

PIPAC – Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapie

Ein neues Behandlungskonzept bei Peritonealkarzinose

Steffen Leinung¹, Carl-Ludwig Weiss¹, Lydia Hergett¹, Christina Klein¹, Gitta Fickenwirth¹, Hicham El-Halabi¹, Melanie Mecke¹, Florian Vollrath¹, Herbert Kiefer², Ulrich Halm³

Zusammenfassung

Die intraabdominelle Applikation von Zytostatika als Aerosol unter Druck ist ein neuer Ansatz in der Behandlung der Peritonealkarzinose. Diese Technik wurde über viele Jahre experimentell entwickelt und Ende 2011 erstmalig in die Klinik eingeführt. Die PIPAC ist ein kurzzeitstationärer Eingriff, der gut vertragen wird. Über eine spezielle Zerstäubungsdüse wird in einem laparoskopischen Eingriff Chemotherapie appliziert.

Die Zytostatika-Applikation als Aerosol unter Druck des Capnoperitoneums ist für die Verteilung und Eindringtiefe der Medikamente und damit für Ihre Wirksamkeit wesentlich.

Bisher wurden PIPAC-Behandlungsergebnisse bei Patienten mit isolierter Peritonealkarzinose von Magen-, kolorektalen oder Ovarialkarzinomen veröffentlicht. Diese profitierten in Beobachtungsstudien über 40 % mit einem Ansprechen auf die Behandlung, zum Teil wird eine über Jahre – aktuell anhaltende – Tumorfreiheit beobachtet.

Einleitung

Die intraabdominelle Applikation von Zytostatika in Form eines Aerosols sowie unter Druck stellt einen neuen Behandlungsansatz in der Behandlung der Peritonealkarzinose dar.

Es wurde schon seit über 50 Jahren versucht, die unbefriedigende Wirk-

samkeit der intravenösen Chemotherapie durch lokale Applikation von Chemotherapielösungen in die Bauchhöhle zu verbessern (Reymond, M.; Temper, C.; Strumberg, D., 2014). Intraperitoneale Chemotherapie ist jedoch mit signifikanten Limitationen behaftet, denn es findet nur eine sehr begrenzte Diffusion des Zytostatikums in das Tumorgewebe statt (Dedrick, R.; Flessner, M., 1997), die unter anderem durch den erhöhten intratumoralen interstitiellen Flüssigkeitsdruck erklärt wird (Heldin, C.; Rubin, K.; Pietras, K. et al., 2004). Sugerbaker (Sugerbaker, P.; Ryan, D., 2012) hat zuerst beim Pseudomyxoma peritonei zusätzlich eine zytoreduktive Chirurgie (CRS) mit einer hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie (HIPEC) verbunden. Diese technisch, zeitlich und intensivmedizinisch sehr aufwändige Methode wird auch bei Peritonealkarzinose – in Einzelfällen sehr effektiv – eingesetzt. Die HIPEC bleibt als aggressive Therapieform bei diesen Patienten jedoch umstritten (Sugerbaker, P.; Ryan, D., 2012).

Die Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapie (PIPAC) wurde durch Marc A. Reymond nach subtilen Vorarbeiten am Tiermodell erstmalig Ende 2011 am evangelischen Krankenhaus in Bielefeld angewandt (Reymond, M.; Solass, W., 2014); Reymond ist der Erfinder der PIPAC. Nach über 600 PIPAC-Behandlungen bei über 200 Patienten sind Leber- und Nierentoxizität des Verfahrens als minimal und die lokale Toxizität als beherrschbar einzuschätzen (Oyasis, A.; Solass, W.; Zieren, J. et al., 2014, Blanco, A.; Giger-Papst, U.; Solass W. et al. 2013, Solass, W.; Herbette, A.; Schwarz, T. et al. 2012). Die PIPAC wird in der Regel von den Patienten sehr gut vertragen (Oyasis, A.; Solass, W.; Zieren, J. et al., 2014, Leinung, S.; Severin, A., 2015).

Die Einführung in die Klinik erfolgte unter unabhängiger Gefahrenstoff-Prüfung der Fa. Dräger Analysetechnik und ist in seiner standardisierten Durchführung sowohl für die Patienten als auch für das Personal als sicher und absolut unbedenklich einzuschätzen (Oyasis, A.; Solass, W.;

Geeignete Patienten (Einschlusskriterien) zur PIPAC

Isolierte Peritonealkarzinose bei Magenkarzinom
Isolierte Peritonealkarzinose bei Ovarialkarzinom
Isolierte Peritonealkarzinose bei kolorektalen Karzinom
Interdisziplinärer Therapieentscheid in einer Tumorkonferenz

Ausschlusskriterien von der PIPAC

Karnowsky-Index unter 60
Stenosen des Gastrointestinaltraktes, Subileus
Behandlung mit Bevacizumab
Adhäsioylysen und andere simultane Operationen

Abb. 1: Ein- und Ausschlusskriterien zur PIPAC

Zieren, J. et al., 2014). Die Technologie ist CE-zugelassen (Reymond, M.; Temper, C.; Strumberg, D., 2014).

PIPAC-Methode

Die PIPAC-Anwendung kann bei isolierter Peritonealkarzinose, insbesondere beim Magen-, kolorektalen und Ovarialkarzinom diskutiert werden (Abb. 1).

Bei der PIPAC erhalten die Patienten in Vollnarkose eine 10 mm Minilaparotomie, über die ein 10 mm-Trokar und anschließend ein weiterer 10 mm- und ein weiterer 5 mm-Trokar unter Sicht platziert werden. Es erfolgt eine explorative Laparoskopie mit Erhebung des sogenannten Peritonealkarzinoseindex (systematische Beschreibung der Tumorlast an 12 festgelegten Punkten der Bauchhöhle). Anschließend werden Proben zur histologischen Sicherung von den benannten Punkten entnommen.

Zu diesem Zeitpunkt beginnt ein umfassender Sicherheitscheck der PIPAC-Ausrüstung mittels Abfragung von 40 Punkten einer Checkliste. Dabei muss insbesondere gewährleistet sein, dass die Druck-Aerosol-Chemotherapie ohne Undichtigkeiten in den Bauchraum gelangt und dort verbleibt.

Bei Nachweis der Patienten- und OP-Sicherheit verlassen alle MitarbeiterInnen aus pragmatischen Gründen den OP-Saal und es erfolgt ein Monitoring des Patienten sowie die Applikation der PIPAC aus dem OP-Vorraum über etwa drei Minuten mit einer nachfolgenden Ruhezeit von 30 Minuten.

¹ Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeralchirurgie und Thoraxchirurgie

² Klinik für Anästhesie und Schmerztherapie

³ Klinik für Innere Medizin II – Gastroenterologie, Hepatologie, Gastroenterologische Onkologie



Abb. 2: Programmierung der MARK 7-Pumpe

© Steffen Leinung

Die Applikation der Zytostatiklösung erfolgt über eine Kontrastmittelapplikationspumpe, wie sie in der Angiographie benutzt wird (Abb. 2). Das Aerosol wird mit Hilfe einer sogenannten Mikropumpe hergestellt, die frei und sicher in einem 10ér Trokar schwebt (Abb. 3). Der Applikationsvorgang wird über einen zweiten 10ér Optiktrokar visualisiert und im Vorraum des OP-Saals durch ein Glasfenster beobachtet.

Beim Magen- und Ovarialkarzinom werden $7,4 \text{ mg/m}^2$ Cisplatin und $1,5 \text{ mg/m}^2$ Doxorubicin appliziert. Beim kolorektalen Karzinom wird 92 mg/m^2 Oxaliplatin via PIPAC verabreicht. Danach wird die Bauchluft über ein Filtersystem abgesaugt, die Inzisionen verschlossen und das Einmalmaterial als Sondermüll entsorgt.

Die Patienten werden nach zwei Laborkontrollen etwa am 4. postoperativen Tag entlassen.

Rationale der PIPAC – Vorteile der PIPAC gegenüber der HIPEC

Die Rationale für die PIPAC ist die oftmals relativ gute Lebensqualität in finalen Tumorstadien mit Peritonealkarzinose. Nebenwirkungen der Zweit- und Drittlinien-Chemotherapie sind bei oftmals fehlenden Benefit für die Patienten hoch.

Die Beurteilung der Peritonealkarzinose ist in der CT-Bildgebung unsicher. Durch die wiederholten Laparoskopien mit Peritonektomien besteht

eine sichere klinische und histopathologische Stagingmethode, sowie auch die Möglichkeit tumortragende Areale zu entfernen.

Im Tiermodell und am kranken humanen ex-vivo-Modell zeigte die PIPAC eine bessere Verteilung eines Farbstoffes innerhalb der Bauchhöhle (auch bei Adhäsionen) im Vergleich zu einer Flüssigkeit bei der hyperthermen intraperitonealen Chemotherapie, der HIPEC (Solass, W.; Kerb, R.; Mürdter, T. et al., 2014, Solass W.; Giger-Pabst, U.; Zieren, J. et al., 2014).

Die zum Einsatz kommende Zytostatikdosis ist bei der HIPEC zehnfach höher als bei der PIPAC (Solass, W.; Herbet, A.; Schwarz, T. et al. 2012). Durch pharmakologische Analysen bei Patienten wurden bei der PIPAC bis 200-fach höhere Konzentrationen von Doxorubicin im Gewebe im Vergleich zur HIPEC gemessen (Solass, W.; Hetzel, A.; Nadiradze G. et al., 2012). Die Zytostatikaeindringtiefe bei der PIPAC etwa 100 Mal höher als bei der HIPEC (Solass, W.; Herbet, A.; Schwarz, T. et al. 2012).

Neben der Applikationsform als Aerosol erhöht der intraabdominelle Druck des Capnoperitoneums mit 12 mm Hg die intraoperative Aufnahme des Zytostatikums in die Zellen. Im peripheren Blut wurde eine niedrigere Doxorubicinkonzentration gemessen, so dass eine deutliche

Verbesserung des therapeutischen Index mittels PIPAC dokumentiert wurde (Solass, W.; Hetzel, A.; Nadiradze G. et al., 2012).

Im Gegensatz zur HIPEC verbleibt die Chemotherapie bei der PIPAC in der Bauchhöhle und wirkt so weiter.

Im Gegensatz zur HIPEC kann die PIPAC in regelmäßigen Abständen wiederholt werden (zum Beispiel aller sechs Wochen, später aller drei Monate). Die HIPEC ist kaum wiederholbar.

Datenlage

Bis Mitte 2014 waren über 600 PIPAC-Behandlungen bei über 200 Patienten dokumentiert. Etwa 50 % der Patienten wurden wegen eines Ovarialkarzinoms und die andere Hälfte aufgrund einer Peritonealkarzinose gastrointestinaler Tumore PIPAC-behandelt (Reymond, M.; Temper, C.; Strumberg, D., 2014). Die Effektivität und Sicherheit der PIPAC wurde in retrospektiven Analysen beim Ovarialkarzinom (Temper, C.; Celik, I.; Solass, W. et al., 2014), beim Magenkarzinom (Giger-Pabst, U., Solass, W.; Strumberg, D. et al. 2013), beim kolorektalen Karzinom (Reymond, M.; Giger-Pabst U., Solass, W. et al.) und beim peritonealen Mesotheliom (Solass, W.; Giger-Pabst, U.; Demtröder, C. et al., 2014) belegt.

In diesen Arbeiten wurden nach Zweitlinienchemotherapie eine Ansprechrate über 40 % dokumentiert (Reymond, M.; Temper, C.; Strumberg, D., 2014).

Zwei von zehn Patienten mit Peritonealkarzinose beim Magenkarzinom zeigten histologisch eine komplette, 5 von 10 Patienten eine partielle histopathologische Tumorremission (Giger-Pabst, U., Solass, W.; Strumberg, D. et al. 2013, Leinung, S.; Severin, A., 2015),

Eine erste prospektive Phase-2 Studie nach Arzneimittelgesetz beim rezidierten platin-resistenten Ovarialkarzinom wurde abgeschlossen (Temper, C.; Celik, I.; Solass, W. et al., 2014). Bei 34 PIPAC-Prozeduren an 18 Frauen zeigten 6 Patientinnen ein Ansprechen (eine komplette, zwei partielle Remissionen sowie drei Patientinnen eine „stable disease“).

Eine weitere Phase-2-AMG-Studie wurde im März 2014 eröffnet und rekrutiert derzeit (www.clinicaltrials.gov, NCT01854255). Sie untersucht Effektivität und Sicherheit der PIPAC bei der platinresistenten Peritonealkarzinose eines Magenkarzinoms in der palliativen 2.-Linien-Situation (Reymond, M.; Temper, C.; Strumberg, D., 2014).

Ausblick

Der Autor ist der Ansicht, dass sich die PIPAC bei Patienten mit Magenkolorektalen oder Ovarialkarzinom mit Peritonealkarzinose auch als „neoadjuvante“ Therapie etablieren wird und so ein Teil dieser Patienten seitens der Primärtumore resektabel werden.

Die PIPAC ist auch als „neoadjuvante“ Therapie vor einer CRS und HIPEC zu diskutieren.

Die PIPAC könnte auch als neoadjuvante Therapie bei Tumorstadien diskutiert werden, die ein hohes Risiko für eine spätere Peritonealkarzinose besitzen, wie zum Beispiel T3/4-Magenkarzinome.

Es kommen zunehmend Medikamente in Aerosolform in Anwendung (Laube, B., 2005), so zum Beispiel die 5-FU-Aerosoltherapie beim Lungenkarzinom (Tatsumara, T., Koyama, S., Tsujimoto, M. et al. 1993). Eine Erforschung der Aerosolchemotherapie in anderen Körperhöhlen



Abb. 3: OP-Setting mit Optik im Martinarm und „schwebender“ Micropump
© Steffen Leinung

erscheint wahrscheinlich (PITAC-Thorax, PIVAC-Harnblase, PILAC-intraluminär-Barrettkarzinom). Man wird außerdem versuchen, die Aufnahme von Medikamenten in die Tumorzelle weiter zu optimieren. Neue Medikamente wie zum Beispiel Nanomoleküle könnten Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie haben (Zargoulidis, P.; Chatzaki, E.; Porpodis, K. et al., 2012).

Die PIPAC kann mit einer intravenösen Chemotherapie kombiniert werden, da sich die beiden Verfahren in ihrem Wirkungsbereich kaum überschneiden und weil die Zytostatika-

Dosis der PIPAC niedrig ist (Reymond, M.; Temper, C.; Strumberg, D., 2014).

Der Ansatz der intraabdominellen Aeorsol-, Druckchemotherapie ist neu, sicher und vielversprechend. Durch die PIPAC wird die Tumorbehandlung weiter individualisiert.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:
Prof. Dr. med. habil. Steffen Leinung¹
Helios Park-Klinikum Leipzig
Klinik für Allgemeine Chirurgie,
Viszeralchirurgie und Thoraxchirurgie
Strümelstraße 41
04289 Leipzig