon E, Lowry CA, Raison CL. Whole-Body Hyperthermia for the Treatment of Major Depression: Associations With Thermoregulatory Cooling. *Am J Psychiatry* 2013; 170:7
- 27 Kobayashi Y, Ito Y, Ostapenko VV, Sakai M, Matsushita N, Imai K, Shimizu K, Aruga A, Tanigawa K. Fever-range whole-body heat treatment stimulates antigen-specific T-cell responses in humans. *Immunology Letters* 2014; 162:256-61
- 28 Mace TA, Zhong L, Kokolus KM, Repasky EA. Effector CD8+T cell IFN- γ production and cytotoxicity are enhanced by mild hyperthermia. *Int J of Hyperthermia* 2012; 1:9-18
- 29 Gaip U. Immunologische Wirkungsmechanismen der Hyperthermie. 22. Jahrestag der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie 16.06.2016. Mannheim
- 30 Weigelin B. Activating serial killers of cancer cells with artificial fever: Hyperthermia as supporting strategy for immunotherapy of cancer. Symposium - Modern Hyperthermia 14.11.2015. Krakow
- 31 Skitzki JJ, Repasky EA, Evans SS. Hyperthermia as an immunotherapy strategy for cancer. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 6: 550-58
- 32 Bull JMC, Scott GL, Strebel FR, Nagle VL, Oliver D, Redwine M, Rowe RW, Ahn CW, Koch SM. Fever-range whole-body thermal therapy combined with cisplatin, gemcitabine and daily interferon- α : A description of a phase I-II protocol. *Int J Hyperthermia* 2008; 8:649-62

- 33 Zaltenbach G. Erfahrungen bei Asthma bronchiale und anderen Atemwegserkrankungen mit Sauerstoff-Mehrschritt-Therapie und Hyperthermie. *Erfahrungsheilkunde* 1988; 2:79-82
- 34 Brockow T, Beck I, Müller H, Resch KL. Applicability auf effectiveness of mild infrared whole body hyperthermia in symptomatic osteoarthritis – a pilot study. Abstract, 9th Annual Symposium on Complementary Health Care, 4th - 6th December 2002 Exeter, UK
- 35 Förster J, Fleischanderl S, Wittstock S, Storch A, Meffert H. Letter to the Editor: Infrared-Mediated Hyperthermia is Effective in the Treatment of Scleroderma-Associated Raynaud's Phenomenon. *J Invest Dermatol* 2005; 6:1313-16
- 36 Förster J, Storch A, Fleischanderl S, Wittstock S, Pfeiffer S, Riemekasten G, Worm M. Neutrophil respiratory burst is decreased in scleroderma and normalized by near-infrared mediated hyperthermia. *Clin Exp Dermatol* 2006; 6:799-806
- 37 Sachse C. Studie der Charité Berlin: Ganzkörperhyperthermie bei Reizdarmsyndrom. VII. Hyperthermie-Kongress der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie, Berlin Sept 2016:11
- 38 Wey S. Mammakarzinom – komplementäre Praxis. *EHK* 2017; 66:302-14
- 39 Wey S. 14 Jahre Fiebertherapie / Ganzkörperhyperthermie in der onkologischen Rezidivprophylaxe. Abstract VII. Hyperthermie-Kongress der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie, Berlin Sept 2016
- 40 Heckel M, Heckel I. Beobachtungen an 479 Infrarothermie-behandlungen – Beitrag zur Methode der Ganzkörperüberwärmung. *Med Welt* 1979; 30:971-75
- 41 Lexer G. Hyperthermie bei entzündlichen Darmerkrankungen. Abstract „Hyperthermie einst und heute – Symposium aus Anlass des 80. Jahrestages der Verleihung des Nobelpreises für Medizin an Julius Wagner-Jauregg. GAMED Wien, 2007
- 42 Zais ODA. Hyperthermie und Borreliose – Verschiedene Therapiestrategien. Abstract VIII. Hyperthermie-Symposium der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie, Berlin Sept 2017:6
- 43 Douwes F. Komplextherapie der chronischen Borreliose (Lyme Disease) – Ein neuer Therapieansatz: die Antibiotika augmentierte Thermoeradikation (AAT). *OM & Ernährung* 2018 | Nr. 164, S. F10-F15
- 44 Kleef R. Hyperthermie und Entgiftung. *OM & Ernährung* 2011; 135:7
- 45 Hoffmann G. Prävention durch Bewegung und Sport. *Dt Ärzteblatt* 2002; 9:A577-80
- 46 Heckel M. Ganzkörper-Hyperthermie und Fiebertherapie, Grundlagen und Praxis. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1990
- 47 Dancsak T, Figueroa G, Ottosen M, Bull J, Koch S. Management of conscious sedation for patients undergoing fever-range whole body thermal therapy for advanced and metastatic malignancies. Poster Abstract ICHO 2008, 9.-12.04.2008
- 48 Scott GL, Bull GMC, Koch SM. Management of conscious sedation for the comfort and control of physiological/hemodynamic factors of patients with advanced/or metastatic malignancies undergoing fever-range whole-body hyperthermia (FR-WBH) thermo-chemo-bio-therapy. In: 9th Int Congr on Hyperthermic Oncology 2004 April 20. St. Louis Missouri, 2004:89
- 49 Kraybill WG, Olenki T, Evans SS, Ostberg JR, O'Lery KA, Gibbs JF, Repasky EA. A phase I study of fever-range whole-body hyperthermia (FR-WBH) in patients with advanced solid tumours: correlation with mouse models. *Int J Hyperthermia* 2002; 3: 253-66
- 50 Ardenne Mvon. Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie: Hyperthermie und Hyperglykämie als Therapiebasis. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1997:110 ff
- 51 WBH TEC LLC High Level Whole Body Hyperthermia, P.O. Box 32267, Washington, D.C., 20007, USA
- 52 Robins HI, Cohen JD, Schmitt CL, Tutsch KD, Feyerabend C, Arzooonian RZ, Alberti D, Oleire F, Longo W, Heiss C, Rushing D, Love R, Spriggs D. Phase-I Clinical trial of carboplatin and 41.8°C whole-body hyperthermia in cancer patients. *J Clin Oncol* 1993;11:1787-94
- 53 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; 25:959-65.
- 54 Wust P, Riess H, Hildebrandt B, Löffel J, Deja M, Ahlers O, Kerner T, von Ardenne A, Felix R. Feasibility and analysis of thermal parameters for the whole-body-hyperthermia system IRATHERM2000. *Int J Hyperthermia* 2000; 4:325-39
- 55 Hegewisch-Becker S, Gruber Y, Corovic A, Pichlmeier U, Atanackovic D, Nierhaus A, Hossfeld DK. Whole-body hyperthermia (41.8 degrees C) combined with bimonthly oxaliplatin, high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 2002; 8:1197-1204
- 56 Hildebrandt B, Dräger J, Kerner T, Deja M, Löffel J, Strozczynski 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. *Int. J. Hyperthermia* 2004; 3:317-33
- 57 Bakhshandeh-Bath A, Stoltz AS, Homann N, Wagner T, Stölting S, Peters SO. Preclinical and clinical aspects of carboplatin and gemcitabine combined with whole-body hyperthermia for pancreatic adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2009 A; 8:3069-77
- 58 Atmaca A, Al-Batran SE, Neumann A, Kolassa Y, Jäger D, Knuth A, Jäger E. Whole-body hyperthermia (WBH) in combination with carboplatin in patients with recurrent ovarian cancer – a phase II study. *Gynecol Oncol* 2009; 2:384-8
- 59 Deja M, Ahlers O, Macguill M, Wust P, Hildebrandt B, Riess H, Kerner T. Changes in hepatic blood flow during whole body hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2010; 2:95-100
- 60 Ismail-Zade RS, Zhavrid EA, Alei~nikova OV, Potapnev MP, Belevtsev MV, Isai~kina IaI, Vashkevich EP, Savitski~ VP. Use of LAK-cells and systemic chemotherapy with hyperthermia in the management of chemo-resistant tumors. *Vopr Onkol* 2010; 6:681-6
- 61 Zhao C, Dai C, Chen X. Whole-body hyperthermia combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of stage IV advanced gastric cancer. *Int J Hyperthermia* 2012; 8:735-41
- 62 Herzog A. Extreme Ganzkörperhyperthermie bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, Abstract VII. Hyperthermie-Symposium der DGHT Berlin Sept 2016:14
- 63 Herzog A. Prolonged survival times in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer after chemotherapy in combination with hyperthermia, Abstract ICHO, 11.-15.04.2016
- 64 Hildebrandt B, Hegewisch-Becker, Kerner T, Nierhaus A, Bakhshandeh-Bath A, Janny W, Zumschlinge R, Sommer H, Riess H, Wust P. Current status of radiant whole-body hyperthermia at temperatures > 41.5°C and practical guidelines for the treatment of adults. The German 'Interdisciplinary Working Group on Hyperthermia'. *Int J Hyperthermia* 2005; 2:169-183
- 65 Steinhäuser D, Meyer WK, Ardenne Mvon. Evaluation of systemic tolerance of 42.0 degrees C infrared-A whole-body hyperthermia in combination with hyperglycemia and hyperoxemia – A Phase-I study. *Strahlenther Onkol* 1994; 6:322-34
- 66 Krasny SA, Mavrichiev AS, Zhavrid EA, Sukonko OG, Polyakov SL. Combined treatment of renal cancer invading renal vein or vena cava interior.

Experimental Oncology 1995; 17:318-322

67 Takeuchi T, Takeuchi A, Yokoyama M. Clinical experiences of far-Infrared WBH by the use of RHD 2002, In: Proc. of the 7th Int. Congr on Hyperth Onc, Roma, April 9-13 1996, Volume II:272-74.

68 Ardenne Mvon. Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie: Hyperthermie und Hyperglykämie als Therapiebasis. Stuttgart: Hippokrates Verlag 1997

69 Bremer K, Meyer A, Lohmann R. Pilot study of whole-body hyperthermia combined with chemotherapy in patients with metastasized pretreated progressiv breast, ovarian and colorectal carcinomes. Tumordiagn u Ther 2001; 22: 115-20

70 Wehner H, Ardenne Avon, Kaltofen S. Whole-body hyperthermia with water-filtered infrared radiation: technical-physical aspects and clinical experiences. Int J Hyperthermia 2001; 17:19-30

71 Ardenne Avon, Wehner H. Extreme whole-body hyperthermia with water-filtered infrared radiation. In: Baronzio GF, Hager ED, eds. Locoregional radiofrequency-perfusional and whole-body hyperthermia in cancer treatment: New clinical aspects. Georgetown: Landes Bioscience; 2005

72 Suvernev AV, Ivanov GV, Novozhilov SYu, Yefremov AV. Intensive hyperthermia therapy. Novosibirsk: Siberian Research Institute of Hyperthermia – Academic Publishing House GEO; 2011

73 Ardenne Mvon. Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie: Hyperthermie und Hyperglykämie als Therapiebasis. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1997:186

74 Gaworek J, Mayer CT. Tödliche Hitze für Tumorzellen. Pflegezeitschrift 2003;1:15-18

75 Reichel M, Scheeren T, Douwes O, Konrad RM. Tief intravenöse Analgosedierung zur extremen Ganzkörperhyperthermie in Kombination mit Chemotherapie. Forum Komplementäre Onkologie, In: Die Naturheilkunde 2004;3:4-8

76 Gaworek J, Douwes F. Tödliche Hitze für Tumorzellen – extreme Ganzkörperhyperthermie in der Onkologie (Teil 1). Forum Komplementäre Onkologie In: Die Naturheilkunde 2004;5:5-7. (Teil 2). Forum Hyperthermie, In: Die Naturheilkunde 2005;1:5-9

77 Ardenne Mvon. Systemische Krebs-Mehrschritt-Therapie: Hyperthermie und Hyperglykämie als Therapiebasis. Stuttgart: Hippokrates Verlag, 1997:182

78 Hand JW, Lagendijk JJW, Bach AJ, Bolomey JC. Quality assurance guidelines for ESHO protocols. Int J Hyperthermia 1989; 5:421-28

79 Heckel-Reusser S. Increasing the level of evidence – achievements and failures. Abstract VIII. Hyperthermie-Kongress der Deutschen Gesellschaft für Hyperthermie, Berlin Sept 2017

80 Wehner H. Nachsorge- und Überwachungsprotokoll gem. WHO
Einteilung. gisunt® Klinik, Mühlenweg 144; 26384 Wilhelmshaven 2017. URL: <http://www.gisunt-klinik.de>