

Aus dem Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial und Umweltmedizin

Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

Exposition von OP-Personal gegenüber Cis/Oxaliplatin bei Operationen nach dem HIPEC-Verfahren

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Jaroslava Novotná

aus

Kezmarok, Slowakei

2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. D. Nowak

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. A. Herbst

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. nat. R. Schierl

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 18. 10. 2012

Inhalt

1	Einleitung.....	1
1.1	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie.....	1
1.1.1	Peritonealkarzinose.....	1
1.1.2	Vorteile einer hyperthermen intraoperativen Chemotherapie	2
1.1.3	Methoden der intraoperativen Chemotherapie	3
1.1.4	Erfolge der HIPEC.....	4
1.2	Wirkungsmechanismus der Chemotherapeutika.....	7
1.2.1	Chemotherapeutika bei der HIPEC.....	9
1.3	Schutz des Personals	10
2	Umgebungs- und Biomonitoring für Chemotherapeutika	13
3	Zielsetzung.....	15
4	Methoden und Material	16
4.1	Kliniken	16
4.2	Wischproben	18
4.2.1	Wischtechnik	18
4.3	Wischorte	21
4.3.1	Thermo Chem™ HT 1000	21
4.3.2	Boden	23
4.3.3	Handschuhe	24
4.4	Luftprobenahme.....	26
4.5	Urinproben	29
4.6	Statistische Auswertungen.....	30
5	Platin-Analytik	31
6	Ergebnisse.....	32
6.1	Ergebnisse der Wischproben.....	32
6.1.1	Wischergebnisse allgemein	32
6.1.2	Thermo Chem™ HT 1000	34
6.1.3	Boden	42
6.1.4	Handschuhe	44
6.2	Ergebnisse der Luftproben	49
6.3	Ergebnisse der Urinproben.....	50

7	Diskussion.....	51
7.1	Methoden.....	51
7.2	Allgemeine Ergebnisdiskussion	51
7.3	Schlussfolgerungen für die Praxis.....	54
8	Zusammenfassung.....	56
9	Anhang.....	58
10	Literaturverzeichnis.....	62
11	Danksagung	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der HIPEC.....	4
Abbildung 2: Zugabe der Chemotherapeutika in das Reservoir des HIPEC-Gerätes.....	10
Abbildung 3: Offene HIPEC mit Absaughaube über dem Operationsgebiet zum Schutz vor Aerosol-Kontamination.....	12
Abbildung 4: Schema der drei Wischrichtungen	19
Abbildung 5: Befeuchten des Filters mit 0,1 % HCl	19
Abbildung 6: Probenahmestellen am HIPEC-Gerät	22
Abbildung 7: Wischprobenahme am HIPEC-Gerät.....	22
Abbildung 8: Wischprobenahme vom Boden im Operationssaal	23
Abbildung 9: Luftprobenahme über dem perfundierten Gebiet bei geschlossener HIPEC	27
Abbildung 10: Luftprobenahme bei offener HIPEC.....	28
Abbildung 11: Platin-Kontamination an unterschiedlichen Probenahmestellen (log-Skala)	33
Abbildung 12: Wischprobenergebnisse des Regulationsknopfes am HIPEC-Gerät vor/nach der HIPEC	36
Abbildung 13: Wischprobenergebnisse vom linken Rand des HIPEC-Gerätes vor/nach der OP	37
Abbildung 14: Wischprobenergebnisse vom rechten Rand des HIPEC-Gerätes vor/nach der OP	38
Abbildung 15: Zugabe des Zytostatikums über Perfusorspritze in das Reservoir des HIPEC-Gerätes..	39
Abbildung 16: Roter Kreis markiert ausgetretenes Zytostatikum.....	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Therapie, Morbidität, Mortalität und medianes Überleben von Patienten einiger HIPEC-Studien.....	5
Tabelle 2: Information über HIPEC-Technik, Platinkonzentration und Wischproben der Handschuhe	17
Tabelle 3: Hersteller der OP-Handschuhe, Träger: Perfusionisten	25
Tabelle 4: Hersteller der OP-Handschuhe, Träger: Chirurgen.....	25
Tabelle 5: Wischprobenergebnisse vom HIPEC-Gerät vor OP-Beginn (ng/Probe).....	35
Tabelle 6: Wischprobenergebnisse vom HIPEC-Gerät nach der OP (ng/Probe)	35
Tabelle 7: Ausmaß der Platinkontamination des Reservoirs beim Auffüllen mittels Perfusorspritze ..	40
Tabelle 8: Ausmaß der Platinkontamination des Reservoirs beim Auffüllen mittels Infusionsbeutel..	40
Tabelle 9: Wischproben des Reservoirs befüllt mittels Perfusorspritze oder mittels Infusionsbeutel.	41
Tabelle 10: Wischprobenergebnisse des Bodens (ng/Probe)	42
Tabelle 11: Wischprobenergebnisse der OP-Saalböden vor Beginn der HIPEC (ng/Probe).....	43
Tabelle 12: Wischprobenergebnisse der OP-Saalböden nach der HIPEC (ng/Probe)	43
Tabelle 13: Wischprobenergebnisse der Handschuhkontamination (ng/Probe).....	45
Tabelle 14: Handschuhkontamination der Perfusionisten.....	46
Tabelle 15: Handschuhkontamination der Chirurgen	46
Tabelle 16: Platinkontamination der äußeren und inneren Handschuhe der Chirurgen und Perfusionisten.....	48
Tabelle 17: Ergebnisse der Luftproben bei offener HIPEC (ng/Probe).....	49
Tabelle 18: Ergebnisse der Luftproben bei geschlossener HIPEC (ng/Probe).....	49

Abkürzungsverzeichnis

cm	Zentimeter
CMR	karzinogen, mutagen, reproduktionstoxisch
g	Gramm
HCl	Salzsäure
HIPEC	hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
HIPEC-Gerät	Thermo Chem TM HT 1000 von Kardialgut, München
Max.	Maximum
mg	Milligramm (10^{-3} g)
min	Minute
Min.	Minimum
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mV	Millivolt
n	Anzahl
ng	Nanogramm (10^{-9} g)
OP-Saal	Operationssaal
Perz.	Perzentile
pg	Picogramm (10^{-12} g)
Pt	Platin
u. U.	unter Umständen

1 Einleitung

1.1 Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie

1.1.1 Peritonealkarzinose

Das kolorektale Karzinom ist die häufigste maligne Erkrankung des Gastrointestinaltraktes. Seine Inzidenz ist in den letzten 20 Jahren in Europa von 10-15 auf 15-25 pro 100.000 Einwohner gestiegen. Die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland wird für Männer und Frauen auf je etwas über 35.000 pro Jahr geschätzt. Darüber hinaus ist das kolorektale Karzinom mittlerweile für etwa 15 % aller Krebstodesfälle verantwortlich und damit geschlechtsübergreifend die zweithäufigste Krebstodesursache.¹

Bei über 10% der Patienten mit kolorektalen Karzinomen findet sich bei der Erstdiagnose eine peritoneale Metastasierung.² Solide Tumore des Magen-Darm-Trakts und Ovarialkarzinome stellen häufig den Ursprung einer solchen Tumorausbreitung dar. Diese spezielle Metastasierung ist eine der aggressivsten Ausbreitungsformen solider Tumore. Bisher war eine derartige Peritonealkarzinose in den meisten Fällen gleichbedeutend mit Unbehandelbarkeit, da sowohl die Ergebnisse einer konventionellen Operationsstrategie als auch der Ganzkörper-Chemotherapie enttäuschten.

Als Behandlungsoptionen sind in der Hämato-/Onkologie derzeit die antineoplastische Chemotherapie, die endokrine Therapie bei hormonrezeptorpositivem Status und die Strahlentherapie etabliert. Bei operablen Neoplasmen stellt in der Onkologie natürlich die Operation eine weitere wesentliche Säule der Therapie dar.

Eine in Amerika von Paul H. Sugarbaker entwickelte Form der Therapie – das Verbinden von Chirurgie mit Chemotherapie und Hyperthermie - bietet für viele onkologisch ausgerichtete Kliniken ein neues Therapieverfahren. Allen Indikationen gemeinsam ist die klinische Notwendigkeit, dass der Tumorbefall auf das Abdomen beschränkt ist, d.h. kein extraabdomineller Tumornachweis vorliegt (bei etwa 25 % der Patienten mit Peritonealkarzinose lassen sich keine zusätzlichen Fernmetastasen nachweisen²). Die Patienten sollten sich zudem in einem ausreichenden Allgemeinzustand befinden, da die ausgedehnte chirurgische Resektion, welche u.U. mehrere intraabdominelle Organsysteme betrifft, zusammen mit der anschließenden Chemoperfusion nicht selten Operationszeiten von sechs bis acht Stunden erforderlich machen.

Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass bei bestimmten Tumorentitäten durch aggressive chirurgische Therapie unter gleichzeitiger Anwendung einer intraoperativen,

hyperthermen, intraperitonealen Chemotherapie erstaunliche Langzeitergebnisse selbst bei manifester Peritonealkarzinose erzielt werden können.

1.1.2 Vorteile einer hyperthermen intraoperativen Chemotherapie

Nachdem durch die Operation alle makroskopisch sichtbaren Tumorteile entfernt wurden, werden mittels einer Zytostatika-Spülung des Bauchraumes die mikroskopisch noch vorhandenen Tumorzellen zerstört. Die Spülung wird dabei unter hyperthermen Bedingungen ausgeführt. Die für die Spülung verwendeten speziellen Geräte können eine Temperatur von 41 °C bis 43 °C erzeugen. Niedrigere Temperaturen führen zu einer Verringerung des Hyperthermieeffekts, Temperaturen über 45°C können zu Koagulationsnekrosen und Dünndarmleckagen führen. Die Temperatur wird genau gesteuert und kontinuierlich mittels mehrerer Sonden überwacht.

Vorteile der HIPEC:

- Hyperthermie verbessert die Penetration der Zytostatika in das Gewebe
- Hyperthermie verstärkt 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 gewährleistet eine homogene Verteilung der Zytostatika in allen Bereichen des Peritoneums

1.1.3 Methoden der intraoperativen Chemotherapie

Für die Durchführung der HIPEC existieren zwei grundsätzliche Methoden: die offene oder die geschlossene Technik. Eine neuere Methode ist zudem die geschlossene hypertherme intraperitoneale Chemotherapie bei offenem Abdomen. Das Prinzip der zuletzt genannten Methode besteht in der Verlängerung des offenen Abdomen um eine sogenannte „Glovebox“. Die Hautränder der Laparotomie sind an einem Dehner aus Latex angeheftet. Der Dehner hängt an einem speziellen Metallbogen (Omniretraktor) oberhalb des Abdomens. Eine transparente Abdeckhaube verfügt über eine Öffnung für die Hand des Chirurgen, ähnlich wie bei der Laparoskopie. Diese Methode soll die möglichen toxischen Effekte der Chemotherapie noch weiter limitieren.³

Bei der geschlossenen Methode ist das Personal zwar nur indirekt den Chemotherapeutika ausgesetzt, jedoch erfolgt die Verteilung der Chemotherapeutika im Abdomen nicht optimal und eine Neupositionierung der Katheter bei schlechtem Fluss ist kaum möglich. Im Gegensatz dazu steht die offene Therapie, bei der zwar die Verteilung des Perfusates beeinflussbar ist, aber ein erhöhtes Risiko der Zytostatikaexposition durch Bildung und Einatmen von Aerosolen besteht. Die Anwendung einer HIPEC im Operationssaal birgt gerade bei der offenen Methode eine Reihe von sicherheitstechnischen Risiken, sodass in Europa überwiegend die geschlossene Methode durchgeführt wird.^{4,5} Ein allgemeines Schema der HIPEC-OP ist in Abbildung 1 dargestellt.

Die meistverwendete Methode der offenen Perfusion ist die sogenannte Coliseum Technique, beschrieben von Paul H. Sugarbaker.³ In der Literatur finden sich jedoch keine suffizienten Nachweise, welche die Überlegenheit einer der Methoden hinsichtlich Erfolg, Morbidität und Schutz des Personals bestätigen. Unter Kenntnis dieser Problematik und unter Berücksichtigung der pharmakologischen Eigenschaften und karzinogenen, mutagenen und teratogenen Nebenwirkungen der Chemotherapeutika, ist das Erstellen eines Sicherheitskonzeptes für das chirurgische Personal von großer Bedeutung.

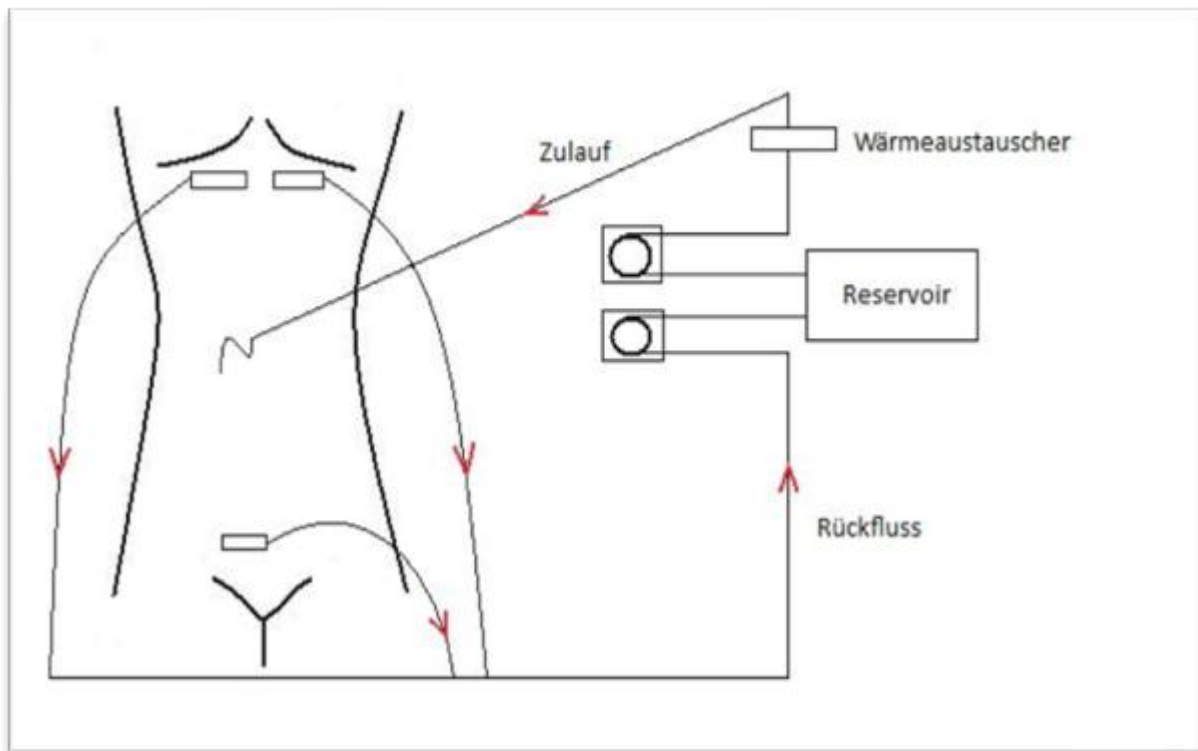


Abbildung 1: Schematische Darstellung der HIPEC

1.1.4 Erfolge der HIPEC

Therapeutische Effektivität, Morbidität und Mortalität der zytoreduktiven Chirurgie in Kombination mit einer HIPEC wurden in zahlreichen Studien mit unterschiedlichen Evidenzniveaus evaluiert. Bis heute existieren zwei randomisierte kontrollierte Studien (Evidenz-Level 1)^{6,7} und eine nicht randomisierte vergleichende Studie (Evidenz-Level 3).⁸ Alle übrigen Studien sind Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppen (Evidenz-Level 4)⁹⁻²⁰ inklusive einer Multicenter-Studie.⁹ In Tabelle 1 wurden Daten von Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom dargestellt.

Die komplette makroskopische Zytoreduktion und die intraoperative Chemotherapie bei Patienten mit peritoneal metastasierten kolorektalen Karzinomen sind mit einer nicht unerheblichen Morbidität und Mortalität verbunden. In der Literatur liegen die Morbiditätsraten zwischen 25 % und 35 %, die Mortalitätsraten zwischen 1,5 % und 8 %.^{21,22}

Tabelle 1: Therapie, Morbidität, Mortalität und medianes Überleben von Patienten einiger HIPEC-Studien. MMC = Mitomycin; DDP = Cisplatin; 5-FU = 5-Fluorouracil; OX = Oxaliplatin; ITC = Irinotecan

Referenz	Anzahl der Patienten	Applizierte Chemotherapie	Zeitpunkt der Chemotherapie	Morbidität	Mortalität	Medianes Überleben, Monate
Pilati et al., 2003 ¹⁴	34	MMC + DDP	intraoperativ	35	0	18
Verwaal et al., 2003 ⁶	105	MMC	intraoperativ	35	8	22,4
Glehen et al., 2004 ¹⁰	53	MMC	intraoperativ	25	3	13
Glehen et al., 2004 ⁹	506	diverse	unterschiedlich	22,9	4	19,2
Shen et al., 2004 ¹⁵	77	MMC	intraoperativ	30	12	16
Keemanovic et al., 2005 ¹⁶	18	MMC + 5-FU	beides	44	0	15
Elias et al., 2007 ²³	106	OX + ITC	intraoperativ	66	4	–

Die Morbiditätsraten setzen sich aus allgemeinen und spezifischen Komplikationen zusammen, welche sich zumindest teilweise dem operativen Eingriff oder der Zytostatikatherapie zuordnen lassen. So kann es neben enteralen Fisteln und Anastomoseninsuffizienzen mit Abszessbildung, Peritonitis und Sepsis auch zu schweren zytostatikainduzierten Neutropenien kommen. Ferner treten additive Effekte auf. Insgesamt erscheinen Morbidität und Mortalität jedoch angesichts der signifikanten Überlebensvorteile vertretbar. Zudem lassen sich die operative Morbidität und Mortalität - im Rahmen der Lernkurve in Abhängigkeit der Gesamtzahl der an spezialisierten Zentren durchgeführten Eingriffe - deutlich senken. Die Gruppe um Sugarbaker erreichte eine Reduktion der Mortalität von 5 % auf 1,5 % und Morbidität von 35 % auf 27 % innerhalb eines Zeitraums von drei Jahren.^{24,25} Diese günstigen Ergebnisse konnten aber in anderen größeren Studien nur bedingt bestätigt werden und sind stark von der Lernkurve abhängig.²⁶

Zusammenfassend zeigen die Daten einerseits eine signifikante Verbesserung der Überlebensraten durch die Kombination von zytoreduktiver Chirurgie mit intraperitonealer Chemotherapie gegenüber der alleinigen systemischen Chemotherapie. Andererseits belegen sie die Bedeutung einer möglichst vollständigen operativen Zytoreduktion. Bisherige Studien lassen ein Bias bezüglich der Unterschiede in der Patientenselektion, der behandelten Stadien bzw. auch einer Gewichtung moderner systemischer Therapien nicht ausschließen.

Insbesondere gilt bei der Beurteilung, die mit der chirurgischen Therapie in Zusammenhang stehenden Komplikationen ebenfalls zu berücksichtigen.

Diverse univariate und multivariate Analysen konnten verschiedene Faktoren identifizieren, die das Outcome von Patienten mit Peritonealkarzinose nach operativer Zytoreduktion und intraperitonealer Chemotherapie entscheidend beeinflussen. So gehen weibliches Geschlecht und jüngeres Lebensalter⁹ ebenso mit einer besseren Prognose einher wie ein guter präoperativer Allgemeinzustand.¹⁵ Darüber hinaus spielen chirurgische Faktoren, wie die Ausdehnung der Peritonealkarzinose zum Operationszeitpunkt und die Vollständigkeit der makroskopischen Zytoreduktion, eine entscheidende Rolle. Die Fünfjahresüberlebensraten nach kompletter Zytoreduktion (R1) liegen zwischen 17,8 und 39 Monaten, nach R2a-Resektion (makroskopische Residuen kleiner 2,5 mm oder 5 mm) zwischen 12,5 und 24 Monaten und nach R2b-Resektion (Residuen größer 2,5 mm oder 5 mm) nur noch zwischen fünf und zwölf Monaten.^{6,7,9,10,15,22,27}

Schließlich korrelieren auch intestinale Obstruktion, Auftreten von Aszites sowie Vorhandensein oder Resektion von Leberfiliae mit schlechteren Überlebensraten. Verwaal et al.⁶ konnten in einem Patientenkollektiv von 102 Patienten zeigen, dass das mediane Überleben ebenfalls von der Lokalisation des Primärtumors beeinflusst wird. Das mediane Überleben der fünf Patienten mit Rektumkarzinom betrug 16 Monate, das der 82 Patienten mit Tumorlokalisation im übrigen Kolon 21,6 Monate.⁶

Ähnliche Ergebnisse publizierten Culliford et al.²⁸ Allerdings sind diese Unterschiede nicht in allen veröffentlichten Studien nachzuvollziehen.⁹ Es ist somit zu vermuten, dass neben der Lokalisation des Primärtumors weitere prädiktive Faktoren eine Rolle spielen. Glehen et al.⁹ fanden heraus, dass ein Patientenalter unter 65 Jahren sowie eine adjuvante Chemotherapie die Prognose verbessern. Lymphknotenfiliae, Lebermetastasierung und eine ungünstige histopathologische Tumordifferenzierung haben dagegen einen negativen Einfluss auf die Gesamtprognose.

1.2 Wirkungsmechanismus der Chemotherapeutika

Chemotherapeutika (Zytostatika) sind eine chemisch heterogene Gruppe von Arzneistoffen, die vor allem zur Behandlung von bösartigen Tumoren angewandt werden. Im Rahmen der systemischen Chemotherapie finden sie Einsatz in der kurativen oder in der adjuvanten Therapie (mit kurativer Intention bei frühen Tumorstadien) sowie präoperativ (neoadjuvant) zur Reduzierung der Tumormasse oder in der palliativen Behandlung bei terminalen, metastasierten Krebserkrankungen. Die Chemotherapeutika können nach ihrem Wirkungsmechanismus in mehrere Gruppen eingeteilt werden:

- **Alkylanzien** reagieren mit ihren aktiven Gruppen in der Zelle auch mit der DNS. Dies führt zu falschen Verknüpfungen bei Verdoppelung der DNS während der Zellteilung und somit zu Mutation, Zytotoxizität und Zelltod. (Cyclophosphamid, Ifosfamid, Chlorambucil, Nitrosoharnstoffe, Busulfan, Melphalan)
- **Antimetabolite** hemmen den Stoffwechselweg phasenspezifisch in der S-Phase durch Blockierung von Vorstufen der Nukleinsäuresynthese. (Methotrexat, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, 5-Fluorouracil)
- **Mitosehemmstoffe** beeinträchtigen phasenspezifisch die Zellteilung in der Metaphase durch Schädigung des Spindelapparats. (Vindesin, Vinblastin, Vincristin)
- **Antineoplastische Antibiotika** blockieren die DNS-abhängige RNS-Synthese. (Adriamycin, Daunomycin, Actinomycin D, Bleomycin, Mitomycin)
- **Sonstige Substanzen** wirken nach unterschiedlichen, teilweise noch nicht vollständig geklärten Mechanismen. (Procarbazin, Dacarbazin, Cisplatin, Etoposid, Paclitaxel)

Chemotherapeutika (Zytostatika) beeinflussen durch Eingreifen in Stoffwechselvorgänge oder Verändern von Zellstrukturen das genetische System der Zelle und hemmen so die Tumorzellenvermehrung. Zumal die Angriffspunkte in normalen Zellen und Tumorzellen die gleichen sind, werden von der Therapie auch gesunde, insbesondere wachstumsintensive Zellen und Zellverbände geschädigt. Deshalb muss bei Zytostatikaeinsatz mit zellschädigender Wirkung vor allem auf Knochenmark, Magen-Darm-Trakt und Keimzellen gerechnet werden. Besagter Negativeffekt kann sowohl mutagener (erbgutschädigender), teratogener (fruchtschädigender) als auch kanzerogener (krebserzeugender) Natur sein. Zytostatika haben eine geringe therapeutische Breite. Das Entstehungsrisiko sogenannter Zweittumoren bei behandelten Krebspatienten wird auf etwa 3 % geschätzt.

Neben potenziellen systemischen Auswirkungen sind bei einer Anzahl von Zytostatika mit direkter Einwirkung auch lokale Effekte wie Sensibilisierung (Cisplatin) oder reizende (Mitomycin) bzw. ätzende Eigenschaften bekannt.

Aus medizinischen und pharmakologischen Gründen wird vor der Applikation für jeden Patienten ein individuelles Therapieschema bezüglich Substanzen und Dosierung – angepasst an Oberfläche und Organfunktion – erstellt. Die dafür notwendigen zytostatischen Medikamente werden für jeden Patienten nach dem für ihn erarbeiteten Schema zubereitet.

1.2.1 Chemotherapeutika bei der HIPEC

Kombinationschemotherapien (Polychemotherapien) aus verschiedenen Zytostatika werden eingesetzt, um die malignen Tumorzellen an unterschiedlichen Stellen des Zellzyklus anzugreifen und somit den Effekt zu verstärken. Die Wirkung der meisten eingesetzten Zytostatika ist jedoch so wenig spezifisch, dass gleichzeitig schwere Schäden an gesunden Zellen mit hoher Proliferationsrate wie Knochenmark, Keimdrüsen, Schleimhäuten und Haaren auftreten.

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. Neben 5-Fluorouracil und Mitomycin sind Platinverbindungen wie Cis- und Oxaliplatin die wichtigsten und häufigsten eingesetzten Chemotherapeutika bei der HIPEC. Oxaliplatin gehört zu der Gruppe der Platinverbindungen, die keine renale oder hepatische Toxizität verursacht^{5,29,30} und ist stärker zytotoxisch wirksam als Cisplatin.

Durch den gleichzeitigen Einsatz der Hyperthermie, die selbst bei alleiniger Applikation zytotoxisch ist, wird die Wirkung von Cis- und Oxaliplatin zusätzlich gesteigert. Bisherige Daten demonstrierten, dass die zur Induktion einer Zytotoxizität erforderlichen Konzentrationen von Platinverbindungen bei Anwendung der Hyperthermie signifikant reduziert sind.^{31,32}

Abbildung 2 zeigt das Befüllen des HIPEC-Reservoirs mit der entsprechenden chemotherapeutischen Lösung.

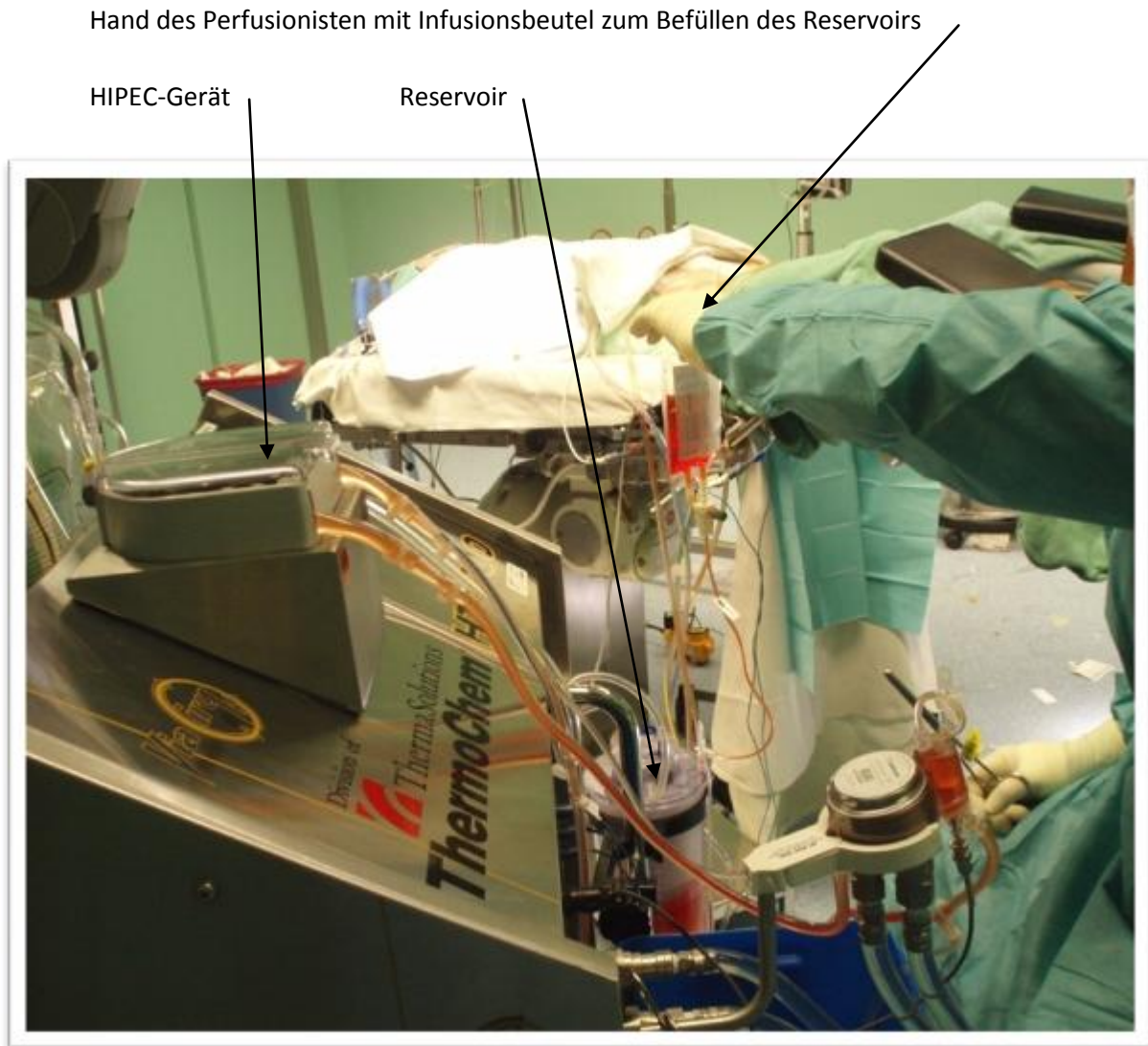


Abbildung 2: Zugabe der Chemotherapeutika in das Reservoir des HIPEC-Gerätes

1.3 Schutz des Personals

Das Expositionsausmaß gegenüber Zytostatika hängt insbesondere von der Art und Häufigkeit des Umgangs sowie der Menge der zu verarbeitenden Arzneimittel ab. Da diese jedoch zu den CMR-Stoffen zählen, muss auch bei Kontakt mit geringen Mengen zytostatischer Substanzen von einer potentiellen Gesundheitsgefährdung ausgegangen werden. Das betrifft vor allem gesunde Personen, die beruflich langjährig Umgang mit diesen Substanzen haben wie Ärzte, Stations-, Operations- und Apothekenpersonal.

Für das chirurgische Personal ist von Bedeutung, ob es sich während der HIPEC-Durchführung einer Kontamination aussetzt und dass es über Präventivmaßnahmen bezüglich Inkorporation aufgeklärt

ist. Relevant ist, ob Cisplatin und Oxaliplatin (bei einer möglichen Verdampfung) Auslöser einer perkutanen / inhalativen Inkorporation bei Chirurgen und Personal darstellen.

Die Negativeffekte vieler antineoplastischen Medikamente sind eingehend dokumentiert und eine Überwachung der Berufsexposition mittels analytischer und biologischer Methoden ist heutzutage weit verbreitet. Ein Umgebungsmonitoring während einer HIPEC wurde aber bisher lediglich in einer Studie durchgeführt,³³ bei der Luftproben aus Operationssälen, Plasma und Handschuhe des Operators auf Mitomycin C analysiert wurden. Die Tests ergaben keine nachweisbaren Konzentrationen von Mitomycin C in allen Wisch- und Luftproben, wobei aber zu bedenken ist, dass Nachweisgrenze höher als für Platin lag.

Zum Schutz des Personals vor Kontamination auf direktem Wege (über die Haut, Aerosole oder Spritzer) wurden unter Beachtung bereits bestehender Vorschriften Maßnahmen etabliert, welche einen größtmöglichen Schutz gewährleisten.

Während der HIPEC-Durchführung sind sogenannte Zytostatikahandschuhe mit Materialdicke von 0,25 mm – 0,30 mm erforderlich.³⁴ Dabei ist darauf zu achten, dass ungepuderte Latexhandschuhe getragen werden, da der Puder häufig zu einer gewissen Durchlässigkeit der Handschuhe führt.³⁵ Bei Manipulationen im Bauchraum des Patienten ist das Tragen von zwei Paar Handschuhen erforderlich, um die Schutzwirkung zu verbessern.³⁶

Vorteile der doppelten Wandstärke bei Zytostatikahandschuhen:

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

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. Ein Wechsel der Handschuhe erfolgt alle 30 min., bei sichtbaren Undichtigkeiten und Kontaminationen umgehend.

Es existieren mehrere Studien über die Durchlässigkeit medizinischer Handschuhe.^{37,38} Untersucht wurden z.B. Nitril-, Latex-, Polyurethan- und Neopren-Handschuhe auf 18 verschiedene antineoplastische Medikamente – darunter auch auf Cisplatin. Die Einteilung erfolgte nach Material sowie nach Wandstärke des Handschuhs. Die Handschuhe waren in den meisten Fällen für diese Medikamente undurchlässig.³⁸ Trotz der Untersuchungen ist es unmöglich, die Ergebnisse aller Handschuhe gleichen Materials zu generalisieren, da die Bedingungen im Labor oft nicht mit den Bedingungen im Operationssaal vergleichbar sind.

Es sind Operationskittel mit langem Arm aus wasserabweisendem Material zu verwenden.³⁹ Diese Schutzkleidung darf nicht außerhalb des Operationssaals getragen werden.

Während der HIPEC muss eine Schutzbrille mit Seitenschutz oder eine Operationsschutzmaske mit Gesichtsschirm aufgesetzt werden.

Da man das Auftreten von Aerosolen nicht mit Sicherheit ausschließen kann, ist das Tragen einer partikelfiltrierenden Halbmaske erforderlich. Bei der offenen HIPEC wird über dem Operationsgebiet eine Absaughaube mit Luftabzug fixiert, um eine mögliche Kontamination durch Aerosole weitestgehend zu vermindern (siehe Abbildung 3). Die Absaughaube läuft kontinuierlich während der gesamten Perfusion.

Verunreinigungen durch Zytostatika auf Arbeitsflächen oder Boden sind mit Einwegtüchern durch den Operationsspringer aufzunehmen. Die Flächen müssen nach dem Aufnehmen der Zytostatika sorgfältig mit Wasser gereinigt werden. Die Verunreinigungen sind umgehend zu beseitigen und zu entsorgen, um einer Verschleppung vorzubeugen. Sämtliche Einwegmaterialien, einschließlich Absaugbehälter und Glas, werden über spezielle Zytostatikatonnen entsorgt.³⁴

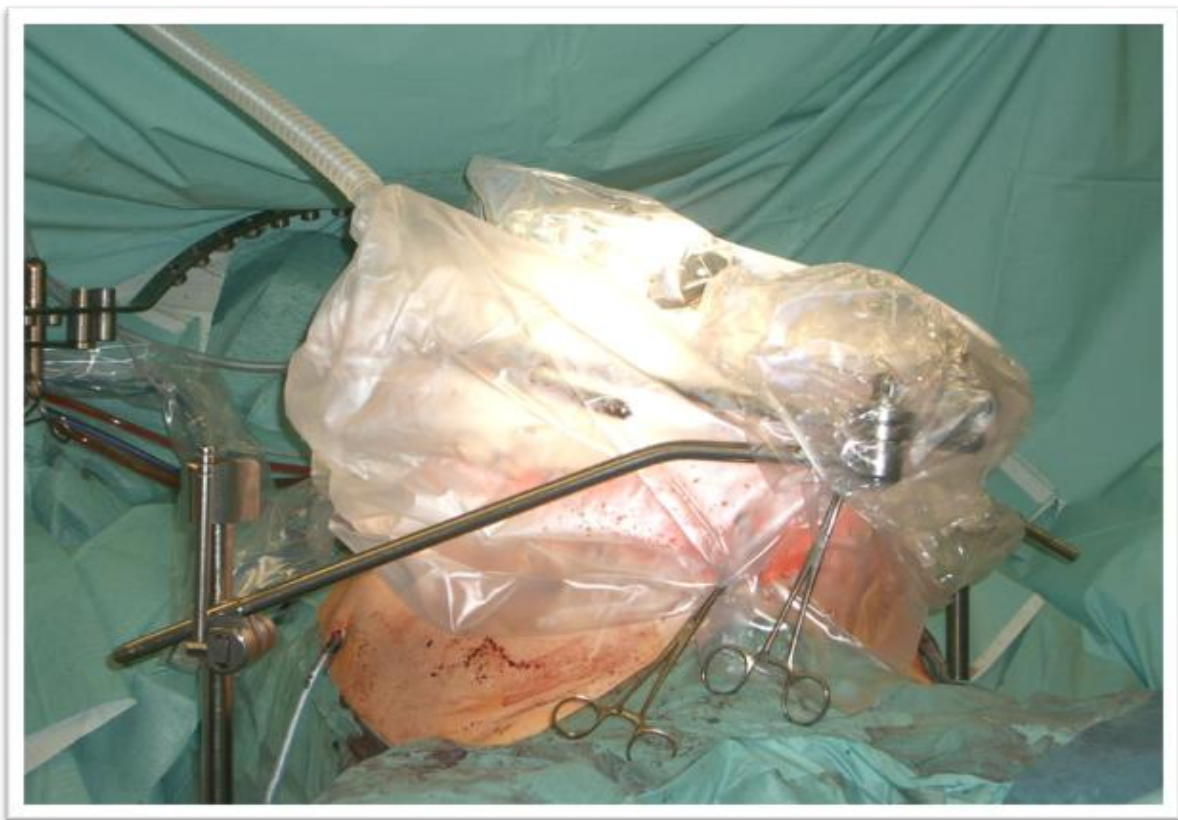


Abbildung 3: Offene HIPEC mit Absaughaube über dem Operationsgebiet zum Schutz vor Aerosol-Kontamination

2 Umgebungs- und Biomonitoring für Chemotherapeutika

Biomonitoring beinhaltet das Bestimmen von Chemikalien, deren Metaboliten oder Addukte an biologische Makromoleküle in Körperflüssigkeiten, meist im Blut oder Urin, gebunden sind. Hierbei ist zwischen Substanzen mit und ohne bekannter Wirkungsschwelle zu unterscheiden. Für die erst genannten Stoffe können oft arbeitsmedizinisch-toxikologische Grenzwerte in biologischem Material oder Korrelationen zu ebenso begründeten Grenzwerten in der Raumluft herangezogen werden.

Bei der zweiten Substanzklasse, also insbesondere bei krebserzeugenden Stoffen, wird zuerst nach epidemiologischen Studien mit Biomonitoring-Daten für eine Risikobewertung auf der Basis von Erfahrungen am Menschen recherchiert. Liegen derartige Untersuchungen nicht vor, wird als nächster Schritt mit Effekten in toxikologischen Studien verglichen, um so eine Risikobewertung auf tierexperimenteller Basis vorzunehmen. Einen weiteren Anhaltspunkt können Expositionsäquivalente zu sogenannten Richtkonzentrationen in der Raumluft geben.

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit, durch ein Umgebungsmonitoring die externe Belastung, sowie durch ein Biomonitoring die innere Belastung und Beanspruchung der Beschäftigten, beispielsweise nach einer dermalen oder inhalativen Aufnahme, festzustellen.

Zu den Verfahren des **Umgebungsmonitorings** gehören:

- Wischproben auf Oberflächen
- Untersuchung weiterer Materialien (z.B. Textilien, Handschuhe)
- Untersuchung der Luftbelastung

Das **Biomonitoring** unterscheidet man dagegen in:

- Belastungsmonitoring (das Zytostatikum oder dessen bekanntes Abbauprodukt / Metabolit wird im Blut oder Urin nachgewiesen)
- Beanspruchungs- und Effektmonitoring (z.B. Schwester-Chromatid-Austauschrate, Mikrokernrate, Chromosomen-Aberrationen, Addukte) ermittelt nicht den Gefahrstoff selbst, sondern dessen Wirkung am genetischen Material

Das Umgebungsmonitoring mittels Wischproben ist zur Qualitätssicherung am Zytostatika-Arbeitsplatz entwickelt worden. Derart können die Kontaminationswege erfasst und auch geringste Verunreinigungen an bestimmten Flächen der Arbeitsplatzumgebung aufgedeckt werden.

In einer Reihe von Apotheken wurde eine Studie zum Umgebungsmonitoring durchgeführt. Es wurden dabei Wischproben von bis zu zehn Standardprobenahmeorten analysiert. Die mitunter beträchtlichen Kontaminationen traten im gesamten Arbeitsbereich der Apotheken auf. Um ein Konzept für Empfehlungswerte zu testen, wurden die Ergebnisse aller Apotheken verglichen, die in den letzten Jahren mindestens zwei Probennahmen an denselben Probenahmeorten durchgeführt haben. Es zeigte sich, dass bei der zweiten Probenahme die Empfehlungswerte selten überschritten wurden und mit diesem Konzept das Ausmaß der Zytostatikakontamination gesenkt werden konnte.⁴⁰

Für Zytostatika, die unter CMR-Stoffe (kanzerogen, mutagen, reproduktionstoxisch) fallen, sind derzeit keine offiziellen Grenzwerte vorhanden. Es gilt daher das Minimierungsgebot, um die Gefährdung am Arbeitsplatz möglichst gering zu halten. Die Einführung von Empfehlungswerten für Zytostatikakontaminationen erleichtert es dem Apothekenpersonal, vor Ort gemessene Werte einzuordnen. Dies kann künftig auch ein stärker motivierender Faktor für die HIPEC-praktizierenden Kliniken sein, ihre Arbeitsplatzsicherheit zu optimieren.

3 Zielsetzung

Die vorliegende Dissertation soll das Expositionsausmaß des operativen Personals gegenüber platinhaltiger Zytostatika während einer HIPEC erheben. Zu diesem Zweck wurden Wischproben vom HIPEC-Gerät, vom Boden und von Handschuhen sowie Luftproben im Rahmen eines Umgebungsmonitorings ausgewertet. Mit Hilfe der Ergebnisse dieser Arbeit können Optimierungsempfehlungen hinsichtlich Sicherheitsvorkehrungen und Mitarbeiterschutz vorgeschlagen werden.

Ein weiteres Ziel besteht darin, Unsicherheiten seitens des Personals in Bezug auf die Exposition während und nach einer HIPEC durch valide Daten zu begegnen und eventuelle kontaminationsträchtige Handlungsweisen im Umgang mit Zytostatika aufzudecken und zu eliminieren.

4 Methoden und Material

4.1 Kliniken

Im Jahr 2009 wurden insgesamt 151 Wischproben aus sechs HIPEC-praktizierenden Kliniken Deutschlands im Rahmen eines Umgebungsmonitorings auf das platinhaltige Zytostatikum Cis- oder Oxaliplatin getestet. Während 19 HIPEC-Operationen wurden 109 Proben vom HIPEC-Gerät und 23 vom OP-Boden entnommen. Die restlichen 19 Proben stammen von anderen Oberflächen, wie beispielsweise von Monitoren oder Türklinken. Fünf Wischproben erfolgten während einer HIPEC ohne platinhaltige Chemotherapie. Drei der 19 HIPEC-Perfusionen fanden offen (Coliseum Technique) statt und 16 bei geschlossenem Abdomen. Zusätzlich standen 51 Wischproben von Handschuhen der Chirurgen und Perfusionisten zur Analyse. In Tabelle 2 sind allgemeine Informationen über HIPEC-Technik, Menge des angewandten Chemotherapeutikums sowie die Platinkonzentration aufgelistet. Urinproben vom Personal der Klinik mit den meisten HIPEC-Operationen waren ebenfalls geplant, doch die Auswertungen sind aufgrund der geringen Anzahl abgegebener Urinproben nicht dargestellt.

Es wurden Kliniken in Deutschland kontaktiert, die HIPEC mit einem ThermoChem™ HT 1000 durchführten und diejenigen eingeschlossen, die zur Studienteilnahme bereit waren. Auch die Entfernung zum Arbeitsmedizinischen Institut des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München wurde berücksichtigt.

Die an der Studie beteiligten Kliniken unterscheiden sich hinsichtlich der Quantität aller durchgeführten HIPECs. Ziel war es, sowohl Kliniken mit einer hohen Zahl an HIPEC-Verfahren pro Jahr einzuschließen als auch solche, die selten eine HIPEC durchführen.

Tabelle 2: Information über HIPEC-Technik, Platinkonzentration und Wischproben der Handschuhe

HIPEC Nr.	Krankenhau s	HIPEC Technik	Pt Verbindung	Menge (mg)	Pt Konzentratio n (mg)	Wischproben äußerer Handschuh Perfusionist		Wischproben innerer Handschuh Perfusionist		Wischproben äußerer Handschuh Chirurg	
						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	51,8	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
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	-	-

4.2 Wischproben

4.2.1 Wischtechnik

Die Auswahl der Substanzen Oxali- und Cisplatin begründet sich auf deren mengenmäßig häufigen Einsatz bei der HIPEC und darauf, dass für diese Substanzen bereits standardisierte etablierte Nachweismethoden aus Wischproben existent sind. Die Wischproben wurden gemäß der am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München entwickelten Methoden für Platin vorgenommen und analysiert (Ensslin et al., 1994). Platin fungiert als „Marker“ für die platinhaltigen Verbindungen Cisplatin und Oxaliplatin. Ältere Studien erläuterten diverse Methoden der Wischprobentechnik und wiesen Platinverbindungen als Kontamination auf den Oberflächen verschiedener Arbeitsplätze nach.⁴¹⁻⁴⁴

Vorgehensweise und Analysemethoden für Wischproben in hiesigem Labor sind in der Literatur bereits ausführlich beschrieben,⁴² daher wird darauf in dieser Arbeit nur kurz eingegangen.

Die meisten Wischproben (69%) wurden persönlich genommen, die übrigen nach genauer Instruktion vom Personal vor Ort.

Die Probenahme von einer ausgewählten Fläche erfolgte mit drei, zu Vierteln gefalteten Filtern. Auf die Oberfläche der Filter werden je sechs Tropfen 0,1 % Salzsäure gegeben (Abbildung 5). Anschließend wird die entsprechende Fläche nach einem festgelegten Schema (in drei verschiedenen Richtungen) mit den präparierten Filtern gewischt. Dies erfolgt unter kräftigem Druck zuerst kontinuierlich lückenlos von links nach rechts, abschließend von oben nach unten (Abbildung 4). Der Vorgang ist mit den beiden anderen Filtern in analoger Vorgehensweise, aber unterschiedlicher Wischrichtung zu wiederholen. Alle drei Filter (pro Fläche) werden zusammen im entsprechend nummerierten Probenglas gesammelt. Für die Blindprobe sind alle drei Filter ebenso mit Salzsäure zu benetzen und ohne wischen ins Glasgefäß zu geben. Um eventuelle Verschleppungen zu vermeiden, müssen die Handschuhe nach jeder genommenen Probe gewechselt werden.

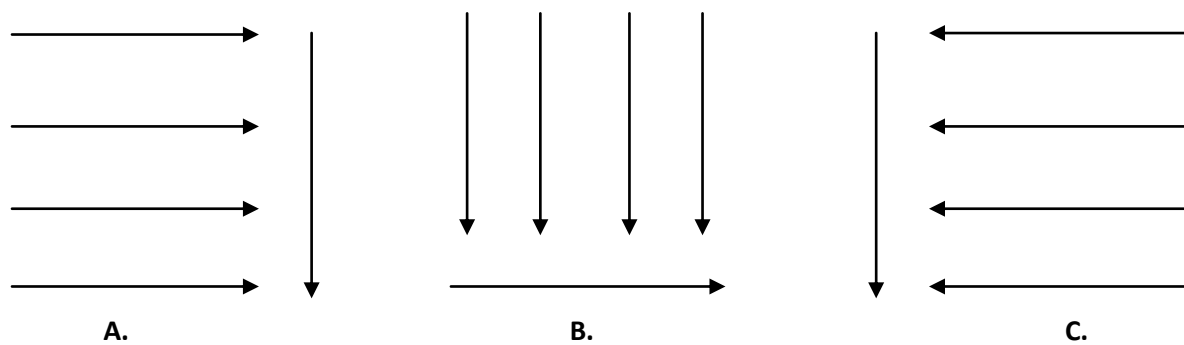


Abbildung 4: Schema der drei Wischrichtungen



Abbildung 5: Befeuchten des Filters mit 0,1 % HCl

Mittels des einfach zu handhabenden Wischproben-Kits und genauer Anleitung (entwickelt am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München) kann die Probenahme auch extern vom jeweiligen Operationspersonal problemlos selbst durchgeführt werden. Die Orte der Wischprobenahme wurden in ein Protokoll eingetragen, sämtliche Probengläser über Nacht gekühlt und zusammen mit dem Protokoll zur Analyse ins Labor des

Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München gesendet.

Die Analyse ergab keine explizite Quantifizierung von Cis- und Oxaliplatin, sondern die Gesamtplatinkonzentration wurde gemessen. Edelmetalle wie Platin sind in der Umwelt weit verbreitet.⁴⁵ Auf fast allen Flächen finden sich Ablagerungen mit Platinanteil. Diese stammen aus anderen (nicht durch Zytostatika bedingten) Platinquellen, wie Abgaskatalysatoren, und sind im Straßenstaub nachweisbar, der (z. B. über Schuhsohlen) in Räume verschleppt wird. Insbesondere im OP-Bereich sollte dies jedoch keine Rolle spielen. Erfahrungsgemäß liegen die Platinwerte aus derartigen Quellen aber ohnehin unterhalb von unter 0,2 pg/ cm².

4.3 Wischorte

4.3.1 Thermo ChemTM HT 1000

Da Aufbau und Arbeitsweise bei der HIPEC in den meisten Kliniken standardisiert sind (HIPEC-Geräte Thermo ChemTM HT 1000, Firma Kardialgut, München), erfolgt die Handhabung der Zytostatika im Operationssaal oft an den gleichen Stellen. Um das Ausmaß der Platinexposition einschätzen zu können, wurden zu Beginn der Studie auch Wischproben von Klemmen, Schläuchen und dem Zyto-Abfallbehälter (irreversibel verschließbare, als Zytostatikaabfall gekennzeichnete Behälter) genommen.

Häufig angefasste Stellen am HIPEC-Gerät wurden vor und nach der Zugabe von platinhaltigen Chemotherapeutika abgewischt:

- linker/ rechter Rand (10 cm x 40 cm)
- der Regulationsknopf (5 cm x 5 cm)
- das Reservoir (ca. 5 cm x 5 cm)

Die einzelnen Probenahmestellen des HIPEC-Gerätes sind in Abbildung 6 (grün markiert) zu sehen. Abbildung 7 zeigt eine Wischprobenentnahme vom linken Rand des HIPEC-Gerätes.

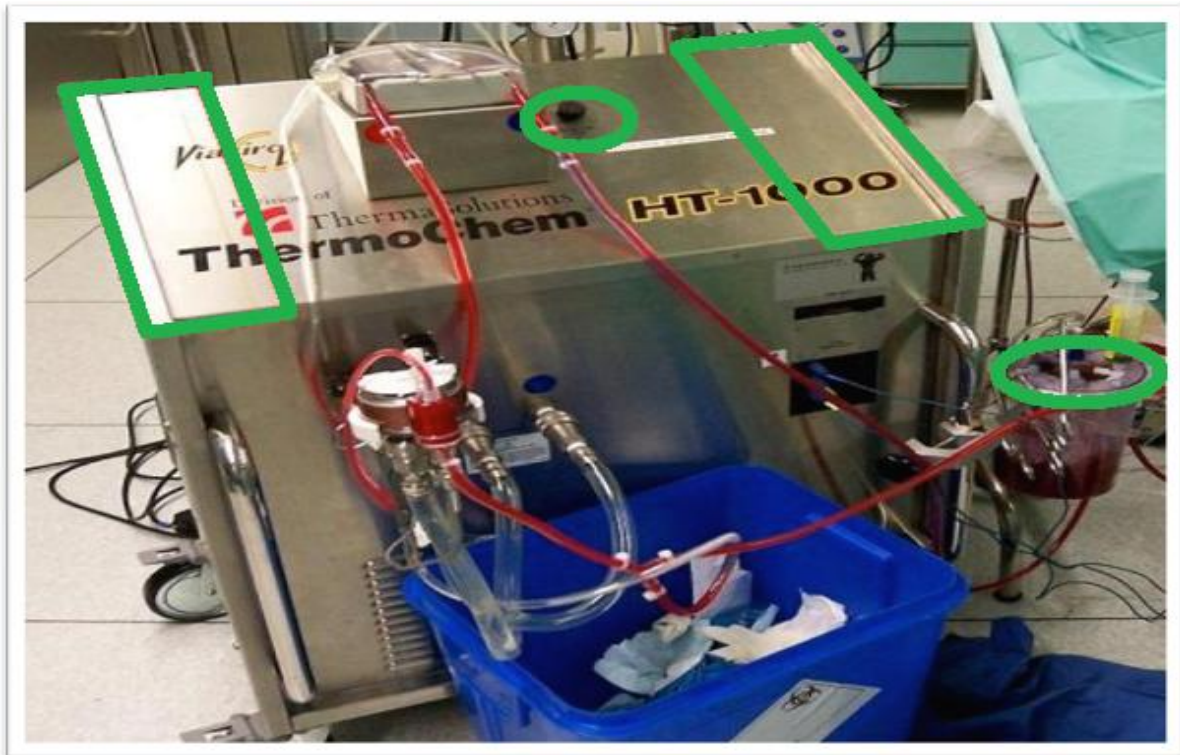


Abbildung 6: Probenahmestellen am HIPEC-Gerät



Abbildung 7: Wischprobenahme am HIPEC-Gerät

4.3.2 Boden

Der Boden des OP-Saals wurde in der Nähe des Chemo-Reservoirs vor und nach der Chemotherapiezugabe in das HIPEC-Gerät gewischt. Die Probenahme (Abb. 8) erfolgte nach festgelegtem Schema auf einer Fläche von 20 cm x 30 cm (Vorlage: A4 Blatt). Eine detaillierte Beschreibung der Wischtechnik ist in Kapitel 4.2.1. nachzulesen.



Abbildung 8: Wischprobenahme vom Boden im Operationssaal

4.3.3 Handschuhe

Im Rahmen dieser Arbeit wurden auch Handschuhe des operativen und mit platinhaltigen Zytostatika hantierenden Personals untersucht (Chirurg, Perfusionist). Zu diesem Zwecke hat man die Innenflächen des Handschuhs von außen und innen mit jeweils drei mit 0,1 % HCl befeuchteten Filtern gewischt (äußeres und/oder inneres Handschuhpaar nach Zugabe des platinhaltigen Zytostatikums in das Chemo-Reservoir). Das Personal bekam zum Wischen der äußeren Handschuhfläche jeweils drei befeuchtete Filter nacheinander. Nach dem Wischen wurden die Filter in das nummerierte Probenglas gelegt, verschlossen und auf einem Wischprobenprotokoll dokumentiert (siehe Anhang). Für die Probenahme an der Handschuhinnenseite musste dieser ausgezogen sein. Der Handschuh wurde auf einer sauberen Fläche ausgebreitet und mit der gleichen Methode gewischt.

Die Einteilung der einzelnen Hersteller und Typen der benutzten Handschuhe ist in Tabelle 3 und 4 aufgelistet.

Tabelle 3: Hersteller der OP-Handschuhe, Träger: Perfusionisten

Perfusionisten	äußeres Paar	inneres Paar
Offene/ geschlossene HIPEC	<i>Hersteller:</i> CODAN, <i>Typ:</i> Chemoprotect, Latexfreie Handschuhe	<i>Hersteller:</i> Hartmann, <i>Typ:</i> Digitil N Latexfrei, Oder <i>Hersteller:</i> Mölnlycke Health Care, <i>Typ:</i> Biogel LATEX Diagnostic

Tabelle 4: Hersteller der OP-Handschuhe, Träger: Chirurgen

Chirurgen	Äußeres Paar	Inneres Paar
Offene/ geschlossene HIPEC	<i>Hersteller:</i> Mölnlycke Health Care, <i>Typ:</i> Biogel Latex Diagnostic	<i>Hersteller:</i> Hartmann, <i>Typ:</i> peha-soft, puderfreie Latexhandschuhe Oder <i>Hersteller:</i> CODAN, <i>Typ:</i> Chemoprotect, Latexfreie Handschuhe

4.4 Luftprobenahme

Im Umgang mit Zytostatika bei erhöhten Temperaturen besteht das Risiko der Aerosolentwicklung und deren Austreten aus dem perfundierten Gebiet. Zur Abklärung der Problematik wurden Luftproben mittels eines Personal Samplers genommen, der vor der HIPEC an einen Infusionsständer befestigt wurde. Der Personal Sampler besteht aus einer tragbaren Pumpe und einem „Ansaugkopf“, beide durch einen Schlauch verbunden. Der „Kopf“ mit 47 mm, 0.45 µm Poren-PTFE-Filtern wurde auf Höhe des Atembereichs montiert, um die realen Bedingungen für das Personal während der HIPEC am besten nachzuahmen. Der Personal Sampler befand sich möglichst nah am Operationsgebiet (siehe Abbildung 9, 10) und sog während der gesamten Perfusion die Luft an. Im Labor wurde später Platin vom Filter extrahiert. Diese Methode des Monitorings haben bereits Hansen und Wadden⁴⁶ auf Zuverlässigkeit getestet und untersucht, ob die platinhaltigen Medikamente nach dem „Beprobieren“ verdunsten, sublimieren oder abgebaut werden. Sie untersuchten die Stabilität besagter Medikamente nach der Probenahme und in längeren Zeitperioden während des Lagerns (verschiedene Zeitperioden und Temperaturen) – es waren keinerlei Verflüchtigungen der Stoffe auf den Filtern nachweisbar.

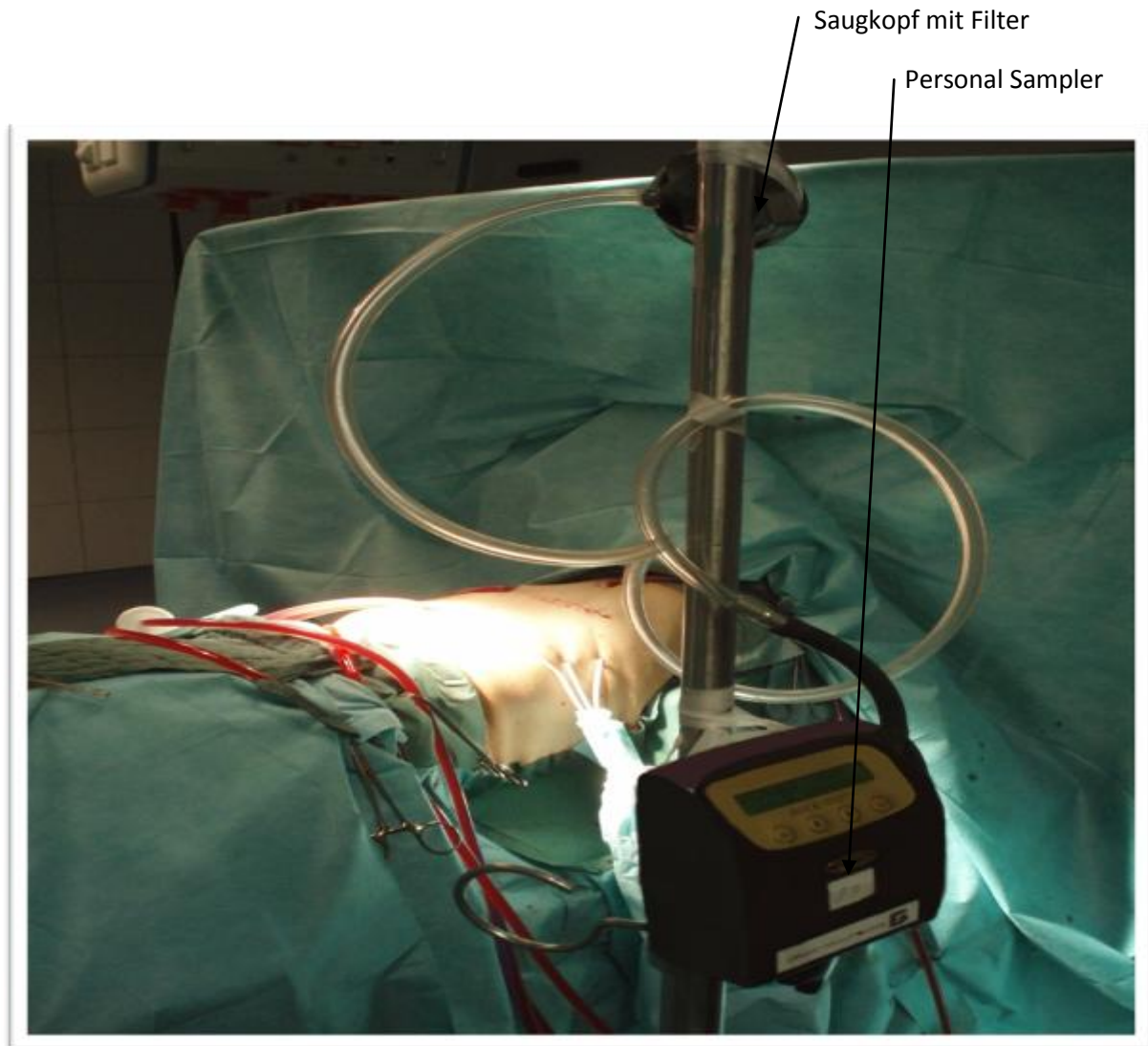


Abbildung 9: Luftprobenahme über dem perfundierten Gebiet bei geschlossener HIPEC

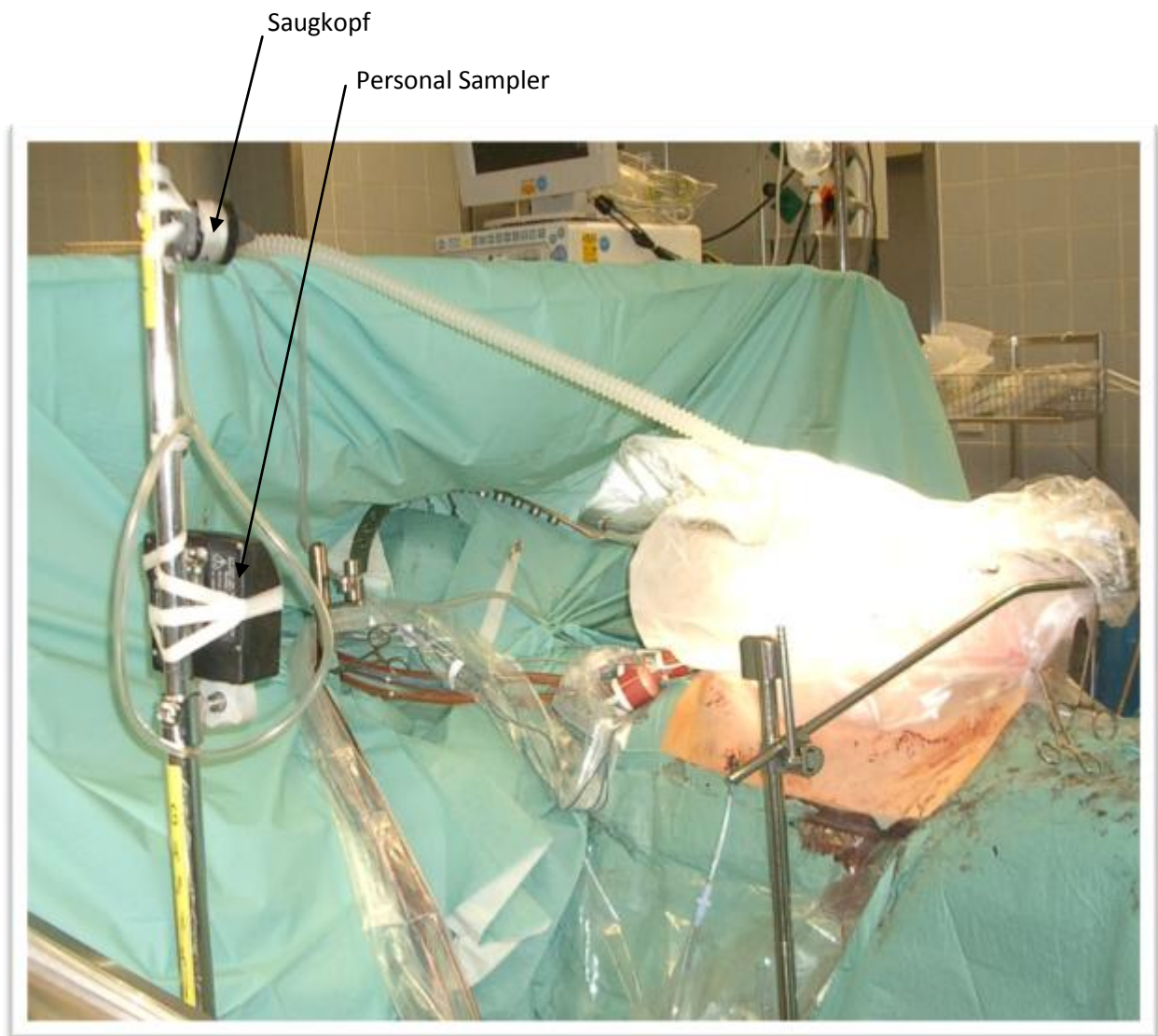


Abbildung 10: Luftprobenahme bei offener HIPEC

4.5 Urinproben

In Zusammenarbeit mit dem betriebsärztlichen Dienst einer Klinik wurde das HIPEC-Personal anhand eines Evaluierungsbogens über die theoretische Möglichkeit der Platinaufnahme über Atemwege oder Haut informiert. Durch Biomonitoring kann die vom Einzelnen aufgenommene Schadstoffdosis erfasst werden.

Auf freiwilliger Basis wurde somit eine Urinuntersuchung angeboten. Die Platinkonzentration im Urin ist ein guter Indikator, um selbst geringste Kontaminationen zu erkennen.⁴⁷⁻⁴⁹ Sie gibt Hinweise auf eine mögliche Inkorporation und kann somit als wertvoller Marker der aktuellen Exposition gegenüber platinhaltiger Chemotherapeutika dienen.

Platin kommt in elementarer Form ubiquitär vor. Verwendet man eine sehr sensitive Bestimmungsmethode zur Analyse des Platingehaltes im Urin, ist bei jedem Menschen ein positives Ergebnis zu verzeichnen.

Zahnfüllungen oder Brücken aus Gold (siehe Anhang: Fragen des Evaluierungsfragebogens) haben aufgrund ihrer Zusammensetzung ebenfalls einen erhöhten Platinwert im Urin zur Folge. Es sind Fälle beschrieben, in denen Platin aus Zahnkronen „mobilisiert“ werden konnte und einen Konzentrationsanstieg im Urin verursachte.⁵⁰ Aus diesem Grund wurde das Vorhandensein von Zahnfüllungen und Brücken aus Gold in unserem Evaluierungsbogen abgefragt.

Vor der Urinabgabe (jeweils drei Urinproben pro Person: die erste direkt nach der HIPEC, die zweite 8-10 Stunden später, die dritte nach drei Tagen) wurden die Probanden gebeten, einen Fragebogen auszufüllen (siehe Anhang), in dem z.B. die anderen möglichen Quellen der Platinausscheidung abgeklärt wurden. Die Urinproben wurden vor Ort gesammelt, eingefroren und zeitnah ins Labor gebracht, wo sie nach einer validierten Methode auf Platin analysiert wurden.

4.6 Statistische Auswertungen

Sämtliche statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Computerprogramm „SPSS für Windows“, Version 17.0. Die Verteilung der gesammelten Daten (Oberflächenkonzentration von Platin) wurde anhand des Kolmogorow-Smirnov-Tests überprüft.

Zur einheitlichen Darstellung der Wischprobenergebnisse wurden der Minimal-, Maximal- und Perzentile verwendet.

5 Platin-Analytik

Die Vorgehensweise und die Analysemethoden für Wischproben aus hiesigem Labor sind in der Literatur bereits ausführlich beschrieben,⁴² daher wird in dieser Arbeit nur kurz darauf eingegangen.

Bestimmung von Platin aus Wischproben:

Zur Platinanalyse werden die beprobten Filter im Labor mit 25 ml HCl (2%ig, suprapur) bei Raumtemperatur extrahiert. Vor der inversvoltammetrischen Bestimmung wird von diesem Extrakt ein Aliquot einem UV-Aufschluss unterzogen. Die erhaltene Aufschlusslösung wird komplett in ein Voltammetriegefäß überführt und nach Zugabe von 2 ml Grundlösung vermessen. Die Quantifizierung des Platinpeaks (ca. -900 mV) erfolgt mittels Standardaddition,⁴² wobei die Nachweisgrenze für Platin bei 0,01 ng/ Probe bzw. 0,05 pg/ cm² (bei 400 cm² Wischfläche) liegt.

6 Ergebnisse

6.1 Ergebnisse der Wischproben

6.1.1 Wischergebnisse allgemein

In Rahmen dieser Arbeit wurden 151 Wischproben aus insgesamt sechs HIPEC-praktizierenden Kliniken auf Platin untersucht. Aufgrund der sehr sensitiven Nachweisgrenze konnte in allen Fällen Platin nachgewiesen werden.

Die Probenahme erfolgte an den Stellen, die am wahrscheinlichsten mit dem Chemotherapeutikum in Kontakt kommen:

- HIPEC-Gerät (Thermo ChemTM HT 1000)
- Boden
- Handschuhe

An sämtlichen Entnahmeorten ließen sich sowohl bei offenem als auch geschlossenem Verfahren Kontaminationen nachweisen.

Die Abbildung 11 veranschaulicht die Kontaminationsverteilung an den jeweiligen Probenahmestellen. Es zeigt sich, dass auf dem Reservoir Spitzenkonzentrationen von 2750 ng Platin/Probe gemessen wurden.

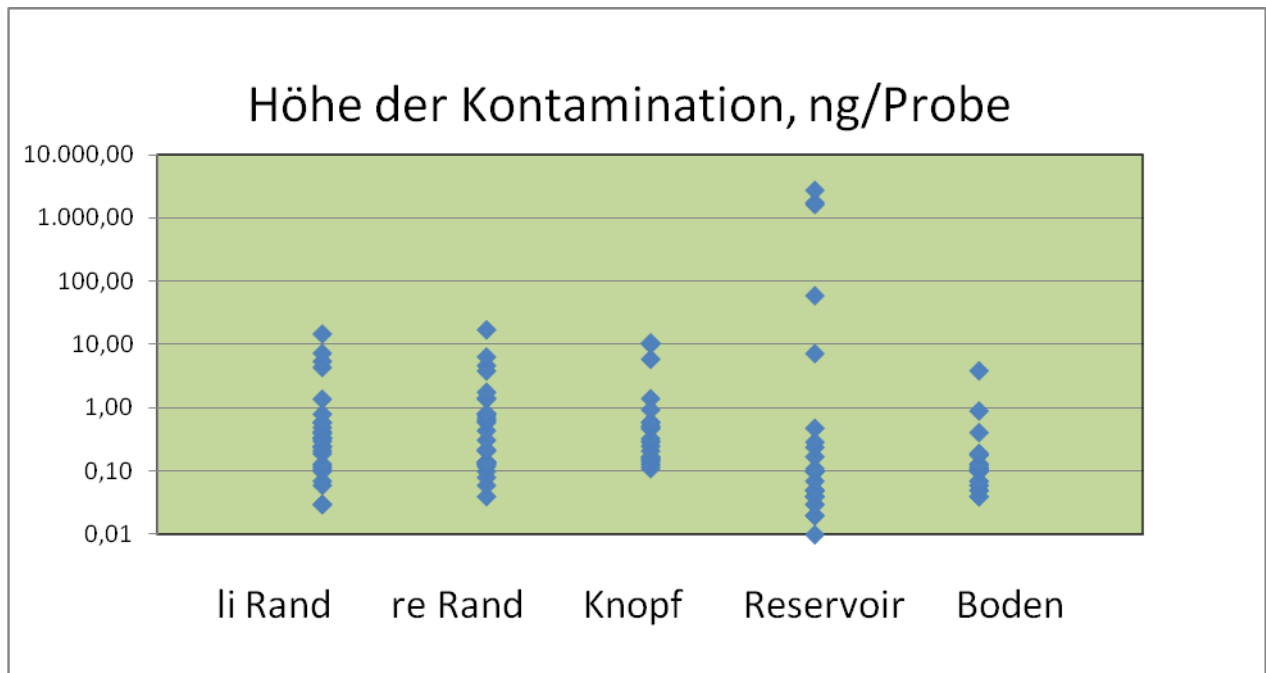


Abbildung 11: Platin-Kontamination an unterschiedlichen Probenahmestellen (log-Skala)

6.1.2 Thermo Chem™ HT 1000

Die Platinkonzentration der Wischproben reichte von 0,02 ng bis 2750 ng je Probe, wobei der Höchstwert am Reservoir nach einer geschlossener HIPEC gemessen wurde (siehe Tab. 5 und 6). Ein Vergleich des 50. und 75. Perzentils aller vier Probenahmestellen vor und nach der HIPEC ergab hohe Platinkonzentrationen an dem Regulationsknopf und Reservoir des HIPEC-Gerätes. Hier war die Platinkonzentration nach der durchgeführten HIPEC deutlich höher als vor deren Beginn. Die Analyse der Wischproben des rechten und linken Geräterandes zeigte verhältnismäßig geringe Differenzen in der Platinkonzentration vor und nach der HIPEC. Teilweise ergaben sich vor der Perfusion höhere Werte als danach. Dies ist entweder auf eine mangelhafte Gerätereinigung nach den HIPECs zurückzuführen oder Wischproben vor der Perfusion sind allgemein als eine Art Reinigung des Gerätes anzusehen und führen somit im Vorher-Nachher-Vergleich zu fälschlicherweise niedrigeren Messwerten nach der HIPEC.

Fünf zusätzliche Wischproben (Knopf, rechter/linker Rand, Reservoir, Boden) wurden im selben OP-Saal entnommen, in dem die HIPECs Nr. 3, 5, 7, 8 und 12 stattfanden. Die Probenahme erfolgte bei platinfreier Chemotherapie (neun Tage vor der HIPEC Nummer 3). Sämtliche vor HIPEC-Beginn entnommenen Proben wiesen einen Platinwert oberhalb der Nachweisgrenze auf und lagen zwischen 0,03 ng/Probe und 17,2 ng/Probe. Hierbei waren die höchsten Konzentrationen am linken Geräterand (17,2 ng/Probe), dem Regulationsknopf (14,8 ng/Probe) sowie dem rechten Geräterand (10,7 ng/Probe) festzustellen.

Tabelle 5: Wischprobenergebnisse vom HIPEC-Gerät vor OP-Beginn (ng/Probe)

	Min	25.Perz	Median	75.Perz	Max
Regulationsknopf (n=9)	0,03	0,1	0,25	0,33	14,8
Oberfläche, linker Rand (n=11)	0,06	0,14	0,59	2,34	17,2
Oberfläche, rechter Rand (n=8)	0,12	0,26	0,48	0,61	10,7
Reservoir (n=8)	0,03	0,04	0,05	0,14	8,69

Tabelle 6: Wischprobenergebnisse vom HIPEC-Gerät nach der OP (ng/Probe)

	Min	25.Perz	Median	75.Perz	Max
Regulationsknopf (n=19)	0,06	0,16	0,33	0,59	5,45
Oberfläche, linker Rand (n=19)	0,04	0,135	0,22	0,67	4,68
Oberfläche, rechter Rand (n=17)	0,11	0,16	0,25	0,52	10,2
Reservoir (n=18)	0,02	0,06	0,14	46,5	2750

Abbildung 12 veranschaulicht die Wischergebnisse vom Regulationsknopf des HIPEC-Gerätes. Der Regulationsknopf gilt als eine der meist betätigten Stellen am HIPEC-Gerät – er steuert die Flussgeschwindigkeit des Chemotherapeutikums und wird während der Perfusion oft verstellt.

Aus der Abbildung geht hervor, dass die Maschine in zwei Fällen bereits vor Beginn der HIPEC belastet war.

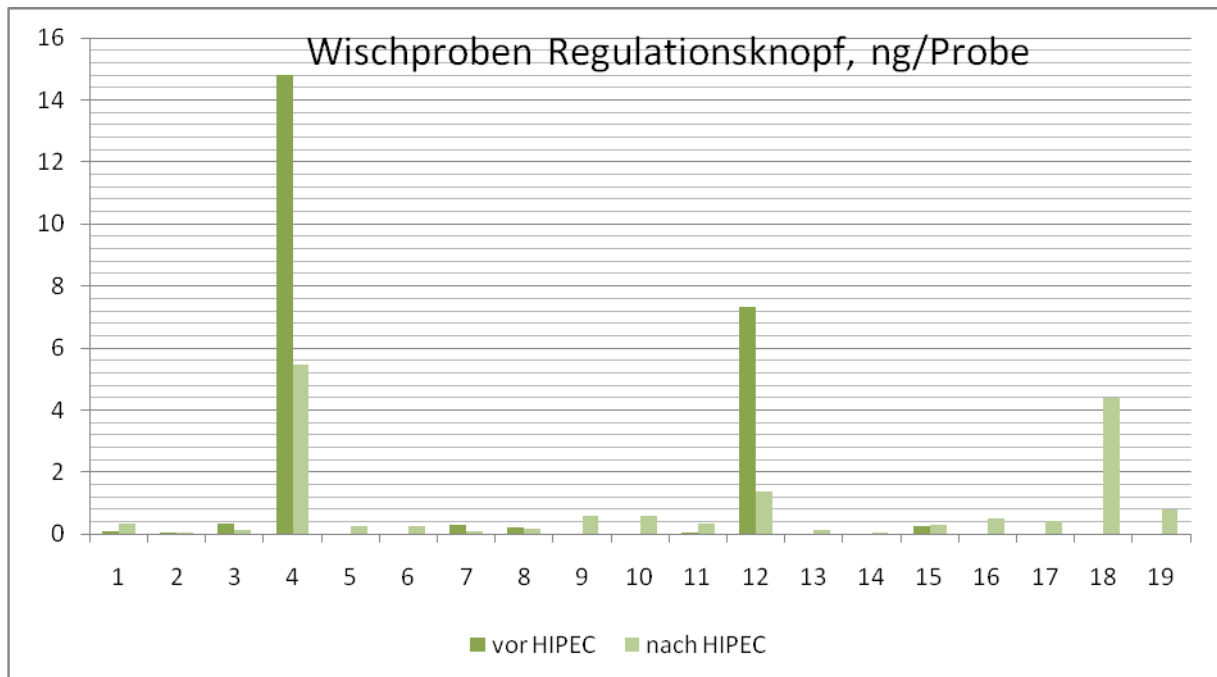


Abbildung 12: Wischprobenergebnisse des Regulationsknopfes am HIPEC-Gerät vor/nach der HIPEC

Abbildung 13 zeigt die Wischprobenergebnisse vom linken Rand des HIPEC-Gerätes. Die Einteilung in linken und rechten Rand ergab sich durch Beobachtungen während der einzelnen Perfusionen – es handelt sich hierbei um die Stellen, die der Perfusionist häufig berührt und an denen das Gerät bei Bedarf verschoben wird.

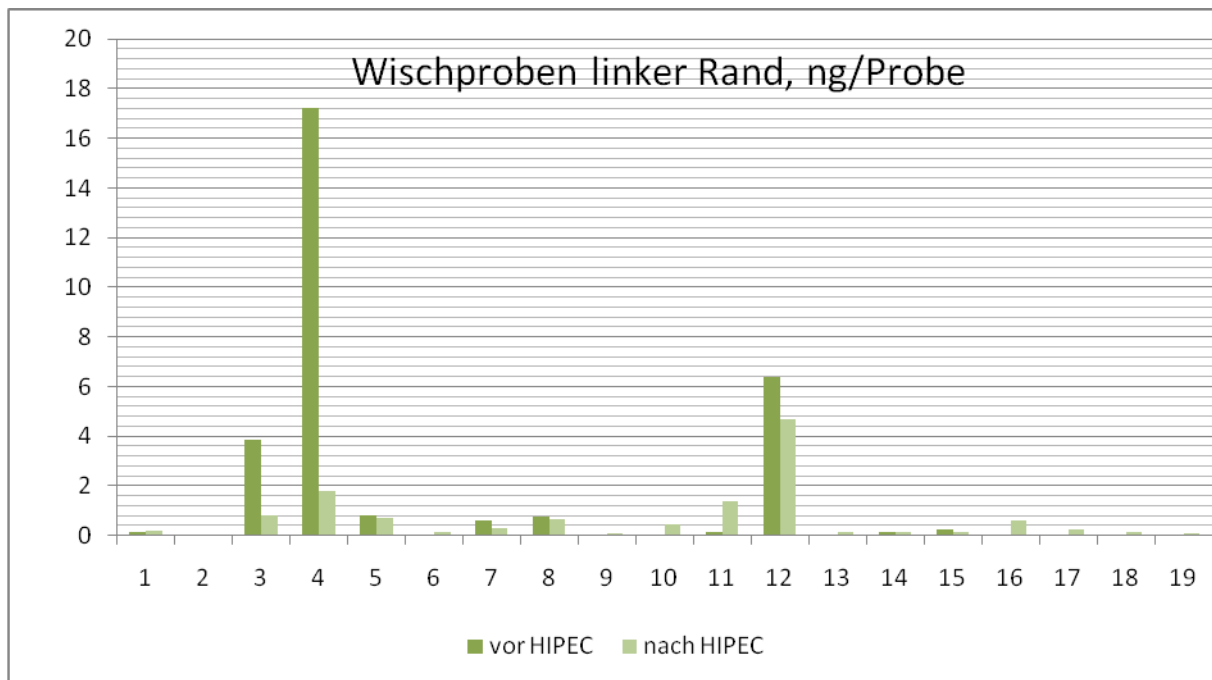


Abbildung 13: Wischprobenergebnisse vom linken Rand des HIPEC-Gerätes vor/nach der OP

Abbildung 13 lässt ebenfalls bei mehreren Wischproben bereits vor Beginn der HIPEC erhöhte Platinwerte erkennen. Eine Kontaminationsverschleppung, höchstwahrscheinlich von der vorangegangenen HIPEC, scheint naheliegend.

Gleiches gilt auch für den rechten Geräterand. Abbildung 14 verdeutlicht, dass rechts häufig niedrigere Kontaminationswerte vor der Perfusion vorliegen als links. Ursächlich hierfür ist die Tatsache, dass das HIPEC-Gerät meist an der linken Seite des Operationstisches stand und demnach oft am linken Rand verschoben wurde, um näher an den Operationstisch zu gelangen. Ferner waren die Perfusionisten Rechtshänder und legten - bei Geräteeinstellung, Angabe der Patientendaten und Temperatur am Gerätebildschirm – die linke Hand am linken Rand ab.

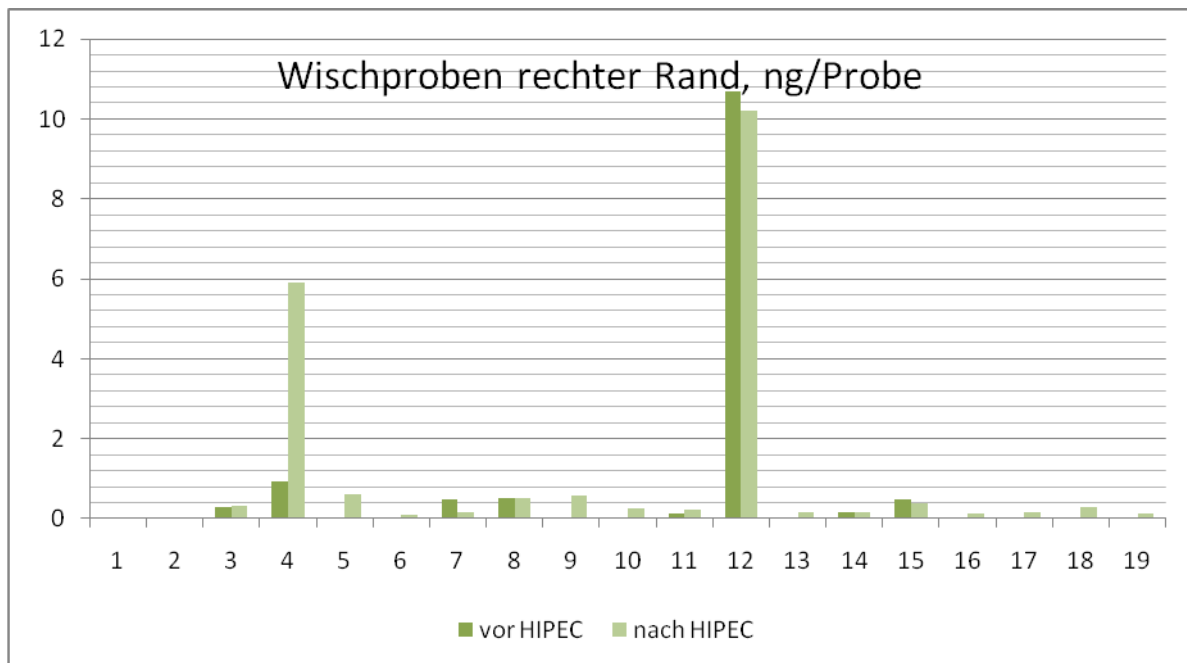


Abbildung 14: Wischprobenergebnisse vom rechten Rand des HIPEC-Gerätes vor/nach der OP

Von besonderer Bedeutung ist es, Leckagen im HIPEC-System zu vermeiden – so wurden in einer der untersuchten Kliniken erhöhte Platinwerte auf dem Reservoir nach der Zugabe der chemotherapeutischen Lösung festgestellt. Zum Befüllen des Reservoirs mit Zytostatika wurden in dieser Klinik Perfusorspritzen à 50 ml benutzt, wobei es durch den erhöhten Druck auf den Kolben zu erheblichem seitlichem Austritt des Chemotherapeutikums kam (siehe Abb. 15, 16).

In der gleichen Klinik konnten dadurch erhöhte Werte am Reservoir des Gerätes nachgewiesen werden. Die übrigen fünf Kliniken verwendeten zum Zytostatikabefüllen des Reservoirs Infusionsbeutel mit Luer-Anschluss.



Abbildung 15: Zugabe des Zytostatikums über Perfusorspritze in das Reservoir des HIPEC-Gerätes.



Abbildung 16: Roter Kreis markiert ausgetretenes Zytostatikum

Die Tabellen 7, 8 und 9 geben Aufschluss über die Wischwerte des Reservoirs vor und nach der HIPEC. Das Reservoir wurde je nach Klinik auf zwei unterschiedliche Weisen aufgefüllt: mittels Perfusorspritze à 50 ml (Tab. 7) oder mittels Infusionsbeutel (Tab. 8). Das Auffüllen mittels Perfusorspritze wurde in nur einem der geprüften Krankenhäuser angewandt, das fünf der insgesamt 19 HIPEC Therapien durchführte.

Tabelle 7: Ausmaß der Platinkontamination des Reservoirs beim Auffüllen mittels Perfusorspritze

	Reservoir, Perfusorspritze, ng/Probe n=5				
OP-Nr.	1	11	13	14	15
Vor HIPEC	-	0,05	-	-	8,7
Nach HIPEC	1640	59,6	1755	2750	297

Tabelle 8: Ausmaß der Platinkontamination des Reservoirs beim Auffüllen mittels Infusionsbeutel

	Reservoir, Infusionsbeutel, ng/Probe n=12													
OP-Nr.	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	16	17	18	19
Vor HIPEC	0,03	0,04	0,11	-	-	0,24	0,03	-	-	0,04	-	-	-	-
Nach HIPEC	0,02	0,1	0,07	0,1	0,05	0,04	0,05	7,25	0,48	0,1	0,29	-	0,17	0,02

Tabelle 9: Wischproben des Reservoirs befüllt mittels Perfusorspritze oder mittels Infusionsbeutel

Reservoir mit:	Probenahme	n	Min	Median	Max
Perfusorspritze	vor HIPEC	2	0,05	4,37	8,69
	nach HIPEC	5	59,6	1640	2750
Infusionsbeutel	vor HIPEC	6	0,03	0,04	0,24
	nach HIPEC	13	0,02	0,1	7,25

In Tabelle 9 sind statistische Kenndaten der Wischproben vom Reservoir dargestellt. Verglichen wird der Effekt der unterschiedlichen Zugabe-Techniken vor und nach der HIPEC.

6.1.3 Boden

Die Vorgehensweise bei der Wischprobennahme von OP-Saalböden ist in Kapitel 4.4.2. beschrieben. Ein Vergleich der Wischergebnisse von offener und geschlossener HIPEC lässt keinen signifikanten Unterschied im Kontaminationsausmaß erkennen. Die Werte der Proben Nr. 9 und 10 sind einer Klinik zuzuordnen - bei der HIPEC Nr. 9 kam es zu einer Leckage des zuführenden Katheters, wodurch die Chemotherapie auf den Boden tropfte. Die Probe Nr. 9 gibt den Wischwert des Bodens direkt nach dem Auslaufen der Chemotherapie wieder, Probe Nr. 10 wurde drei Tage nach dem Ereignis aus selbigem OP-Saal entnommen (Tab. 10).

Tabelle 10: Wischprobenergebnisse des Bodens (ng/Probe)

Wischproben des Bodens, ng/Probe	3	4	5	7	8	9	10	11	12	15	17	18	19
Vor der HIPEC	0,05	0,11	0,19	0,10	0,07	-	-	0,06	0,07	0,04	-	-	-
Nach der HIPEC	0,04	0,11	0,41	0,18	0,11	3,88	0,9	0,05	0,12	0,08	0,13	0,19	0,13

Tabelle 11: Wischprobenergebnisse der OP-Saalböden vor Beginn der HIPEC (ng/Probe)

	Min	25.Perz	Median	75.Perz	Max
Boden in OP-Sälen (n=8)	0,04	0,06	0,07	0,1	0,19

Tabelle 12: Wischprobenergebnisse der OP-Saalböden nach der HIPEC (ng/Probe)

	Min	25.Perz	Median	75.Perz	Max
Boden in OP-Sälen (n=15)	0,04	0,09	0,12	0,19	3,88

6.1.4 Handschuhe

Die Wischprobenergebnisse der Handschuhe wurden in zwei Gruppen eingeteilt:

- Handschuhe des Operators bei offener/geschlossener HIPEC
- Handschuhe des Perfusionisten bei offener/geschlossener HIPEC

Es wurden insgesamt 45 Handschuhpaare nach den HIPEC-Perfusionen getestet – elf davon stammten von Chirurgen, 34 von Perfusionisten. Technisch war es nicht immer möglich, jeden Handschuh beidseits zu untersuchen (Außen- und Innenfläche).

Das äußere Handschuhpaar der Chirurgen wurde nach insgesamt 5 HIPECs untersucht – davon zwei OPs in Coliseum Technique und drei bei geschlossenem Abdomen. In einigen Fällen zeigten die Handschuhe erhebliche Belastungswerte. Derart kontaminierte Chirurghandschuhe waren eher in Kliniken mit offen praktizierten Verfahren nachzuweisen als in jenen, mit geschlossenem Verfahren. Bei einer offenen HIPEC und schlechtem Zytostatikafluss greift der Chirurg zur Katheterneupositionierung in das mit Zytostatika gefüllte Abdomen, wodurch das Kontaminationsrisiko steigt. Bei der geschlossenen HIPEC hat der Chirurg kaum direkten Kontakt mit dem Chemotherapeutikum. Der hohe Wert von 729 ng/Probe bedeutet den Ausnahmefall: der Chirurg entfernte die Zu- und Abflussschläuche und kontaminierte sich auf diesem Wege. Die Ergebnisse der Handschuhkontaminationen sind in Tabellen 13, 14 und 15 aufgelistet.

Das äußere Handschuhpaar der Perfusionisten wurde nach zwölf HIPECs analysiert (davon drei in Coliseum Technique, neun bei geschlossenem Abdomen).

Tabelle 13: Wischprobenergebnisse der Handschuhkontamination (ng/Probe)

Getestet wurde das äußere und das innere Paar der Handschuhe (jeweils außen/ innen) bei Perfusionisten und Chirurgen.

n= Anzahl der Wischproben

Perfusionisten					Chirurgen			
ng/Probe	n	Minimum	Median	Maximum	n	Minimum	Median	Maximum
Äußeres Paar außen	12	0,02	0,19	73,6	5	0,03	40,0	729
Äußeres Paar innen	11	0,02	0,04	0,63	4	0,07	0,34	5,35
Inneres Paar außen	4	0,04	0,08	0,91	1	34,9	-	-
Inneres Paar innen	7	0,01	0,08	0,66	1	15,0	-	-

Tabelle 14: Handschuhkontamination der Perfusionisten

Getestet wurde das äußere und innere Paar der Handschuhe jeweils außen/ innen.

n= Anzahl der getesteten Handschuhpaare

Pt, ng/Probe	Perfusionisten n=6					
Außenpaar außen	7,39	4,69	0,26	0,18	0,02	0,03
Außenpaar innen	0,06	0,06	0,08	0,04	0,03	0,02
Durchlässigkeit %	0,8	1,2	-	22,2	-	-
Innenpaar außen	0,91	0,11	-	-	0,04	0,04
Innenpaar innen	0,20	0,08	-	-	0,02	0,01

Den Perfusionisten stand es offen, beide Handschuhpaare nach Zytostatikazugabe beproben zu lassen. Tabelle 14 stellt die Ergebnisse des äußeren und des inneren Perfusionistenhandschuhs dar.

Tabelle 15: Handschuhkontamination der Chirurgen

Getestet wurde das Außenpaar bei geschlossener und offener HIPEC.

n= Anzahl der getesteten Handschuhpaare

Pt, ng/Probe	Chirurgen n=4			
Außenpaar außen	494	729	16,1	40
Außenpaar innen	0,51	5,35	0,16	0,07
Durchlässigkeit %	0,10	0,73	1,00	0,18
HIPEC	offen	geschlossen	geschlossen	offen

Bei offen praktizierter HIPEC wurde meist nur der äußere Handschuh der Chirurgen untersucht, zumal das Abdomen nach der Perfusion noch verschlossen werden musste. Der innere Handschuh (Hersteller CODAN, Chemoprotect, Latexfreie Schutzhandschuhe) blieb steril. Wischproben des exponierten äußeren Handschuhpaares ergaben Werte zwischen 0,03 ng/Probe und 729 ng/Probe (n=5) außen und zwischen 0,07 ng/Probe und 5,35 ng/Probe (n=4) innen, mit einer Durchlässigkeit zwischen 0,10 % und 0,99 % (vgl. Tab. 14, 15).

In Tabelle 16 sind diejenigen Fälle dargestellt, in denen sowohl Außen- als auch Innenseite von äußerem und innerem Handschuh beprobt werden konnte. Die hohe Platinkonzentration an der Außenseite der inneren Chirurghandschuhe (34,9 ng/Probe), übertraf deutlich den Wert der Innenseite des Außenpaares (0,07 ng/Probe). Höchstwahrscheinlich liegt dem eine Kreuzkontamination beim Ausziehen des äußeren Handschuhpaares zugrunde. Folglich stellen die erhobenen Daten zur Handschuhkontamination und Durchlässigkeit lediglich eine annähernde Schätzungsgrundlage hinsichtlich der Kontaminationssituation unter realen OP-Bedingungen dar.

Tabelle 16: Platinkontamination der äußeren und inneren Handschuhe der Chirurgen und Perfusionisten

Platin ng/Paar	Perfusionisten				Chirurgen
HIPEC Nr.	1	3	4	11	15
HIPEC Technik	offen	geschlossen	geschlossen	offen	offen
Äußeres Paar außen	4,69 a	0,03 a	7,39 a	0,02 b	40 a
Äußeres Paar innen	0,06	0,02	0,06	0,03	0,07
Inneres Paar außen	0,11 c	0,04 c	0,91 c	0,04 d	34,9 d
Inneres Paar innen	0,08	0,01	0,2	0,02	15

a.) Chemoprotect, latexfreie Handschuhe (steril), Codan, b.) Peha-soft satin, Untersuchungshandschuhe, puderfrei, Latex, Hartmann, c.) Digitil N, puderfrei, Nitril, Hartmann, d.) Biogel, Latex Diagnostic, Mölnlycke Health Care

6.2 Ergebnisse der Luftproben

Die Luftprobenahme erfolgte mittels eines Personal Samplers. Das Gerät stand bei den HIPECs über dem perfundierten Gebiet, auf Höhe des Atembereichs des Operators/Perfusionisten (siehe Abb. 9/10) und sog die Luft während des gesamten Perfusionsverlaufes ein. Im Labor wurde anschließend das Platin von den Filtern extrahiert. Es wurden jeweils zwei Proben pro offener/geschlossener Perfusion genommen. Die Tabellen 17 und 18 zeigen die Ergebnisse der Luftproben bei der offenen und geschlossenen HIPEC.

Tabelle 17: Ergebnisse der Luftproben bei offener HIPEC (ng/Probe)

n= Anzahl der ausgewerteten Filter

Offene HIPEC (n=2)	1	2
Filter des Personal Samplers	0,06	0,05

Tabelle 18: Ergebnisse der Luftproben bei geschlossener HIPEC (ng/Probe)

n= Anzahl der ausgewerteten Filter

Geschlossene HIPEC (n=2)	1	2
Filter des Personal Samplers	0,07	0,06

6.3 Ergebnisse der Urinproben

In dieser Studie war die Durchführung eines Biomonitorings angedacht, weshalb dem HIPEC-Personal eine Urinuntersuchung (auf freiwilliger Basis) angeboten wurde. Zur Verfügung standen Informations- und Fragebögen sowie Urinsammelbecher in der Klinik mit den meistdurchgeführten HIPECs. Das Biomonitoring stieß jedoch bei dem Personal auf zu geringe Akzeptanz (nur eine Person nahm diese Möglichkeit wahr, n=1), weshalb darüber nicht weiter berichtet wird.

7 Diskussion

7.1 Methoden

Die Möglichkeit, die externe/interne Zytostatikabelastung durch Umgebungs- und Biomonitoring zu untersuchen, ist zur Qualitätssicherung sowie zum Schutz des Personals am Zytostatika-Arbeitsplatz entwickelt worden. Das Sammeln der Proben für das Umgebungsmonitoring erwies sich generell als gut durchführbar. Die gilt neben den persönlich genommenen Proben auch für diejenigen (31%) die nach ausführlicher Instruktion (Foto-Anleitung) durch das Personal vor Ort gewonnen wurden. Ein Einfluss auf die gewonnenen Ergebnisse, beispielsweise dadurch, dass während der Probenahme nicht genug Druck beim Wischen ausgeübt wurde, konnte nicht beobachtet werden.

Für Zytostatika, die unter CMR-Stoffe (kanzerogen, mutagen, reproduktionstoxisch) fallen, sind derzeit keine offiziellen Grenzwerte vorhanden. Es gilt daher das Minimierungsgebot, um die Gefährdung am Arbeitsplatz möglichst gering zu halten. Die Nachweisgrenze für Platin liegt bei 0,01 ng/ Probe bzw. 0,05 pg/ cm² (bei 400 cm² Wischfläche). Eine Einführung von Empfehlungswerten für Zytostatika-Kontaminationen würde es dem Personal erleichtern, vor Ort gemessene Werte einzuordnen. Dies kann künftig auch ein motivierender Faktor für die HIPEC-praktizierenden Kliniken sein, ihre Arbeitsplatzsicherheit zu optimieren. Der Grund für das mangelnde Interesse am Biomonitoring ist uns (trotz relativ niedrigem Arbeitsaufwand) unklar (siehe 7.2).

7.2 Allgemeine Ergebnisdiskussion

Die vorliegende Studie gibt Aufschluss über das Expositions- bzw. Kontaminationsausmaß des chirurgischen Personals bei der Durchführung einer HIPEC. Insbesondere bei der offenen HIPEC besteht dermal und inhalativ erhöhtes Kontaminationsrisiko, daher müssen sämtliche Schutzmaßnahmen strikt befolgt werden.

Die wenigen bekannten Studien zum Personalschutz während einer HIPEC beinhalten lediglich Modelluntersuchungen auf Platinkontaminationen – z.B. Überprüfen der Handschuhdurchlässigkeit bei bestimmten Chemotherapeutika.^{37,38} Zumal es sich meist um labortechnische Experimente handelte, existieren bis dato keinerlei Messungen anhand derer eine mögliche Gefährdung für das

Personal bei der HIPEC nachgewiesen werden kann. Folglich war die Messung der möglichen Kontaminationen direkt am und um das Personal sinnvoll.

Da diese Untersuchung die erste ihrer Art war, mussten anfangs mehrere Probewischtests durchgeführt werden. So ließ sich feststellen, welche Bereiche (speziell am Gerät, Boden oder Hilfsmittel) am meisten den Chemotherapeutika ausgesetzt waren und möglicherweise kontaminiert wurden.

Analysiert wurden Wischproben von den HIPEC-Geräten und Handschuhen des operativen Personals jeweils vor und nach der Zytostatikazugabe in das HIPEC-Reservoir. Die Luft in den Operationssälen wurde ebenfalls auf eine mögliche Kontamination mit platinhaltigen Chemotherapeutika untersucht. Die Schwierigkeit bei der Kontaminationsbestimmung lag in einer häufig bereits vor der Perfusion bestehenden Platinbelastung des HIPEC-Gerätes. Insbesondere der linke und rechte Geräterand fielen diesbezüglich auf. Wischproben des Reservoirs hingegen, welches für jede neue Perfusion steril geliefert wird, ließen keine erhöhten Werte vor der Chemotherapeutikazugabe erkennen. Die Kontamination am HIPEC-Gerät ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine unzulängliche Reinigung nach den einzelnen Perfusionen zurückzuführen. Unmittelbar nach der Reinigung (und am selben Gerät vor der nächsten Perfusion) entnommene Proben ergaben höhere Pt-Werte als im Anschluss an die Perfusion. Naheliegende Ursache scheinen Rückstände von vorangegangenen HIPECs zu sein, so dass die Wischproben vor der Perfusion als Art Gerätereinigung anzusehen sind. Dies führt dann fälschlicherweise zu negativen Messwerten.

In einer Klinik stachen die Reservoirwerte nach der Chemotherapiezugabe heraus – das Kontaminationsausmaß hing in diesem Fall von den unterschiedlichen Zugabesystemen ab. Eine Klinik, die fünf der insgesamt 19 HIPEC Therapien durchführte, verwendete Perfusorspritzen (à 50ml), in anderen Kliniken kamen Infusionsbeutel mit Luer-Anschluss zum Auffüllen des HIPEC-Reservoirs zum Einsatz. Die Wischergebnisse beider Systeme zeigen einen deutlichen Kontaminationsunterschied - Perfusorspritzen führen zu deutlich höheren Kontaminationen als Infusionsbeutel. Die Spritzen erwiesen sich als problematisch bezüglich Kontaminationen, da bei erhöhtem Druck auf den Kolben ein seitlicher Austritt des Zytostatikums die Folge war (siehe Abb. 15 und 16). Die Kontamination wurde zwar sachgemäß beseitigt, trotzdem fanden sich stark erhöhte Platin-Werte auf dem Reservoir, den Handschuhen und dem gesamten HIPEC-Gerät. Nach Auffüllen des Reservoirs kam es aufgrund kontaminierter Handschuhe zu einer Belastung des Gerätes an Knopf, rechtem und linkem Rand.

Entnommene Wischproben der OP-Saalböden ergaben - bis auf eine einzelne - keine erhöhten Kontaminationswerte (Tab. 10). Das Wischergebnis dieser einen Probe ist auf eine Leckage in einem

der Zulaufkatheter am Probenahmetag zurückzuführen. Die daraus resultierende Kontamination war auch am folgenden Untersuchungstag festzustellen (sogar nach mehrmaliger Reinigung besagter Bodenregion). Folglich scheinen PVC-Bodenbeläge einen gewissen „Memory-Effekt“ aufzuzeigen – an betroffenen Stellen können selbst Wochen später platinhaltige Zytostatika nachgewiesen werden.

Über die Handschuhdurchlässigkeit gegenüber zytostatischer Medikamente existieren mehrere Berichte.^{37,38,51} In experimentellen Untersuchungen, bei denen man Handschuhe in einem Glasbehälter unterschiedlichen Zytostatika aussetzte, konnten jedoch keine realen Bedingungen widerspiegeln (normaler Vorgang der Transpiration, Abnutzung durch Gebrauch).⁵² Connor beschreibt die Permeabilität von Latex-, Gummi-, Polyurethan- und Neoprenhandschuhen für 18 verschiedene Zytostatika.³⁸ Die Handschuhe wurden für 30, 60, 90 und 120 Minuten den Zytostatika (darunter auch Cis- und Carboplatin) ausgesetzt. In den meisten Fällen erwiesen sich die Handschuhe als undurchlässig. Eine minimale Penetration war bei < 0,5 % der Proben zu beobachten. Slevin et al.⁵³ fand keinen Unterschied in der Permeabilität der verschiedenen Materialien, beschreibt aber, dass je dicker der Handschuh (in dem Fall Latex, 0,21 mm) ist, desto effektiver der Schutz gegen Chemotherapeutika.

Die Handschuhbeprobung beim chirurgischen Personal gestaltete sich bedingt problematisch. Während einer offenen HIPEC war eine Probenahme oft aus Zeitgründen nicht möglich, da nach der Perfusion das Abdomen verschlossen werden muss und der Chirurg hierfür den inneren, sterilen Handschuh behält. Bei der geschlossenen HIPEC hat der Chirurg wiederum keinen direkten Kontakt mit der Chemotherapie – da das Abdomen während der HIPEC geschlossen ist. Nach der Perfusion werden dann direkt an die Zu- und Ablaufschläuche die Redondrainagen angeschlossen. Somit hantiert lediglich der Perfusionist mit den Zytostatika. Mit einer Ausnahme: Wenn die Verteilung des Perfusates im Abdomen nicht optimal ist und der Chirurg den Fluss wiederherstellen muss (während der Studie einmal geschehen).

In Tabelle 13 sind die Wischergebnisse der Handschuhe von Perfusionisten und Chirurgen dargestellt. Wie man den Tabellen 14 und 15 entnehmen kann, ist das Tragen zweier Handschuhpaare unabdingbar. Die geringe Durchlässigkeit des äußeren Paares minimiert das Kontaminationsrisiko erheblich. Jeder sichtbaren Beeinträchtigung sollte jedoch umgehend ein Auswechseln der äußeren Handschuhe folgen – je länger mit einem kontaminierten Handschuh gearbeitet wird, desto größer ist die Penetrations- und Verschleppungsgefahr von Zytostatika.

Die Kontamination verschiedener Medien (Luft, Oberflächen) durch mehrere Pharmazeutika ist in diversen Studien beschrieben.^{42,48,54,55,56} Platinhaltige Chemotherapeutika standen bislang jedoch

selten im Mittelpunkt, weshalb ein Vergleich der gesammelten Ergebnisse nur bedingt möglich ist.

Für die vorliegende Arbeit wurden stichprobenartig Luftproben aus dem Operationsgebiet – auf Höhe des Atembereichs des Operateurs/Perfusionisten - analysiert. Die Probenauswertung (bei offener/geschlossener HIPEC mittels Personal Sampler gemessen) lässt kein erhöhtes Zytostatikaexpositionsrisiko durch Bildung der Aerosole erkennen. Das zeigt, dass die derzeitigen Sicherheitsmaßnahmen am Arbeitsplatz ausreichend sind (z.B. Absaughaube bei der offenen HIPEC). Selbstverständlich ist das Tragen einer Schutzbrille dennoch notwendig.

Nicht erfolgreich war das Biomonitoring - die Urinuntersuchung des HIPEC- Personals auf mögliche Kontamination. Es standen Informations- und Fragebögen sowie Urinsammelbecher in der Klinik mit den meistdurchgeführten HIPECs zur Verfügung. Mit dem vor Ort praktizierenden betriebsärztlichen Dienst wurde die Lagerung und Versand besprochen. Leider war die Teilnehmerzahl dieser Untersuchung (n=1) zu gering, um ausreichend Material für unsere Studie zu erhalten. Ob Zeitmangel oder der zusätzliche Arbeitsaufwand hierfür verantwortlich sind, ist uns nicht bekannt. Deshalb kann die Frage hier nicht beantwortet werden, inwieweit eine Aufnahme von Platin-Zytostatika im Urin nach einer HIPEC-OP nachweisbar ist

7.3 Schlussfolgerungen für die Praxis

Platinhaltige Zytostatika gehören aufgrund ihrer Wirksamkeit zu den meist eingesetzten Mitteln im Kampf gegen maligne Erkrankungen. Da Platin mit einer niedrigen Nachweisgrenze analysiert werden kann, ist es sehr gut geeignet, um Verunreinigungen mit platinhaltigen Zytostatika zu detektieren.

Anhand der Messungen konnte nachgewiesen werden, dass die heutzutage verwendeten Handschuhe einen guten Schutz darstellen. Das Tragen zweier Handschuhpaare ist trotzdem sehr zu empfehlen, da bei hoher Kontamination des äußeren Paares Durchbrüche auf die Innenseite nachzuweisen waren. Die gewonnenen Resultate geben Aufschluss über eine zusätzliche Sicherheitsoptimierung durch häufigeren Handschuhwechsel. Dies kann letztlich zu einer Minimierung der Kontamination mit Zytostatika führen.

Ein problematischer Faktor bleibt das kontaminierte HIPEC-Gerät. Zumal die dermale Aufnahme einen bedeutenden Inkorporationsweg im Kontakt mit Zytostatika darstellt, sollte schon beim Geräteaufbau mit Handschuhen gearbeitet werden. Ein konsequentes Abwischen und Desinfizieren des Gerätes dient gleichermaßen zur Verbesserung des Personenschutzes im Umgang mit Zytostatika.

Die ausgewerteten Wischproben vom Reservoir zeigen, dass der Infusionsbeutel für das Personal sicherer in der Handhabung zu sein scheint. Er ermöglicht einen kontrollierteren Umgang mit den Zytostatika. Diese Ergebnisse machen eine Umstellung von Perfusorspritzen auf Infusionsbeutel mit Luer-Anschluss empfehlenswert. Auf diese Weise könnte das Kontaminationsrisiko deutlich reduziert werden.

Durch Wischproben, die vom Personal vor Ort durchgeführt werden können, wäre es dem Personal HIPEC-praktizierender Kliniken möglich, vor Ort den Kontaminationsgrad zu kontrollieren (Bereitstellen benötigter Wischtestutensilien samt kurzer Anleitung via Versand denkbar). Derart könnte die Arbeitsweise verbessert werden und gleichzeitig eine Effektivitätskontrolle der durchgeführten Wischproben stattfinden. Eine weitere Option stellt das Biomonitoring (Einführen von Urintests) dar – Anhand der Platinkonzentration im Urin könnte man eine mögliche Inkorporation nachweisen. Da diese Arbeit als erste Studie bezüglich der Kontaminationen bei der HIPEC anzusehen ist, bleiben bestimmte Fragen unbeantwortet. Mit größter Wahrscheinlichkeit könnte jedoch eine regelmäßige, durch gutes Management überwachte Urinuntersuchung des dem Zytostatika ausgesetztem Personals eine *neue* solide Säule der Kontaminationsbestimmung etablieren.

Positives Fazit dieser Arbeit ist, dass es möglich ist, das HIPEC-Verfahren mit geringen Umgebungskontaminationen durchzuführen.

8 Zusammenfassung

Die HIPEC ist als ein vielversprechender Ansatz in der Therapie der Peritonealkarzinose anzusehen. Die Zytostatika Cis- und Oxaliplatin kommen hierbei häufig zum Einsatz. Da sie jedoch Wachstum und Teilung der Tumorzellen nicht selektiv hemmen, sondern auch gesundes, schnell proliferierendes Gewebe beeinflussen, wird vor der Applikation für jeden Patienten individuell ein Therapieschema hinsichtlich Substanzen und Dosierung – angepasst an Körperoberfläche und Organfunktion – erstellt. Die Wirkstoffe gelten demnach auch als Gefahrstoffe, insbesondere für Apotheken-Angestellte, Chirurgen und OP-Personal.

In Rahmen dieser Arbeit wurden 151 Wischproben aus insgesamt sechs HIPEC-praktizierenden Kliniken auf Platin untersucht. Die Probenahme fand an den am häufigsten und intensivsten kontaminierten Stellen statt:

- HIPEC-Gerät (Thermo ChemTM HT 1000)
- Boden
- Handschuhe

Aufgrund der äußerst niedrigen Nachweisgrenze konnte in allen Fällen - unabhängig von der durchgeführten HIPEC-Methode (offene/geschlossene HIPEC) - Platin nachgewiesen werden.

Die hohen Kontaminationswerte im Bereich des Reservoirs ließen sich anhand der jeweils verwendeten Befüllmethode erklären – ein Ersetzen der Perfusorspritzen durch Infusionsbeutel minimiert das Kontaminationsrisiko beträchtlich. Die vorliegende Studie liefert zudem den Nachweis, dass die heutzutage verwendeten Handschuhe einen guten Schutz darstellen. Der Kontaminationsgrad der von Perfusionisten getragenen Handschuhe könnte mit der Kontamination des Reservoirs, bedingt durch deren jeweilige Arbeits- und Vorgehensweise, in Beziehung stehen. Häufiger Handschuhwechsel behebt dieses Problem und ist folglich empfohlen.

Zur Beurteilung der Luftkontamination wurden stichprobenartig Proben über dem perfundierten Gebiet genommen. Die Luftprobenanalyse ergab keine Kontamination mit Platin-Zytostatika.

Auch wenn die Durchführung der HIPECs in jeder Klinik unterschiedlich gehandhabt wird, sind gezielte Verbesserungsvorschläge hinsichtlich der Arbeitsweise möglich. Optimierungsempfehlungen zu Sicherheitsvorkehrungen und Mitarbeiterschutz können auf diese Weise weiter ausgearbeitet werden

9 Anhang

Evaluierung der Platinkonzentration im Urin von Personal mit direktem Kontakt zu HIPEC

Aufklärungsbogen

1.) Worum geht es?

Bei einigen HIPEC-OPs werden Platinverbindungen (Cis-, Carbo-, Oxaliplatin) benutzt und es besteht die theoretische Möglichkeit, dass diese z.B. bei einer Leckage im HIPEC System über die Haut oder über die Atemwege aufgenommen werden. Die Konzentration von Platin im Urin ist ein guter Indikator um geringste Kontaminationen zu erkennen.

Mit dieser Studie soll geprüft werden ob das HIPEC-Team eine erhöhte Platinkonzentration im Urin aufweist und somit eine Verbesserung des Schutzes für das Personal nötig ist

2.) Was kommt auf Sie zu?

Zu Beginn werden Sie gebeten einen Fragebogen auszufüllen, in dem neben der HIPEC auch andere mögliche Quellen einer Platinbelastung (Gold-Inlays und –Brücken) abgeklärt werden.

Dann bitten wir Sie **3 Urinproben** in die ausgeteilten Becher abzugeben:

1. **Urinprobe** direkt nach einer durchgeführten HIPEC.
2. **Urinprobe** mehrere Stunden später (z.B. am Abend).
3. **Urinprobe** nach drei Tagen ohne HIPEC-Teilnahme.

!!! Bitte diese Proben möglichst bald beim betriebsärztlichen Dienst abgeben !!!

Die Proben werden ausschließlich auf Platin untersucht und anschließend sofort vernichtet. Die Ergebnisse werden Ihnen über die Betriebsärztin mitgeteilt.

Für weitere Fragen zum Ablauf stehen wir Ihnen selbstverständlich gerne zur Verfügung.

Dr. Rudolf Schierl (Tel: 089/5160-2463, Rudolf.Schierl@med.uni-muenchen.de)

Ort	Datum	Unterschrift Teilnehmer
-----	-------	-------------------------

Probandennr:

(wie Urinbecher?)

Sehr geehrte Damen und Herren,

für unser Forschungsprojekt ist es wichtig alle Quellen zu erfassen, die Platinausscheidungen im Urin verursachen könnten. Nur dadurch können wir aufklären, ob erhöhte Platinausscheidungen von der HIPEC herrühren oder einer anderen Quelle zugeordnet werden können.

Wir bitten Sie daher nachfolgende Fragen zu beantworten:

Wann waren Sie zuletzt bei einer HIPEC?

Tage (ca.): _____

Wann waren Sie zuletzt bei einer HIPEC mit Oxali- oder Cisplatin?

Tage (ca.): _____

Wie lange hat die HIPEC-Perfusion gedauert?

Dauer: _____ Min.

Waren Sie die während der gesamten Perfusion anwesend?

☐ Ja

☐ Nein, ich war nur ca. _____ Min. anwesend

Welche Funktion haben Sie bei der HIPEC? (z.B. Chirurg, OP-Schwester, Perfusionist, Springer, Anästhesist,...)

Haben Sie Gold-Inlays und/oder -Brücken als Zahnersatz?

☐ Nein

☐ Ja, und zwar _____ (Anzahl Inlays), _____ (Anzahl Brücken)

Ort

Datum

Unterschrift Teilnehmer

HIPEC Wischprotokoll

Datum:

1

Klinik:

2

Probenehmer:.....

3

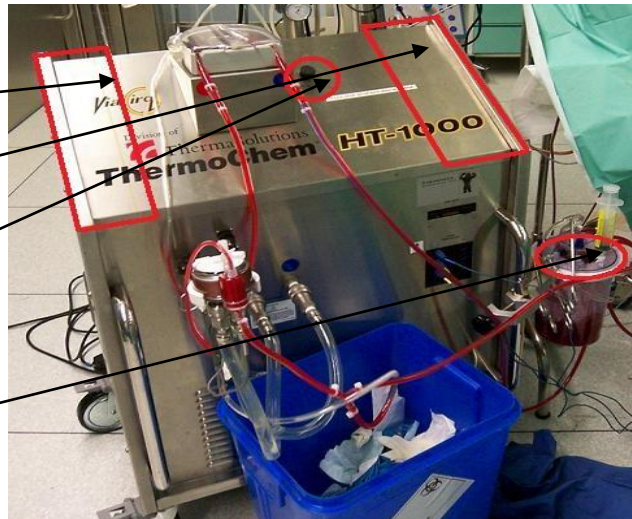
Platinkonzentration:.....

Diagnose:.....

4

Leckage: NEIN.....JA.....

Wenn ja WO?



Probe Nr.	Bezeichnung der Wischstelle	Fläche ca. cmxcm
1	Linker Rand des Gerätes	10x40
2	Rechter Rand des Gerätes	10x40
3	Drehknopf am Gerät	5x5
4	Reservoir	5x5

10 Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut 2006,
http://www.rki.de/cln_160/nn_196346/DE/Content/Service/Presse/Pressemitteilungen/2006/06__2006.htm
2. Glockzin G, Ghali N, Lang SA, Agha A, Schlitt HJ, Piso P. [Peritoneal carcinomatosis. Surgical treatment, including hyperthermal intraperitoneal chemotherapy]. *Chirurg* 2007;78(12):1100, 02-6, 08-10.
3. Benoit L, Cheynel N, Ortega-Deballon P, Giacomo GD, Chauffert B, Rat P. Closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with open abdomen: a novel technique to reduce exposure of the surgical team to chemotherapy drugs. *Ann Surg Oncol* 2008;15(2):542-6.
4. Kober F, Heiss A, Roka R. Diffuse and gross peritoneal carcinomatosis treated by intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion. *Cancer Treat Res* 1996;82:211-9.
5. Elias D, Detroz B, Debaene B, Damia E, Leclercq B, Rougier P, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by intraperitoneal chemo-hyperthermia: reliable and unreliable concepts. *Hepatogastroenterology* 1994;41(3):207-13.
6. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(20):3737-43.
7. Elias D, Delperro JR, Sideris L, Benhamou E, Pocard M, Baton O, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol* 2004;11(5):518-21.
8. Mahteme H, Hansson J, Berglund A, Pahlman L, Glimelius B, Nygren P, et al. Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer* 2004;90(2):403-7.
9. Glehen O, Kwiakowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22(16):3284-92.
10. Glehen O, Cotte E, Schreiber V, Sayag-Beaujard AC, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Br J Surg* 2004;91(6):747-54.

11. Schneebaum S, Arnold MW, Staibus A, Young DC, Dumond D, Martin EW, Jr. Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for colorectal cancer with peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 1996;3(1):44-50.
12. Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, Giannarelli D, Botti C, Cosimelli M, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. *J Surg Oncol* 2000;74(1):41-4.
13. Piso P, Bektas H, Werner U, Schlitt HJ, Kubicka S, Bornscheuer A, et al. Improved prognosis following peritonectomy procedures and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from appendiceal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2001;27(3):286-90.
14. Pilati P, Mocellin S, Rossi CR, Foletto M, Campana L, Nitti D, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from colon adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10(5):508-13.
15. Shen P, Hawksworth J, Lovato J, Loggie BW, Geisinger KR, Fleming RA, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11(2):178-86.
16. Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Ceranic MS, Sepetkovski AV, Kovacevic PA, Stamenkovic AB. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(2):147-52.
17. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FA. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005;12(1):65-71.
18. Elias D, Raynard B, Farkhondeh F, Goere D, Rouquie D, Ciuchendea R, et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30(10):1200-4.
19. da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2006;203(6):878-86.
20. Yan TD, Chu F, Links M, Kam PC, Glenn D, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma: non-mucinous tumour associated with an improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(10):1119-24.
21. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* 2003;10(8):863-9.
22. Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, Zoetmulder FA. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2004;85(2):61-7.
23. Elias D, Goere D, Blot F, Billard V, Pocard M, Kohneh-Shahri N, et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol* 2007;14(6):1818-24.

24. Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, Chang D, Ettinghausen SE, Dalton RR, et al. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 1996;77(12):2622-9.
25. Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999;6(8):790-6.
26. Moran BJ, Mukherjee A, Sexton R. Operability and early outcome in 100 consecutive laparotomies for peritoneal malignancy. *Br J Surg* 2006;93(1):100-4.
27. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995;221(2):124-32.
28. Culliford AT, Brooks AD, Sharma S, Saltz LB, Schwartz GK, O'Reilly EM, et al. Surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy for established peritoneal metastases from colon and appendix cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8(10):787-95.
29. Ceelen WP, Hesse U, de Hemptinne B, Pattyn P. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer. *Br J Surg* 2000;87(8):1006-15.
30. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998;14(3):254-61.
31. Atallah D, Marsaud V, Radanyi C, Kornprobst M, Rouzier R, Elias D, et al. Thermal enhancement of oxaliplatin-induced inhibition of cell proliferation and cell cycle progression in human carcinoma cell lines. *Int J Hyperthermia* 2004;20(4):405-19.
32. Urano M, Ling CC. Thermal enhancement of melphalan and oxaliplatin cytotoxicity in vitro. *Int J Hyperthermia* 2002;18(4):307-15.
33. Schmid K, Boettcher MI, Pelz JO, Meyer T, Korinth G, Angerer J, et al. Investigations on safety of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(10):1222-5.
34. Jahne J, Piso P, Schmoll E, Haulitschek-Hauss R, Sterzenbach H, Paul H, et al. [Intraoperative (hyperthermic) intraperitoneal chemotherapy--considerations and aspects of safe intra- and postoperative treatment with cytostatic drugs]. *Langenbecks Arch Chir* 1997;382(1):8-14.
35. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol* 2002;9(2):186-91.
36. White SK, Stephens AD, Sugarbaker PH. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy safety considerations. *AORN J* 1996;63(4):716-24.
37. Wallemacq PE, Capron A, Vanbinst R, Boeckmans E, Gillard J, Favier B. Permeability of 13 different gloves to 13 cytotoxic agents under controlled dynamic conditions. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(6):547-56.

38. Connor TH. Permeability of nitrile rubber, latex, polyurethane, and neoprene gloves to 18 antineoplastic drugs. *Am J Health Syst Pharm* 1999;56(23):2450-3.
39. <http://www.kardialgut.de/sicherheitsaspekte.196.0.html>.
40. Schierl R, Bohlandt A, Nowak D. Guidance values for surface monitoring of antineoplastic drugs in German pharmacies. *Ann Occup Hyg* 2009;53(7):703-11.
41. Leboucher G, Serratrice F, Bertholle V, Thore L, Bost M. [Evaluation of platinum contamination of a hazardous drug preparation area in a hospital pharmacy]. *Bull Cancer* 2002;89(11):949-55.
42. Schmaus G, Schierl R, Funck S. Monitoring surface contamination by antineoplastic drugs using gas chromatography-mass spectrometry and voltammetry. *Am J Health Syst Pharm* 2002;59(10):956-61.
43. Nygren O, Gustavsson B, Strom L, Eriksson R, Jarneborn L, Friberg A. Exposure to anti-cancer drugs during preparation and administration. Investigations of an open and a closed system. *J Environ Monit* 2002;4(5):739-42.
44. Ziegler E, Mason HJ, Baxter PJ. Occupational exposure to cytotoxic drugs in two UK oncology wards. *Occup Environ Med* 2002;59(9):608-12.
45. Schierl R. Environmental monitoring of platinum in air and urine. *Microchemical Journal* 2000;67(1-3):245-48.
46. Hansen TB, Wadden RA. Sample loss during measurement of airborne antineoplastic agents. *Am Ind Hyg Assoc J* 1988;49(2):58-60.
47. Ensslin AS, Pethran A, Schierl R, Fruhmman G. Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum-containing antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;65(5):339-42.
48. Nygren O, Lundgren C. Determination of platinum in workroom air and in blood and urine from nursing staff attending patients receiving cisplatin chemotherapy. *Int Arch Occup Environ Health* 1997;70(3):209-14.
49. Pethran A, Schierl R, Hauff K, Grimm CH, Boos KS, Nowak D. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76(1):5-10.
50. Schierl R. Urinary platinum levels associated with dental gold alloys. *Arch Environ Health* 2001;56(3):283-6.
51. Singleton LC, Connor TH. An evaluation of the permeability of chemotherapy gloves to three cancer chemotherapy drugs. *Oncol Nurs Forum* 1999;26(9):1491-6.
52. Korinth G, Schmid K, Midasch O, Boettcher MI, Angerer J, Drexler H. Investigations on permeation of mitomycin C through double layers of natural rubber gloves. *Ann Occup Hyg* 2007;51(7):593-600.

53. Slevin ML, Ang LM, Johnston A, Turner P. The efficiency of protective gloves used in the handling of cytotoxic drugs. *Cancer Chemother Pharmacol* 1984;12(3):151-3.
54. Minoia C, Turci R, Sottani C, Schiavi A, Perbellini L, Angeleri S, et al. Application of high performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry in the environmental and biological monitoring of health care personnel occupationally exposed to cyclophosphamide and ifosfamide. *Rapid Commun Mass Spectrom* 1998;12(20):1485-93.
55. Sessink PJ, Anzion RB, Van den Broek PH, Bos RP. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm Weekbl Sci* 1992;14(1):16-22.
56. Pethran A, Schierl R, Schmaus G. Wischproben an Arbeitsplätzen mit Zytostatika-Exposition. *Krankenhauspharmazie* 2001;1:11-15.

11 Danksagung

Für meine Doktorarbeit schulde ich sehr vielen Menschen meinen herzlichen Dank.

Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Dr. rer. nat. Diplomchemiker R. Schierl bedanken, der mich in schwierigen Situationen mit seiner Diskussionsbereitschaft, Geduld und wertvollen Ratschlägen zum Weitermachen motiviert hat.

Für die Möglichkeit meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen, möchte ich Prof. Dr. med. D. Novak danken.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Dr. med. Antje Böhlandt, die mir mit ihrer Erfahrung in Sachen Analytik und Monitoring immer tatkräftig zur Seite stand.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Stefan Gröbmair und Frau Elke Fischer - nicht nur für die Analysen der Wischproben, sondern auch dafür, dass sie mir jederzeit Hilfe aller Art zu teil werden ließen.

Herrn Christopher Plechinger (Geschäftsführer der Firma Kardialgut GmbH) und seinen Mitarbeitern danke ich für die ausführlichen Informationen zu der HIPEC-Technik. Ohne die zur Verfügung gestellten HIPEC-Geräte der Firma wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Mein Dank gilt auch für die Möglichkeit immer zur richtigen Zeit am richtigen Ort zu sein.

Julia Hoppen möchte ich für die raschen Rückmeldungen bei der Korrektur meiner Arbeit danken.

Danke Mick, Sylvia.