



FÜR EIN GESUNDES BERUFSLEBEN

**Umgebungs- und Biomonitoring von  
Platin-Zytostatika während  
Operationen mit dem HIPEC-Verfahren**

Abschlussbericht BGW-Pilotstudie

# Impressum

## **Umgebungs- und Biomonitoring von Platin-Zytostatika während Operationen mit dem HIPEC-Verfahren Abschlussbericht BGW-Pilotstudie**

Stand 02/2011

© 2011 Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst  
und Wohlfahrtspflege – BGW

### **Herausgeber**

Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst  
und Wohlfahrtspflege – BGW  
Hauptverwaltung  
Pappelallee 33/35/37  
22089 Hamburg

Telefon: (040) 202 07 - 0

Telefax: (040) 202 07 - 24 95

[www.bgw-online.de](http://www.bgw-online.de)

### **Bestellnummer**

EP-ABHIPEC

### **Autoren**

Dr. rer. nat. Rudolf Schierl, Klinikum der Universität München

Dr. med. Antje Böhlandt, Klinikum der Universität München

Jaroslava Novotná, Klinikum der Universität München

Prof. Dr. med. Dennis Nowak, Klinikum der Universität München

### **Fachliche Beratung**

Dr. André Heinemann, BGW, Grundlagen der Prävention und Rehabilitation

### **Redaktion**

Susanne Stamer, BGW, Grundlagen der Prävention und Rehabilitation  
(Layout)

# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>6</b>
<b>2</b>	<b>Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie .....</b>	<b>8</b>
2.1	Indikation.....	8
2.2	Erfolge.....	8
2.3	Durchführung der HIPEC.....	9
2.4	Eingesetzte Zytostatika.....	11
2.5	Schutz des Personals .....	12
<b>3</b>	<b>Methoden und Material.....</b>	<b>13</b>
3.1	Teilnehmende Kliniken.....	13
3.2	Wischprobennahme .....	14
3.3	Platin-Analytik .....	16
3.4	Luftproben .....	17
3.5	Urinproben .....	17
3.6	Statistische Auswertungen.....	18
<b>4</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion.....</b>	<b>18</b>
4.1	Wischproben vom HIPEC-Gerät und vom Boden.....	19
4.2	Wischproben von Handschuhen.....	27
4.3	Luftproben .....	29
4.4	Urinproben .....	29
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>Dank .....</b>	<b>32</b>
<b>7</b>	<b>Literatur.....</b>	<b>33</b>

# 1 Einleitung

Die hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) ist eine relativ neue, vielversprechende Krebstherapie mit guten Langzeit-Überlebensraten für Patienten mit peritonealer Karzinomatose (PC) ohne systemische Dissemination des Tumors (Elias et al., 2009; Glehen et al., 2004; Glockzin et al., 2009; Piso et al., 2001; Stewart et al., 2008; Sugarbaker, 1998; Verwaal et al., 2003; Yan et al., 2007). Sie beinhaltet eine Kombination aus aggressiver chirurgischer Entfernung des makroskopisch sichtbaren Tumors und der anschließenden hyperthermen intraperitonealen Spülung mit einer antineoplastischen Lösung. Die Indikation ist hierbei sehr streng und wird nach spezifischen Kriterien gestellt (Esquivel et al., 2008; Schmid et al., 2006). Nur die Patienten, die alle Kriterien erfüllen, werden dieser Methode zugeführt.

Man unterscheidet zwischen dem sogenannten offenen HIPEC-Verfahren, dem geschlossenen und einem halboffenen HIPEC-Verfahren. Beim offenen Verfahren greift der Chirurg mit behandschuhten Händen intraoperativ in die offene Peritonealhöhle des Patienten hinein und verteilt manuell und kontinuierlich die auf 41 - 43 °C erwärmte Zytostatika-Spüllösung, die über Zu- und Ablaufschläuche eingebracht bzw. entfernt wird (Glehen et al., 2008). Die geläufigste offene Technik ist die so genannte „coliseum-Technik“ (Benoit et al., 2008; Stephens et al., 1999). Für die geschlossene Methode werden intraoperativ die Zu- und Ablaufschläuche in das Abdomen eingelegt, das Abdomen dann chirurgisch verschlossen (Naht) und die Spül-Katheter an das HIPEC-Gerät angeschlossen. Die Zytostatika-Lösung wird mittels Perfusor-spritze oder Infusionsbeutel in den Zulaufschlauch eingebracht. Üblicherweise werden für das HIPEC-Verfahren die Zytostatika Mitomycin C, Cisplatin und Doxorubicin eingesetzt. Auch neuere Substanzen wie Oxaliplatin und Irinotecan wurden mit guten Ergebnissen eingeführt (Gonzalez-Bayon et al., 2006). Dies alles sind Substanzen mit zellzyklus - unabhängiger Wirkung, die sich im Vergleich zu ihrer intravenösen Gabe pharmakokinetisch vorteilhaft verhalten, wenn sie direkt in die Peritonealhöhle eingebracht werden und deren zytotoxische Effekte durch Wärme verstärkt werden.

Viele Zytostatika zählen zu den sogenannten CMR-Arzneimitteln (carcinogen, mutagen, reproduktionstoxisch) und ein Grenzwert für potentielle Schädigungen kann somit nicht festgelegt werden. Cisplatin wird von der International Agency for Research on Cancer (IARC) als „wahrscheinlich kanzerogen“ (Gruppe 2A) eingeordnet mit mutagenen Effekten in vitro und teratogenen und karzinogenen Effekten im Tierversuch. Üblicherweise wird mit solchen zytotoxischen Lösungen in Bereichen gearbeitet, in denen strenge Sicherheitsvorschriften im Umgang mit zytotoxischen Substanzen eingehalten wurden, wie z.B. Sicherheitswerkbänke und spezielle Schutzkleidung. Mit Einführung der HIPEC verlagert sich der Umgang mit Zytostatika in den

Operationssaal, in dem solch strenge Sicherheitsvorkehrungen während des HIPEC-Verfahrens nicht in dem Maße eingehalten werden können (wie z.B. durch Sicherheitswerkbänke und spezielle Schutzkleidung). Aufgrund der deutlichen Zunahme der HIPEC-Technik in der Krebstherapie (der peritonealen Karzinomatose) rückt daher die potentielle Gefährdung des OP-Personals in den Fokus. Mögliche Kontaminationswege sind hierbei - neben der unabsichtlichen Aufnahme durch Verschlucken oder Stichverletzungen - die inhalative Inkorporation und die dermale Absorption. Zahlreiche Studien belegen mittels biologischem und Umgebungsmonitoring ein mögliches Risiko für Personen, die beruflich mit der Herstellung und Anwendung von Zytostatika befasst sind. In vorausgegangen Studien konnten wir mittels unseres etablierten Wischprobenverfahrens z. T. deutliche Kontaminationen in Apotheken und Krankenhausstationen finden, die Zytostatika herstellten bzw. verabreichten (Schierl et al., 2009). Auch im Urin von Apothekenpersonal, das in der Zytostatika-Zubereitung arbeitet, konnten Spuren der verarbeiteten zytotoxischen Substanzen oder ihrer Metaboliten nachgewiesen werden (Heinemann et al., 2008; Pethran et al., 2003; Sessink et al., 1992). Um das potentielle Risiko einer dermalen Exposition des Personals bei Zubereitung und Verabreichung von Zytostatika zu erfassen, sind Untersuchungen auf Kontamination und Permeabilität der Schutzhandschuhe, die für solche Tätigkeiten getragen werden von großer Bedeutung. Die Untersuchung von Handschuhen auf ihre Permeabilität gegenüber zytotoxischen Substanzen ergab bei in vitro und in vivo Studien kontroverse Ergebnisse (Connor et al., 1999; Korinth et al., 2007; Schmid et al., 2006; Stuart et al., 2002; Wallemacq et al., 2006). Für die Zytostatika-Applikation mittels HIPEC-Verfahrens wurden bereits Empfehlungen erlassen (Gonzalez-Bayon et al., 2006; White et al., 1996), aber Risikoabschätzungen, die auf realen Expositionsbedingungen basieren, sind bisher noch spärlich bzw. werden in der Literatur kontrovers diskutiert (Connor et al., 2003; Stuart et al., 2002). Aus Deutschland ist bisher nur eine einzige Studie veröffentlicht, die sich mit einem umfassenderen Sicherheitsmonitoring für Mitomycin C (Luft-, Wisch, und Plasmaproben) unter HIPEC-Anwendungen befasst (Schmid et al., 2006). Da alle Proben-ergebnisse unterhalb der substanzspezifischen Nachweisgrenze (1 µg/l) lagen, wurde auf eine geringe Gefährdung des OP-Personals geschlossen. Allerdings können Kontaminationen in geringeren Konzentrationen dadurch nicht ausgeschlossen werden.

Platinhaltige Zytostatika, wie Cis- oder Oxaliplatin, werden inzwischen ebenfalls häufig in der HIPEC-Technik eingesetzt. Da wir über ein etabliertes Wischprobenverfahren und eine standardisierte Analysemethode mit sehr sensitiven Nachweisgrenzen für Platin verfügen (Ensslin et al., 1994; Schierl et al., 2009), war es das Ziel der Studie, die potentielle Exposition (Kontamination) in Operationssälen durch platinhaltige Zytostatika unter realen OP-Bedingungen zu untersuchen. Mittels Wischproben-Technik wurden sowohl definierte Oberflächen im OP-Bereich als auch Handschuhe der Chirurgen und der Perfusionisten beprobt. Zusätzlich analysierten wir die Platinkonzentration in einigen Luftproben.

## 2 Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie

### 2.1 Indikation

Die hypertherme intraoperative intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) wird bei Patienten mit peritonealer Karzinomatose eingesetzt (Elias et al., 2009; Gonzalez-Bayon et al., 2006). Die Peritonealkarzinomatose ist eine spezielle und sehr aggressive Metastasierungsform bösartiger Tumoren. Ursprung dieser peritonealen Metastasierung sind vor allem solide Tumoren des Gastrointestinaltraktes (Magenkarzinom, kolorektales Karzinom), Ovarialkarzinome, peritoneale Mesotheliome und Pseudomyxoma peritonei (Glehen et al., 2004; Piso et al., 2001; Piso et al., 2007; Stewart et al., 2008; Sugarbaker, 1998; Yan et al., 2007). Beim kolorektalen Karzinom, der häufigsten malignen Erkrankung des Gastrointestinaltrakts, die mittlerweile für etwa 15 % aller Krebstodesfälle (Robert-Koch-Institut, 2006) verantwortlich ist, findet sich bei über 10 % der Patienten bei der Erstdiagnose eine peritoneale Metastasierung (Glockzin et al., 2007). Die bisherige Behandlung mittels chirurgischer Resektion und/oder systemischer Chemotherapie brachte für die Überlebensraten der aggressiven Peritonealkarzinomatose wenig Erfolg. Seit Einführung der HIPEC stellt diese neue Behandlungsstrategie eine erfolgreiche Therapieoption dar. Allerdings muss die Indikation für das HIPEC-Verfahren sehr streng gestellt werden. Der Tumorbefall darf nur auf das Abdomen beschränkt sein ohne systemische Dissemination, d. h. ohne extraabdominelle Fernmetastasen. Auch der Allgemeinzustand des zu behandelnden Patienten muss definierte Kriterien erfüllen, da die Tumorsektion mit anschließender intraperitonealer Chemoperfusion lange Operations- und Anästhesiezeiten (6 - 8 Stunden) erforderlich macht.

### 2.2 Erfolge

Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass bei bestimmten Tumorentitäten durch aggressive chirurgische Therapie unter gleichzeitiger intraoperativer Anwendung einer intraperitonealen, hyperthermen Chemotherapie erstaunliche Langzeitergebnisse (Glehen et al., 2004; Glockzin et al., 2009; Piso et al., 2001; Stephens et al., 1999; Stewart et al., 2008; Verwaal et al., 2005; Yan et al., 2007) selbst bei manifester Peritonealkarzinomatose erzielt werden können. Bedeutend verlängerte mediane Überlebensraten wurden übereinstimmend belegt, auch wenn sich die Studien im Studien- oder Therapiedesign unterschieden (z.B. Zeitpunkt der Chemotherapie, verschiedene Zytostatika, verschiedene HIPEC-Methoden). In einer neueren Studie mit 48 Patienten die einem HIPEC-Verfahren mit Oxaliplatin zugeführt wurden, wird von einer 2-Jahresüberlebensrate von

81 % und einer 5-Jahresüberlebensrate von 51 % berichtet mit einer medianen Überlebenszeit von 62,7 Monaten (Elias et al., 2009).

### 2.3 Durchführung der HIPEC

Nach der operativen Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumorteile, werden mittels einer hyperthermen Zytostatika-Spüllösung (41 - 43°C) des Bauchraumes mikroskopisch noch vorhandene Tumorzellen zerstört. Die Temperatur wird genau gesteuert und kontinuierlich über mehrere Sonden überwacht.

Wirkung der hyperthermen Chemotherapie auf die Tumorzellen:

- Hyperthermie erhöht die Penetration der Zytostatika in das Gewebe
- Hyperthermie erhöht die Zytotoxizität der Chemotherapeutika
- Hyperthermie besitzt selbst einen zytotoxischen Effekt
- Intraoperative Chemotherapie ermöglicht die Zerstörung von freien Tumorzellen, bevor sich diese erneut in der Wunde implantieren können
- Intraoperative Chemotherapie ermöglicht eine homogene Verteilung der Zytostatika in allen Bereichen des Peritoneums

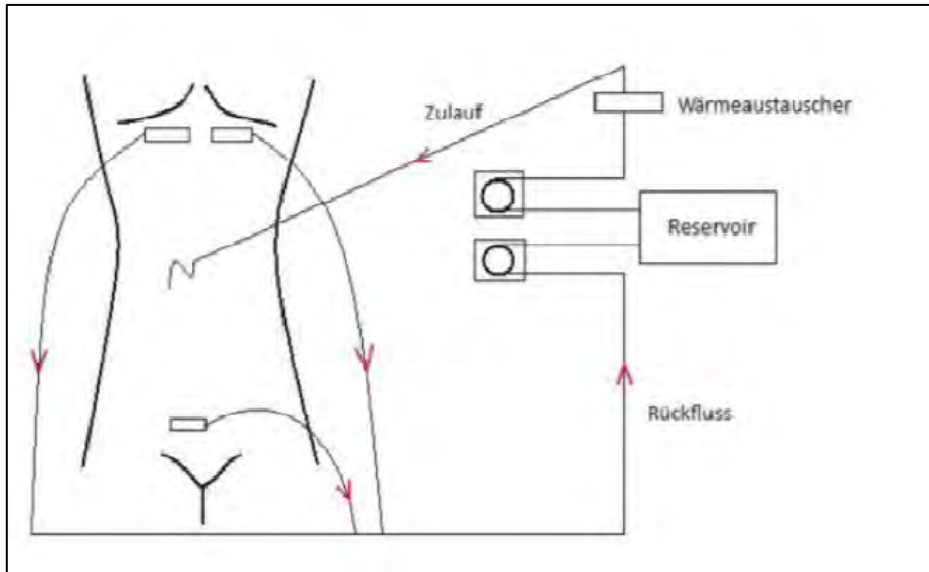
Niedrigere Temperaturen führen zu einer Verringerung des Hyperthermieeffekts, Temperaturen über 45 °C können zu Koagulationsnekrosen und Dünndarmleckagen führen.

Für die Durchführung der HIPEC gibt es zwei grundsätzliche Methoden:

- Geschlossene Methode
- Offene Methode (coliseum technique)

Daneben gibt es seit einiger Zeit auch kombinierte Verfahren der halboffenen HIPEC-Methode. Allen gemeinsam ist die Einbringung und die Entfernung der erwärmten Zytostatika-Lösung in bzw. aus der Peritonealhöhle mittels Zu- und Ablaufschläuchen (Abbildung 1). Dabei wird zur Injektion der Zytostatika-Lösung und auch der Spüllösung an den Zulaufschlauch entweder eine Perfusorspritze oder ein Infusionsbeutel angeschlossen. Die technischen Bedingungen unterscheiden sich bezüglich des OP-Teams, der verwendeten Agenzien, der Temperatur der erwärmten Lösung und der Spüldauer.





**Abbildung 1:** Schematische Darstellung der HIPEC

### **Geschlossenes HIPEC-Verfahren**

Bei der geschlossenen HIPEC werden nach der Operation Zu- und Ablaufkatheter für die erwärmte Zytostatika-Lösung im Bauchraum positioniert und das Abdomen daraufhin (per Naht) verschlossen. Der Vorteil hierbei ist, dass das OP-Personal nicht direkt mit den Zytostatika in Kontakt kommt (dermal, Aerosole). Nachteilig ist allerdings, dass die gleichmäßige Verteilung im gesamten Intraoperitonealraum nicht optimal ist und eine Neupositionierung der Katheter bei schlechtem Perfusionsfluss kaum möglich ist.

### **Offenes HIPEC-Verfahren**

Bei der offenen Methode verteilt der Chirurg mit seinen behandschuhten Händen die Zytostatika-Lösung kontinuierlich im gesamten Abdomen. Dies ist zwar vorteilhaft für die gleichmäßige Verteilung des Perfusats, allerdings besteht hierbei ein erhöhtes Expositionsrisiko durch Bildung und Einatmung von Aerosolen (bzw. dermale Aufnahme bei Zytostatika-Permeation durch die Handschuhe) und durch sicherheitstechnische Schwierigkeiten. Die geläufigste offene Technik ist die sogenannte „coliseum“ Technik (Benoit et al., 2008; Stephens et al., 1999). Obwohl keine suffizienten Nachweise existieren, die die Überlegenheit einer der Methoden bestätigen, was den Erfolg, Morbidität und Schutz des Personals betrifft, wird in Deutschland inzwischen vor allem die geschlossene Technik angewandt.

### **„Halb-offenes“ HIPEC-Verfahren**

Eine neuere Methode ist die geschlossene hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei offenem Abdomen. Das Prinzip dieser „halboffenen“ Methode besteht darin, dass das offene Abdomen um eine sogenannte „glove-box“ verlängert wird. Die Hautränder der Laparotomie sind an einem Dehner aus Latex angeheftet. Der Dehner ist angehängt an einem speziellen Metallbogen oberhalb des Abdomens. Eine transparente Abdeckhaube enthält

eine Öffnung für die Hand des Chirurgen, ähnlich wie bei der Laparoskopie. Diese Methode soll die möglichen toxischen Effekte der Chemotherapie noch mehr limitieren (Benoit et al., 2008).

## **2.4 Eingesetzte Zytostatika**

Zytostatika sind eine chemisch heterogene Gruppe von Arzneistoffen, die vor allem zur systemischen Behandlung von bösartigen Tumoren eingesetzt werden. Sie greifen an verschiedenen Stellen des Zellzyklus an und werden nach ihren Wirkmechanismen in mehrere Gruppen eingeteilt (z. B. Alkylantien, Antimetabolite, Mitosehemmstoffe, antineoplastische Antibiotika und andere Substanzen). Kombinationschemotherapien (Polychemotherapien) werden eingesetzt, um die malignen Zellen des Tumors an verschiedenen Stellen des Zellzyklus anzugreifen und damit die Wirkung zu verstärken. Chemotherapeutika beeinflussen durch Eingriffe in Stoffwechselforgänge oder durch Störungen von Zellstrukturen das genetische System der Zelle und hemmen so die Vermehrung der Tumorzellen. Die Wirkung der meisten eingesetzten Zytostatika ist jedoch wenig spezifisch, so dass auch gesunde Zellen, vor allem Zellen mit hoher Proliferationsrate (wie Knochenmark, Keimdrüsen, Schleimhäute und Haare) (akut und chronisch) geschädigt werden. Viele Zytostatika haben daher eine geringe therapeutische Breite und zählen zu den sogenannten CMR-Arzneimittel (cancerogen, mutagen, reproduktionstoxisch). Aus medizinischen und pharmakologischen Gründen wird für jeden Patienten ein an Körper und Indikation individuell angepasstes Therapieschema erstellt.

Für die HIPEC gibt es bisher keine Standardisierung bezüglich der eingesetzten Substanzen. Aus diesem Grund variieren die technischen Bedingungen unter den chirurgischen Teams auch in Bezug auf chemotherapeutische Agenzien. Üblicherweise werden für das HIPEC-Verfahren die Zytostatika Mitomycin C, Cisplatin und Doxorubicin eingesetzt. Aber auch neuere Substanzen wie Oxaliplatin und Irinotecan wurden mit guten Ergebnissen eingeführt. Dies alles sind Substanzen mit zellzyklus-unabhängiger Wirkung, die sich im Vergleich zu ihrer intravenösen Gabe pharmakokinetisch vorteilhaft verhalten, wenn sie direkt in die Peritonealhöhle eingebracht werden und deren zytotoxischen Effekte durch Wärme verstärkt werden (Urano und Ling, 2002). Platinverbindungen wie Cis- und Oxaliplatin zählen mittlerweile zu den wichtigsten und häufigsten Chemotherapeutika, die bei der HIPEC zum Einsatz kommen. Durch die Einwirkung der Hyperthermie wird die Wirkung von Cis- und Oxaliplatin noch potenziert. Bisherige Daten demonstrierten, dass die Konzentration von Platinverbindungen, die erforderlich ist, um eine Zytotoxizität zu induzieren, bei der Anwendung der Hyperthermie signifikant reduziert ist (Atallah et al., 2004; Urano und Ling, 2002).

## 2.5 Schutz des Personals

Mit Einführung der HIPEC verlagert sich der Umgang mit Zytostatika in den Operationssaal, in dem die strengen Sicherheitsvorkehrungen, wie sie in der Zytostatika-Zubereitung eingeführt wurden (z. B. Sicherheitswerkbank, spezielle Schutzkleidung), während des HIPEC-Verfahrens nicht in dem Maße eingehalten werden können. Unter Kenntnis dieser Problematik und unter Berücksichtigung der pharmakologischen Eigenschaften und karzinogenen, mutagenen und teratogenen Nebenwirkungen der Chemotherapeutika ist das Erstellen von einem Sicherheitskonzept für das chirurgische Personal von großer Bedeutung (gerade bei der offenen HIPEC). Aufgrund der deutlichen Zunahme der HIPEC-Technik in der Krebstherapie rückt daher die potentielle Gefährdung des OP-Personals in den Fokus. Da viele Zytostatika zu den sogenannten CMR-Arzneimitteln zählen, muss daher von einer potentiellen Gesundheitsgefährdung ausgegangen werden. Diese Problematik wurde seitens der BGW aufgegriffen und mit diesem Forschungsvorhaben konkret untersucht.

Zum Schutz des Personals vor der Kontamination (dermale Absorption, inhalative Inkorporation von Aerosolen) wurden unter Beachtung bereits bestehender Vorschriften weitere Maßnahmen etabliert, die einen größtmöglichen Schutz gewährleisten. Während der HIPEC-Durchführung sind sogenannte Zytostatika-Handschuhe mit Materialdicke von 0,25 - 0,30 mm erforderlich (Jahne et al., 1997). Dabei ist darauf zu achten, dass ungepuderte Latexhandschuhe getragen werden, da der Puder häufig zu einer gewissen Durchlässigkeit der Handschuhe führt (Stuart et al., 2002). Bei Manipulationen im Bauchraum des Patienten ist das Tragen von zwei Paar Handschuhen erforderlich, da dies die Schutzwirkung erhöht (White et al., 1996).

Vorteile der doppelten Wandstärke bei den Handschuhen:

- längere Diffusionsstrecke und damit Verringerung der Hautresorption
- längere Haltbarkeit der Handschuhe gegenüber Abrieb
- weniger produktionsbedingt dünnwandige oder undichte Stellen der Handschuhe

Die Schutzhandschuhe sollten eingefärbt sein (z. B. braun, blau oder grün), um schneller und sicherer Fehler, Löcher und Einrisse vor und während des Gebrauchs zu erkennen. Die Handschuhe werden alle 30 Minuten gewechselt. Bei sichtbaren Undichtigkeiten und Kontaminationen erfolgt der Handschuhwechsel sofort. Des Weiteren sind während der gesamten HIPEC Operationskittel mit langem Arm aus Wasser abweisendem Material zu tragen. Diese Schutzkleidung darf nicht außerhalb des Anwendungsraums getragen werden. Während der HIPEC-Durchführung muss eine Schutzbrille mit Seitenschutz oder eine Operationsschutzmaske mit Gesichtsschirm getragen werden. Da man das Auftreten von Aerosolen nicht mit Sicherheit ausschließen kann, wird auch das Tragen einer partikelfiltrierenden

Halbmaske empfohlen. Bei der offenen HIPEC wird über dem Operationsgebiet eine Absaughaube mit Luftabzug fixiert, um die mögliche Kontamination durch die Aerosole noch weiter zu minimieren (siehe Abbildung 2). Die Absaughaube läuft kontinuierlich während der ganzen Perfusion.



**Abbildung 2:** Die offene HIPEC mit der Absaughaube über dem Operationsgebiet zur Minimierung der Kontamination durch die entstehenden Aerosole

Leckagen im HIPEC-System können vor allem während des Konnektierens bzw. Diskonnektierens der zu- und abführenden Chemotherapie-Katheter ans/vom Reservoir auftreten. Verunreinigungen durch Zytostatika auf Arbeitsflächen oder auf dem Boden sind mit Einmaltüchern aufzunehmen. Die Flächen sind nach dem Aufnehmen der Zytostatika sorgfältig mit Wasser zu reinigen. Die Verunreinigungen sind umgehend zu beseitigen und zu entsorgen, damit keine Verschleppung erfolgen kann. Sämtliche Einmalmaterialien einschließlich der Absaugbehälter und Glas werden über spezielle Zytostatika-Abfallbehälter entsorgt (Jahne et al., 1997).

## 3 Methoden und Material

### 3.1 Teilnehmende Kliniken

Es wurden Krankenhäuser in Süddeutschland kontaktiert, die die HIPEC-Technik mit Cis- oder Oxaliplatin als Krebstherapie anwenden. Um vergleichbare Bedingungen zu gewährleisten, wurden nur Behandlungen einbezogen,

in denen das System „ThermoChem™ HT-1000“ (Vertrieb in Deutschland: Kardialgut GmbH, München) eingesetzt wurde. Insgesamt wurden von März bis November 2009 während 19 HIPEC-Verfahren in sechs Krankenhäusern 151 Wischproben von definierten Flächen sowie 51 Wischproben von Handschuhen genommen. Von diesen HIPEC-Verfahren wurden drei in offener (coliseum) und 16 in geschlossener Technik durchgeführt. Aufgrund der geringen Anzahl an offenen HIPECs und da zusätzlich in einer Klinik nach Beginn der Untersuchungen von „offen“ auf „geschlossen“ umgestellt wurde, war ein Vergleich dieser beiden Techniken nur eingeschränkt möglich.

### **3.2 Wischprobennahme**

#### HIPEC-Gerät und Boden

Die Wischproben wurden gemäß unserem etablierten Wischprobenverfahren durchgeführt, das wir in Kooperation mit der BGW entwickelt haben. Mittels unseres Wischprobensets wurden die Wischproben vor Ort von unserem Studienpersonal oder vom OP-Personal nach einem festgelegten Schema durchgeführt (Schierl 2009). Für jede Wischprobe wurden drei Filter verwendet. Zu diesem Zweck wurden die Filter zu Vierteln gefaltet und mit Salzsäure (HCl, 0,1 %ig, suprapur) als Lösungsmittel benetzt. Damit wurde pro Beprobungsfläche mit kräftigem Druck in drei Richtungen (nach unten, nach links und nach rechts) lückenlos über die zu untersuchende Fläche gewischt. Für jede Richtung wurde ein Filter verwendet und die Wischproben danach in Probengläsern (alle drei Wischproben pro Fläche in ein Glas) mit dem Lösungsmittel gesammelt. Um Kreuzkontaminationen zu vermeiden, wurde für jede Wischprobe ein neues Paar Handschuhe verwendet. Da der Aufbau und die Arbeitsweise während der HIPEC-Durchführung in den meisten Kliniken standardisiert ist (HIPEC-Geräte des Vertreibers Kardialgut, München), erfolgt die Handhabung der Zytostatika in der Regel an den gleichen Stellen im Operationssaal. Als Wischprobenorte wurden fünf repräsentative Flächen in unmittelbarer Nähe zum OP-Feld (HIPEC-Bereich) festgelegt, die vom Perfusionisten im Rahmen seiner Tätigkeiten während der HIPEC häufig berührt werden, z.B. bei Einstellung und Regulierung der Flussgeschwindigkeit des Chemotherapeutikums, bedarfsgerechte Positionierung des HIPEC-Geräts etc.):

- 1) Reglerknopf am HIPEC-Gerät (5x5 cm)
- 2) links auf der Oberfläche des HIPEC-Geräts (10x40 cm)
- 3) rechts auf der Oberfläche des HIPEC-Geräts (10x40 cm)
- 4) Reservoir des HIPEC-Geräts (ca. 5x5 cm)
- 5) Fußboden unterhalb des HIPEC-Geräts in Nähe des Chemotherapie-Reservoirs (20x30 cm oder wie auf Protokoll angegeben)

Für die Blindprobe wurden alle drei Filter ebenso mit der Salzsäure benetzt und ohne zu wischen ins Glasgefäß gegeben.

Die Wischprobennahme wurde sowohl vor (Gerät: n=36, Boden: n=8) als auch nach der HIPEC-Durchführung (Gerät: n=73, Boden: n=15) durchgeführt. Um einen Überblick über die Kontamination im OP zu bekommen, wurden noch vereinzelt zusätzliche Wischproben von anderen Flächen genommen (z.B. Monitor, Türklinke). Aufgrund operationstechnischer Gegebenheiten war es teilweise nicht möglich, vor bzw. nach jeder einzelnen HIPEC-Perfusion Proben von allen fünf definierten Arealen zu nehmen. Daher kann die Anzahl der Wischproben pro HIPEC variieren. Zusammen mit dem Wischprobenprotokoll (siehe Anhang) wurden die Probengefäße dann über Nacht gekühlt zur Analyse ins Labor des Instituts für Arbeits- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München zurückgesendet.

### **Wischproben von Handschuhen**

Um Hinweise über die dermale Aufnahme platinhaltiger Zytostatika zu erhalten, wurden die Handschuhe der Chirurgen sowie der Perfusionisten auf Kontamination und Permeabilität untersucht. Dazu wurden, in oben bereits erwähnter Wischtechnik, Proben sowohl der äußeren als auch der inneren Handschuhpaare genommen (komplette Oberfläche bzw. Finger). Da in der Regel während der HIPEC-Technik zwei Paar Handschuhe übereinander getragen werden, wurden zur Bestimmung der Permeabilität sowohl äußere als auch innere Handschuhe eines Trägers analysiert, sofern das die Operationsbedingungen zuließen. In der Regel trugen die Perfusionisten Chemoprotect latexfreie Schutzhandschuhe (z.B. Fa. CODAN) oder puderfreie Untersuchungshandschuhe aus Latex (Peha-soft, Fa. Hartmann) als äußeres Paar und Digital N puderfreie Handschuhe aus Nitril (Fa. Hartmann) oder puderfreie Untersuchungshandschuhe aus Latex (Peha-soft, Fa. Hartmann) als inneres Handschuhpaar. Die Chirurgen trugen sowohl für das offene als auch für das geschlossene HIPEC-Verfahren Biogel Latex Handschuhe (Fa. Mölnlycke Health Care) oder Chemoprotect latexfreie Schutzhandschuhe (Fa. CODAN) als äußeres Paar und Biogel Latex Handschuhe (Fa. Mölnlycke Health Care) als inneres Handschuhpaar. Insgesamt wurden nach Abschluss der Zytostatika-Perfusion bzw. nach Handschuhwechsel (nach ca. 30 Minuten) 27 Handschuhpaare beprobt und 45 Wischproben von äußeren und inneren Handschuhpaaren (innen und/oder außen) nach oben erwähnter Methode analysiert. Davon stammten 9 Proben von äußeren Handschuhpaaren (5 von Außenseite und 4 von Innenseite) und 2 Proben von inneren Handschuhen (1 von Außenseite und 1 von Innenseite) der Chirurgen. Von den Perfusionisten wurden 23 Wischproben vom äußeren Handschuhpaar (12 von Außenseite und 11 von Innenseite) und 11 Wischproben vom inneren Handschuhpaar (4 von Außenseite und 7 von Innenseite) analysiert. Um die Innenseite der Handschuhe zu beproben wurde der Handschuh vorsichtig ausgezogen und auf einer sauberen Unterlage ausgebreitet. Zusammen mit dem Wischprobenprotokoll wurden die Probengefäße dann über Nacht gekühlt zur Analyse ins Labor des Instituts für

Arbeits- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München zurückgesendet. Die Ergebnisse der Platin-Analyse der Handschuhe werden in ng/Probe präsentiert. Tabelle 1 gibt einen Überblick über HIPEC-Technik, Verbrauchsmengen sowie Handschuh-Probenahmen.

**Tab. 1:** Information über HIPEC-Technik, Platin-Konzentration und Wischproben der Handschuhe

HIPEC Nr.	Klinik	HIPEC Technik	Platin- verbindung	verabreichte Menge (mg)	enthaltene Menge Platin (mg)	Wischproben äußerer Handschuh Perfusionist		Wischproben innerer Handschuh Perfusionist		Wischproben äußerer Handschuh Chirurg		Wischproben innerer Handschuh Chirurg	
						außen	innen	außen	innen	außen	innen	außen	innen
1	A	offen	Cisplatin	132	85,5	X	X	X	X	X	X	-	-
2	B	geschlossen	Cisplatin	174	113,1	X	X	-	-	X	X	-	-
3	C	geschlossen	Oxaliplatin	75	36,8	X	X	X	X	-	-	-	-
4	D	geschlossen	Cisplatin	160	104	X	X	X	X	-	-	-	-
5	C	geschlossen	Oxaliplatin	85	41,7	-	-	-	-	X	X	-	-
6	E	geschlossen	Cisplatin	83,5	54,3	X	X	-	-	-	-	-	-
7	C	geschlossen	Oxaliplatin	648	317,5	X	X	-	-	-	-	-	-
8	C	geschlossen	Oxaliplatin	105,8	52	X	X	-	-	-	-	-	-
9	E	geschlossen	Oxaliplatin	172	84,3	-	X	-	X	-	-	-	-
10	E	geschlossen	Oxaliplatin	510	249,9	-	X	-	X	-	-	-	-
11	A	offen	Cisplatin	150	97,5	X	X	X	X	-	-	-	-
12	C	geschlossen	Oxaliplatin	525	257,3	X	-	-	-	X	-	-	-
13	A	geschlossen	Cisplatin	123	80	X	-	-	-	-	-	-	-
14	A	geschlossen	Cisplatin	134,3	87,3	-	-	-	-	-	-	-	-
15	A	offen	Cisplatin	118	76,7	X	X	-	-	X	X	X	X
16	E	geschlossen	Cisplatin	120	78	-	-	-	-	-	-	-	-
17	E	geschlossen	Oxaliplatin	226	110,7	X	-	-	-	-	-	-	-
18	E	geschlossen	Cisplatin	118,7	77,2	-	-	-	-	-	-	-	-
19	F	geschlossen	Oxaliplatin	575	281,8	-	-	-	X	-	-	-	-

### 3.3 Platin-Analytik

In der HIPEC-Therapie der peritonealen Karzinomatose werden häufig die platinhaltigen Verbindungen Cisplatin und Oxaliplatin eingesetzt. Aus diesem Grund und aufgrund unserer bereits etablierten, sehr sensitiven Platin-Analysemethode eignet sich Platin daher als sehr guter Indikator für berufsbedingte Exposition gegenüber Zytostatika. Die analytischen

Bedingungen für Platin wurden an anderer Stelle eingehend beschrieben (Ensslin et al., 1994; Schierl et al., 2009) und werden daher im Folgenden nur kurz erläutert. Für die Platin-Analytik wurden die beprobten Filter im Labor mit 24 ml HCl (0,1%ig, suprapur) bei Raumtemperatur extrahiert. Vor der invers-voltammetrischen Bestimmung wurde davon ein Aliquot einem UV-Aufschluss unterzogen unter strenger interner und externer Qualitätssicherung (Ensslin et al., 1994). Die erhaltene Aufschlusslösung wurde komplett in ein Voltammetriegefäß überführt und nach Zugabe von 2ml Grundlösung vermessen. Die Quantifizierung des Platinpeaks (ca. -900 V) erfolgte mittels Standardaddition. Die Bestimmungsgrenze für Platin lag bei 0,01 ng/Probe. In den Operationssälen wurden auch Blindwerte bestimmt, da Platin in der Umwelt weit verbreitet vorkommt (Schierl, 2000). Auf allen Flächen mit Straßenstaub sind potenziell Ablagerungen mit Platin zu finden. Diese stammen aus anderen, nicht durch Zytostatika bedingten Platinquellen, wie z.B. Emissionen aus Abgaskatalysatoren. Erfahrungsgemäß liegen diese Platinwerte unter 0.1 pg/cm<sup>2</sup> (eigene Tests), wie auch durch eine Studie von Brouwers et al. bestätigt wurde (Brouwers et al., 2007). Im sterilen Operationssaal dürfte aber ohnehin die Verschleppung von platinhaltigem Straßenstaub eine vernachlässigbare Rolle spielen.

### **3.4 Luftproben**

Beim Umgang mit Zytostatika bei erhöhtem Druck und Temperaturen besteht das Risiko der Bildung von Aerosolen, die aus dem perfundierten Gebiet austreten. Um eine mögliche Aerosolbildung zu erfassen, wurden während zweier offenen und einer geschlossenen HIPEC insgesamt vier Luftproben mittels eines Personal Samplers genommen. Der Personal Sampler besteht aus einer tragbaren Pumpe (3,5 l/min) und einem „Ansaug-Kopf“ (47 - mm, 0,5 - µm PTFE Filter), die durch einen Schlauch miteinander verbunden sind. Der Ansaug-Kopf des Personal Samplers wurde auf Atemhöhe in unmittelbarer Nähe zum Operationsfeld (offenes Abdomen) an einem Infusionsständer angebracht, um die mögliche Exposition des Personals zu erfassen. Im Labor wurde anschließend Platin aus dem Filter extrahiert und voltammetrisch bestimmt.

### **3.5 Urinproben**

Da die Platin-Konzentration im Urin Hinweise auf eine mögliche Inkorporation und somit als Marker der aktuellen Exposition gegenüber platinhaltiger Chemotherapeutika dienen kann, wurde - in Zusammenarbeit mit dem betriebsärztlichen Dienst - dem HIPEC-OP-Personal in Klinik C nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung die Bestimmung von Platin im Urin auf freiwilliger Basis angeboten. Es wurden jeweils drei Urin-Proben pro Person gesammelt: die erste Probe direkt nach der HIPEC (Stunde 0), die zweite Probe einige Stunden später möglichst am Abend (zwischen 3,4 und 14,5 Stunden) und die dritte Urinprobe nach ca. drei Tagen



(zwischen 66,1 und 186,9 Stunden). Da Platin in unserer Umgebung ein natürlich vorkommendes Element ist, ist bei der Anwendung sehr sensitiver Bestimmungsmethoden von Platin im Urin bei jedem Menschen ein positives Ergebnis zu verzeichnen. Zahnfüllungen oder Brücken aus platinhaltigem Gold verursachen ebenfalls eine Erhöhung der Platin-Konzentration im Urin, da aus diesen Legierungen geringe Mengen Platin freigesetzt werden können (Schierl, 2001). In einem Evaluierungsbogen wurden daher neben Zeitpunkt und Dauer der Exposition (HIPEC) der Probanden auch Angaben zu solchen möglichen Quellen der Platinausscheidung erhoben. Die Urinproben wurden unmittelbar nach dem Sammeln eingefroren und zeitnah im Labor auf Platin voltammetrisch analysiert. Obwohl dem Personal die Sammlung der Urinproben so einfach wie möglich gemacht wurde, wurde das angebotene Biomonitoringverfahren leider kaum genutzt, so dass uns lediglich Urinproben von zwei Probanden zur Analyse zur Verfügung standen. Aufgrund dieser nicht vorhersehbaren Schwierigkeiten, war es organisatorisch nicht möglich, die Urinproben an den gleichen HIPEC-Terminen zu nehmen wie die Wischproben. Proband 1 (Perfusionist) sammelte jeweils drei Urinproben im Anschluss an drei verschiedene HIPECs a, b und c (n = 9). Von Proband 2, einem Chirurgen, stammten drei Urinproben im Anschluss an eine HIPEC. Da es sich bei allen Urinproben um Spontanurine handelt, wurden die kreatininbezogenen Platinwerte (ng/g Kreatinin) zur Beurteilung herangezogen. Bei allen vier HIPECs wurden Cisplatinhaltige Perfusionslösungen eingesetzt.

### **3.6 Statistische Auswertungen**

Die statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Computerprogramm „SPSS 17.0 für Windows“. Die Normalverteilung der Daten (Platin-Konzentration auf Oberflächen) wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Da die Daten nicht normal verteilt waren, werden Perzentile dargestellt. Deskriptive Auswertungen erfolgten auch mit dem Programm Excel für Windows.

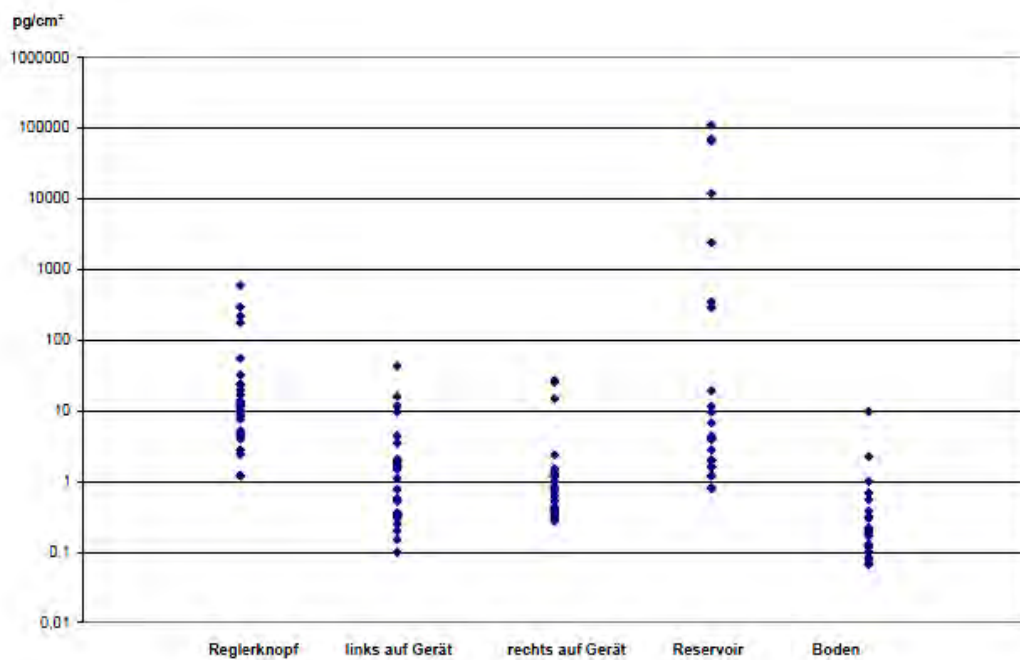
## **4 Ergebnisse und Diskussion**

Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 151 Wischproben während 19 HIPEC-Verfahren in sechs Kliniken auf Platin untersucht. 109 dieser Wischproben wurden vom HIPEC-Gerät (ChemoTherm™ HT-1000 der Fa. Kardialgut) und 23 vom Boden im Operationssaal genommen. Die anderen 19 Wischproben stammten von anderen Flächen z.B. Türklinke, Touch-Screen-Monitor. Drei der HIPEC-Therapien wurden in offener Technik (coliseum Technik) und 16 im geschlossenen Verfahren vorgenommen. Zusätzlich wurden insgesamt 51 Wischproben von Handschuhen der Chirurgen und Perfusionisten analysiert. Aufgrund der sehr sensitiven Analysemethode konnte in allen Wischproben Platin-Konzentrationen nachgewiesen werden,

ebenso in den vier Luftproben, die während der Perfusionsdauer der intraperitonealen Chemotherapie gewonnen wurden.

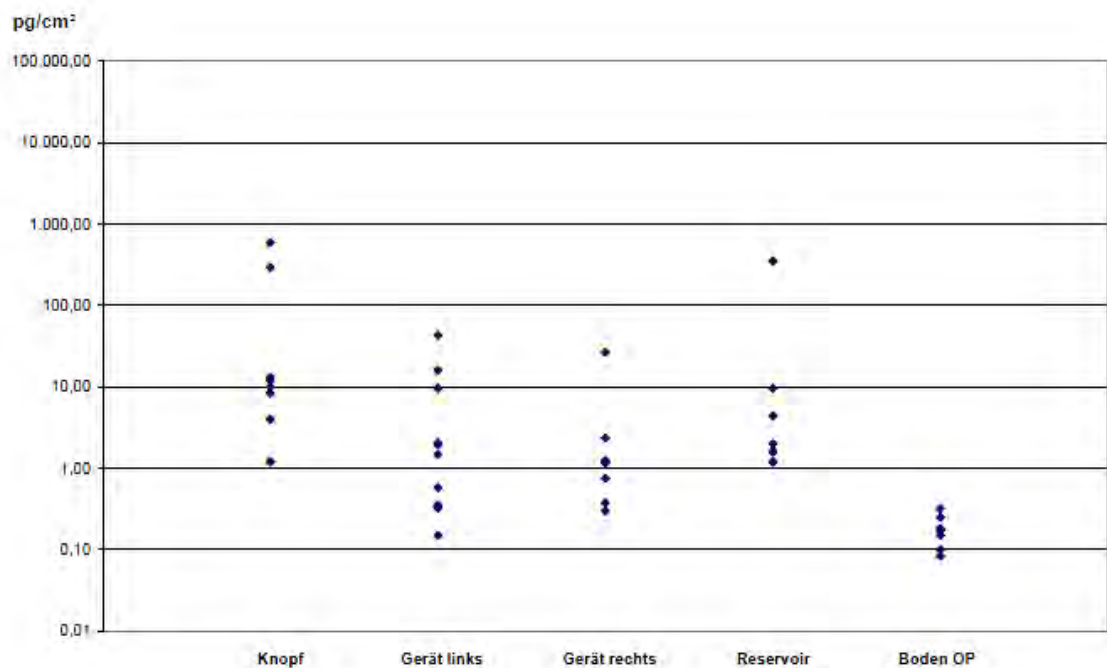
#### 4.1 Wischproben vom HIPEC-Gerät und vom Boden

Alle Platin-Konzentrationen in Wischproben vom HIPEC-Gerät und Boden im Operationssaal (n = 132) lagen über der Bestimmungsgrenze (0,01 ng/Probe). Die Ergebnisse zeigten eine große Bandbreite auf und lagen zwischen 0,07 und 110.000 pg/cm<sup>2</sup> für die fünf definierten Oberflächen (siehe Graphik 1)

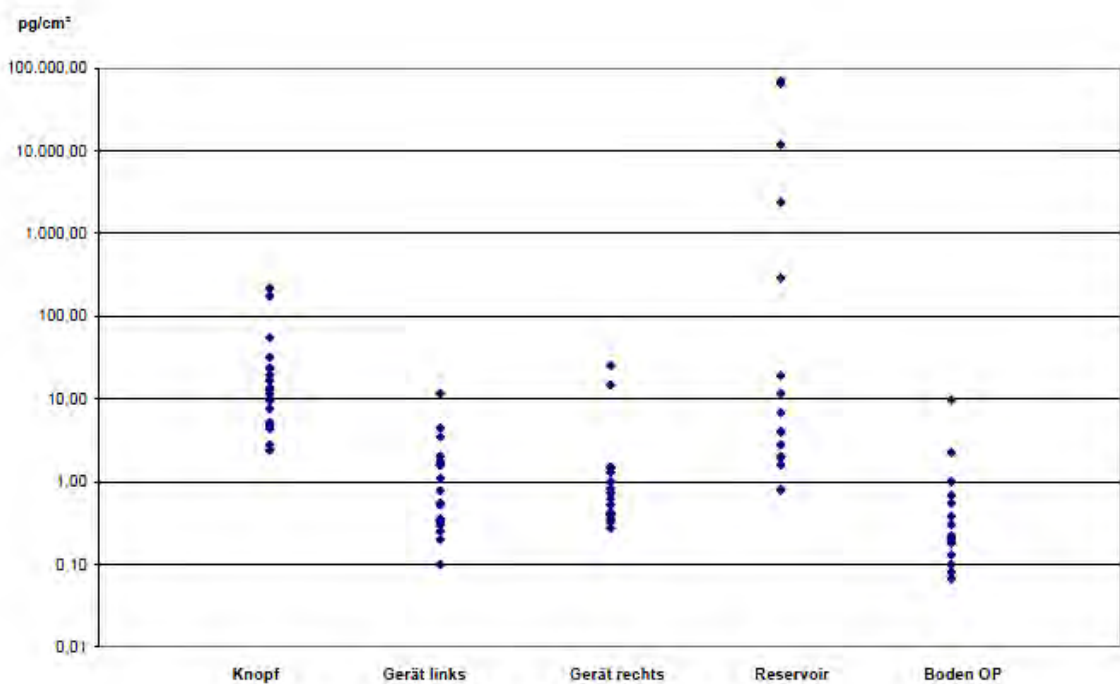


**Graphik 1:** Logarithmische Darstellung der Platin-Konzentrationen der 132 Wischproben vom HIPEC-Perfusator und Boden im OP

Die Höchstwerte der Platin-Analyse sind hierbei auf dem Reservoir (110.000 pg/cm<sup>2</sup>) sowie auf dem Regulationsknopf (592 pg/cm<sup>2</sup>) des HIPEC-Geräts zu finden. Graphik 2 und 3 präsentieren die Platin-Konzentrationen der fünf definierten Beprobungsareale abhängig vom Zeitpunkt der Wischprobenahme - vor (n=44) und nach (n=88) der HIPEC-Durchführung.



**Graphik 2:** Logarithmische Darstellung der Platin-Konzentrationen (pg/cm<sup>2</sup>) der 44 Wischproben vom HIPEC-Perfusator und Boden im OP vor HIPEC-Durchführung



**Graphik 3:** Logarithmische Darstellung der Platin-Konzentrationen (pg/cm<sup>2</sup>) der 88 Wischproben vom HIPEC-Perfusator und Boden im OP nach HIPEC-Durchführung (1 Wert mit 110.000 liegt außerhalb)

Im Vergleich der Mediane und der 75. Perzentile (Tabelle 2) zeigen sich ebenfalls die vergleichsweise hohen Belastungen des Reservoirs und des

Regulationsknopfes am HIPEC-Gerät. Auch sind bei diesen beiden Probenahmestellen die Werte nach Abschluss der HIPEC in der Regel höher als vor Durchführung der Zytostatika-Perfusion. Bei der Analyse der Platin-Wischproben des linken und rechten Rands auf der Oberfläche des HIPEC-Geräts stellen sich die Unterschiede der Werte vor und nach der HIPEC-Durchführung nicht so eindeutig dar.

**Tab. 2:** Platin-Konzentrationen der Wischproben vom HIPEC-Gerät und vom Boden im Operationssaal vor und nach dem HIPEC-Verfahren (pg/cm<sup>2</sup>)

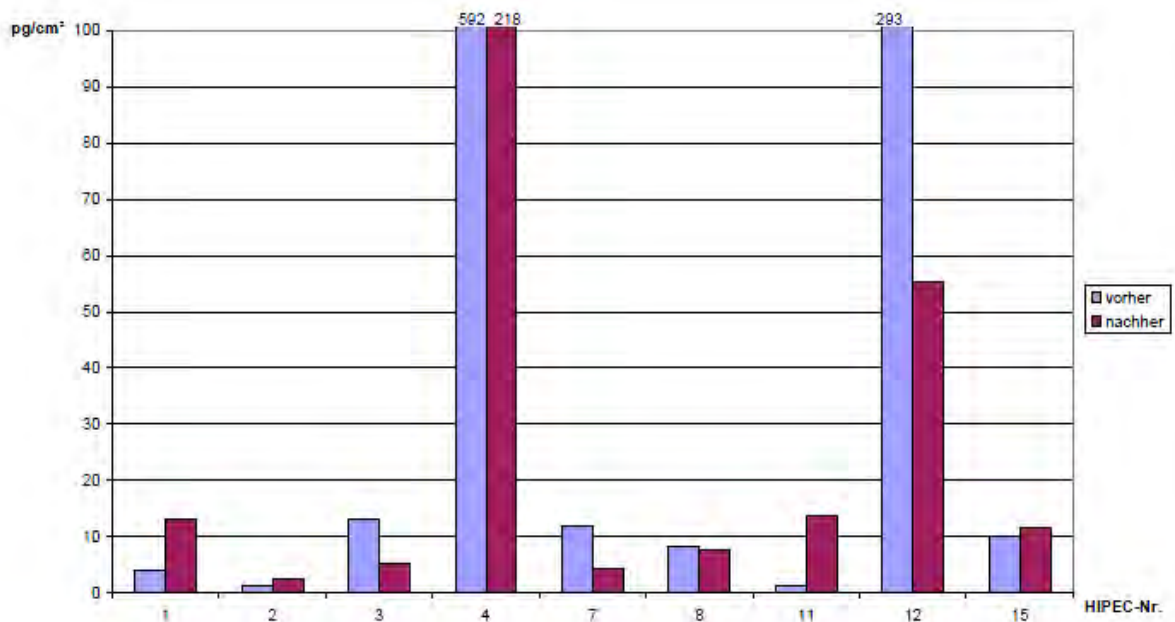
	Minimum	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	90.Perzentil*	Maximum
<b>Wischproben vor HIPEC (n=44)</b>						
Reglerknopf (n=9)	1,2	4,0	10,0	13,2	-	592
Oberfläche auf HIPEC-Gerät, links (n=11)	0,15	0,35	1,5	5,8	-	43,0
Oberfläche auf HIPEC-Gerät, rechts (n=8)	0,3	0,66	1,2	1,5	-	26,8
Reservoir (n=8)	1,2	1,5	1,8	5,7	-	348
Boden im Operationssaal (n=8)	0,07	0,10	0,12	0,17	-	0,32
<b>Wischproben nach HIPEC (n=88)</b>						
Reglerknopf (n=19)	2,4	6,4	13,2	23,6	79,2	218
Oberfläche auf HIPEC-Gerät, links (n=19)	0,1	0,34	0,55	1,7	3,7	11,7
Oberfläche auf HIPEC-Gerät, rechts (n=17)	0,28	0,4	0,63	1,3	6,8	25,5
Reservoir (n=18)	0,8	2,2	5,4	1860	66980	110000
Boden im Operationssaal (n=15)	0,07	0,16	0,22	0,62	1,8	9,7

\* Berechnung für n<12 statistisch nicht sinnvoll und für n<20 unsicher bei Extremwerten

In 44 Fällen wurden Wischproben sowohl vor als auch nach der HIPEC-Durchführung genommen. In 50 % dieser Fälle war die Platin-Kontamination auf den Flächen vor der HIPEC höher als nach der HIPEC. Bei den drei offenen HIPEC-Operationen waren die Platin-Konzentrationen der beprobten Oberflächen in der Regel nach der HIPEC höher als vor der HIPEC. Besonders hohe Platin-Kontaminationen nach den offenen HIPECs wurden auf dem Reservoir (2.384 – 65.500 pg/cm<sup>2</sup>) gefunden. In den Graphiken 4 bis 8 sind die Wischprobenergebnisse im Vergleich vor/nach der HIPEC für jede der fünf definierten Beprobungsflächen separat dargestellt. Aufgeführt sind nur die HIPECs, bei denen sowohl vor als auch nach der HIPEC-Durchführung an vergleichbaren Probenahmestellen gewischt wurde.

### Regulationsknopf

Aus der Graphik 4 geht hervor, dass der Reglerknopf des HIPEC-Geräts bereits vor Beginn der Zytostatika-Perfusion stark mit Platin belastet war. Der Regulationsknopf ist eine der meist berührten Stellen des HIPEC-Geräts, da er während der Perfusion der Einstellung und Regulierung der Flussgeschwindigkeit des Chemotherapeutikums dient. Die Perfusionisten waren Rechtshänder, so dass sie mit der rechten Hand sowohl den Regulationsknopf als auch den Touchscreen bedienten.

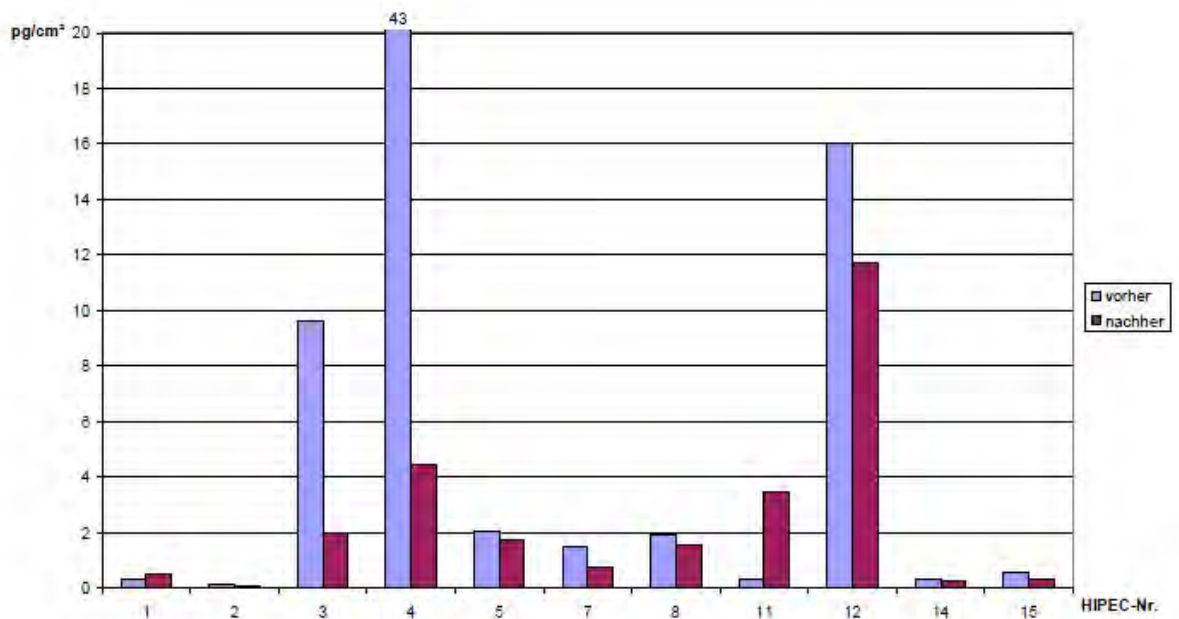


**Graphik 4:** Platin-Konzentration (pg/cm<sup>2</sup>) auf dem Regulationsknopf vor und nach der HIPEC

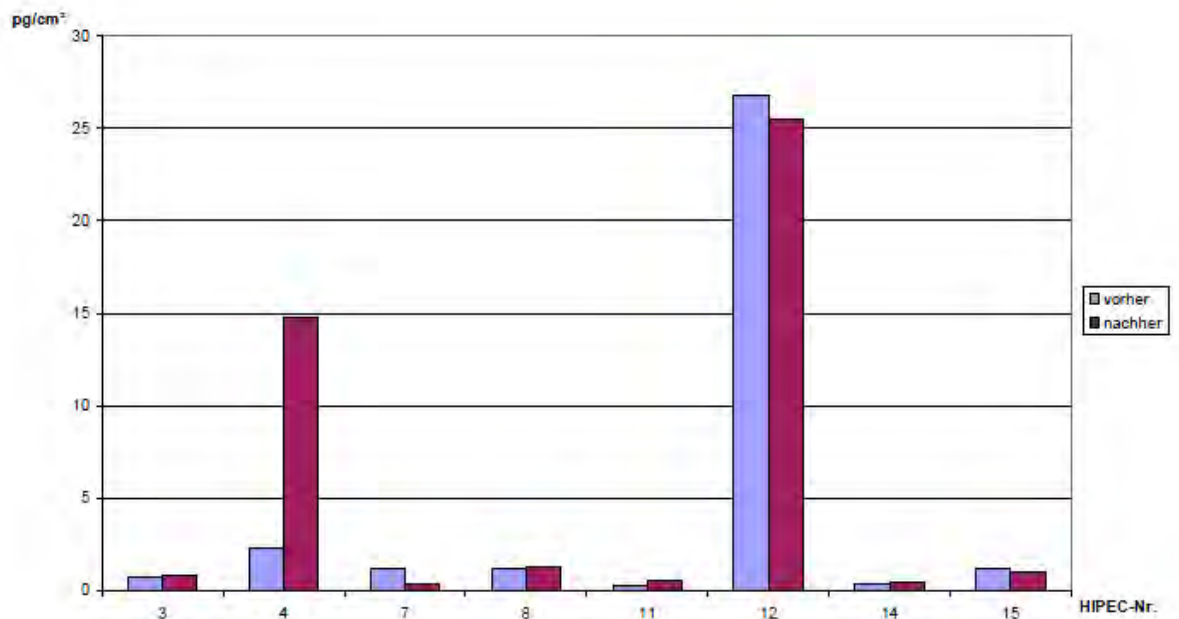
Die hohen Belastungen bereits vor Beginn der HIPEC (HIPEC-Nr. 4 und 12) waren nicht zu eruieren. Es ist davon auszugehen, dass das Gerät nach einer vorangegangenen Perfusion nicht effizient genug gereinigt wurde. Auch ist es möglich, dass die Wischprobenahme vor der HIPEC an der jeweiligen beprobten Oberfläche unbeabsichtigt „reinigend“ wirkte und somit nach der HIPEC vergleichsweise niedrigere Platin-Konzentrationen an identischer Stelle zu finden waren.

#### Rechte und linke Oberfläche des HIPEC-Geräts

Auch rechts und links auf der Oberfläche des HIPEC-Geräts ließen sich bereits vor Beginn der HIPEC-Perfusion teils stark erhöhte Platin-Kontaminationen feststellen (Graphik 5 und 6). Die Einteilung der Wischprobenflächen im linken und rechten Rand der Oberfläche des HIPEC-Geräts ergab sich durch vorangegangene Beobachtungen. Es handelt sich hierbei um Stellen, die der Perfusionist während der HIPEC häufig berührt, um das HIPEC-Gerät bedarfsgerecht immer wieder neu zu positionieren. Da das HIPEC-Gerät operationsbedingt häufig auf der linken Seite des Operationstisches stand, wurde es oft am linken Rand angeschoben, um näher an den Operationstisch heranzukommen. Auch wurde die linke Hand - während der Perfusion mit der rechten Hand den Regulationsknopf oder den Touchscreen bediente (z. B. bei Eingabe der Operationsdaten) häufig am linken Rand des Geräts abgelegt. Bei HIPEC-Nr. 3, 4 und 12 zeigen sich schon vor Beginn der Chemoperfusion deutlich erhöhte Platin-Konzentrationen auf der Geräte-Oberfläche, was auf eine mögliche Verschleppung aus einer vorangegangenen HIPEC oder auf den oben erwähnten mutmaßlichen „Reinigungseffekt“ der Probenahme hinweist.



**Graphik 5:** Platin-Konzentration (pg/cm<sup>2</sup>) auf dem linken Rand des HIPEC-Geräts

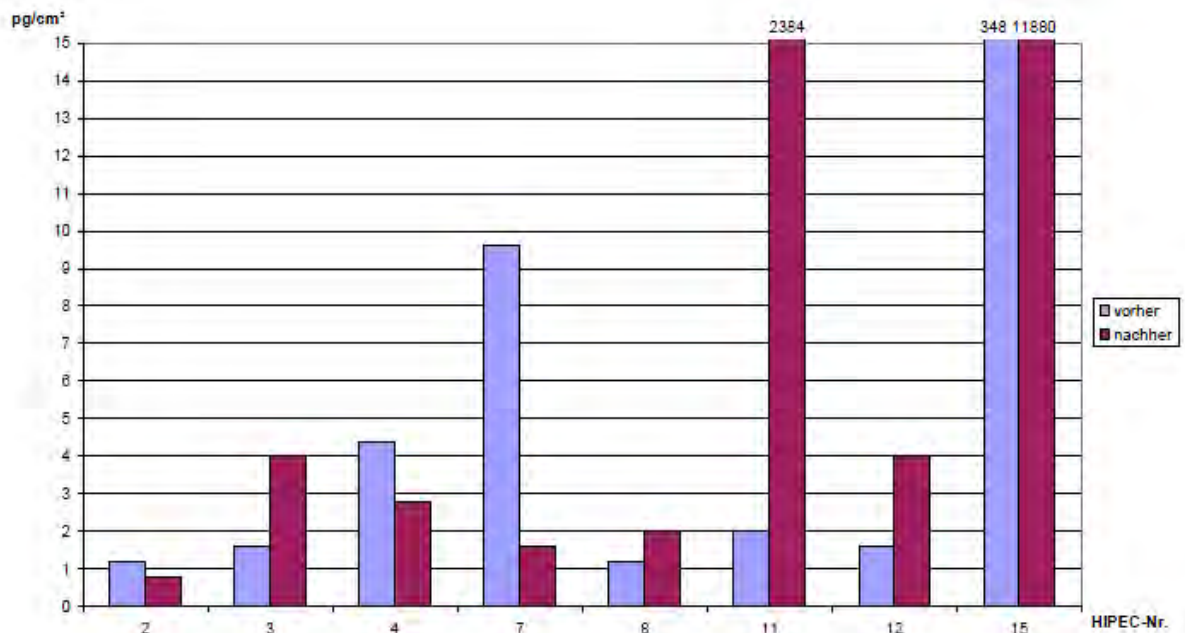


**Graphik 6:** Platin-Konzentration (pg/cm<sup>2</sup>) auf dem rechten Rand des HIPEC-Geräts

Auffallend ist, dass die höchsten Platin-Konzentrationen sowohl vom Regulationsknopf als auch vom linken und rechten Rand während derselben zwei HIPEC-Operationen gefunden wurden (HIPEC Nr. 4 und 12), obwohl hier weder Auffälligkeiten während der HIPEC im Protokoll vermerkt noch Perfusorspritzen zur Injektion verwendet wurden. Auch stammen die Daten aus verschiedenen Kliniken.

## Reservoir

Auf der Oberfläche des Reservoirs wurden während einer offenen HIPEC-Perfusion (HIPEC Nr.15) in einer Klinik, die insgesamt fünf HIPECs durchführte, deutlich erhöhte Platin-Konzentrationen festgestellt, wobei die Platin-Kontamination nach der HIPEC die Werte vor der HIPEC um mehr als das 30-fache überschreitet. In dieser Klinik wurden zum Nachfüllen des Chemotherapeutikums in das Reservoir Perfusorspritzen (50 ml) verwendet. In Abbildung 7 sind die Ergebnisse derjenigen HIPECs präsentiert, bei denen sowohl vor als auch nach der Zytostatika-Perfusion Wischproben vom Reservoir genommen wurden. Die Wischproben des Reservoirs, das bei jeder neuen Perfusion steril geliefert wurde, zeigten dagegen vor der Chemotherapeutika-Zugabe keine erhöhten Werte.



**Graphik 7:** Platin-Konzentration (pg/cm<sup>2</sup>) auf dem Reservoir

Auffallend hohe Platin-Kontaminationen zwischen 2.384 und 110.000 pg/cm<sup>2</sup> wurden auf der Oberfläche des Reservoirs gefunden, wenn zum Auffüllen des Chemotherapie-Reservoirs Perfusorspritzen anstelle von Infusionsbeuteln an den Zufüllschlauch konnektiert wurden (Tabelle 3). Dies wurde in drei der von uns untersuchten Kliniken in insgesamt 12 HIPEC-Verfahren so gehandhabt.

**Tab. 3:** Platin-Konzentration in Wischproben (pg/cm<sup>2</sup>) von der Oberfläche des Reservoirs abhängig von der Art der Injizierung der Zytostatika-Lösung in das Reservoir (vor/nach HIPEC)

	Wischprobennahme	n	Minimum	Median	Maximum
Perfusorspritze	vor HIPEC	3	1,2	2	348
	nach HIPEC	11*	2	11880	110000
Infusionsbeutel	vor HIPEC	5	1,2	1,6	9,6
	nach HIPEC	7	0,8	2,8	4

\*wegen sichtbarer Kontamination auf dem Reservoir wurde in einem Fall keine Wischprobe genommen

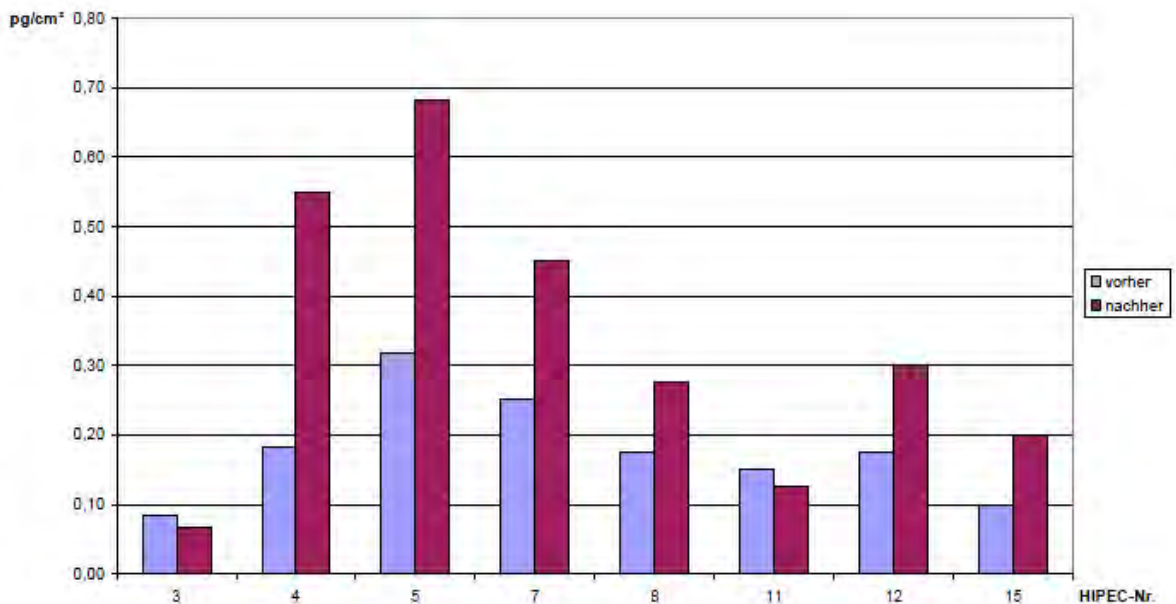
Vermutlich wurde die Injektion mit zu hohem Druck durchgeführt, so dass die zytotoxische Lösung seitlich austrat und auf die Oberfläche des Reservoirs abtropfte. Trotz fachgerechter Entfernung nach den krankenhausspezifischen Hygienevorschriften konnten auf dem Reservoir und dem kompletten HIPEC-Gerät sowie auf dem Boden Platin-Kontaminationen nachgewiesen werden, auch wenn die Konzentrationen nach Desinfizierung des Geräts niedriger waren als unmittelbar nach der Perfusion. Nichtsdestotrotz geben die Platin-Belastungen auf dem HIPEC-Gerät, die vor Beginn der Chemotherapie-Perfusion gefunden wurden, zu denken. Möglicherweise müssen Hygienevorschriften und Reinigungsschemata entsprechend angepasst werden. Über die Handschuhe des Perfusionisten ist eine Verschleppung der Kontamination auf die gesamte Oberfläche des HIPEC-Geräts sowie auf andere Oberflächen möglich. Zudem muss in Betracht gezogen werden, dass gereinigte, aber immer noch kontaminierte HIPEC-Geräte in Lagerräumen oder anderen Bereichen außerhalb des OPs gelagert werden, wo sie möglicherweise ohne Handschuhe vom Personal angefasst werden.

### Boden

Die Wischproben vom Boden im OP wurden in unmittelbarer Nähe zum OP-Tisch bzw. unter dem Reservoir (innerhalb 1-2 Meter) genommen. In der Analyse der Platin-Konzentrationen zeigten sich beim „vorher-nachher“-Vergleich in der Regel höhere Werte nach Abschluss der HIPEC im Vergleich zu Beginn der HIPEC (Graphik 8). Insgesamt ist die Platin-Kontamination des Bodens niedriger als die der anderen vier Standard-Wischorte (siehe Tabelle 2) und auch im Vergleich mit Wischproben-Ergebnissen von Böden in Zytostatikazubereitenden Apotheken sind die Kontaminationen insgesamt geringer (Schierl et al., 2009). Sie liegen zwischen 0,08 und 0,32 pg/cm<sup>2</sup> Platin vor der HIPEC (Median 0,18 pg/cm<sup>2</sup>) und zwischen 0,07 und 9,7 pg/cm<sup>2</sup> Platin nach dem HIPEC-Verfahren (Median 0,22 pg/cm<sup>2</sup>). Die beiden Höchstwerte auf dem OP-Boden (nicht in Graphik 8 dargestellt, da vor der HIPEC keine Wischproben gemacht wurden) wurden nach einer HIPEC-Perfusion gemessen, bei der durch leichte Leckage bei Reposition des Katheters aufgrund schlechten Rückflusses Chemotherapie-Lösung auf den Boden tropfte. Die Platin-Konzentration von 9,7 pg/cm<sup>2</sup> auf dem



PVC(Polyvinylchlorid)-Boden wurde direkt nach der HIPEC gemessen, während der das Zytostatikum abtropfte. Trotz Reinigung und Desinfektionsmaßnahmen wurden vor dem nächsten HIPEC-Verfahren drei Tage nach dem Ereignis noch 2,3 pg/cm<sup>2</sup> an derselben Stelle analysiert.



**Graphik. 8:** Platin-Konzentration (pg/cm<sup>2</sup>) auf dem Boden im OP

Offensichtliche Verunreinigungen durch unbeabsichtigte Freisetzung wurden zweimal protokolliert: einmal durch Leckage am Katheter, einmal durch Austreten von Zytostatika-Tropfen aus der Perfusorspritze beim Konnektieren bzw. Injizieren ins Reservoir. Hierbei wurden auf dem Reservoir Platin-Konzentrationen von 290 pg/cm<sup>2</sup> bzw. 65.600 pg/cm<sup>2</sup> gemessen. Auch der Werte der Bodenproben waren erhöht (s. o.). In ein Fall wurde wegen offensichtlicher Kontamination keine Wischprobe vom Reservoir genommen. Die Platin-Konzentration auf dem Boden unter dem Reservoir betrug 0,33 pg/cm<sup>2</sup>.

In einer Klinik wurden fünf zusätzliche Wischproben (je eine von jedem der fünf Standard-Wischorte) in dem HIPEC-Operationssaal durchgeführt, in dem auch HIPEC-Nr. 3, 5, 7, 8 und 12 stattfanden, allerdings während (vor/nach) einer HIPEC, in der keine platinhaltigen Medikamente in der applizierten Zytostatika-Perfusion enthalten waren (neun Tage vor HIPEC-Nr. 3). Sowohl auf den Oberflächen des Thermo Chem<sup>TM</sup> HT-1000 als auch auf dem Boden wurden dennoch Platin-Kontaminationen in Höhe von 0,15 bis 16 pg/cm<sup>2</sup> nachgewiesen. Dies ist vermutlich auf eine unzureichende Reinigung nach vorausgegangener HIPEC mit platinhaltigen Zytostatika zurückzuführen.

Da in Deutschland am häufigsten die geschlossene HIPEC-Technik angewendet wird, lagen uns in unseren Untersuchungen für einen Vergleich der beiden Techniken nicht genügend Daten aus offenen HIPECs vor. Aber verglichen mit den Ergebnissen von Oberflächen-Monitorings in Krankenhäusern und Apotheken, die Zytostatika-Lösungen zubereiten oder anwenden, sind die Kontaminationen in den HIPEC-Operationssälen generell niedriger (Schierl et al., 2009) und zeigen – trotz einzelner Ausreißer - somit den offensichtlich hohen Hygienestandard in den Operationssälen deutscher Krankenhäuser auf.

#### **4.2 Wischproben von Handschuhen**

Die Bestimmung der Permeabilität verschiedener Handschuh-Materialien gegenüber diversen antineoplastischen Substanzen erbrachte in zahlreichen Studien zum Teil kontroverse Ergebnisse. Einige Studien berichten von einer geringen Durchlässigkeit verschiedener Handschuhmaterialien für unterschiedliche Zytostatika (Connor et al., 1999; Korinth et al., 2007; Schmid et al., 2006). Wallemacq et al. hingegen konnten geringe aber signifikante Permeabilität unter „dynamischen Bedingungen“ (Dehnung, Reibung, Zug) für alle untersuchten Handschuhmaterialien gegenüber mindestens einer Substanz nach einer Stunde in vitro Exposition nachweisen (Wallemacq et al., 2006). Allerdings können Ergebnisse von in vitro Messungen keine realen HIPEC-Bedingungen widerspiegeln (z. B. Hyperthermie, kontinuierliche manuelle Bewegung der Chemotherapie-Lösung während der offenen HIPEC). In dieser hier vorgelegten Studie wurden unmittelbar nach der HIPEC-Perfusion Wischproben von Handschuhen des Perfusionisten und des Chirurgen genommen, sofern die Operationsbedingungen dies zuließen. Insgesamt konnten so 45 Wischproben von 27 Handschuhpaaren analysiert werden, von denen sechs Paare von Chirurgen und 21 Paare von Perfusionisten stammten (Tabelle 4). Von 18 Handschuhpaaren konnten sowohl Außen- als auch Innenseite beprobt werden. In der Regel tragen Chirurgen und Perfusionisten zwei Paar Handschuhe übereinander. Nach der Chemotherapie-Spülung während der „offenen“ HIPEC konnte lediglich der äußere Handschuh des Chirurgen ausgezogen und beprobt werden; der innere Handschuh musste für die Naht steril bleiben. Während der „geschlossenen“ Technik hat der Chirurg in der Regel keinen Kontakt zur Chemotherapie-Lösung, außer wenn bei schlechtem Fluss der Perfusionslösung ein Katheter neu positioniert werden muss. Eine Wischprobennahme vom inneren Handschuhpaar der Chirurgen konnte somit nur in einem Fall stattfinden. Der Perfusionist hingegen konnektiert und diskonnektiert die Katheter bei beiden Techniken mit/vom Thermo Chem<sup>TM</sup> HAT-1000. Beim Ausziehen des äußeren Handschuhes besteht hierbei natürlich die Gefahr der Kontamination des inneren Handschuhes. Dies geschah offensichtlich während des HIPEC-Verfahrens Nr.15 (Tabelle 5): Die hohe Platinkontamination auf der Außenseite des inneren Handschuhpaares

des Chirurgen (34,9 ng/Probe) übersteigt bei weitem die Platinbelastung des Innenseite des äußeren Handschuhpaares (0,07 ng/Probe).

Die Außenseite der äußeren Handschuhe der Chirurgen wurde während fünf HIPEC Behandlungen beprobt, davon zwei in offener (coliseum) Technik und drei in geschlossener Technik. Bei den Perfusionisten wurden insgesamt die äußeren Handschuhe während 12 HIPEC Verfahren untersucht, von denen drei in offener Technik und neun in geschlossener 32 Technik durchgeführt wurden. Die Platin-Konzentrationen lagen zwischen 0,01 und 729 ng/Probe.

**Tab. 4:** Platin-Kontamination auf den Handschuhen der Perfusionisten und Chirurgen

Perfusionist	Chirurg			
	n	Minimum	Median	Maximum
Äußeres Paar, Außenseite	n=12	0,02	0,19	73,6
Äußeres Paar, Innenseite	n=11	0,02	0,04	0,63
Inneres Paar, Außenseite	n=4	0,04	0,08	0,91
Ineres Paar, Innenseite	n=7	0,01	0,08	0,66

Der Höchstwert von 729 ng/Probe wurde auf den äußeren Handschuhen eines Chirurgen während einer geschlossenen HIPEC-OP gefunden, bei der nach der Katheterspülung relativ viel Spüllösung über die Handschuhe lief. In fünf Fällen wurde sowohl Innen- als auch Außenseite beider übereinander getragener Handschuhpaare (inneres und äußeres Handschuhpaar) auf Platin-Kontamination untersucht (Tabelle 5).

**Tab. 5:** Platin-Kontamination äußerer und innerer Handschuhe von Perfusionisten und Chirurgen

PT ng/Pair	Perfusionist				Chirurg
	1	3	4	11	15
HIPEC Nr.	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>11</b>	<b>15</b>
HIPEC Technik	<b>offen</b>	<b>geschlossen</b>	<b>geschlossen</b>	<b>offen</b>	<b>offen</b>
Äußeres Paar, außen	4,69 <sup>a</sup>	0,03 <sup>a</sup>	7.39 <sup>a</sup>	0.02 <sup>b</sup>	40 <sup>a</sup>
Äußeres Paar, innen	0,06	0,02	0.06	0.03	0.07
Inneres Paar, außen	0,11 <sup>c</sup>	0,04 <sup>c</sup>	0,91 <sup>c</sup>	0,04 <sup>d</sup>	34,9 <sup>d</sup>
Inneres Paar, innen	0,08	0,01	0,2	0,02	15

a.) Chemoprotect, latexfreie Schutzhandschuhe (steril), Codan

b.) Peha-soft satin, Untersuchungshandschuhe, Latex, puderfrei, Hartmann

c.) Digitil N, puderfrei, Nitril, Hartmann

d.) Biogel Latex Diagnostic Mölnycke Health Care

Aufgrund möglicher Kreuzkontamination beim Ausziehen der äußeren Handschuhe können die Ergebnisse Handschuh-Wischproben nur eine annähernde Einschätzung der Kontamination unter realen HIPEC-Bedingungen geben. Es zeigt sich aber, dass das Tragen von doppelten Handschuhen von eminenter Bedeutung ist. Die geringe Permeabilität der

äußeren Handschuhe scheint ein effektiver Schutz des Operationspersonals gegenüber dermalen Kontamination mit Platin zu sein.

### 4.3 Luftproben

Die Luftproben im Operationssaal wurden mit Hilfe eines Personal Samplers genommen. Der Saugkopf des Geräts wurde in Atemhöhe des Personals fixiert und während der HIPEC-Perfusion in maximale Nähe des perfundierten Gebietes gebracht. Insgesamt wurden vier Luftmessungen vorgenommen und anschließend das Platin aus den beprobten Filtern extrahiert. Während zwei offener HIPEC-Operationen wurden während der Chemotherapie-Perfusion Platin-Konzentrationen von 0,06 ng/Probe und 0,05 ng/Probe gefunden. Außerdem wurde während einer geschlossenen HIPEC parallel Luftmessungen mit zwei Personal Samplern durchgeführt. Die Platin-Konzentration der Filter betrug nach Filterextraktion 0,07 ng/Probe und 0,06 ng/Probe. Berechnet man daraus die Luftkonzentrationen, ergeben sich Werte zwischen 0,20 und 0,33 ng/m<sup>3</sup>, was als sehr niedrig anzusehen ist. In den Niederlanden wurde für Cisplatin 2005 ein Grenzwert von 50 ng/m<sup>3</sup> festgelegt (DECOS 2005). Diese Stichproben weisen also darauf hin, dass sowohl bei der offenen als auch bei der geschlossenen HIPEC kaum platinhaltige Aerosole freigesetzt werden. Eine experimentelle Studie von Guerbet et al., die die Vaporisation von Oxaliplatin unter HIPEC Bedingungen mit verschiedenen Perfusionstemperaturen und -zeiten untersuchte, kommt ebenfalls zu dem Schluss, dass kein Inhalationsrisiko für das OP-Personal zu bestehen scheint (Guerbet et al., 2007). Die derzeitigen Sicherheitsmaßnahmen (z. B. Absaughaube bei der offenen HIPEC) am „Arbeitsplatz HIPEC“ scheinen ausreichend zu sein. Hierbei ist allerdings die eingeschränkte Aussagekraft aufgrund der geringen Datenbasis unserer Luftmessungen zu berücksichtigen.

### 4.4 Urinproben

Aufgrund mangelnder Teilnahme an der freiwilligen Sammlung von Urinproben zur Analyse der individuellen Platin-Exposition während der HIPEC standen uns leider nur wenig aufgrund mangelnder Teilnahme an der freiwilligen Sammlung von Urinproben zur Analyse der individuellen Platin-Exposition während der HIPEC standen uns leider nur wenige Proben zur Platin-Analyse zu Verfügung (Tabelle 6). Im Urin von Proband 1 (Perfusionist) ließen sich durch goldhaltigen Zahnersatz erhöhte Basiswerte (bestimmt im Urin nach ca. 4 - 7 Tagen nach HIPEC: 118,6 Std., 96 Std. und 66,1 Std.) von ca. 70 ng/g Kreatinin nachweisen. Allerdings zeigte sich unmittelbar bzw. nach ca. vier Stunden nach der HIPEC-Operation zum Teil eine deutliche Erhöhung der Platinwerte im Urin bis auf 138,8 ng/g Kreatinin direkt nach der HIPEC bzw. 145,8 ng/g Kreatinin ca. vier Stunden nach Abschluss der HIPEC, was auf eine Aufnahme von Platin während der Tätigkeit hindeutet. Zu beachten ist ferner, dass der teilnehmende Perfusionist an zwei Tagen hintereinander

eine HIPEC-Perfusion (HIPEC a und b) durchführte. Die Platin-Belastung scheint sich dadurch fast verdoppelt zu haben. Die Urinproben des Chirurgen (Proband 2, kein Zahngold) zeigten dagegen unauffällige Werte und somit keinerlei Belastung.

**Tab. 6:** Platin-Konzentration im Urin (ng/l und ng/g Kreatinin) nach HIPEC

	Urin	Stunden	Kreatinin mg/dl	PT ng/l	PT ng/g Krea	
Proband 1	HIPEC a	1	0,0	152,0	107,6	<b>70,8</b>
		2	4,0	95,3	84,5	<b>88,7</b>
		3	118,6	42,5	28,7	<b>67,6</b>
	HIPEC b	1	0,0	174,0	241,5	<b>138,8</b>
		2	4,0	165,0	240,0	<b>145,8</b>
		3	96,0	43,6	31,0	<b>71,1</b>
	HIPEC c	1	0,0	144,0	97,7	<b>67,9</b>
		2	3,4	99,5	166,5	<b>117,1</b>
		3	66,1	160,0	130,2	<b>81,4</b>
Proband 2	1	0,0	266,0	1,4	<b>0,5</b>	
	2	14,5	136,0	2,8	<b>2,0</b>	
	3	186,9	133,0	1,5	<b>1,1</b>	

In einer schwedischen Studie (Naslund Andreasson et al., 2010) wurden im Rahmen von sechs HIPEC-Perfusionen (Oxaliplatin) jeweils die Platin-Konzentrationen in Urin- und Blutproben vom Chirurgen und Perfusionisten bestimmt. Alle sechs HIPECs wurden von demselben Team durchgeführt. Angaben zum zeitlichen Abstand der einzelnen HIPEC-Operationen oder zu goldhaltigen Dentallegierungen wurden nicht gemacht. Die Urinproben wurden vor Beginn der HIPEC, zwei Stunden und 12-15 Stunden nach Abschluss der HIPEC gesammelt. Alle Platin-Konzentrationen lagen – wie auch alle Blutproben vor Beginn, während und 45 Minuten nach der HIPEC – unterhalb der Bestimmungsgrenze von etwa 10 ng/l (Blut: 0,05 nmol/l). Obwohl diese Befunde auf den ersten Blick auf Entwarnung hindeuten, zeigen unsere Messungen, dass unbedingt mehr Daten erhoben werden müssen, um eventuelle Gefährdungen besser beurteilen zu können.

## 5 Zusammenfassung

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass trotz vereinzelter hoher Platin-Kontaminationen auf der Oberfläche des HIPEC-Geräts, auf dem Boden und auf Handschuhen, in dieser Studie nachgewiesen werden konnte, dass geringe Oberflächenbelastungen in HIPEC-Operationssälen definitiv möglich sind. Dies ist insofern bedeutsam, da der Umgang mit Zytostatika im Operationssaal relativ neu ist und weiterhin unter Diskussion steht. Allerdings

wurden auch problematische Werte gefunden, die eine sorgfältige Arbeitsweise fordern.

Um die Kontamination so gering wie möglich zu halten, sind unter Berücksichtigung der Wischproben-Ergebnisse folgende Empfehlungen aus unserer Untersuchung abzuleiten:

- Einsatz von Infusionsbeuteln statt Perfusorspritzen für die Chemotherapie-Lösung,
- gewissenhafte Reinigung und Desinfektion der HIPEC-Gerätschaften nach Abschluss des HIPEC-Verfahrens mit geeigneten Lösungsmitteln,
- das Tragen von zwei Handschuhpaaren übereinander bei Tätigkeiten mit direktem Zytostatika-Kontakt

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Hygienestandards beim HIPEC-Verfahren in deutschen Kliniken bereits hoch sind und mittels Wischproben effektiv überprüft werden können. Daher erweist sich das Wischprobenverfahren als eine sinnvolle Monitoring-Methode, mit deren Hilfe Kontaminationen im Operationssaal erkannt werden und Hygienebedingungen kontrolliert werden können.

Allerdings sollten unbedingt noch weitere Biomonitoring-Ergebnisse (Platin im Urin) gewonnen werden, um die Erkenntnisse aus dem Umgebungsmonitoring abzusichern.

## 6 Dank

Wir danken der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege für die finanzielle Förderung dieser Arbeit. Herr Plechinger (Fa. Kardialgut) hat durch seine engagierte Unterstützung sehr zum Erfolg der Studie beigetragen. Bei den jeweiligen OP-Teams bedanken wir uns für die Mitarbeit. Die Platin-Analytik wurde in ausgezeichneter Qualität von Herrn Gröbmair durchgeführt.

## 7 Literatur

- Atallah, D., Marsaud, V., Radanyi, C., Kornprobst, M., Rouzier, R., Elias, D., and Renoir, J. M., 2004, Thermal enhancement of oxaliplatin-induced inhibition of cell proliferation and cell cycle progression in human carcinoma cell lines: *International Journal of Hyperthermia*, v. 20, no. 4, p. 405-419.
- Benoit, L., Cheynel, N., Ortega-Deballon, P., Di Giacomo, G., Chauffert, B., and Rat, P., 2008, Closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with open abdomen: a novel technique to reduce exposure of the surgical team to chemotherapy drugs: *Annals of Surgical Oncology*, v. 15, no. 2, p. 542-546.
- Brouwers, E. E. M., Huitema, A. D., Bakker, E. N., Douma, J. W., Schimmel, K. J. M., van Weringh, G., de Wolf, P. J., Schellens, J. H., and Beijen, J. H., 2007, Monitoring of platinum surface contamination in seven Dutch hospital pharmacies using inductively coupled plasma mass spectrometry: *Int Arch Occup Environ Health*, v. 80, no. 8, p. 689-699
- Connor, T. H., Barek, J., Cvacka, J., de Meo, M., Laget, M., Michelon, J., Castegnaro, M., Benvenuto, J. A., Monteith, D. K., Laidlaw, J. L., Adams, S. C., Matney, T. S., Theiss, J. C., Garren, L., Sportouch, M. H., Hansel, S., Lunn, G., Sansone, E. B., Andrews, A. W., Hellwig, L. C., Wren, A. E., Melia, C. D., Garner, S. T., and Denyer, S. P., 1999, Permeability of nitrile rubber, latex, polyurethane, and neoprene gloves to 18 antineoplastic drugs: *Am J Health Syst Pharm*, v. 56, no. 23, p. 2450-2453.
- Connor, T. H., Van Balen, P., and Sessink, P. J., 2003, Monitoring for hazardous drugs in the operating room: *Ann Surg Oncol*, v. 10, no. 7, p. 821-822; reply 822-823.
- DECOS 2005: Health Council of the Netherlands. Dutch Expert Committee on Occupational Standards. Cisplatin; Health-based calculated occupational cancer risk values. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2005; publication no. 2005/03OSH
- Elias, D., Lefevre, J. H., Chevalier, J., Brouquet, A., Marchal, F., Classe, J. M., Ferron, G., Guilloit, J. M., Meeus, P., Goere, D., and Bonastre, J., 2009, Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: *J Clin Oncol*, v. 27, no. 5, p. 681-685.
- Ensslin, A. S., Pethran, A., Schierl, R., and Fruhmman, G., 1994, Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum-containing antineoplastic drugs: *Int Arch Occup Environ Health* 65, 339-342.
- Esquivel, J., Elias, D., Baratti, D., Kusamura, S., and Deraco, M., 2008, Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination: *Journal of Surgical Oncology*, v. 98, no. 4, p. 263-267.
- Glehen, O., Cotte, E., Kusamura, S., Deraco, M., Baratti, D., Passot, G., Beaujard, A. C., and Noel, G. F., 2008, Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Nomenclature and modalities of perfusion: *Journal of Surgical Oncology*, v. 98, no. 4, p. 242-246.



- Glehen, O., Kwiatkowski, F., Sugarbaker, P. H., Elias, D., Levine, E. A., De Simone, M., Barone, R., Yonemura, Y., Cavaliere, F., Quenet, F., Gutman, M., Tentes, A. A., Lorimier, G., Bernard, J. L., Bereder, J. M., Porcheron, J., Gomez-Portilla, A., Shen, P., Deraco, M., and Rat, P., 2004, Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study: *J Clin Oncol*, v. 22, no. 16, p. 3284-3292.
- Glockzin, G., Ghali, N., Lang, S. A., Agha, A., Schlitt, H. J., and Piso, P., 2007, [Peritoneal carcinomatosis. Surgical treatment, including hyperthermic intraperitoneal chemotherapy]: *Chirurg*, v. 78, no. 12, p. 1100, 1102-1106, 1108-1110.
- Glockzin, G., Schlitt, H. J., and Piso, P., 2009, Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: *World J Surg Oncol*, v. 7, p. 5.
- Gonzalez-Bayon, L., Gonzalez-Moreno, S., and Ortega-Perez, G., 2006, Safety considerations for operating room personnel during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy perfusion: *Eur J Surg Oncol*, v. 32, no. 6, p. 619-624.
- Guerbet, M., Gouille, J. P., and Lubrano, J., 2007, Evaluation of the risk of contamination of surgical personnel by vaporization of oxaliplatin during the intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): *Eur J Surg Oncol*, v. 33, no. 5, p. 623-626.
- Heinemann, A., Eickmann, U., Kiffmeyer, T. K., Türk, J., Stützer, H., Hahn, M., Hadtstein, C., 2008, Monitoring-Effekt-Studie für Wischproben in Apotheken. (MEWIP) Abschlussbericht: Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW), Köln (2008).
- Jahne, J., Piso, P., Schmoll, E., Haulitschek-Hauss, R., Sterzenbach, H., Paul, H., and Pichlmayr, R., 1997, [Intraoperative (hyperthermic) intraperitoneal chemotherapy-considerations and aspects of safe intra- and postoperative treatment with cytostatic drugs]: *Langenbecks Arch Chir*, v. 382, no. 1, p. 8-14.
- Korinth, G., Schmid, K., Midasch, O., Boettcher, M. I., Angerer, J., and Drexler, H., 2007, Investigations on permeation of mitomycin C through double layers of natural rubber gloves: *Annals of Occupational Hygiene*, v. 51, no. 7, p. 593-600.
- Naslund Andreasson, S., Anundi, H., Thoren, S.-B., Ehrsson, H., and Mahteme, H., 2010, Is Platinum Present in Blood and Urine from Treatment Givers during Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy?: *J Oncol*, v. 2010, p. 649719.
- Pethran, A., Schierl, R., Hauff, K., Grimm, C. H., Boos, K. S., and Nowak, D., 2003, Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations: *Int Arch Occup Environ Health*, v. 76, no. 1, p. 5-10.
- Piso, P., Bektas, H., Werner, U., Schlitt, H. J., Kibacka, S., Bornscheuer, A., Manns, M., and Klempnauer, J., 2001, Improved prognosis following peritonectomy procedures and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from appendiceal carcinoma: *European Journal of Surgical Oncology*, v. 27, no. 3, p. 286290.
- Piso, P., Ghali, N., Dahlke, M. H., Popp, F. C., Lang, S. A., Glockzin, G., von Breitenbuch, P., Agha, A., Schlitt, H. J., and Ortmann, O., 2007, Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as a therapeutic option for ovarian carcinoma -Recent developments: *Geburtshilfe Und Frauenheilkunde*, v. 67, no. 12, p. 1317-1323.

- Robert-Koch-Institut, 2006,  
[http://www.rki.de/cln\\_160/nn\\_196346/DE/Content/Service/Presse/Presemitteilungen/2006/06\\_\\_2006.html](http://www.rki.de/cln_160/nn_196346/DE/Content/Service/Presse/Presemitteilungen/2006/06__2006.html).
- Schierl, R., 2000, Environmental monitoring of platinum in air and urine: *Microchem. Journal* 67, p. 245-248.
- Schierl, R., 2001, Urinary platinum levels associated with dental gold alloys: *Arch Environ Health*, v. 56, no. 3, p. 283-286.
- Schierl, R., Bohlandt, A., and Nowak, D., 2009, Guidance values for surface monitoring of antineoplastic drugs in German pharmacies: *Ann Occup Hyg*, v. 53, no. 7, p. 703-711.
- Schmid, K., Boettcher, M. I., Pelz, J. O., Meyer, T., Korinth, G., Angerer, J., and Drexler, H., 2006, Investigations on safety of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C: *Eur J Surg Oncol*, v. 32, no. 10, p. 1222-1225.
- Sessink, P. J., Boer, K. A., Scheefhals, A. P., Anzion, R. B., and Bos, R. P., 1992, Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers: *Int Arch Occup Environ Health*, v. 64, no. 2, p. 105-112.
- Stephens, A. D., Alderman, R., Chang, D., Edwards, G. D., Esquivel, J., Sebbag, G., Steves, M. A., and Sugarbaker, P. H., 1999, Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique: *Ann Surg Oncol*, v. 6, no. 8, p. 790-796.
- Stewart, J. H. t., Shen, P., and Levine, E. A., 2008, Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: an evolving paradigm for the treatment of peritoneal surface malignancies: *Expert Rev Anticancer Ther*, v. 8, no. 11, p. 1809-1818.
- Stuart, O. A., Stephens, A. D., Welch, L., and Sugarbaker, P. H., 2002, Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C: *Ann Surg Oncol*, v. 9, no. 2, p. 186-191.
- Sugarbaker, P. H., 1998, Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis: *Semin Surg Oncol*, v. 14, no. 3, p. 254-261.
- Urano, M., and Ling, C. C., 2002, Thermal enhancement of melphalan and oxaliplatin cytotoxicity in vitro: *International Journal of Hyperthermia*, v. 18, no. 4, p. 307-315.
- Verwaal, V. J., van Ruth, S., de Bree, E., van Slooten, G. W., van Tinteren, H., Boot, H., and Zoetmulder, F. A. N., 2003, Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer: *Journal of Clinical Oncology*, v. 21, no. 20, p. 3737-3743.
- Verwaal, V. J., van Ruth, S., Witkamp, A., Boot, H., van Slooten, G., and Zoetmulder, F. A., 2005, Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: *Ann Surg Oncol*, v. 12, no. 1, p. 65-71.
- Wallemacq, P. E., Capron, A., Vanbinst, R., Boeckmans, E., Gillard, J., and Favier, B., 2006, Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions: *Am J Health Syst Pharm*, v. 63, no. 6, p. 547-556.
- White, S. K., Stephens, A. D., and Sugarbaker, P. H., 1996, Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy safety considerations: *AORN J*, v. 63, no. 4, p. 716-724.
- Yan, T. D., Edwards, G., Alderman, R., Marquardt, C. E., and Sugarbaker, P.

H., 2007, Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma--a prospective study of 70 consecutive cases: *Ann Surg Oncol*, v. 14, no. 2, p. 515-525.

## Anhang: Probenahmeprotokoll

Institut für Arbeits- und Umweltmedizin der LMU München

### HIPEC-Wischprotokoll

Datum: .....

Klinik: .....

Probenehmer: .....

Platinkonzentration: .....



Probe-Nr.	Bezeichnung der Wischstelle	Fläche ca. cm x cm