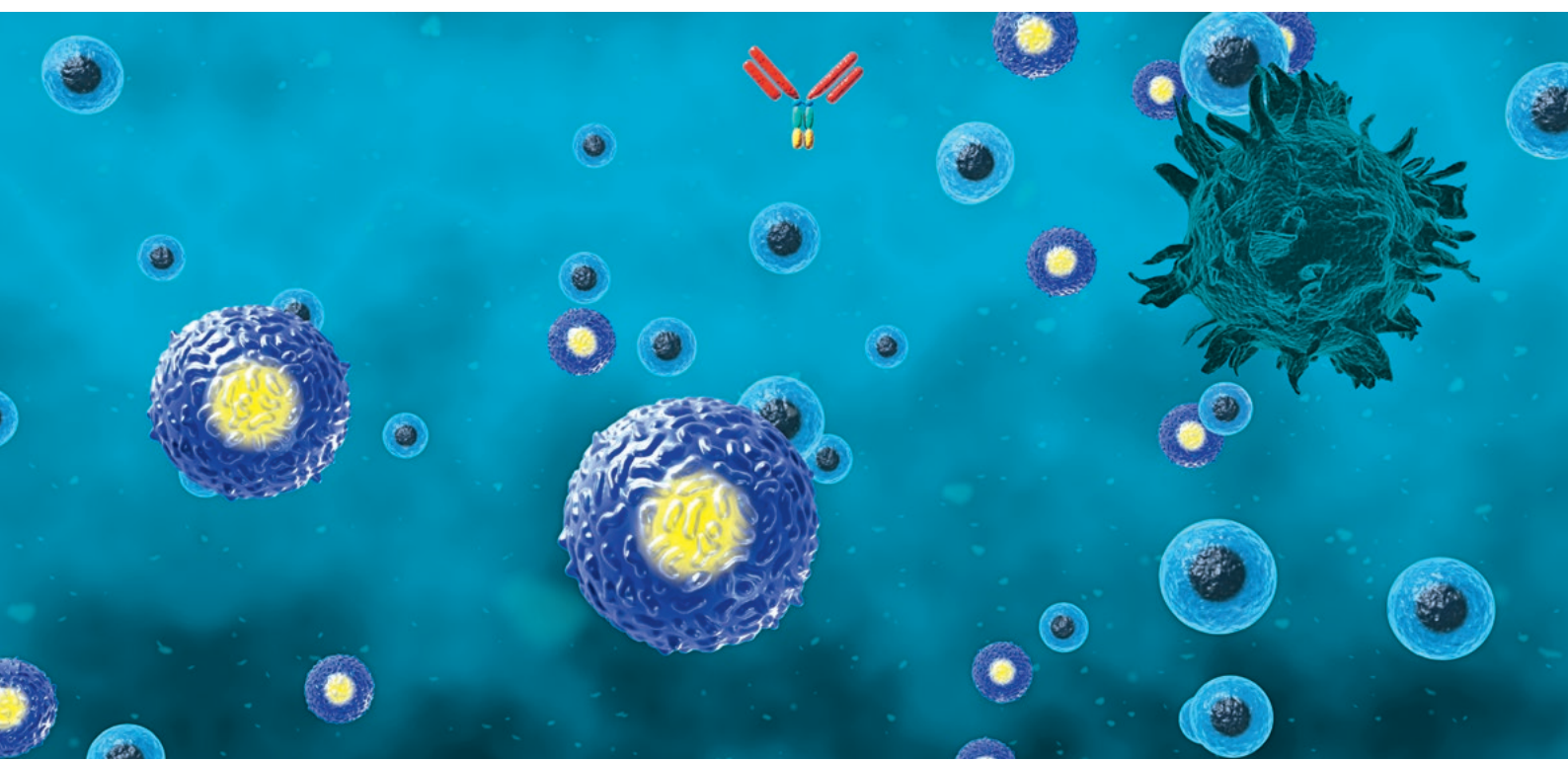
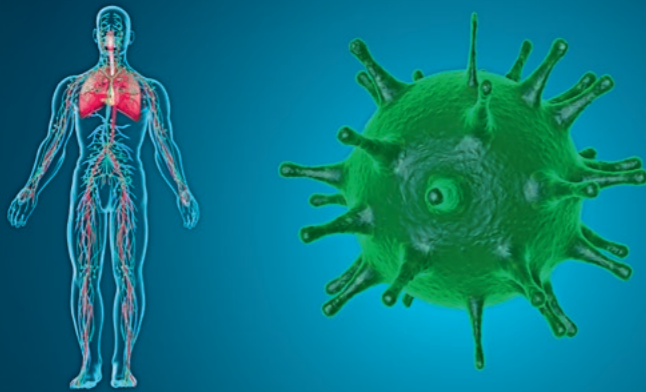


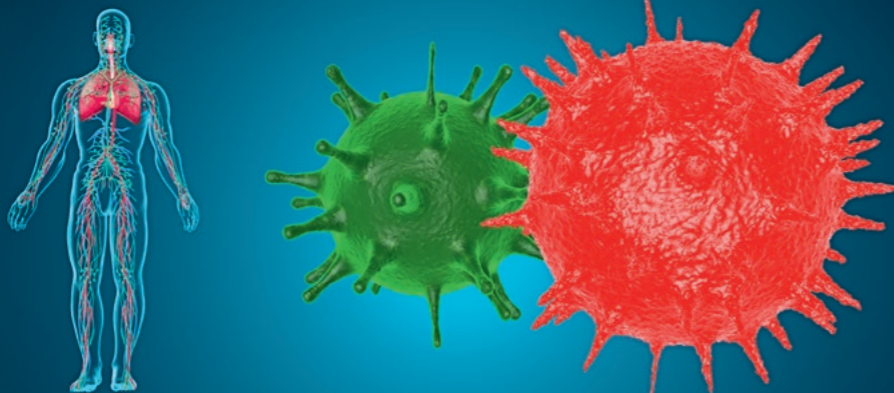
HYPERTHERMIE ALS VIERTE SÄULE IN DER ONKOLOGIE

Wissenschaftliche Grundlagen der Wärmetherapie

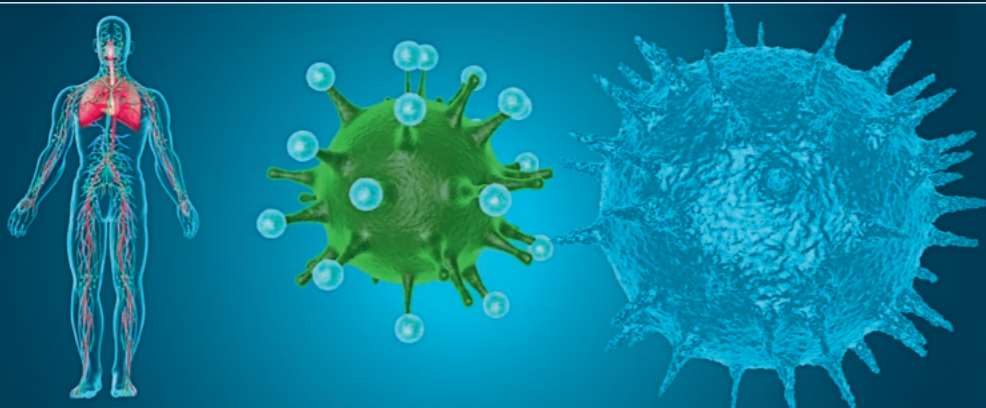




IMMUNZELLEN SCHÜTZEN UND ÜBERWACHEN UNSEREN KÖRPER



TUMORZELLEN (ROT) KÖNNEN DER IMMUNÜBERWACHUNG ENTKOMMEN



THERAPIE-AKTIVIERTE IMMUNZELLEN KÖNNEN TUMORZELLEN (WIEDER) BEKÄMPFEN

| | |
|---|----------|
| THERAPEUTISCHE GEWINNE DURCH DIE HYPERTHERMIE | Seite 4 |
| HYPERTHERMIE ALS VIERTE SÄULE IN DER ONKOLOGIE | Seite 5 |
| SCHWACHSTELLEN MALIGNER TUMOREN | Seite 6 |
| DIE WIRKUNG DER HYPERTHERMIE AUF BIOCHEMISCHER EBENE | Seite 7 |
| HYPERTHERMIE STEIGERT DIE EFFIZIENZ VON STRAHLENTHERAPIE UM EIN VIELFACHES | Seite 8 |
| HYPERTHERMIE STEIGERT DIE EFFIZIENZ ZAHLREICHER CHEMOTHERAPEUTIKA | Seite 9 |
| HYPERTHERMIE UND BIOLOGISCHE/IMMUNOLOGISCHE THERAPIEN | Seite 10 |
| VEREINFACHUNG VON OPERATIONEN DURCH HYPERTHERMIE | Seite 11 |
| HYPERTHERMIE UND LEBENSQUALITÄT | Seite 11 |

THERAPEUTISCHE GEWINNE DURCH DIE HYPERTHERMIE

- ▶ Verbesserung der Überlebensraten
- ▶ Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und der Dauer der lokalen Tumorkontrolle
- ▶ Gesteigerte Remissionsraten
- ▶ Verringerte Morbidität
- ▶ Direkte Zerstörung der Tumorzellen
- ▶ Verbesserte Palliation und Beständigkeit dieses Effekts
- ▶ Verbesserte Lebensqualität
- ▶ Erhöhte Effektivität anderer Therapieformen ohne Steigerung der Toxizität
- ▶ Erhöhte Effektivität anderer Therapie zur Effizienzsteigerung der Strahlentherapie
- ▶ Zerstörung von Hitze-sensitiven und strahlenresistenten Zellen
- ▶ Verbesserung der Ansprechraten auf Zytostatika
- ▶ Spezifische Aktivierung des Immunsystems
- ▶ Vergrößerung des therapierbaren Bereichs von Tumoren in Größe und Status
- ▶ Erhöhung der Aufnahme von Zytostatika in die Zellen
- ▶ Synergistische Interaktion mit Zytostatika
- ▶ Zerstörung Chemotherapie-resistenter Zellen
- ▶ Effizienter Immunmodulator
- ▶ Verbesserung von innovativen multimodalen Radio-Chemo-Immuntherapien
- ▶ Reduktion der Tumorgröße um die Resektion zu ermöglichen und/oder sicherer zu gestalten
- ▶ Verringerte Entstellung durch chirurgische Tumorsektion
- ▶ Verbesserung der funktionellen Ergebnisse nach Chirurgie
- ▶ Verbesserung der Effektivität bei wiederholter Strahlentherapie
- ▶ Verbesserung der Ergebnisse bei der Kombination mit Strahlentherapie und Chemotherapie (Thermo-Radio-Chemo-Therapie)

HYPERTHERMIE ALS VIERTE SÄULE IN DER ONKOLOGIE

„Heat is on in Oncology“ – unter diesem Motto wurde und wird die Forschung und klinische Anwendung der Wärmetherapie mit Dynamik vorangetrieben. Galt sie vor Jahren noch als Therapieansatz mit unbewiesener Wirkung, arbeiten inzwischen zahlreiche renommierte Universitätskliniken mit diesem technisch hoch komplizierten Verfahren zur Krebsbekämpfung. Ein - das ist wichtig - nur in Kombination mit Radio- oder Chemotherapie effektives und zugleich nebenwirkungsarmes Verfahren zur Tumorbekämpfung und Verbesserung der Lebensqualität.

Die hochfrequenz-induzierte Hyperthermie kann die Überlebensraten von Krebspatienten signifikant erhöhen.

Auf unserer Website www.sennwald.de finden Sie klinische Studien der letzten drei Jahrzehnte zur Hyperthermie über die Wirksamkeit der Anwendung von lokaler und regionaler Hyperthermie in Ergänzung zur Strahlentherapie und/oder Chemotherapie.

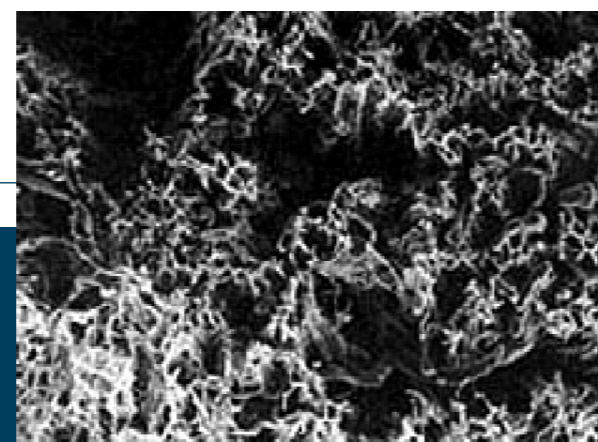
SCHWACHSTELLEN MALIGNER TUMOREN

Bösartige Tumore entstehen aus dem Wachstum mutierter Zellen, die mehr Energie zum Überleben brauchen als normale Zellen. Für ihre unkontrollierte Vermehrung reichen die vorhandenen Blutgefäße zur Nähr- und Sauerstoffversorgung nicht aus. Daher stimulieren maligne Tumore das Wachstum zusätzlicher Blutgefäße. Aber diese neuen Blutgefäße weisen – verglichen mit jenen im Normalgewebe – chaotische Strukturen auf. Sie haben eine ungewöhnliche Größe, Schleifen und tote Enden. Aufgrund dieser irregulären Struktur der Blutgefäße sind oft große Bereiche der Tumoren hypoxisch. Und da hypoxische Zellen die Schadstoffe nicht ausreichend über das Blut entsorgen können, weisen sie einen niedrigen pH-Wert auf.

Bei diesen Tumoren sind auch häufig große Änderungen in der Perfusion zu beobachten, da die instabilen Blutgefäße periodisch kollabieren und den Zellen Sauerstoff entziehen. Sauerstoffdefiziente Zellen können mit ionisierender Strahlung (die Sauerstoff-Radikale bildet, welche die DNA angreifen) oder Chemotherapie (die den Blutfluss zum Transport der Zytostatika benötigt) nur sehr schlecht abgetötet werden. Weil hypoxische Krebszellen aber zur Metastasierung neigen, hat ihre Vernichtung eine hohe Priorität in der Krebsbehandlung.



Mutierte Blutgefäße aus einem Krebsgewebe

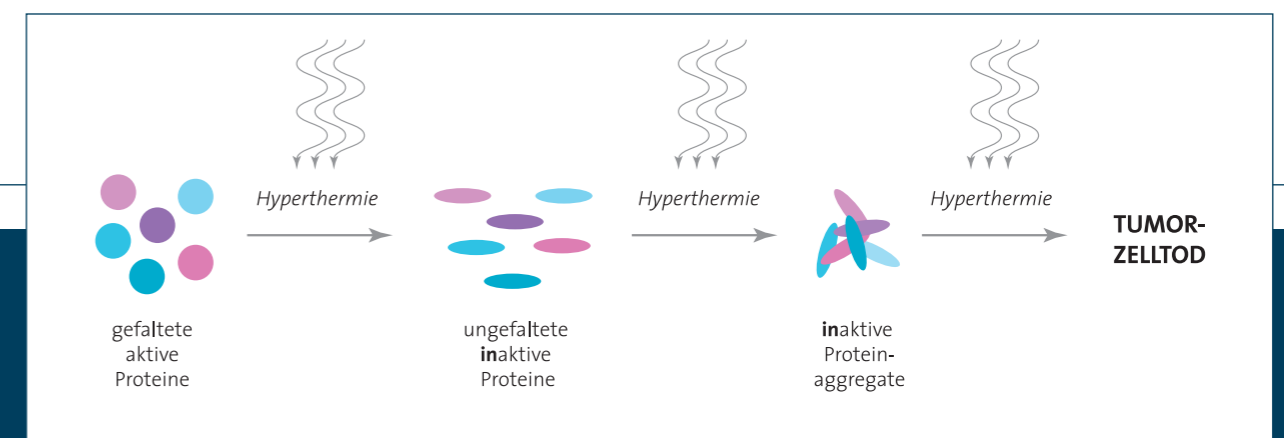


Normale Blutgefäße aus einem gesunden Gewebe

DIE WIRKUNG DER HYPERTHERMIE AUF BIOCHEMISCHER EBENE

Hyperthermie zerstört Krebszellen, indem die Temperatur im Tumor auf 41,5 °C bis 43 °C angehoben wird. Dabei macht sie sich die oben beschriebenen Schwachstellen maligner Tumoren zunutze: Da der Körper Temperaturanstiege durch die Perfusion abzukühlen versucht, bleiben die Tumoren mit geringer oder irregulärer Perfusion auf erhöhtem Temperaturniveau, während die umgebenden Normalgewebe mit regulärer Durchblutung entsprechend gekühlt werden. Die Wissenschaft schreibt die Abtötung der Krebszellen bei hyperthermen Temperaturen der Beschädigung der Plasmamembran, des Zellskeletts und des Zellkerns zu. Der Grund, warum Krebszellen besonders anfällig für die Hyperthermiebehandlung sind, ist ihre hohe Übersäuerung.

Sie entsteht durch die Unfähigkeit zur Entsorgung von anaeroben Metaboliten. Hyperthermie greift die übersäuerten Zellen an, durchbricht die Stabilität der zellulären Proteine, führt zu deren Aggregation und letztendlich zum Zelltod.

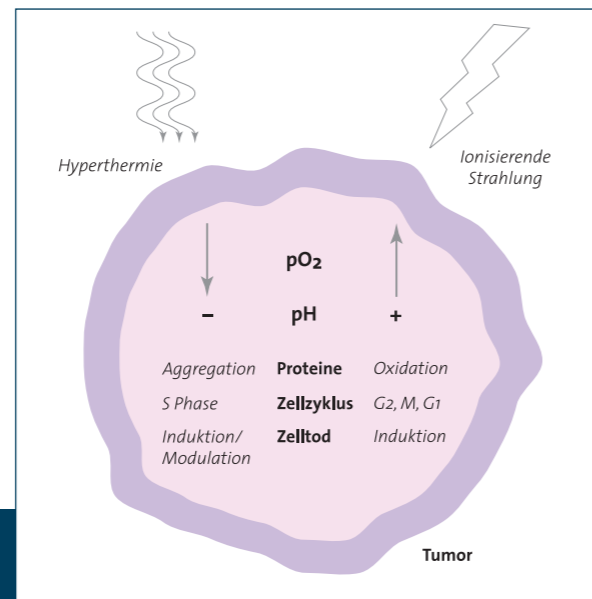


Biochemische Wirkung von Hyperthermie

HYPERTHERMIE STEIGERT DIE EFFIZIENZ VON STRAHLENTHERAPIE UM EIN VIELFACHES

Der Wärmereiz bei der Hyperthermie-Behandlung bewirkt eine verbesserte Durchblutung und damit auch eine verbesserte Sauerstoffversorgung des Tumors. Das ist wichtig, um die Effizienz der Strahlentherapie zu steigern. Denn ionisierende Strahlung zerstört Krebsgewebe vor allem durch die Generierung von Sauerstoff-Radikalen, die die DNA der Tumorzellen angreifen. Tumorzellen, die zu wenig Sauerstoff enthalten, sind dreimal so widerstandsfähig gegen ionisierende Strahlung wie normale Zellen. Zwischen einer Hypoxie in menschlichen Tumoren und dem Misserfolg einer Strahlentherapie gibt es einen direkten Zusammenhang. Umgekehrt ist eine Radiatio umso effizienter, je höher der Sauerstoffgehalt im Krebsgewebe ist. Neben der Bildung von Sauerstoff-Radikalen, die die Krebszell-DNA angreifen, verursacht die Hyperthermie auch die Anreicherung von Proteinen im Zellkern. Dadurch wird die Selbstreparatur der DNA der Krebszellen, die durch die ionisierten Strahlen geschädigt wurde, verhindert. Eine weitere Verstärkung der ionisierenden Strahlung durch die Wärme basiert auf den Phasen des Zellzyklus: Während der Synthesephase sind Tumorzellen gegenüber ionisierender Strahlung ziemlich resistent – für die destruktiven Effekte der Hyperthermie jedoch sind sie auch während dieser Phase anfällig.

Hyperthermie und Strahlentherapie ergänzen sich in idealer Weise: Schlecht perfundierte Tumorgewebe, die gegen ionisierende Strahlung resistent sind, zeigen sich sensibel für die Hyperthermie. Gut durchblutete Tumorgewebe dagegen sprechen kaum auf die Wärme an, sind aber sensibel für die ionisierende Strahlung. Diese komplementäre Interaktion ist ein zwingender Grund für die Kombination von Hyperthermie und Strahlentherapie (Thermoradiotherapie). In-vivo-Studien haben gezeigt, dass die Effekte der Radiatio durch Hyperthermie um einen Faktor zwischen 1,2 und 5 gesteigert werden können. Dies macht die Hyperthermie zum wirkungsvollsten Verstärker der Strahlentherapie.



Zusammenspiel Radiotherapie und Hyperthermie

HYPERTHERMIE STEIGERT DIE EFFIZIENZ ZAHLREICHER CHEMOTHERAPEUTIKA

Die Hyperthermie kann auch die Wirkung einer Chemotherapie signifikant erhöhen. Wie bei der Strahlentherapie liegt der Hauptgrund in der gesteigerten Perfusion der Tumorgewebe. Die bessere Durchblutung erleichtert die Aufnahme der Zytostatika durch die Zellmembranen. Die erhöhte Temperatur fungiert dabei als Aktivator für die medikamentöse Therapie, da die chemischen Reaktionen durch die Wärme beschleunigt werden.

Gerade bei der Behandlung von großen Tumoren stellt die Hyperthermie eine ideale Ergänzung zur Chemotherapie dar. Meist sind das Zentrum und andere Regionen solcher Krebsherde schlecht durchblutet und die Zellen im Wachstum retardiert, so dass sie für Zytostatika, die ja vor allem sich schnell teilende Zellen angreifen, kaum erreichbar sind. Durch die Hyperthermie werden die Perfusion der Tumorzellen und damit die Aufnahme der Medikamente deutlich gesteigert.

Bei der Anwendung von Liposomen, in die Zytostatika „verpackt“ werden, hilft die Hyperthermie, dass diese das Ziel, nämlich den Krebsherd, auch finden: Über eine intravenöse Spritze gelangen die winzigen Fettkügelchen ins Blut des Patienten. Wenn sie auf eine Stelle im Körper treffen, die auf 42 °C erwärmt wurde, schmelzen sie und geben ihren Inhalt frei. Dadurch wird es möglich, Chemotherapeutika direkt und in großer Menge an den Tumor zu bringen und dabei die Nebenwirkungen deutlich zu reduzieren.

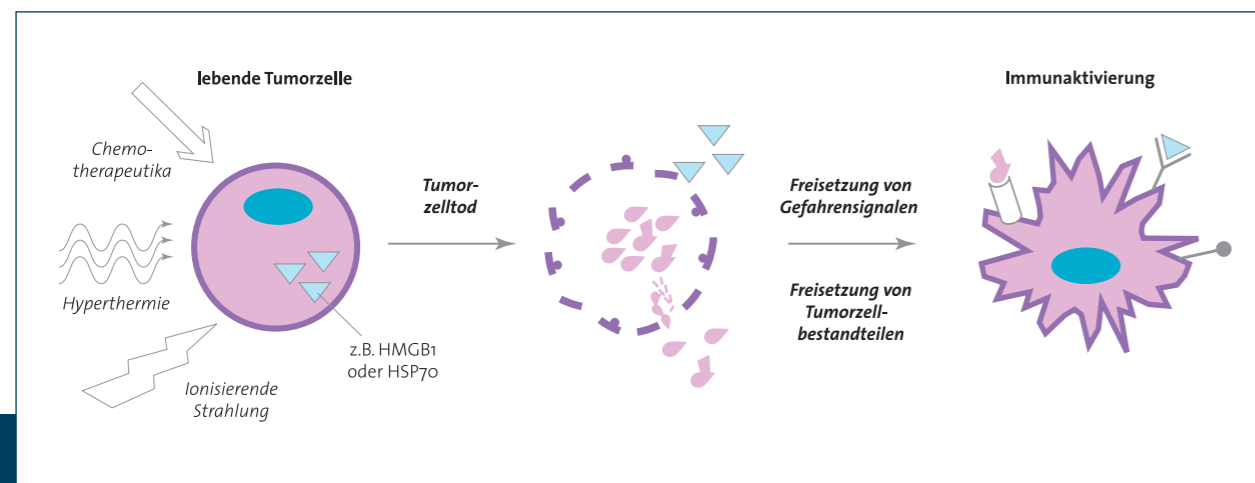
HYPERTHERMIE UND BIOLOGISCHE/IMMUNOLOGISCHE THERAPIEN

Für die **Immuntherapie** und die Entwicklung von Anti-Tumor-Impfstoffen spielt die Hyperthermie eine bedeutende Rolle. Wärme versetzt Krebszellen in Stress. Als Folge davon bilden sie Hitzeschockproteine (z. B. HSP70) und Gefahrensignale (z. B. HMGB1), die wiederum das Immunsystem aktivieren. Diese Erkenntnis bildet die Grundlage für zahlreiche Forschungen, wie man mit Hilfe dieser Hitzeschockproteine Immuntherapien entwickeln und verschiedene Methoden der Vakzinierung mit Hyperthermie kombinieren kann.

In den letzten Jahren ist aufgedeckt worden, dass Hyperthermie auch Immuncheckpoint-Moleküle, welche die Aktivität des Immunsystems gegen Tumorzellen entscheidend kontrollieren, beeinflusst.

Somit ist Hyperthermie zukünftig auch in Kombinationstherapien bestehend aus Radio- und Chemotherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren von großem Interesse.

Zur **Antiangiogenese**, so zeigen Forschungsergebnisse, trägt die Hyperthermie ebenso bei, weil sie die Neubildung von Blutgefäßen blockiert. Deshalb ist sie als Begleittherapie zu einer medikamentösen Angiogenese-Inhibitor-Therapie für die in schlecht perfundierten Regionen überlebenden Tumorzellen geeignet.



Immunaktivierung durch Hyperthermie

VEREINFACHUNG VON OPERATIONEN DURCH HYPERTHERMIE

Weil dabei sehr viele Zellen abgetötet werden, kann eine Hyperthermie-Behandlung Krebsherde oft dramatisch verkleinern und dadurch eine chirurgische Entfernung des Tumors leichter oder überhaupt erst möglich machen. Vor allem wenn eine Resektion des Tumors aufgrund der Nähe zu empfindlichen Strukturen gefährlich oder

unmöglich ist, besitzt die Hyperthermie einen großen präoperativen therapeutischen Wert. Zusätzliche Vorteile der Hyperthermie sind die weniger entstellenden Eingriffe (im HNO-Bereich oder anderen auffälligen Körperbereichen), wenn Tumoren bereits vor der Operation verkleinert wurden.

HYPERTHERMIE UND LEBENSQUALITÄT

Viele Studien zeigen, dass die Lebensqualität von Krebspatienten substantiell verbessert werden kann, wenn die Chemo- oder Strahlentherapie mit einer Hyperthermiebehandlung kombiniert wird – die Nebenwirkungen waren deutlich und dauerhaft reduziert. Die Hyperthermie stimulierte das Immunsystem und half dem Körper bei der

Erholung von toxischen Nebenwirkungen der Standardtherapien. Auch in palliativen Fällen profitieren die Patienten von der Hyperthermie durch die Linderung von Blutungen, Schmerzen und Infektionen.

KONTAKT



▶ VERTRIEB

Frank Mittnacht
Tel.: +49 89 542143-0
frank.mittnacht@sennewald.de

▶ PRODUKTMANAGEMENT

Dr. Maria Meindl
Tel.: +49 89 542143-10
maria.meindl@sennewald.de

▶ MARKETINGLEITUNG

Monica Sennewald
Tel.: +49 89 542143-0
monica.sennewald@sennewald.de

▶ UNSERE ADRESSE

Dr. Sennewald Medizintechnik GmbH
Schatzbogen 86
81829 München
Deutschland

www.sennewald.de