

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

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

**Umgebungsmonitoring in Operationssälen und auf Intensiv-/  
Pflegestationen nach HIPEC**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Katharina-Elfrun Schenk

aus München

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter

Prof. Dr. med. Dennis Nowak

Mitberichterstatter

PD Dr. rer. nat. Andreas Herbst

PD Dr. Klaus Hofmann-Kiefer

Prof. Dr. Caroline Herr

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter

Dr. rer. nat. Rudolf Schierl

Dekan

Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung

26.07.2018

## Inhaltsverzeichnis

1.	Abkürzungsverzeichnis .....	7
2.	Einleitung .....	8
3.	Zielsetzung .....	10
4.	Wissens- und Forschungsstand .....	11
4.1	HIPEC-Verfahren .....	11
4.2	Komplikationen, Prognose und Lebensqualität nach HIPEC.....	15
4.3	Zytostatika bei HIPEC .....	18
4.4	Exposition des Krankenhauspersonals mit Zytostatika bei HIPEC.....	20
5.	Material und Methoden.....	25
5.1	Teilnehmende Kliniken .....	25
5.2	Wischprobentechnik für Flächen .....	26
5.3	Wischprobentechnik für Handschuhe.....	28
5.4	Blindwerte .....	28
5.5	Probenahme im OP-Saal .....	29
5.6	Probenahme auf Station.....	31
5.7	Platinmessungen.....	33
5.7.1	Analyse der Wischproben.....	33
5.7.2	Analyse der Urin- und Drainageflüssigkeitsproben.....	34
5.8	Statistische und deskriptive Auswertung.....	34
6.	Ergebnisse .....	36
6.1	Ergebnisse OP .....	36
6.1.1	Kontaminationsprofile und Boxplot-Diagramme.....	36
6.1.2	Wischproben HIPEC-Gerät.....	43
6.1.3	Wischproben Fußboden OP-Saal .....	43
6.1.4	Wischprobe Handschuhpaare Perfusionist und Chirurg .....	44

---

6.1.5	Wischproben Bauchhaut.....	45
6.2	Ergebnisse Station .....	47
6.2.1	Kontaminationsquellen: Urin und Drainageflüssigkeit.....	47
6.2.2	Kontaminationsprofile und Boxplot-Diagramme.....	52
6.2.3	Wischproben der Drainage- und Urinbeutel.....	57
6.2.4	Wischproben Fußboden .....	59
6.2.5	Wischproben Handschuhe Pflegekraft.....	60
6.2.6	Benchmarking-System.....	61
7.	Workshop.....	63
8.	Diskussion.....	65
8.1	Diskussion der Methoden.....	65
8.2	Diskussion der Ergebnisse.....	67
8.2.1	Ergebnisse OP-Saal .....	67
8.2.2	Ergebnisse Station.....	70
8.2.3	Einordnung in Benchmarkingsysteme .....	73
9.	Fazit für die Praxis .....	76
10.	Zusammenfassung.....	78
11.	Anhang.....	80
11.1	Wischprobenprotokoll im OP-Saal (HIPEC).....	80
11.2	Wischprobenprotokoll auf Station (HIPEC) .....	82
11.3	Kontaminationsprofile aller HIPECs im OP-Saal.....	84
11.4	Kontaminationsprofile aller Probenahmetage auf Station .....	90
11.5	Ergebnisse des HIPEC-Workshops .....	97
12.	Literaturverzeichnis .....	100
13.	Danksagung .....	107
14.	Eidesstattliche Versicherung .....	108

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Filter .....	27
Abbildung 2: Wischtechnik 1. Schritt .....	27
Abbildung 3: Wischtechnik 2. Schritt .....	27
Abbildung 4: Probenahmematerial .....	28
Abbildung 5: Platinkontaminationen im OP-Saal bei HIPEC 9 .....	39
Abbildung 6: Platinkontaminationen im OP-Saal bei HIPEC 4 .....	39
Abbildung 7: Boxplot-Diagramme verschiedener Oberflächen in OP-Sälen.....	41
Abbildung 8: Boxplot-Diagramme Handschuhe Chirurgen, Bauchhaut Patienten .....	42
Abbildung 9: Verlauf der Pt-Konzentrationen im Urin nach Oxaliplatin (n = 5) .	49
Abbildung 10: Verlauf der Pt-Konzentrationen im Urin nach Cisplatin (n = 7) ..	50
Abbildung 11: Verlauf der Pt-Konzentrationen in der Drainageflüssigkeit nach Oxaliplatin (n = 5) .....	51
Abbildung 12: Verlauf der Pt-Konzentrationen in der Drainageflüssigkeit nach Cisplatin (n = 7) .....	52
Abbildung 13: Platinkontamination im Umfeld von Patient 3 (pg/cm <sup>2</sup> ) .....	54
Abbildung 14: Platinkontamination im Umfeld von Patient 10 (pg/cm <sup>2</sup> ) .....	54
Abbildung 15: Boxplot-Diagramme von Oberflächen auf Station: Fußböden und Handschuhe der Pflegekräfte .....	56
Abbildung 16: Boxplot-Diagramme Urin- und Drainagebeutel .....	57
Abbildung 17: Drainagebeutel mit Ablaufhahn .....	71
Abbildung 18: Fußbodenkontamination .....	72
Abbildung 19: Fußbodenkontamination durch Drainagebeutel mit Ablaufhahn	72

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick Kliniken, Zytostatika und Anzahl Probenahmetage.....	25
Tabelle 2: Wischprobenahmeorte im OP-Saal .....	29
Tabelle 3: Wischprobenahmeorte auf Station und Flüssigkeitsproben.....	31
Tabelle 4: Wischprobenergebnisse (pg/cm <sup>2</sup> ) in den OP-Sälen.....	40
Tabelle 5: Pt-Konzentrationen auf der Oberfläche der HIPEC-Geräte (pg/cm <sup>2</sup> )	43
Tabelle 6: Pt-Konzentrationen auf Handschuhpaaren von Chirurgen und Perfusionisten (pg/cm <sup>2</sup> ) .....	44
Tabelle 7: Pt-Konzentrationen auf der Bauchhaut um die Drainagenein-/- ausgänge (pg/cm <sup>2</sup> ) .....	45
Tabelle 8: Pt-Konzentrationen in Urin und Drainageflüssigkeit (ng/ml) .....	47
Tabelle 9: Pt-Konzentrationen auf den Drainage-/Urinbeutel (pg/cm <sup>2</sup> ).....	58
Tabelle 10: Pt-Konzentrationen auf den Fußböden unter den Drainage- und Urinbeuteln (pg/cm <sup>2</sup> ).....	59
Tabelle 11: Pt-Konzentrationen auf Handschuhen von Pflegekräften (pg/cm <sup>2</sup> )	60
Tabelle 12: Wischprobenergebnisse farbig markiert nach Ampelsystem für HIPEC-Patienten auf Intensiv- und Pflegestationen (pg/cm <sup>2</sup> ).....	62
Tabelle 13: Vergleich der prozentualen Ergebnisse .....	75

---

## 1. Abkürzungsverzeichnis

CRS:	Cytoreductive Surgery (= Zytoreduktive Chirurgie)
DMPM:	Diffus malignes peritoneales Mesotheliom
GFR:	Glomeruläre Filtrationsrate
HIPEC:	Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie
HITAC:	Hypertherme intrathorakoabdominale Chemotherapie
HITOC:	Hypertherme intrathorakale Chemotherapie
MTX:	Methotrexat
n:	Anzahl an Proben/ Probanden
OP:	Operation
Perz.:	Perzentile
PIPAC:	Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy
PMP:	Pseudomyxoma Peritonei
Pt:	Platin
TIFS:	Thermal infusion filtration system
5-FU:	5-Fluoruracil

---

## 2. Einleitung

Viele maligne Tumore, die in der Bauch- (cavitas abdominalis) und Beckenhöhle (cavitas pelvis) entstehen, metastasieren ins Bauchfell (Peritoneum). Die Diagnose einer sogenannten Peritonealkarzinose galt früher als unheilbar und die Patienten konnten nur von einer geringen Überlebenszeit ausgehen. Heute gibt es, Dank intensiver Forschung in der Onkologie, zahlreiche Therapiemöglichkeiten. In interdisziplinären Tumorkonferenzen (Tumorboards) planen Ärzte verschiedener Fachrichtungen (v.a. Onkologen, Chirurgen, Radiologen, Pathologen) für jeden Patienten eine individuelle Behandlung. Die Möglichkeiten reichen, angefangen von chirurgischer Tumorentfernung, über Zytostatikatherapien, radiologisch gesteuerter Tumorembolisation, radioaktiver Bestrahlung bis hin zu Antikörper- und Hormontherapien. Meist streben die behandelnden Ärzte eine Kombination mehrerer Therapieformen an, um den Tumor zu entfernen bzw. zu verkleinern und möglichst wenig Nebenwirkungen dabei beim Patienten hervorzurufen.

Seit den letzten Jahren rückt eine Therapieform bei der Behandlung von abdominellen und pelvinen Tumoren immer mehr in den Vordergrund: die Kombination aus Operation des Tumors und seiner Metastasen (Peritonektomie; CRS) mit einer anschließend noch im OP-Saal stattfindenden speziellen Form der Zytostatikatherapie (HIPEC). Das englische Akronym HIPEC wird mit hypertherme intraperitoneale Chemotherapie ins Deutsche übersetzt. Besonders ist hierbei, dass das Zytostatikum nicht wie üblich über die Vene verabreicht oder vom Patienten oral eingenommen, sondern direkt in den zuvor operierten Bauchraum gegeben wird. Dank der Kombination aus Tumorchirurgie und intraperitonealer Chemotherapie ist es möglich, Patienten mit Peritonealkarzinose zu einer signifikant höheren Überlebensrate zu verhelfen oder sie sogar zu heilen. Die Tumoroperation und die anschließend stattfindende HIPEC, so wie sie heute in den meisten Kliniken praktiziert werden, gehen in erster Linie zurück auf die Beschreibungen des amerikanischen Chirurgen Paul H. Sugarbaker (1).

Am Anfang galt die HIPEC-Therapie vor allem als palliative Therapiemöglichkeit (2). Mit der Entwicklung hochauflösender Bildgebungsmethoden und der damit verbundenen Möglichkeit einer besseren Patientenselektion, bietet die HIPEC

---

die Chance zur Heilung (2, 3). Mit der Aufnahme der HIPEC in die S3-Leitlinien „Kolorektales Karzinom“ im Jahre 2013 (4), wandelte sich die Therapie in Deutschland zu einer etablierten Methode. Weltweit wächst die Anzahl der Kliniken, die HIPEC-Verfahren durchführen. 2011 gab es in Deutschland um die 30 Kliniken, welche sich auf die HIPEC spezialisiert haben (3). Aktuelle Schätzungen gehen von mehr als 100 HIPEC-Zentren deutschlandweit aus. Mit der Einführung einer noch im OP-Saal stattfindenden Chemotherapie werden die Mitarbeiter einer besonderen Situation ausgesetzt. Es besteht die Gefahr, dass das OP-Personal Zytostatika über die Haut und Schleimhäute aufnimmt. Für das Pflegepersonal auf Station stellen vor allem die zytostatikahaltigen Ausscheidungen (Urin, Drainageflüssigkeiten) des HIPEC-Patienten ein erhöhtes Kontaminationsrisiko dar.

---

### 3. Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, inwieweit es bei der Durchführung von HIPECs zu Oberflächenkontaminationen durch die platinhaltigen Zytostatika Cisplatin und Oxaliplatin in OP-Sälen kommt. Zudem soll erstmalig die Exposition des Personals bei der anschließenden Pflege der HIPEC-Patienten gegenüber den zytostatikahaltigen Ausscheidungen mittels eines Umgebungsmonitoring auf (Intensiv-) Stationen evaluiert werden.

Durch analytische Verfahren können die den Kontaminationen zugrunde liegenden Platinmengen ermittelt werden. Letztlich sollen Arbeitsschritte bei denen es häufig zu einer Kontamination der Umgebung kommt, identifiziert und anschließend modifiziert werden. Diese Analyse ermöglicht es das Personal bei der Arbeit mit zytotoxischen Medikamenten besser vor diesen zu schützen.

Die im OP-Saal durchgeführten Wischproben-Untersuchungen stellen eine Aktualisierung zu einer bereits in der Vergangenheit am Institut für Arbeits-, Sozial und Umweltmedizin der LMU entstandenen Doktorarbeit aus dem Jahr 2012 dar. Die ständige Weiterentwicklung des HIPEC-Verfahrens, sowohl des HIPEC-Gerätes (Perfusionsgerät), als auch der Operationsmethode fordern eine aktuelle Bestandsaufnahme.

Ein komplett neuer Ansatz ist das bei der Pflege von HIPEC-Patienten durchgeführte Umgebungsmonitoring auf Intensiv- und Pflegestationen. Zur Einschätzung möglicher Kontaminationen durch die cis- und oxaliplatinhaltige Ausscheidungen von HIPEC-Patienten (Urin, Drainageflüssigkeit etc.) wurden an drei aufeinander folgenden Tagen Wisch- und Flüssigkeitsproben gesammelt.

Mit den erhobenen Messwerten kann aufgezeigt werden, an welchen Orten Kontaminationen vorliegen. Durch Einsatz eines modifizierten Ampelsystems, welches auf statistischer Basis berechnet wurde, können die gemessenen Platinkonzentrationen in ihrer Höhe eingeordnet und klassifiziert werden. Abschließend sollen Verhaltensweisen für eine kontaminationsarme Durchführung der HIPEC im OP-Saal sowie für eine saubere Pflege von HIPEC-Patienten auf Intensiv- und Pflegestation formuliert werden.

---

## 4. Wissens- und Forschungsstand

### 4.1 HIPEC-Verfahren

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts erforschten Ärzte erstmals den Einsatz von Chemotherapeutika im Bauchraum, was einen der Grundsteine für die HIPEC-Therapie legte (5, 6). Patientinnen mit Ovarialkarzinom, deren Tumore unter 0,5 cm im Durchmesser maßen, wurde ein Tenckhoff-Katheter implantiert (6). Über diesen verabreichten Jones et al. einmal wöchentlich eine 48-Stunden Chemotherapeutika-Dialyse über vier bis sechs Wochen. Als Zytostatikum wurde Methotrexat (MTX) angewandt. Jones et al. wollten zeigen, dass das für den intraperitonealen Gebrauch ideale Zytostatikum kaum über das Peritoneum resorbiert wird, jedoch in anderen Kompartimenten schnell abgebaut und ausgeschieden wird. So könne ihrer Meinung nach der Tumor mit hohen Zytostatikadosen optimal behandelt werden und es entstünden weniger systemische Nebenwirkungen (wie beispielsweise Übelkeit, Haarverlust, usw.) bei den Patienten. Die Forscher maßen intraperitoneal 10- bis 30-fach höher MTX-Werte als im Blutplasma der Patientinnen und konnten ihre Behauptung damit untermauern (6).

Ein weiterer Meilenstein in Richtung HIPEC wurde Ende der 70er Jahre mit dem Bau der ersten Perfusionsmaschinen gelegt. 1977 entwickelten Ärzte der Missouri Columbia Universität das TIFS (Thermal Infusion Filtration System). Mit diesem Gerät konnte die Perfusionslösung, bestehend aus dem Zytostatikum sowie einer Grundlösung aus 5% laktathaltiger Ringerlösung, erwärmt und in den Patienten infundiert sowie in seinem Körper zirkulieren gelassen werden. Im Gegensatz zu den heute gebräuchlichen Maschinen filterte die TIFS die in der Perfusionsflüssigkeit freischwimmenden Tumorzellen heraus (7). Der erste Patient, der mit der TIFS 1979 an der Universität von Missouri behandelt wurde, war ein 35-jähriger Mann mit Pseudomyxoma peritonei. Als Zytostatikum wurden Thiotepa und MTX eingesetzt. Hier zeigten sich sogar 1000-fach höhere MTX-Werte in der Spüllösung gegenüber dem Blutplasma. Nach der 30 minütigen Perfusion lag die MTX-Konzentration bei  $1,08 \times 10^{-4}$  ng/ml im Perfusat und  $9,9 \times 10^{-7}$  ng/ml im Blutplasma. Bei der Nachsorgeuntersuchung (Follow-up) acht Monate später war der Patient bei guter Gesundheit und es lag kein Tumorrezidiv vor (8).

---

Auf der Basis all jener Kenntnisse sowie dem Forschungsergebnis, dass Hitze gut gegen Tumorzellen wirke (9), entwickelte sich die HIPEC; wesentlich vorangetrieben durch Paul H. Sugarbaker (10, 11). Die Kombination aus Tumoroperation (CRS) und HIPEC wird deshalb in vielen wissenschaftlichen Abhandlungen als Sugarbaker-Methode bezeichnet (12).

Bis heute wird die HIPEC von Chirurgen auf der ganzen Welt optimiert und abgeändert, weshalb es zahlreiche Variationen gibt. Die drei bekanntesten Formen sind:

- die HIPEC bei geschlossenem Abdomen
- die HIPEC in der Coliseumtechnik: das Abdomen ist während der Perfusion offen
- die laparoskopische HIPEC (2)

Welche Art der HIPEC die effektivere Methode darstellt, ist bis heute in der Fachwelt umstritten und es gibt keine Empfehlungen die eine der drei Methoden favorisiert (2). Im europäischen Ausland wird häufig die offene Coliseum-Technik angewendet. So praktizieren laut Ferron et al. 75,8% der französischen HIPEC-Teams die offene Methode (13). In Deutschland, insbesondere in Süddeutschland, findet hingegen vermehrt die geschlossene Technik Anwendung. Da in der vorliegenden Studie nur geschlossene HIPECs untersucht wurden, soll im folgenden Abschnitt nur diese Form näher erläutert werden.

Vor Durchführung einer HIPEC wird der Tumor reseziert. Dies geschieht nach der CRS-Methode (zytoreduktive Chirurgie), die einer erweiterten Peritonektomie entspricht. In Abhängigkeit der vom Tumor befallenen Bauch- und Beckenstrukturen, empfiehlt Sugarbaker eine von sechs verschiedenen Operationsmöglichkeiten:

- Entfernung des Omentum (großes Bauchnetz) in Kombination mit Splenektomie (Entfernung der Milz)
- Freilegung des Zwerchfells und Peritonektomie im linken Quadranten
- Freilegung des Zwerchfells und Peritonektomie im rechten oberen Quadranten
- Entfernung der Gallenblase und Teilresektion des Omentums (Mitentfernung der Bursa omentalis)

- 
- Peritonektomie im Becken mit Resektion des Rektums und Sigmoids
  - Entfernung des Magenantrums (14).

Gemeinsames Ziel aller Operationen ist es, die sichtbaren Tumoranteile zu entfernen. Im Anschluss an die makroskopische Tumorentfernung, bei noch offener Bauchdecke, werden Einfluss- und Abflussdrainagen durch die Bauchwand in die Bauchhöhle gelegt. Die Operationswunde wird mit einer chirurgischen Naht oder einem chirurgischen Klammernahtgerät (umgangssprachlich „Wundtacker“ genannt) verschlossen, so dass die Chemotherapie in einem in sich geschlossenen System stattfindet (15). Die Drainagen werden mit dem Perfusionsgerät verbunden. Im Reservoir des Gerätes befindet sich die auf Temperaturen zwischen 42°C bis 43°C erwärmte Perfusionslösung (2). Diese besteht aus einer Trägerlösung und dem beigemischtem Zytostatikum. Je nach vorliegendem Tumor und gewähltem Chemotherapieschema besteht die Trägerlösung entweder aus einer Glukoselösung oder einer physiologischen Kochsalzlösung (NaCl). Abhängig von Körpergewicht, Größe und Oberfläche des Patienten beläuft sich die Menge der Spüllösung auf 3,5 - 5 Liter. Das Gerät pumpt die erwärmte Perfusionsflüssigkeit über die Einflussdrainagen in das Abdomen des Patienten. Der Rückfluss zum Gerät erfolgt passiv über die Abflussdrainagen. Es wird kein Sog eingesetzt, da ansonsten Bauchorgane wie beispielsweise der Darm perforiert werden könnten. Nach einer Perfusionszeit von 30 bis 60 Minuten werden die Pumpen gestoppt und die Flüssigkeit läuft aufgrund der Schwerkraft aus dem Bauchraum zurück in das Reservoir des Perfusionsgerätes. Die Dauer der Perfusion ist davon abhängig welche Zytostatika eingesetzt wurden. Bei Oxaliplatin dauert die Perfusion in der Regel 30 Minuten, bei Cisplatin 60 Minuten. Sind mindestens 80% der Spüllösung zurück in das Reservoir des Gerätes geflossen, werden die Drainagen vom Gerät abgetrennt und an jedem Drainagenende ein Drainagebeutel befestigt. Von der ursprünglich in den Patienten gepumpten Spüllösung verbleiben meistens 0,5 bis 0,7 Liter im Körper des Patienten. Dies liegt zum einen daran, dass die Flüssigkeit nur passiv aus dem Abdomen herausläuft, zum anderen resorbiert das Gewebe auch einen Teil der Perfusionslösung. Die HIPEC kann direkt im Anschluss an die Operation stattfinden oder in zeitlichem Abstand von wenigen Tagen.

---

Das Ziel der intraperitonealen Chemotherapie ist es, alle mikroskopischen Tumoranteile zu zerstören, um die Überlebenschancen des Patienten zu erhöhen. Tumorzellen wachsen besonders gut auf frisch operiertem Gewebe, da körpereigene Entzündungszellen nicht in der Lage sind diese zu eliminieren (16). Zusätzlich produziert das zelluläre Immunsystem Wachstumsfaktoren, die letztendlich das Wachstum der malignen Neoplasien fördern (16).

Mit der HIPEC können nur Tumore und ihre Metastasen therapiert werden, deren Ausbreitung auf den Bauchraum beziehungsweise das Becken beschränkt ist. Es darf somit keine extraperitoneale Metastasierung vorliegen. Sugarbaker empfiehlt die HIPEC für das Pseudomyxoma peritoniei, das Adenokarzinom der Appendix, das peritoneale Mesotheliom, Kolonkarzinome, Magenkarzinome, Ovarialkarzinome, viszerale Sarkome und retroperitoneale Sarkome (1). Sobald der Tumor aus dem Abdomen in andere Kompartimente, wie beispielsweise den Pleuraspalt oder die Lunge metastasiert ist, erreicht die klassische HIPEC ihre Grenzen. Hierfür entwickelten Chirurgen der HIPEC sehr ähnliche Konzepte, welche als HITOC und HITAC bekannt sind. HITOC ist eine intrathorakale Chemotherapie, ganz nach dem Vorbild der HIPEC. HITAC verbindet die Chemotherapie im Bauchraum mit der im Thorax (17).

Die neueste Entwicklung auf dem Gebiet der lokal im Bauchraum stattfindenden Chemotherapie bei Peritonealkarzinose stellte die PIPAC dar: Anstelle einer flüssigen Zytostatikallösung wird ein aerosolförmiges Zytostatikagemisch unter Druck (12 mmHg) in die Bauchhöhle geleitet (18). Solass et al. behandelten drei Patienten mit Peritonealkarzinose im Endstadium mit einem Gemisch, bestehend aus CO<sub>2</sub> und den Zytostatika Doxorubicin (1,5 mg/m<sup>2</sup>) und Cisplatin (7,5 mg/m<sup>2</sup>). Die Plasmakonzentrationen von Doxorubicin am Ende der PIPAC lagen zwischen 4,0 - 6,2 ng/ml. Im Fluoreszenzmikroskop zeigte sich eine Eindringtiefe des Zytostatikums in die Metastasen von bis zu 0,5 mm. Die Perfusion dauerte jeweils 30 Minuten. Die PIPAC wurde bei den Patienten jeweils zwei bis sechs Mal wiederholt. Alle drei Patienten konnten innerhalb von fünf Tagen nach der PIPAC aus dem Krankenhaus entlassen werden. Zwei der Patienten zeigten nach der PIPAC eine komplette histologische Remission, der Dritte eine partielle Remission (18).

---

## 4.2 Komplikationen, Prognose und Lebensqualität nach HIPEC

Laut Sugarbaker gibt es drei entscheidende Faktoren für die Prognose von Tumoren im Gastrointestinaltrakt:

- die Wachstumseigenschaft des Tumors (invasives (= vertikales) vs. horizontales Tumorwachstum)
- das Tumorstadium
- die operativen Fähigkeiten des Chirurgen (19).

Im Hinblick auf einen Unterschied von 50% bezüglich der Überlebensraten je nach chirurgischen Fähigkeiten, scheint der dritte Punkt besonders wichtig zu sein (19). Sugarbaker empfiehlt zur Fehlerminimierung die komplette Freilegung des Operationsgebietes sowie die Darstellung aller Strukturen. Die Blutstillung sollte durch Laser-Koagulation erfolgen. Entscheidend für ein gutes OP-Ergebnis ist seiner Meinung nach die Einhaltung eines ausreichenden Sicherheitsabstands bei der Tumorsektion sowie eine ausreichende Entfernung von Lymphknoten. Vervollständigt wird die Tumorentfernung laut Sugarbaker durch die Durchführung einer intraperitonealen Chemotherapie (19).

Durch die HIPEC kann das Überleben von Patienten mit bösartigen Tumoren gesteigert werden. Beispielsweise hatte ein Patient bei Diagnosestellung eines diffus malignen peritonealen Mesothelioms (DMPM) Ende des 20. Jahrhunderts ein mittleres Überleben von einem Jahr (20). Baratti et al. zeigen, dass mit radikaler Tumorentfernung und HIPEC sich das mittlere Überleben bei DMPM auf 48,8 Monaten erhöht, was einer Erhöhung der Lebenserwartung um mehr als das Vierfache entspricht. In ihrer retrospektiven Studie werten Baratti et al. die Daten von 108 Patienten mit DMPM aus einer Klinik aus, die 90 Minuten mit der geschlossenen HIPEC-Technik behandelt wurden. Nach der Therapie waren 58 von 108 Patienten tumorfrei. Ein Überleben von sieben Jahren wurde als geheilt definiert. Demnach galten 43,6 % der Patienten nach Ende der Studie als geheilt (21). Die HIPEC dient somit nicht nur als palliative Möglichkeit für schwerkranke Patienten, sondern besitzt einen kurativen Anspruch (2). Auch andere Forschungsgruppen konnten steigende Überlebensraten bei HIPEC-Patienten feststellen. Glehen et al. untersuchten in ihrer Studie 1.290 Patienten aus 25 französischsprachigen Zentren, welche zwischen Februar 1989 und Dezember 2007 aufgrund einer Peritonealkarzinose mit der HIPEC behandelt wurden. Die

---

geringste mediane Überlebenszeit von 9 Monaten hatten Patienten mit Adenokarzinom des Magens. Beim Adenokarzinom des Kolon ergab sich eine mediane Überlebenszeit von 30 Monaten. Im Gegensatz zu Barrati et al. (21) fanden Glehen et al. beim peritonealen Mesotheliom eine um fast 9 Monate kürzere Überlebenszeit (41 Monaten Überlebenszeit anstatt 48,8 Monate). Patienten mit Appendixtumor zeigten mit 77 Monaten die längste mediane Überlebenszeit (22).

Trotz steigender medianer Überlebenszeiten, stellt die HIPEC einen schweren operativen Eingriff für den Patienten dar. In der postoperativen Phase kommt es oftmals zu Komplikationen. Die häufigsten Komplikationen innerhalb der ersten 30 Tage nach HIPEC, über die Barrati et al. in ihrer Studie aus dem Jahr 2013 berichten, waren Anastomoseninsuffizienzen (12,9%). Jeweils 9,2% der Studienteilnehmer litten an respiratorischem Versagen oder einer Niereninsuffizienz (21). Knapp über 5% der Patienten entwickelten im Verlauf eine Knochenmarkinsuffizienz oder Sepsis (21). Passot et al. berichten in ihrer Studie, dass 40% der HIPEC Patienten, die zwischen Januar 2007 und Februar 2011 mit Hilfe eines Fragebogens befragt wurden, eine schwere medizinische Komplikation erfuhren, welche zum Teil sogar lebensbedrohlich war (23). Zudem identifizierten die Autoren sechs Faktoren, welche die Lebensqualität nach HIPEC beeinflussen: die Herkunft der Peritonealkarzinose, das Vorhandensein eines Stoma (künstlicher Darmausgang), größere Resektionen nach 6 Monaten, eine Operationsdauer von über 270 Minuten, ein hoher Peritonealer-Karzinose-Index (gibt Auskunft über die Anzahl vom Tumor befallener Regionen des Peritoneums) und das Wiederauftreten des Tumors innerhalb von 12 Monaten (23).

Ein halbes Jahr nach der HIPEC ist die Lebensqualität des Patienten im Vergleich zum Zustand vor der Behandlung immer noch stark verringert, kehrt aber in der Regel im Laufe eines Jahres zum Ausgangswert zurück (23). Die stärkste Abnahme der Lebensqualität findet laut Passot et al. in den unmittelbaren Wochen nach der HIPEC statt. Dies schlägt sich v.a. in einer verminderten sozialen Interaktion der Patienten nieder, eventuell zu erklären durch ein verändertes Körperbild und geringeres Selbstwertgefühl durch ein vorhandenes

---

Stoma (23). Besitzt der Patient noch nach sechs Monaten einen künstlichen Darmausgang leidet die Lebensqualität des Patienten erheblich (23).

Auch bei umfangreichen peritonealen Karzinosen, wie beispielsweise bei Patienten mit Pseudomyxom peritonei, besteht unter optimaler Therapie (CRS und HIPEC) die Möglichkeit der kompletten Remission des Tumors. Dennoch gibt es Tumorerkrankungen wie die kolorektale Karzinomatose, bei denen trotz vollständiger Tumorentfernung nur eine geringe Chance auf ein langfristiges Überleben gegeben ist. Es sollte somit abgewogen werden, ob bei einer Therapie der Nutzen für den Patienten überwiegt oder aber die Lebensqualität des Patienten gefährdet ist (23).

Ortega-Deballon et al. erforschten in ihrer Studie die Fruchtbarkeit von Frauen im gebärfähigem Alter nach CRS und HIPEC. Die 79 befragten Kliniken berichteten über sieben erfolgreiche Schwangerschaften nach der Therapie. Der HIPEC unterzogen sich fünf der Frauen aufgrund einer Peritonealkarzinose bei Pseudomyxoma Peritonei (PMP) und die beiden Anderen wegen einem peritonealen Mesotheliom. Alle Patientinnen wurden mit Mitomycin C und/oder Cisplatin behandelt (24). Bei allen Frauen kam es spontan, ohne ärztliche Hilfe, innerhalb von zwei Jahren nach der HIPEC zur Schwangerschaft. Bei Geburt zeigte keines der Neugeborenen einen gesundheitlichen Schaden, der auf die teratogene Wirkung, der bei der HIPEC eingesetzten Zytostatika, zurückgeführt werden konnte (24). Ein Zeitraum von zwei Jahren zwischen HIPEC und Schwangerschaft gilt laut Ortega-Deballon et al. als besonders günstig. Die Verzögerung der Schwangerschaft um mehr als zwei Jahre nach HIPEC erniedrigt zwar das Rezidivrisiko des Tumors und schwächt die teratogenen Effekte der Chemotherapie ab, erhöht aber auch die steigende, altersbedingte Unfruchtbarkeit der Frau (24). Wenn die Genitalorgane von der OP verschont werden, ist Frauen nach einer HIPEC eine spontane Schwangerschaft durchaus möglich (24).

---

### 4.3 Zytostatika bei HIPEC

Zu den am häufigsten bei der HIPEC eingesetzten Zytostatika zählen 5-Fluorouracil (5-FU), Mitomycin C, Doxorubicin, Cisplatin, Oxaliplatin (16), Carboplatin (25, 26) und Irinotecan (13). Meist wird dem Perfusat eine Mischung aus zwei Medikamenten zugesetzt. Die häufigsten Kombinationen sind Cisplatin und Mitomycin C (27, 28) oder Cisplatin und Doxorubicin (29). Bis heute gibt es in Deutschland kein standardisiertes Zytostatikaprotokoll zur Durchführung der HIPEC. In den S3-Leitlinien „Kolorektales Karzinom“ wird die HIPEC als Therapiemöglichkeit aufgeführt, es werden jedoch keine weiteren Empfehlungen bezüglich Wahl und Menge des Zytostatikums gegeben (30). Die Medikamentenauswahl erfolgt in erster Linie nach Studienempfehlungen und Tumorpathologie. Laut einer Umfrage unter 33 französischen Kliniken, in denen Patienten mit HIPECs behandelt werden, entscheidet in 21 Kliniken der Chirurg über die Wahl des Zytostatikums (13).

Im folgenden Teil soll auf die platinhaltigen Zytostatika, Oxaliplatin, Cisplatin und Carboplatin näher eingegangen werden, da sie Bestandteil fast jedes HIPEC-Regimes sind. Platinhaltige Zytostatika hemmen über eine Quervernetzung der DNA-Stränge die Zellteilung (31). Cisplatin ist das älteste platinhaltige Zytostatikum. Mit der europaweiten Zulassung von Oxaliplatin im Jahre 1999 kam ein neues platinhaltiges Zytostatikum auf den Markt (32), welches heute oft bei HIPECs eingesetzt wird (33, 34). Gegenüber Cis- und Carboplatin besitzt Oxaliplatin einige Vorteile: Durch die Verringerung der Perfusionszeit von 60 Minuten (Cisplatin) auf 30 Minuten bei Oxaliplatin, wird die Verweildauer des Patienten in Narkose verkürzt. Dies ist vor allem für ältere Patienten von Vorteil, da der Körper eine lange Narkosezeit schlechter toleriert. Oxaliplatin besitzt im Gegensatz zu Carboplatin keine Kreuzresistenz mit Cisplatin (32, 35). Das bedeutet, dass Patienten deren Tumore platinsensibel und cisplatinresistent sind, mit Oxaliplatin behandelt werden können. Verglichen mit den beiden anderen platinhaltigen Zytostatika ist Oxaliplatin weniger nephro- und ototoxisch (36). Oft wird Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil (5-FU) und Leukovorin (aktiver Metabolit der Folsäure) gegeben, um eine bessere antiproliferative Wirkung zu erzielen (32). Bei kolorektalen Karzinomen ist Oxaliplatin das Mittel der Wahl, da es im Gegensatz zu anderen platinhaltigen Zytostatika effektiver wirkt, was

---

Experimente am National Cancer Institute bewiesen haben (32). Im Gegensatz zu Cisplatin akkumuliert es nicht im Plasma, sondern in den Erythrozyten (37).

In einer Studie, die die Platinausscheidung bei Patienten nach intravenöser Einzelgabe von 130 mg Oxaliplatin pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche untersucht hat, konnte gezeigt werden, dass Oxaliplatin zum Großteil (53,8%) über die Nieren ausgeschieden wird (38). Der Rest wird kovalent an das Gewebe gebunden (38). Eine vor der HIPEC berechnete glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zur Einschätzung der Ausscheidungsleistung der Nieren reicht somit nicht aus, um die Platinexposition und Toxizität zu berechnen, welcher der Patient durch die Oxaliplatingabe ausgesetzt ist (38). Die Platinausscheidung reduziert sich bei leichter Niereninsuffizienz (38). Dies erhöht laut Graham et al. jedoch nicht die Toxizität des Medikaments (38). Je größer die chemische Reaktivität eines Platinkomplexes ist, desto weniger wird er im Urin ausgeschieden. Da Cisplatin sehr reaktionsfreudig ist, werden nur 11-32% über die Nieren ausgeschieden (38). Im Gegensatz zu Carboplatin, welches inert ist und eine Urinausscheidungsrate von bis zu 77% besitzt (38).

Die häufigsten Nebenwirkungen bei Oxaliplatin sind neurotoxische Wirkungen (33). Es wird zwischen einer akuten Wirkung (während oder kurz nach der Infusion) und einer chronischen bzw. kumulativen Wirkung, die erst nach Langzeitanwendung in Erscheinung tritt, unterschieden (36). Die akute Wirkung ist eine vorübergehende periphere sensorische Neuropathie, welche sich in Parästhesien oder Disästhesien der Extremitäten manifestiert (36). Pasetto et al. beschreiben auch Muskelkrämpfe, Kiefersperren oder schmerzhafte Missempfindungen im Bereich des Pharynx und Larynx. Die kumulativen Wirkungen reichen von tiefen sensorischen Ausfällen bis hin zu einer sensorischen Ataxie (36). Zur Prophylaxe bzw. Therapie der neurotoxischen Wirkungen verabreichten Pasetto et al. Glutathion (36).

Cisplatin wirkt sowohl bei intravenöser Anwendung (36), als auch bei intraperitonealer Gabe im Rahmen der HIPEC nephrotoxisch (39). Die vorher für Oxaliplatin beschriebene kumulative neurotoxische Wirkung trifft auch für Cisplatin zu (36, 40, 41). Donzelli et al. fanden eine höhere neurotoxische Wirkung bei Oxaliplatin als bei Cisplatin. Holmes et al. schreiben Oxaliplatin ebenfalls eine höhere Neurotoxizität zu (40).

---

#### **4.4 Exposition des Krankenhauspersonals mit Zytostatika bei HIPEC**

Trotz der steigenden Anzahl durchgeführter HIPECs gibt es wenige Erkenntnisse über die Zytostatika-Expositionen, welcher das Krankenhauspersonal bei der Durchführung von HIPECs im OP-Saal bzw. Pflege von HIPEC-Patienten auf der Station ausgesetzt sind. Im Folgenden wird auf Klassifikationssysteme, die den Umgang mit kanzerogenen Arbeitsstoffen regeln, eingegangen. Anschließend werden die Ergebnisse von wissenschaftlichen Studien, die die Zytostatika-Exposition des Personals bei der Durchführung von HIPECs im OP-Saal untersucht haben, analysiert und verglichen.

Zytostatika fallen unter die dreistufige CMR-Stoff-Klassifikation (31). Die Abkürzung CMR stammt aus dem Englischen (carcinogenic, mutagenic and toxic to reproduction) und klassifiziert Substanzen, welche sowohl kanzerogen (krebserzeugend), mutagen (erbgutverändernd) als auch reproduktionstoxisch sind (31). Für Substanzen, die in Kategorie 1 eingeteilt sind, ist wissenschaftlich belegt, dass sie kanzerogen für den Menschen sind. Stoffe in Stufe 2 sind vermutlich bzw. möglicherweise krebserregend für Menschen. Kategorie 3 kennzeichnet Stoffe, bei denen der Verdacht besteht, dass diese kanzerogen für den Menschen sind. Jedoch liegen keine ausreichend wissenschaftlichen Ergebnisse für eine Klassifizierung vor (31). Cisplatin und Doxorubicin werden von der IARC (International Agency for Research on Cancer) als Gruppe 2 A klassifiziert und gelten somit als wahrscheinlich kanzerogen für den Menschen (42). Mitomycin C wird Stufe 2 B zugeordnet und gilt als möglich kanzerogen für den Menschen (42). Oxaliplatin ist in die dritte Stufe eingeteilt. Das Problem der CMR-Klassifikation ist, dass aus der Klassifikation nicht hervorgeht zu welchen gesundheitlichen Folgen die Aufnahme einer gewissen Zytostatikamenge führen kann. Es fehlt somit die Dosis-Wirkungsbeziehung (31). Beim Umgang mit CMR-Stoffen am Arbeitsplatz ist es wichtig ausreichend Schutzmaßnahmen zu ergreifen und die Expositionszeit des Personals gegenüber diesen Stoffen zu minimieren (31).

Für krebserzeugende Arbeitsstoffe in der Luft gibt es seit Juni 2012 eine neue Klassifikation, die Expositions-Risiko-Beziehung (ERB). In dieser Klassifikation werden Toleranzwerte für Stoffe wie beispielsweise Asbest und Benzol

---

angegeben, die während der Arbeitszeit mit diesen Stoffen nicht überschritten werden sollten (43). Akzeptanzwerte hingegen sind definiert als Werte, bis zu welchen eine Exposition gegenüber dem kanzerogenen Stoff möglich ist, ohne ein erhöhtes Krebsrisiko bei den Beschäftigten zu bewirken (43). Aus diesen Toleranz- und Akzeptanzwerten leiten sich die jeweiligen erforderlichen Schutzmaßnahmen ab. Im ERB-System wird jedoch bis heute nicht der berufliche Umgang mit Zytostatika klassifiziert.

Umso wichtiger sind wissenschaftliche Studien, die ein Umgebungsmonitoring des Arbeitsplatzes und ein Biomonitoring (Untersuchung von Urin, Blut) der Angestellten, die Umgang mit kanzerogenen Stoffen pflegen, durchführen. Hierdurch kann die Zytostatikabelastung, der die Angestellten ausgesetzt sind, objektiv eingeschätzt werden. Es wurden in der Vergangenheit mehrere Studien zur Zytostatikabelastung von Apothekenpersonal u.ä. durchgeführt. Zu den Kontaminationsrisiken bzw. der Zytostatikabelastungen, welcher das Operationspersonal bei der Durchführung einer HIPEC ausgesetzt ist, wurde hingegen erst wenig geforscht (44-50). Zum Umgang mit HIPEC-Patienten auf Station gibt es Empfehlungen von González-Bayón et al. (15), die jedoch nicht auf konkreten Messwerten basieren.

In vier Studien (46, 47, 49, 50) wurden die Handschuhe der Chirurgen bzw. Perfusionisten (Person, die das Perfusionsgerät bedient) auf Platin untersucht. Platin diente dabei als Marker für die Kontamination durch platinhaltige Zytostatika. Die Autoren benutzten verschiedene Methoden um Platin aus den (Wisch-)Proben zu lösen. Konate et al. (46) und Villa et al. (50) verwendeten heiße Salpetersäure. Schierl et al. (47) benutzen Salzsäure. Caneparo et al. (49) füllten die Handschuhe mit 2-Propanol. Deshalb ist ein direkter Vergleich der gemessenen Platinwerte schwierig, gibt jedoch einen groben Überblick über die Höhe der Kontamination an. Eine Kontamination sowohl der Außenseite des äußeren Handschuhpaares als auch der Außenseite des inneren Handschuhpaares der Chirurgen bzw. der Perfusionisten konnte in allen Studien nachgewiesen werden. Konate et al. untersuchten die Oxaliplatinbelastung während einer HIPEC in Coliseum-Technik (offene HIPEC) mit 30 Minuten Perfusionszeit bei 42,5°C (46). Die Autoren fanden hohe Platin-Konzentrationen auf den äußeren Handschuhen, die direkt in Kontakt mit der zytostatikahaltigen

---

Perfusionslösung kamen (Außenseite rechter Handschuh 24.857 Nanogramm; Außenseite linker Handschuh: 16.284 Nanogramm). Auch die Außenseiten des inneren Handschuhpaares des Chirurgen waren kontaminiert (rechter Handschuh: 24,3 Nanogramm; linker Handschuh: 83,2 Nanogramm). Auf der Haut des Chirurgen fanden sich auf der linken Handfläche 2,0 Nanogramm und auf der rechten Handfläche 2,2 Nanogramm (46). Schierl et al. konnten während fünf HIPEC-Verfahren (drei geschlossene und zwei offene HIPECs) ebenfalls hohe Platinbelastungen der äußeren Handschuhe der Chirurgen aufzeigen. Die Platinkontaminationen liegen in einer Spanne von 0,03 - 729 ng Platin/Handschuhpaar (47). Auch auf der äußeren Seite des inneren Handschuhpaares der Chirurgen konnte Platin nachgewiesen werden (34,9 ng/Handschuhpaar). Die Platinkontamination auf der Außenseite der Handschuhpaare der Perfusionisten lag zwischen 0,02 - 73,6 ng/Handschuhpaar (3 offene HIPECs, 9 geschlossene) und somit unter der Handschuhkontamination der Chirurgen (47). Caneparo et al. untersuchten in ihrer Studie die Platinbelastung für das Personal während zweier HIPECs (49). Es wurden 12 Handschuhe sowie 6 Wischproben der Haut analysiert. Die mittlere Platinkonzentration auf der Innenseite des äußeren Handschuhs betrug 6,17 µg in einem Liter 2-Propanol-Lösung bei der ersten HIPEC und 4,01 µg pro Liter bei der Zweiten. Auf der Außenseite der inneren Handschuhe lag die mittlere Platinkontamination im Bereich von 0,03 µg in der Probenlösung bei der ersten HIPEC und 0,02 µg bei der zweiten Zytostatikaperfusion. In allen Wischproben der Haut lag der Platingehalt unterhalb der Nachweisgrenze (Nachweisgrenzen: 1 µg/L bzw. 0,025 ng/cm<sup>2</sup>) (49). Villa et al. untersuchten sechs offene HIPECs (Coliseum-Technik) in zwei französischen Krankenhäusern (drei pro Klinik). Alle HIPECs wurden mit Oxaliplatin durchgeführt und die Perfusion dauerte 30 Minuten lang (50). Die Außenseite der äußeren Handschuhe der Chirurgen war am höchsten mit Platin kontaminiert. Die Handschuhaußenseite des Chirurgen der dominanten Hand war höher kontaminiert als die der nicht-dominanten Hand. Das Handschuhpaar der Schwester, nachdem diese den Zytostatikabeutel an das Perfusionsgerät angeschlossen hatte, lag bei der ersten untersuchten HIPEC in Klinik A bei 2,5 ng Platin pro Handschuhpaar.

Vier Studien (46-48, 50) analysierten die Platinkontaminationen auf Fußböden im OP-Saal. Schierl et al. fanden Werte zwischen 0,07- 9,7 pg/cm<sup>2</sup> nach der

---

HIPEC (47). Kushnir et al. fanden bei ihrer HIPEC-Demonstration (mit Zytostatika gefüllte Metallwanne anstatt Bauchhöhle des Patienten) eine mit 80 ng/Probe kontaminierte Stelle (48). Wichtig ist hierbei, dass Kushnir et al. keine HIPEC am Patienten untersuchten, sondern eine Simulation einer HIPEC. Sie füllten dazu eine Metallwanne mit Zytostatikallösung und ließen einen Chirurgen mit den Handschuhen in der Flüssigkeit rühren. Konate et al. fanden mit Durchschnittswerten zwischen 1343,6 - 3864,6 ng/Probe hohe Zytostatikakontaminationen auf den Fußböden. Auf einer 900 cm<sup>2</sup> großen Fläche in der Nähe des OP-Tisches maßen Villa et al. Werte zwischen 970 - 17.512 ng/Probe (1. HIPEC: 1.078 pg/cm<sup>2</sup>; 2. HIPEC: 19.458 pg/cm<sup>2</sup>; 3. HIPEC: 6.613 pg/cm<sup>2</sup>).

Nicht nur auf den Fußböden fanden die oben genannten Studien Verunreinigungen durch Chemotherapeutika, sondern auch auf anderen Oberflächen wie beispielsweise auf dem Operationsbesteck, dem HIPEC-Gerät und auf Schuhüberzügen. Zudem wiesen Konate et al. während einer HIPEC eine Platinkonzentration von 6,1 - 40,9 ng/Probe auf der Bauchhaut des Patienten nach (46). Dies zeigt, dass das Pflegepersonal bei der Pflege von HIPEC-Patienten ohne Schutzhandschuhe über den Haut-Hautkontakt mit dem Patienten möglicherweise Zytostatika aufnehmen könnte.

Keine der bisherigen Studien wies erhöhte Platinwerte im Urin bei Mitarbeitern (Biomonitoring), die bei einer HIPEC tätig waren, nach. Eine Platinkontamination des Urins würde auf eine systemische Resorption des Chemotherapeutikums schließen lassen. Sowohl Caneparo et al. (49), wie auch Konate et al. (46), Näslund et al. (45) und Villa et al. (50) maßen Werte unterhalb der Nachweisgrenze. Allerdings differierten die Nachweisgrenze mit 1,5 ng/l (Konate et al.), 5 ng/l (Villa et al.), 10 ng/l (Näslund et al) und 1000 ng/l (Caneparo et al.) erheblich.

Eine mögliche Platinkontamination der Luft im OP-Saal wird häufig diskutiert, bisher konnte jedoch keine Studie relevante erhöhte Werte nachweisen (44, 48-50). Konate et al. (46) maßen Platinwerte nahe am Blindwert. Unter Berücksichtigung der untersuchten Luftvolumina lagen die entsprechenden Platinkonzentrationen der Messstation bei den Anästhesisten und am Tisch der OP-Schwester bei Konate et al. zwischen 0,014 - 0,050 ng/m<sup>3</sup> (46).

---

Alle in diesem Kapitel vorgestellten Studien schlussfolgern, dass trotz der Gefahren, die von den bei der HIPEC eingesetzten Zytostatika ausgehen, eine risikoarme Durchführung der HIPEC möglich ist, wenn bestimmte Sicherheitsvorschriften eingehalten werden.

Unter Berücksichtigung folgender von González-Bayón et al. beschriebenen Sicherheitsmaßnahmen zum Verhalten im OP-Saal, sollte die Durchführung einer sicheren HIPEC möglich sein (15):

- Während der Perfusion sollten sich nur Personen im OP-Saal aufhalten, die an der Zytostatikaperfusion beteiligt sind. Es reicht die Anwesenheit eines Chirurgen, einer OP-Schwester, eines Perfusionisten und eines Anästhesisten.
- Zur Warnung sollten an den OP-Türen Schilder mit der Aufschrift „Vorsicht zytotoxische Substanzen“ aufgehängt werden.
- Kontaminierte Gegenstände wie beispielsweise Handschuhe, Einmaltücher etc., sollten in speziell gekennzeichneten Abfallcontainern (Zytostatikaboxen) entsorgt werden.
- Eine spezielle Zytostatika-Schutzkleidung sollte sowohl während der HIPEC als auch beim Reinigen des OP-Saals getragen werden. Dazu zählen ein flüssigkeitsfester Kittel mit langen Ärmeln, Schuhüberzüge, doppelte Handschuhe und eine Brille.

González-Bayón et al. bemerken in ihrer Studie, dass Körperflüssigkeiten der Patienten bis 48 Stunden nach der HIPEC als kontaminiert anzusehen sind und bei der Entsorgung wie zytotoxische Substanzen behandelt werden sollten (15). Bis heute gibt es keine Studie, die Messwerte vorlegt, wie lange nach einer HIPEC die Körperflüssigkeiten der Patienten mit Zytostatikarückständen belastet sind und ob die Anwendung von Schutzmaßnahmen (Tragen eines flüssigkeitsdichten Kittel, Brille, Mundschutz etc.) für 48 Stunden nach HIPEC ausreichend sind, um das Pflegepersonal vor eventuellen Kontaminationen zu schützen.

## 5. Material und Methoden

Vor Durchführung der Studie wurde mit den jeweilig verantwortlichen Betriebsärzten, Chirurgen und Pflegedienstleitungen der Kliniken Kontakt aufgenommen und die Vorgehensweise für die Probenahme besprochen. Die gesammelten Proben enthalten keine personenbezogenen Daten, weshalb ein Einverständnis der Ethikkommission nicht nötig war.

### 5.1 Teilnehmende Kliniken

Im Rahmen eines Umgebungsmonitorings wurden in vier süddeutschen Kliniken im Zeitraum von Juli 2014 bis Juli 2015 Wischproben genommen und diese auf Platin untersucht. Insgesamt wurden Proben bei 12 HIPEC-Verfahren im OP-Saal sowie an 34 Tagen (2 - 3 Tage pro Patient) auf Intensiv-/Pflegestationen gesammelt (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Überblick Kliniken, Zytostatika und Anzahl Probenahmetage**

	Anzahl HIPEC Cisplatin	Menge Cisplatin in mg	Anzahl HIPEC Oxaliplatin	Menge Oxaliplatin in mg	Probe-nahmetage Station
Klinik A	1	152 mg	2	534 mg 567 mg	3 x 3
Klinik B	1	116 mg	1	572 mg	2 x 3
Klinik C	5	156 mg 152 mg 163 mg 150 mg 250 mg	0		4 x 3 1 x 2
Klinik D	0		2	579 mg 426 mg	1 x 3 1 x 2
<b>Anzahl (gesamt)</b>	<b>7</b>		<b>5</b>		<b>34</b>

---

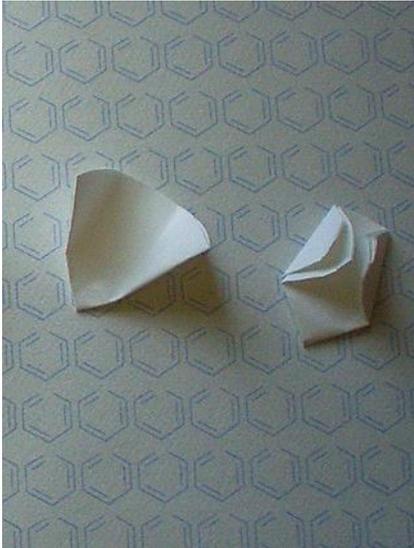
Die Kliniken unterscheiden sich hinsichtlich der im Jahr durchgeführten Anzahl an HIPECs. In Klinik A werden pro Jahr mehr als 50 Patienten behandelt. Es folgt Klinik C mit bis zu 50 HIPEC-Patienten im Jahr. Klinik B und D führen jeweils im Schnitt weniger als 20 HIPECs im Jahr durch. In den Kliniken A, B und C wird das HIPEC-Verfahren schon seit über fünf Jahren praktiziert, in Klinik D seit 2014.

Alle HIPECs wurden im geschlossenen HIPEC-Verfahren durchgeführt. Sieben Patienten erhielten im Rahmen der HIPEC Cisplatin, den anderen fünf wurde Oxaliplatin verabreicht (Tabelle 1).

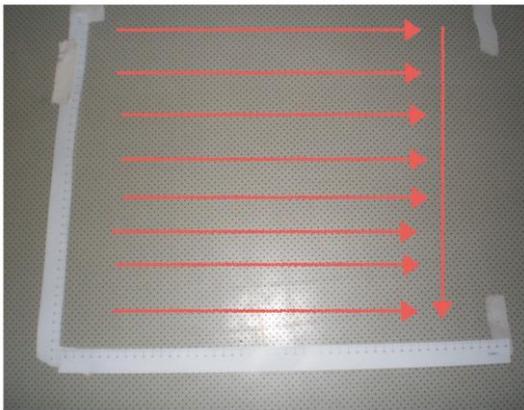
## **5.2 Wischprobentechnik für Flächen**

Die verwendete Wischprobentechnik (51) ist eine etablierte und bewährte Methode am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München und soll deswegen im Folgenden nur noch kurz erläutert werden.

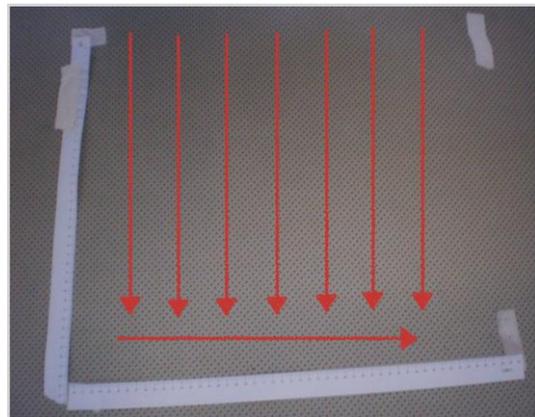
Ein runder Papierfilter wird so gefaltet (Abbildung 1), dass Oberflächen ohne diese mit der eigenen Hand zu berühren gewischt werden können. Das ist wichtig um Kreuzkontaminationen zwischen den Probenahmeorten zu verhindern. Für die Probenahme auf einer definierten, vorher ausgemessenen Fläche, werden drei nach obigen Schema gefaltete Filter verwendet. Jeder Filter wird mit 4 - 6 Tropfen 0,1% HCl-Lösung befeuchtet. Mit dem ersten Filter wird unter kräftigem Aufdrücken von links nach rechts parallel deckend und abschließend einmalig von oben nach unten gewischt (Abbildung 2). Mit dem zweiten Filter wird nach demselben Schema verfahren, jedoch diesmal beginnend von oben nach unten, immer parallel deckend, abschließend einmal von links nach rechts (Abbildung 3). Mit dem dritten Filter wird schließlich analog von rechts nach links und abschließend von unten nach oben gewischt.



**Abbildung 1: Filter**



**Abbildung 2: Wischtechnik 1. Schritt**



**Abbildung 3: Wischtechnik 2. Schritt**

Alle drei Filter werden in ein Glasgefäß gegeben und fest verschlossen (Abbildung 4). Jedes Probenglas wird nummeriert und auf einem Protokoll, mit Kurzbeschreibung der beprobten Stelle, dokumentiert. Nach jeder Probe (Glas gefüllt mit drei Filtern) erfolgt ein Handschuhwechsel bevor eine neue Oberfläche beprobt wird, um etwaige Kreuzkontaminationen zwischen zwei Probenahmeorten zu vermeiden. Protokoll und Proben werden anschließend zur Analyse in das Labor des Instituts für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin gebracht.



**Abbildung 4: Probenahmematerial**

### **5.3 Wischprobentechnik für Handschuhe**

Der Person, deren Handschuhe beprobt werden sollten, wurden nacheinander drei nach dem in Kapitel 5.2 erläuterten Schema gefaltete und mit Salzsäure präparierte Filter gereicht. Mit jedem Filter wischt sich der Proband die Handschuhe lückenlos von außen ab. Der erste Filter wurde in die rechten Hand genommen (zwischen Daumen, Zeigefinger und Mittelfinger) und damit die linke Handschuhaußenfläche beprobt. Der zweite Filter wurde in die linke Hand genommen, um die rechte Hand zu beproben. Mit dem letzten Filter wurden der Handrücken und die Daumen beider Hände abgewischt. Die drei Filter wurden zusammen in ein nummeriertes Probenglas gegeben, auf dem Protokoll vermerkt und ebenfalls ins Institut zur Analyse gebracht.

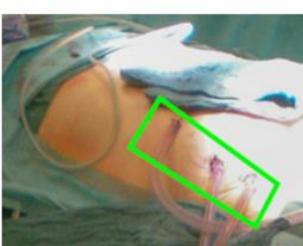
### **5.4 Blindwerte**

Um mögliche Kreuzkontaminationen bei der Probenahme zu erfassen, wurde an jedem Probenahmetag (im OP-Saal und auf Station) eine Blindprobe genommen. Dazu wurden vor Ort drei mit Salzsäure beträufelte Filter (je 4 - 6 Tropfen 0,1 %-HCl), ohne eine Fläche zu wischen, in ein Probenglas gegeben und verschlossen. Anschließend wurden sie dem in Kapitel 5.7.1 geschilderten analytischen Prozess zugeführt.

## 5.5 Probenahme im OP-Saal

Im OP-Saal wurden an definierten Stellen 97 Wischproben und 11 Blindwerte bei 12 HIPECs genommen.

Tabelle 2: Wischprobenahmeorte im OP-Saal

Foto	Beschreibung des Probenorts	Fläche	Anzahl
	Bildschirm HIPEC-Gerät <u>vor</u> HIPEC	4 x 14 cm <sup>2</sup>	12
	Bildschirm HIPEC-Gerät <u>nach</u> HIPEC	4 x 14 cm <sup>2</sup>	12
	Fläche unter 3-Wege-Hahn auf HIPEC-Gerät <u>nach</u> HIPEC	21 x 6 cm <sup>2</sup>	12
	Handschuhpaar Perfusionist <u>vor</u>	700 cm <sup>2</sup>	12
	Handschuhpaar Perfusionist <u>nach</u>		12
	Handschuhpaar Chirurg <u>nach</u> HIPEC		12
	Fußboden OP <u>nach</u> HIPEC	30 x 30 cm <sup>2</sup>	13
	Wischprobe der Haut um Drainagen (steriler Tupfer) <u>nach</u> HIPEC	180 cm <sup>2</sup>	12

Bei 11 HIPECs wurde das Perfusionsgerät Recirculator 8.0 der Firma eight medical benutzt. Eine HIPEC wurde mit dem HIPEC-Gerät HT-2000

---

ThermoChem® durchgeführt. Die Geräte sind sich im Aufbau ähnlich, so dass die Wischproben von nahezu identischen Stellen genommen werden konnten.

24 Wischproben stammen vom rechten Bildschirmrand des Gerätes (Tabelle 2). Dies entspricht dem Bereich um den Temperaturregler und dem Ein- und Ausschaltknopf der Pumpe. Weitere 12 Proben wurden von der Fläche unter den Schläuchen, die zum Drei-Wege-Hahn führen, genommen. Über den Drei-Wege-Hahn wird das Zytostatikum der Perfusionslösung, welche aus physiologischer Kochsalzlösung bzw. Glukose besteht, beigemischt.

Vom Fußboden des Operationssaals, zwischen OP-Tisch und HIPEC-Gerät wurden 13 Wischproben (jeweils 900 cm<sup>2</sup>) gesammelt (Tabelle 2).

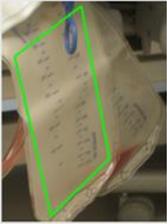
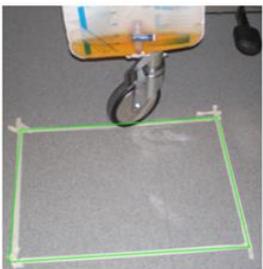
Insgesamt wurden 36 Proben von den Außenseiten des äußeren Handschuhpaares gesammelt. Davon stammen 24 Wischproben von den Handschuhen der Perfusionisten und die übrigen 12 von den Handschuhen der Chirurgen. Die Oberfläche eines Handschuhpaares wurde definiert als die Handinnen- und Handaußenflächen beider Hände. Für die Oberflächen beider Hände wurden bei Männern durchschnittlich 800 cm<sup>2</sup> und bei Frauen 600 cm<sup>2</sup> gemessen. Zur einheitlichen Darstellung der Ergebnisse bzw. um die Kontaminationen auf den verschiedenen Oberflächen untereinander vergleichen zu können, wurden für die Oberfläche eines Handschuhpaares der Mittelwert von 700 cm<sup>2</sup> verwendet. Weitere 12 Wischproben sind von der Bauchhaut der Patienten, im Bereich der Drainagenein- und -ausgänge, mit sterilen Tupfern anstelle von Filtern genommen worden. Die Fläche der Bauchhaut addiert sich aus der um jede der fünf Drainage herum genommenen Fläche von 6 mal 6 cm<sup>2</sup> (= 36 cm<sup>2</sup>), folglich ergibt sich eine Probenahmefläche von 180 cm<sup>2</sup> für den Patientenbauch. Zusätzlich wurden 11 Blindwerte analysiert, um die Qualität der genommenen Proben zu gewährleisten.

Die Probenahme im OP-Saal erfolgte vor, während und nach der HIPEC (= Zytostatikaapplikation). Die Probenahmestellen wurden mit einem Maßband ausgemessen. Alle Proben wurden in einem Protokoll dokumentiert und mit einer Kurzbeschreibung der beprobten Fläche versehen (siehe Anhang: Protokoll für Wischproben im OP-Saal). Im Institut wurden die Wischproben bis zur Platinanalytik bei Raumtemperatur gelagert.

## 5.6 Probenahme auf Station

Im Anschluss an die HIPEC wurden bei jedem Patienten an drei aufeinander folgenden Tagen Proben auf Intensiv- bzw. Normalstation genommen. Bei zwei Patienten konnte die Probenahme nur an zwei Tagen erfolgen. Insgesamt wurden 227 Proben (Tabelle 3) und 30 Blindwerte nach 12 HIPECs genommen.

**Tabelle 3: Wischprobenahmeorte auf Station und Flüssigkeitsproben**

Foto	Beschreibung des Probenorts	Fläche	Anzahl
	Außenfläche Urinbeutel	10 x 28 cm <sup>2</sup>	34
	Außenfläche Drainagebeutel	12 x 18 cm <sup>2</sup> (Klinik C,D) 24 x 17 cm <sup>2</sup> (Klinik B) 24 x 14 cm <sup>2</sup> (Klinik A)	33
	Urinprobe		33
	Drainageflüssigkeitsprobe		33
	Fußboden unter Beutel rechte Bettseite	40 x 50 cm <sup>2</sup>	32
	Fußboden unter Beutel linke Bettseite	40 x 50 cm <sup>2</sup>	30
	Handschuhpaar Pflegekraft	700 cm <sup>2</sup>	32

---

Die Außenflächen der Urin- und Drainagebeutel wurden nach dem Wischschemata für Flächen beprobt. Die Flächen wurden rechteckig auf der Beutelaußenseite definiert (Foto 1 und 2 in Tabelle 3). In allen Kliniken war es möglich eine Fläche von 280 cm<sup>2</sup> auf dem Urinbeutel zu wischen, da alle Urinbeutel ungefähr die gleiche Größe hatten. Die Drainagebeutel waren hingegen unterschiedlich groß (Tabelle 3), was bei der Berechnung der Oberflächenkontamination im Ergebnisteil berücksichtigt wurde. 32 Wischproben stammen von der Außenseite der Handschuhe von Pflegekräften nach Kontakt bzw. Pflege von HIPEC-Patienten (Oberflächenberechnung der Handschuhe: Kapitel 5.5).

Für die Platinanalyse im Urin wurden 10 ml Urin mit einer Spritze aus dem Urinbeutel bzw. dem zuführenden Schlauch entnommen und in nummerierte Probengläser abgefüllt. Für die Drainageflüssigkeitsproben wurden aus einem Drainagebeutel auf der linken und einem auf der rechten Seite des Patienten je 5 ml entnommen und in einem Probenglas gemischt. Alle Flüssigkeitsproben sind Stichproben zur Abschätzung der von Urin und Drainageflüssigkeit ausgehenden möglichen Zytostatika-Kontamination. Ziel der Studie ist die Messung der Platinkonzentration in den Flüssigkeiten als mögliche Kontaminationsquelle.

Die 62 Fußboden-Wischproben mit einer Größe von 2000 cm<sup>2</sup> stammen von der Fläche unter den Urin- und Drainagebeuteln, die an der Bettkante angebracht waren. Mit Hilfe eines Maßbandes wurden die Flächen abgemessen und anschließend nach dem Wischschemata für Flächen gewischt. An jedem Probenahmetag wurde je eine Bodenfläche auf der rechten Bettseite und eine auf der linken Bettseite untersucht. Es wurden an jedem der drei Tage möglichst die gleichen Stellen auf dem Fußboden beprobt.

An 30 Probenahmetagen wurde zur Qualitätskontrolle ein Blindwert genommen. Alle Proben wurden in einem Wischprobenprotokoll erfasst und dokumentiert (siehe Anhang: Probenahmeprotokoll für Intensiv- und Pflegestation).

Im Institut wurden die Urin- und Drainageflüssigkeitsproben im Kühlschrank bei 8°C und die Wischproben bei Raumtemperatur bis zur Platinanalytik gelagert.

---

## 5.7 Platinmessungen

### 5.7.1 Analyse der Wischproben

Die Methode zur Platinanalyse, die am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin für die Platinmessungen verwendet wird, wurde bereits publiziert (51, 52). Im Folgenden sollen die wichtigsten Schritte kurz erläutert werden.

Für die Platinextraktion wurden die Probengläser mit jeweils 25 ml 2%-HCl-Lösung gefüllt und anschließend bei Raumtemperatur für mindestens 30 Minuten auf einer Schüttelplatte durchmischt. Um organische Verunreinigungen zu entfernen, wurde ein UV-Aufschluss (Maassen-MAUV-2X) durchgeführt. Dazu wurden 50 µl NaCl 2 M, 4 ml H<sub>2</sub>O, 100 µl H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und 400 µl H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mit 0,1 - 2 ml Probenlösung in ein Quarzglas gegeben. Anschließend wurde der Ansatz sechs Stunden mit UV-Licht bestrahlt. Die quantitative Bestimmung der Platinkonzentration erfolgte mittels Voltammetrie im Standardadditions-Verfahren unter strikter Einhaltung interner und externer Qualitätsmaßnahmen. Das Labor nimmt zweimal jährlich erfolgreich an externen Ringversuchen teil.

Die Nachweisgrenze für Platin liegt bei 0,005 ng pro Probe (0,01 pg/cm<sup>2</sup> für eine 20 x 20 cm<sup>2</sup> Fläche) (51).

Gemessen wurde die Platinkonzentration im Labor in Nanogramm pro Probe. Um eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Probenahmeorte zu ermöglichen, wurden alle Platinkonzentrationen auf die Oberfläche der jeweiligen Probenahmestelle (pg/cm<sup>2</sup>) umgerechnet. Platin diente dabei als Marker für die platinhaltigen Zytostatika Oxaliplatin und Cisplatin. Um die der Platinkontamination zugrundeliegende Menge an Zytostatikum zu errechnen, wurde das Messergebnis der Voltammetrie, mit den jeweiligen molekularen Massenzahlen multipliziert. Die Messergebnisse bei Oxaliplatin wurden mit dem Faktor 2,04 und die Ergebnisse bei Cisplatin mit dem Faktor 1,54 multipliziert.

---

### **5.7.2 Analyse der Urin- und Drainageflüssigkeitsproben**

Die Platinkonzentration in den Urin- und Drainageflüssigkeitsproben lag im  $\mu\text{g/ml}$  - Bereich und somit wesentlich höher als die Konzentration in den Wischproben. Weswegen hier die Graphitrohr-Atomabsorptions-Spektroskopie (GF-AAS) als analytische Methode eingesetzt wurde. Dazu werden die Proben bei Raumtemperatur mittels Rüttelplatte mindestens eine Stunde lang kräftig durchmischt und anschließend mit Salzsäure verdünnt. Die Platinbestimmung erfolgte mit zweifacher Standardaddition. Die Nachweisgrenze lag bei  $0,05 \mu\text{g/ml}$ .

### **5.8 Statistische und deskriptive Auswertung**

Die statistische Auswertung erfolgte mit den Programmen IBM SPSS Statistics Version 23 (Macintosh) und Excel Version 2013.

Die Überprüfung der Normalverteilung mittels Kolmogorow-Smirnow-Test ergab, dass die Ergebnisse der gesammelten Flüssigkeits- und Wischproben nicht normalverteilt waren. Es bestand keine Korrelation zwischen den Daten (beispielsweise zwischen der Platinkontamination auf der Außenseite der Handschuhpaare der Chirurgen und der Bauchhaut der Patienten). Zur einheitlichen Darstellung der Daten, wurden alle Ergebnisse als Minimal-/Maximalwert (= Spanne) und als Perzentile präsentiert.

Die Ergebnisse wurden veranschaulichend in Excel-Tabellen, Säulen- und Balkendiagrammen (Kontaminationsprofile im OP-Saal und auf Station) oder in Box-Plot-Diagrammen dargestellt.

In den Kontaminationsprofilen in Kapitel 6.1 und 6.2.2 (Säulendiagramme für die Platinkontamination im OP-Saal und Balkendiagramme für die Platinkontamination auf Station) wurden die Platinkonzentrationen, die bei einer HIPEC bzw. im Umfeld eines Patienten während der dreitägigen Probenahme gesammelt wurden, nach der Höhe der Kontamination geordnet (= Rangfolge).

Um die Wischprobenergebnisse hinsichtlich der Höhe ihrer Kontamination besser einordnen zu können, haben Schierl et al. 2009 ein auf statistischer Basis entwickeltes Ampelsystem für Apotheken entworfen (53). Als „gering kontaminiert“ und „grün“ gekennzeichnet, gelten Werte unterhalb des Median, „mittelgradig kontaminiert“ sind alle Proben zwischen Median und 75. Perzentile („gelb“). Alle Ergebnisse oberhalb des 75. Perzentils gelten als „hoch

---

kontaminiert“ („rot“) (53). Folgende Grenzwerte wurden definiert: Platinkonzentrationen unter  $0,6 \text{ pg/cm}^2$  gelten als „grün“, Messwerte größer  $4 \text{ pg/cm}^2$  als „rot“ und Werte dazwischen als gelb (53). Dieses Benchmarkingsystem diene als Vorlage für das im Ergebnissteil eigens für die Probenahme im Umfeld von HIPEC-Patienten auf Station entwickelte Ampelsystem (Kapitel 6.2.6). Beide Klassifikationssysteme werden in der Diskussion (Kapitel 8.2.3) miteinander verglichen. Die Grenzwerte für die Kontaminationsniveaus des Ampelsystems für die Pflege von HIPEC-Patienten wurden wie folgt festgelegt: Werte unter  $0,9 \text{ pg/cm}^2$  gelten als „grün“. Messergebnisse über  $6,2 \text{ pg/cm}^2$  gelten als „roter Bereich“. Zwischen den beiden Werten liegt der „gelbe“ Bereich:  $0,9 \text{ pg/cm}^2 > \text{gelb} < 6,2 \text{ pg/cm}^2$ .  $0,9 \text{ pg/cm}^2$  ist der Mittelwert aller Medianwerte der Platinkonzentrationen von Wischproben auf den Intensiv- und Pflegestationen. In die Berechnung sind die Platin-konzentrationen von den Außenfläche der Urin- und Drainagebeutel, den Fußböden unter den jeweiligen Beuteln und die Außenflächen der Handschuhe der Pflegekräfte eingegangen.  $6,2 \text{ pg/cm}^2$  ist der Mittelwert der Werte des 75. Perzentils aller gemessenen Oberflächen (Urin-/Drainagebeutel, Handschuhe, Fußboden) auf Station.

---

## 6. Ergebnisse

In Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 365 Wisch- und Flüssigkeitsproben (Urin-/ Drainageflüssigkeit) aus vier Kliniken auf Platin untersucht. Die 11 Blindwerte im OP-Saal lagen zwischen 0,01 - 0,03 ng Platin pro Probe (Mittelwert: 0,02 ng/Probe; Median: 0,02 ng/Probe).

Auf Intensiv-/Pflegestation wurden insgesamt 30 Blindwerte mit Platinkonzentrationen zwischen 0,01 - 0,06 ng/Probe (Mittelwert: 0,02 ng/Probe; Median: 0,02 ng/Probe) untersucht.

### 6.1 Ergebnisse OP

#### 6.1.1 Kontaminationsprofile und Boxplot-Diagramme

Im Folgenden wurden zwei ausgewählte Kontaminationsprofile gegenübergestellt (Abbildung 5, 6). Ein Kontaminationsprofil ist ein Säulendiagramm, welches die gemessenen Platinkontaminationen in Pikogramm (pg) Platin pro Quadratcentimeter (cm<sup>2</sup>) auf den verschiedenen Probenahmeflächen graphisch darstellt. Je höher die Säule, desto höher war die auf dieser Fläche gemessene Platinkontamination. Die Säulen wurden der Größe nach geordnet. Die y-Achse endet bei 10 pg/cm<sup>2</sup> um auch kleine Werte noch als sichtbare Säulen darstellen zu können. Am unteren Ende der Säulen können die Platinkonzentration in pg/cm<sup>2</sup> abgelesen werden. Die Farben für die Legende sind wie folgt definiert:

- rot = Patienten Bauchhaut um Drainagenein- und -ausgänge
- lila = Fläche unter 3-Wege-Hahn auf HIPEC-Gerät
- gelb = Handschuhe des Chirurgen nach HIPEC
- braun = Fußboden zwischen HIPEC-Gerät und OP-Tisch
- dunkelblau = Bildschirmoberfläche auf HIPEC-Gerät vor HIPEC
- hellblau = Bildschirmoberfläche auf HIPEC-Gerät nach HIPEC
- hellgrün = Handschuhe des Perfusionisten nach HIPEC
- dunkelgrün = Handschuhe des Perfusionisten vor HIPEC

Abbildung 5 (S. 39) ist ein Beispiel für eine HIPEC mit vergleichsweise hohen Oberflächenkontaminationen. Am höchsten kontaminiert war die Bauchhaut um die Drainagenein- und -ausgänge. Die Bildschirmoberfläche war vor der aktuellen HIPEC (vor Zugabe des Zytostatikums) stärker mit Platin belastet als nach der

---

Zytostatikaperfusion. Beim Vergleich der auf den Handschuhen gemessenen Platinkontaminationen fällt auf, dass die Handschuhe des Chirurgen nach der Chemotherapie im Mittel um ca. das 71-fache höher mit Platin kontaminiert waren als die des Perfusionisten nach der HIPEC. Auf dem Handschuhpaar des Perfusionisten wurden nach der HIPEC höhere Platinkonzentrationen gemessen als vor der Zytostatikazugabe. Der Fußboden zwischen HIPEC-Gerät und OP-Tisch war mit  $20 \text{ pg/cm}^2$  vergleichsweise hoch kontaminiert. Bei keiner der anderen elf HIPECs wurden Werte über  $1,5 \text{ pg/cm}^2$  auf dem Fußboden gemessen. Auch die Fläche unter dem Drei-Wege-Hahn auf dem HIPEC-Gerät war mit  $299 \text{ pg/cm}^2$  im Gegensatz zu den übrigen 11 HIPECs, bei denen kein Wert über  $10 \text{ pg/cm}^2$  gemessen wurde, hoch kontaminiert.

In Abbildung 6 (S.39) ist im Gegensatz zu Abbildung 5 ein Kontaminationsprofil mit durchschnittlich niedrigeren Oberflächenkontaminationen dargestellt. Die am höchsten kontaminierte Probenahmestelle war ebenfalls die Bauchhaut mit  $18,9 \text{ pg/cm}^2$ . Die Handschuhe des Chirurgen waren nach der HIPEC um ca. den Faktor fünf höher kontaminiert als die des Perfusionisten nach der Chemotherapie. Auch bei dieser HIPEC war die Bildschirmoberfläche mit  $1,25 \text{ pg/cm}^2$  vor der HIPEC höher kontaminiert als nach der Perfusion. Die Außenflächen der Handschuhe des Perfusionisten nach der HIPEC waren um  $0,3 \text{ pg/cm}^2$  höher kontaminiert als sie es vor Zugabe des Zytostatikums waren. Die Fläche unter dem Drei-Wege-Hahn war mit  $0,71 \text{ pg/cm}^2$  verglichen mit dem Wert in Abbildung 5 deutlich geringer kontaminiert. Auch auf dem Fußboden fand sich im Gegensatz zu der Fußbodenkontamination in Abbildung 5 mit  $0,67 \text{ pg/cm}^2$  eine geringere Kontamination.

Ein Vergleich aller zwölf Kontaminationsprofile (Kontaminationsprofile im OP-Saal siehe Anhang) zeigte, dass die Höhe der gemessenen Kontaminationen stark schwankte (Tabelle 4) und die Rangordnung der kontaminierten Orte variierte. Bei elf HIPECs war die Bauchhaut des Patienten um die Drainagen der am höchsten mit Platin kontaminierte Probenahmeort mit Werten zwischen  $10 - 17.800 \text{ pg/cm}^2$ . Bei einer HIPEC waren die Handschuhaußenseiten des Chirurgen nach HIPEC am höchsten kontaminiert. Dennoch war auch bei dieser HIPEC die Bauchhaut mit  $55,6 \text{ pg/cm}^2$  hoch kontaminiert. Das bedeutet, dass in diesem Fall die Bauchhaut nicht weniger hoch kontaminiert war, sondern die

---

Handschuhaußenseiten des Chirurgen besonders hoch kontaminiert waren. Bei sieben HIPECs waren die Handschuhe des Perfusionisten vor HIPEC (noch kein Zytostatikum verabreicht) der am niedrigsten kontaminierte Wischprobenort. Bei den restlichen fünf HIPECs waren die Fußbodenflächen zwischen OP-Tisch und HIPEC-Gerät nach der Zytostatikatherapie am wenigsten mit Platin belastet.

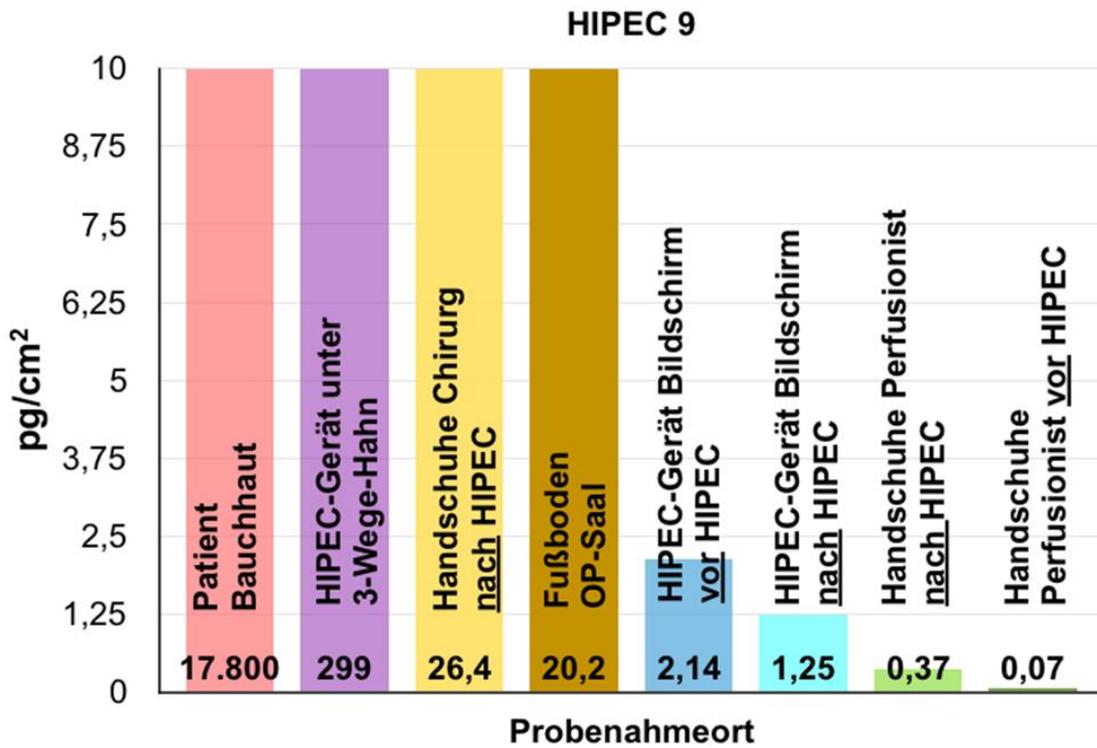


Abbildung 5: Platinkontaminationen im OP-Saal bei HIPEC 9

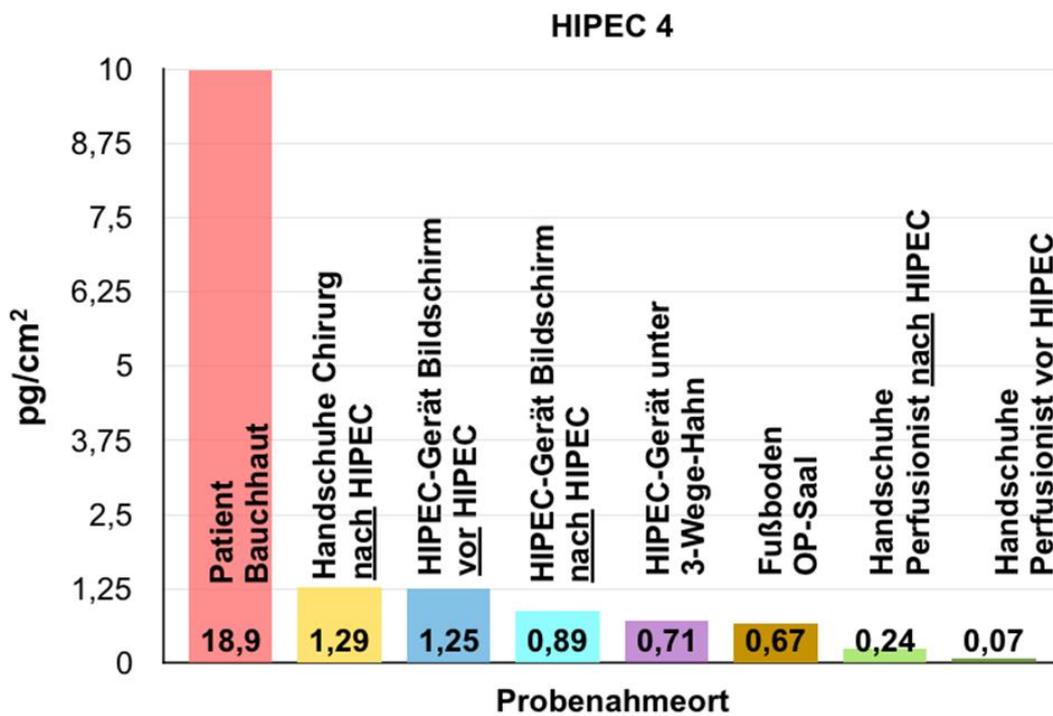


Abbildung 6: Platinkontaminationen im OP-Saal bei HIPEC 4

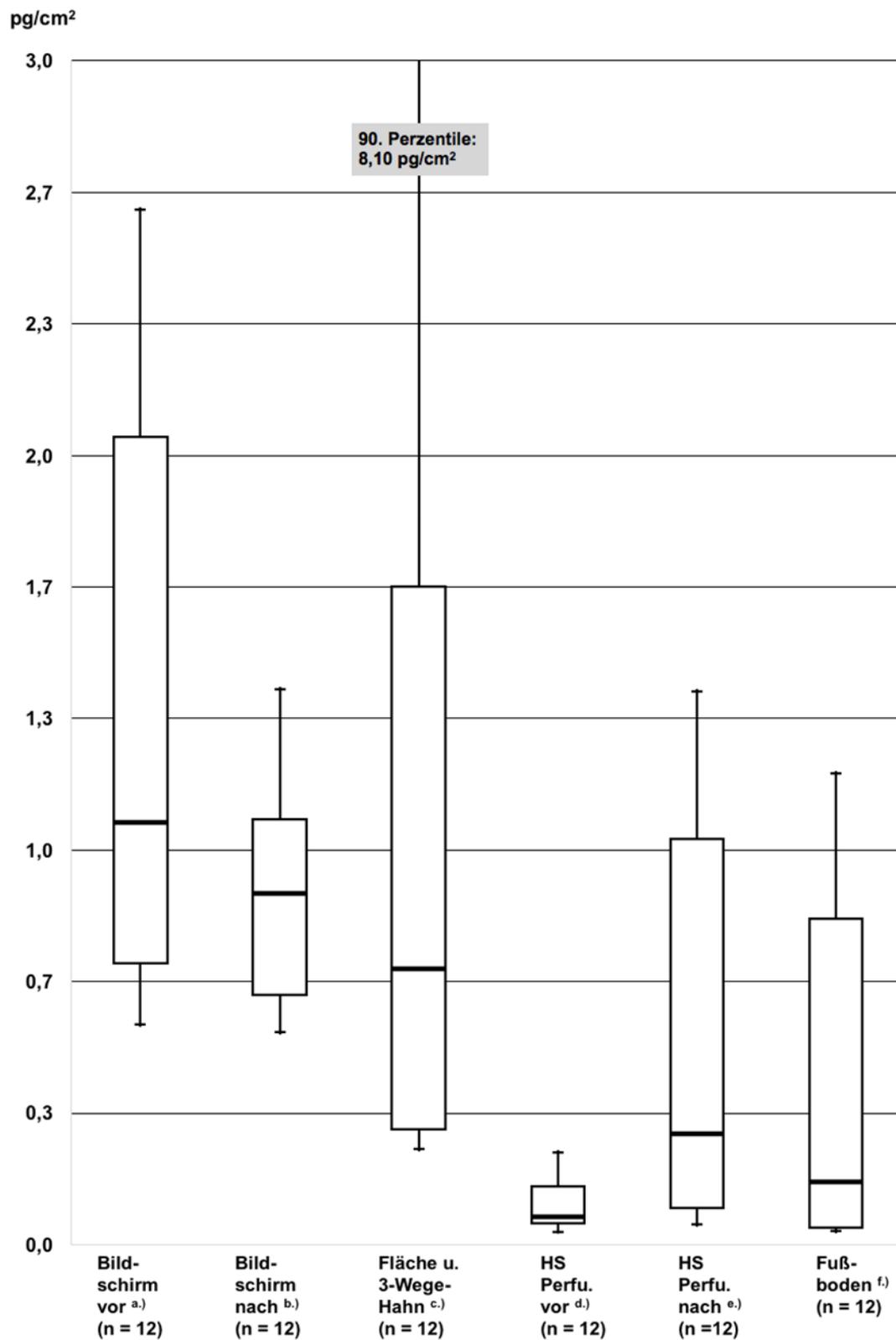
Die Platinkontaminationen an den verschiedenen Probenahmeorten im OP-Saal schwankten zwischen 0,02 pg/cm<sup>2</sup> auf der Fußbodenoberfläche und 17833 pg/cm<sup>2</sup> auf der Bauchhaut um die Drainagenein- und -ausgänge (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Wischprobenergebnisse (pg/cm<sup>2</sup>) in den OP-Sälen**

		Wischprobenergebnisse: Platin pg/cm <sup>2</sup> , n = 12							
HIPEC Nr.	Zyto-statik-um	Bild-schirm vor a.)	Bild-schirm nach b.)	Fläche 3-Wege-Hahn c.)	Fuß-boden d.)	HS Perfu. vor e.)	HS Perfu. nach f.)	HS Chirurg nach g.)	Haut um Drainage h.)
1	Oxaliplatin	0,54	0,36	0,33	0,11	0,04	0,04	125	55,6
4		1,25	0,89	0,71	0,67	0,07	0,24	1,29	18,9
6		0,89	0,54	0,24	1,22	0,03	0,04	34,3	4056
11		0,89	0,71	0,24	0,99	0,06	6,07	0,29	83,3
12		1,79	1,43	0,87	0,03	0,13	0,09	109	628
2	Cisplatin	6,25	0,89	8,73	0,19	1,14	1,43	5,43	63,9
3		0,71	0,89	0,24	0,03	0,17	0,21	53,1	76,7
5		0,71	0,91	0,68	0,04	0,24	0,86	93,2	142
7		0,54	0,54	0,79	0,13	0,07	0,09	3,57	28,9
8		1,96	0,89	2,46	0,61	0,03	1,20	987	7889
9		2,14	1,25	299	20,2	0,07	0,37	26,4	17833
10		2,68	1,43	0,48	0,02	0,06	0,31	0,81	10,0

a.) Bildschirrand vor HIPEC b.) Bildschirrand nach HIPEC c.) Fläche unter Drei-Wege-Hahn d.) Fußboden zwischen HIPEC-Gerät und OP-Tisch e.) Handschuhpaar Perfusionist vor HIPEC f.) Handschuhpaar Perfusionist nach HIPEC g.) Äußeres Handschuhpaar Chirurg nach HIPEC h.) Bauchhaut um Drainagen

Die Boxplot-Diagramme (Abbildung 7, 8) geben einen Überblick über die 10.-, 25.-, 50.- 75.- und 90.- Perzentile der Platinkonzentrationen die auf den Flächen der verschiedenen Probenahmeorte im OP-Saal gemessen wurden. Wegen der hohen Platinkonzentrationen die sich auf den Handschuhen der Chirurgen und auf der Bauchhaut um die ein- und ausführenden Drainagen fanden, wurden diese Messwerte in einem eigenen Boxplot-Diagramm (Abbildung 8) dargestellt.



a.) Bildschirmrand Perfusionsgerät vor HIPEC b.) Bildschirmrand Perfusionsgerät nach HIPEC c.) Fläche unter Drei-Wege-Hahn auf Perfusionsgerät d.) Handschuhpaar Perfusionist vor HIPEC e.) Handschuhpaar Perfusionist nach HIPEC f.) Fußboden zwischen OP-Tisch und HIPEC-Gerät

Abbildung 7: Boxplot-Diagramme verschiedener Oberflächen in OP-Sälen

Im Vergleich der einzelnen Boxen in Abbildung 7, fällt auf, dass die Platinkonzentrationen an den verschiedenen Probenahmeorten innerhalb großer Spannen lagen. Am geringsten streuten die Platinkonzentrationen auf den Handschuhen der Perfusionisten vor der HIPEC, auf welchen auch die geringsten Platinkonzentrationen im OP-Saal gemessen wurden. Die größte Streuung hingegen wiesen die Messwerte auf der Fläche unter dem Drei-Wege-Hahn auf. Der Wert der 90. Perzentile war so hoch, dass er nicht mehr in der Abbildung erfasst werden konnte (grauer Kasten). Aber auch die Platinkontaminationen auf dem Bildschirm des HIPEC-Gerätes vor HIPEC lagen innerhalb eines großen Intervalls. Die Bildschirmoberfläche war im Schnitt vor der HIPEC höher kontaminiert als nach der HIPEC, was ein Vergleich der Boxen zeigt. Die Platinkontaminationen auf dem Fußboden lagen ebenfalls innerhalb einer großen Messspanne.

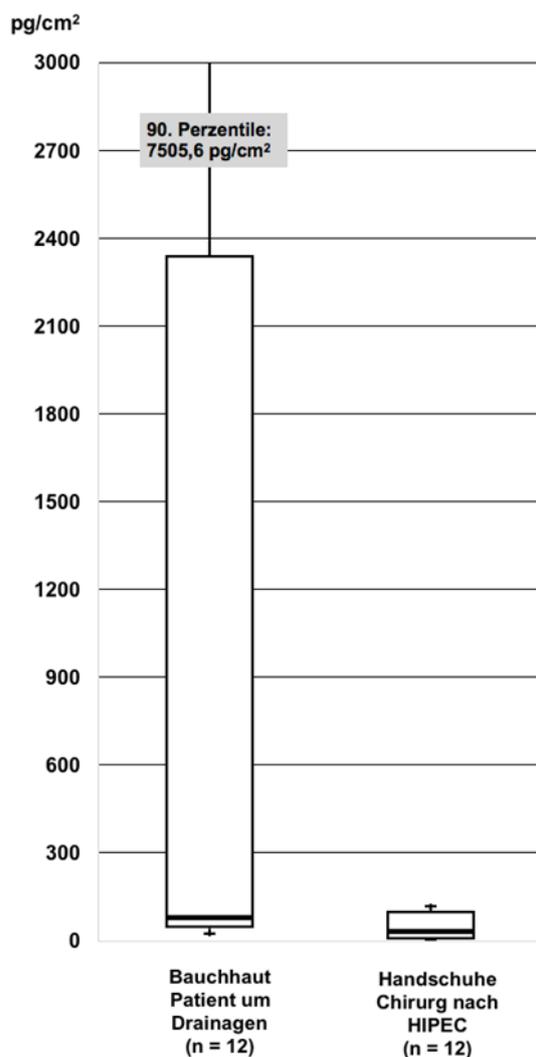


Abbildung 8: Boxplot-Diagramme Handschuhe Chirurgen, Bauchhaut Patienten

In Abbildung 8 wurden die Platinkontaminationen auf der Bauchhaut der Patienten mit denen auf den Handschuhen der Chirurgen gegenübergestellt. Der Maximalwert auf der y-Achse lag mit  $3000 \text{ pg/cm}^2$  um den Faktor 1000 höher als in Abbildung 7. Die Platinkonzentrationen auf der Bauchhaut streuten in einem größeren Intervall als die Platinwerte auf den Handschuhen. Die Medianwerte beider Boxen lagen mit  $80 \text{ pg/cm}^2$  (Haut der Patienten) und  $30,4 \text{ pg/cm}^2$  (Handschuhe der Chirurgen nach HIPEC) nicht weit voneinander entfernt.

### 6.1.2 Wischproben HIPEC-Gerät

Bei insgesamt neun HIPECs fanden sich vor Zytostatikaperfusion höhere Platinkonzentrationen auf der Bildschirmoberfläche des HIPEC-Gerätes als nach der Chemotherapie. In einem Fall war die Kontamination vor und nach der HIPEC gleich hoch. Bei zwei HIPECs wurden nach der Chemotherapie höhere Platinkonzentrationen gemessen als vor der Perfusion.

Die Platinmesswerte auf der Fläche unter dem 3-Wege-Hahn lagen zwischen  $0,24$  - und  $299 \text{ pg/cm}^2$ . Bei HIPEC Nummer 9 wurde der Maximalwert von  $299 \text{ pg/cm}^2$  gemessen, der durch das Auslaufen des mit Zytostatika gefüllten Reservoirs verursacht wurde.

**Tabelle 5: Pt-Konzentrationen auf der Oberfläche der HIPEC-Geräte ( $\text{pg/cm}^2$ )**

	n	Spanne	25. Perz.	Median	75. Perz.
<b>Bildschirm <u>vor</u> HIPEC</b>	12	0,54 - 6,25	0,71	1,07	2,05
<b>Bildschirm <u>nach</u> HIPEC</b>	12	0,36 - 1,43	0,63	0,89	1,08
<b>Fläche unter 3-Wege-Hahn <u>nach</u> HIPEC</b>	12	0,24 - 299	0,29	0,70	1,67

### 6.1.3 Wischproben Fußboden OP-Saal

Es wurden dreizehn Wischproben des Fußbodens analysiert, jedoch wurden in die Berechnung der Perzentilen nur zwölf aufgenommen, da ein Wert auf eine Leckage (HIPEC Nummer 9) zurückzuführen war. Dieser unberücksichtigte Wert, wurde gemessen, bevor die betroffene Stelle vorschriftsgemäß gereinigt wurde.

Die Werte auf dem Fußboden schwankten zwischen 0,02 - 20,2 pg/cm<sup>2</sup> (Median: 0,16 pg/cm<sup>2</sup>). Bei HIPEC Nummer 9 lief das mit vier Litern Perfusionslösung (enthielt 250 mg Cisplatin = 162,3 mg Platin) gefüllte Reservoir aus. Direkt nach der Leckage, nachdem die Flüssigkeit nur mit Wischtüchern aufgenommen worden war, lag die Platinkonzentration bei 10933 pg/cm<sup>2</sup> (Wert nicht berücksichtigt bei der Berechnung der Perzentilen bzw. der Medianwert). Nach dreimaliger feuchter Reinigung der kontaminierten Fläche auf dem Fußboden, wurde eine Platinkontamination von 20,2 pg/cm<sup>2</sup> gemessen. Dies stellte den Maximalwert der auf dem Fußboden gemessenen Kontaminationen dar.

#### 6.1.4 Wischprobe Handschuhpaare Perfusionist und Chirurg

**Tabelle 6: Pt-Konzentrationen auf Handschuhpaaren von Chirurgen und Perfusionisten (pg/cm<sup>2</sup>)**

	n	Spanne	25. Perz.	Median	75. Perz.
<b>Handschuhe Chirurg <u>nach</u> HIPEC</b>	12	0,29 - 987	2,43	30,4	101
<b>Handschuhe Perfusionist <u>nach</u> HIPEC</b>	12	0,04 - 6,07	0,09	0,28	1,03
<b>Handschuhe Perfusionist <u>vor</u> HIPEC</b>	12	0,03 - 1,14	0,05	0,07	0,15

Auf den Handschuhen der Chirurgen nach HIPEC wurden die höchsten Platinkontaminationen auf Handschuhen, verglichen mit den Handschuhen von Perfusionisten und Pflegekräften auf Station, gemessen. Der Median der Handschuhe der Chirurgen lag mit 30,4 pg/cm<sup>2</sup> um ca. 108-mal höher als der Median der Handschuhe der Perfusionisten nach HIPEC. Der Maximalwert von 987 pg/cm<sup>2</sup> wurde auf dem Handschuhpaar des Chirurgen bei HIPEC Nummer 8 gemessen und lässt sich nicht durch einen besonderen Zwischenfall (Leckage etc.) erklären. Der Chirurg manipulierte während der Perfusion am Bauch des Patienten, wie es Standard während einer HIPEC ist.

Die Handschuhe der Perfusionisten waren bei allen 12 HIPECs vor der Zytostatikazugabe geringer mit Platin kontaminiert als nach der HIPEC. Der Maximalwert von 6,07 pg/cm<sup>2</sup> wurde auf dem Handschuhpaar des Perfusionisten

nach HIPEC Nummer 11 gemessen, welche eine Kombination einer HIPEC mit einer HITOC war. Der Perfusionist kontaminierte seine Handschuhe beim Abnehmen der Drainageschläuche vom Chirurgen nach Beendigung der HIPEC. Die weitere Besonderheit bei HIPEC Nr.11 war der Gebrauch des HT- 2000 ThermoChem als Perfusionsgerät anstelle des sonst üblicherweise benutzten Recirculators.

### 6.1.5 Wischproben Bauchhaut

**Tabelle 7: Pt-Konzentrationen auf der Bauchhaut um die Drainagenein-/ausgänge (pg/cm<sup>2</sup>)**

	n	Spanne	25. Perz.	Median	75. Perz.
<b>Bauchhaut alle HIPECs</b>	12	10 - 17833	42,2	80,0	2342,0
<b>Bauchhaut bei HIPEC mit Oxaliplatin</b>	5	18,9 - 4056	55,6	83,3	628,0
<b>Bauchhaut bei HIPEC mit Cisplatin</b>	7	10 -17833	28,9	76,7	7889,0

Die Bauchhaut um die Drainagenein- und -ausgänge war, verglichen mit allen anderen Probenahmeorten im OP-Saal, die am höchsten mit Platin kontaminierte Oberfläche. Die Platinkonzentrationen lagen zwischen 10 - 17833 pg Platin pro cm<sup>2</sup>. Abhängig vom eingesetzten Zytostatikum, Cisplatin oder Oxaliplatin, konnten Unterschiede im Ausmaß der Platinkontamination festgestellt werden. Der Medianwert bei HIPECs mit Oxaliplatin lag um 6,6 pg/cm<sup>2</sup> höher als der bei HIPECs mit Cisplatin. Ab der 75. Perzentile unterschieden sich die HIPECs mit Oxaliplatin und die HIPECs mit Cisplatin noch deutlicher voneinander (Cisplatin 12-fach höherer Wert).

Um eine Vorstellung der Zytostatika-Mengen zu erhalten welche den Kontaminationen zugrunde lagen, wurden die Werte aus Tabelle 7 mit den in Kapitel 5.7.1 genannten Faktoren (Oxaliplatin: 2,04; Cisplatin: 1,54) multipliziert. Für Oxaliplatin ergab sich eine Spanne von 38,7 - 8274 pg Oxaliplatin pro cm<sup>2</sup> (Median: 169,9 Oxaliplatin pro cm<sup>2</sup>). Die durch Cisplatin hervorgerufenen

---

Kontaminationen lagen zwischen 15,4 - 27463 pg Cisplatin pro cm<sup>2</sup> (Median: 44,5 pg Cisplatin pro cm<sup>2</sup>).

## 6.2 Ergebnisse Station

### 6.2.1 Kontaminationsquellen: Urin und Drainageflüssigkeit

Als die größten potenziellen Kontaminationsquellen bei der Pflege von HIPEC-Patienten wurden die zytostatikahaltigen Ausscheidungen der Patienten selbst identifiziert. Verglichen mit den aus den Wischproben extrahierten Platinkonzentrationen, wurden in den Körperflüssigkeiten um das Vielfache höhere Konzentrationen analysiert (Tabelle 8).

**Tabelle 8: Pt-Konzentrationen in Urin und Drainageflüssigkeit (ng/ml)**

		Cisplatin			Oxaliplatin		
		n	Median	Spanne	n	Median	Spanne
Urin	Tag 1	7	1260	709 - 6085	5	11.000	5435 - 31.300
	Tag 2	7	970	442 - 2390	5	2670	1476 - 11.200
	Tag 3	6	413	248 - 1400	4	529	180 - 5150
Drainageflüssigkeit	Tag 1	7	680	78 - 3064	5	1268	560 - 13.200
	Tag 2	7	433	300 - 671	5	306	160 - 3240
	Tag 3	5	318	200 - 540	4	295	121 - 380

In den Urinproben von Patienten, welche am ersten Tag nach der HIPEC gesammelt wurden, wurden die höchsten Platinkonzentrationen gemessen. In den folgenden zwei Tagen fielen die Konzentrationen in den Proben stetig ab. Die Medianwerte in den Urinen von Patienten, die mit Oxaliplatin behandelt wurden, lagen im Schnitt höher als bei denjenigen die eine HIPEC mit Cisplatin erhielten. Am ersten Tag nach der Chemotherapie lag der Medianwert bei der Behandlung mit Oxaliplatin (11.000 ng/ml) um fast das 9-fache höher als bei Cisplatin (1.260 ng/ml). Am zweiten Tag lag der Medianwert von Oxaliplatin (2.670 ng/ml) noch fast um das 3-fache höher als bei Cisplatin (970 ng/ml), während am dritten Probenahmetag nur noch ein Unterschied um das etwa 1,3-fache (Oxaliplatin: 529 ng/ml; Cisplatin: 413 ng/ml) vorhanden war. Folglich nahm generell der Unterschied zwischen den Platinkonzentrationen im Urin nach der Gabe der beiden platinhaltigen Zytostatika mit der Zeit immer mehr ab.

In den Drainageflüssigkeitsproben war eine ähnliche Abnahme der Platinkonzentration über die dreitägige Probenahme erkennbar. Jedoch waren die Platinkonzentrationen in den Drainageflüssigkeiten, sowohl bei der Behandlung mit Cisplatin als auch mit Oxaliplatin, von Anfang an niedriger als in den

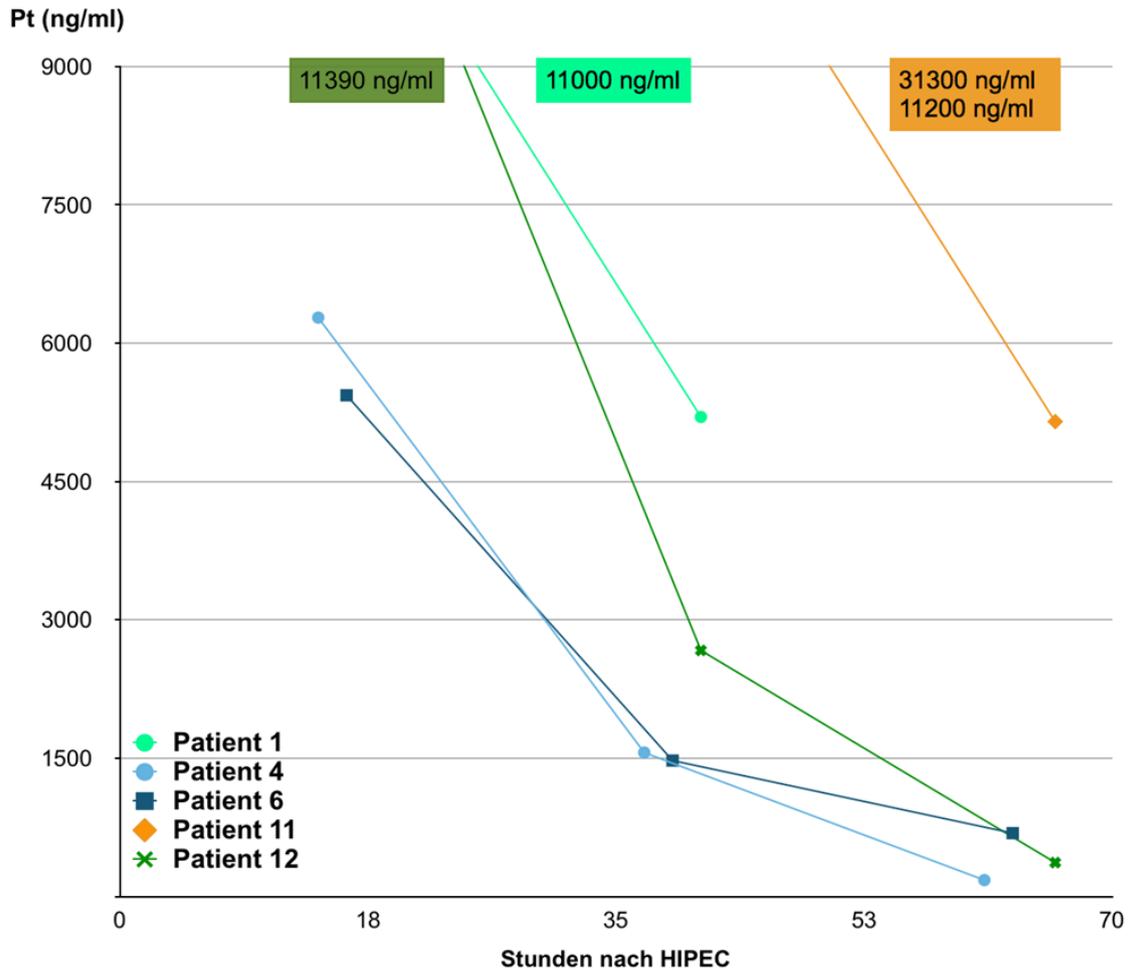
---

Urinproben. Der Medianwert der Drainageflüssigkeiten bei der HIPEC mit Oxaliplatin (1286 ng/ml) lag am ersten Tag fast doppelt so hoch wie der bei der HIPEC mit Cisplatin (680 ng/ml). Innerhalb der folgenden zwei Tage fielen die Konzentrationen weiter ab. Am dritten Probenahmetag beliefen sich die Medianwerte auf 318 ng/ml (Cisplatin) und 295 ng/ml (Oxaliplatin). Die Platinkonzentrationen im Urin und in der Drainageflüssigkeit waren statistisch signifikant miteinander korreliert ( $r = 0,486$ ;  $p < 0,05$ ).

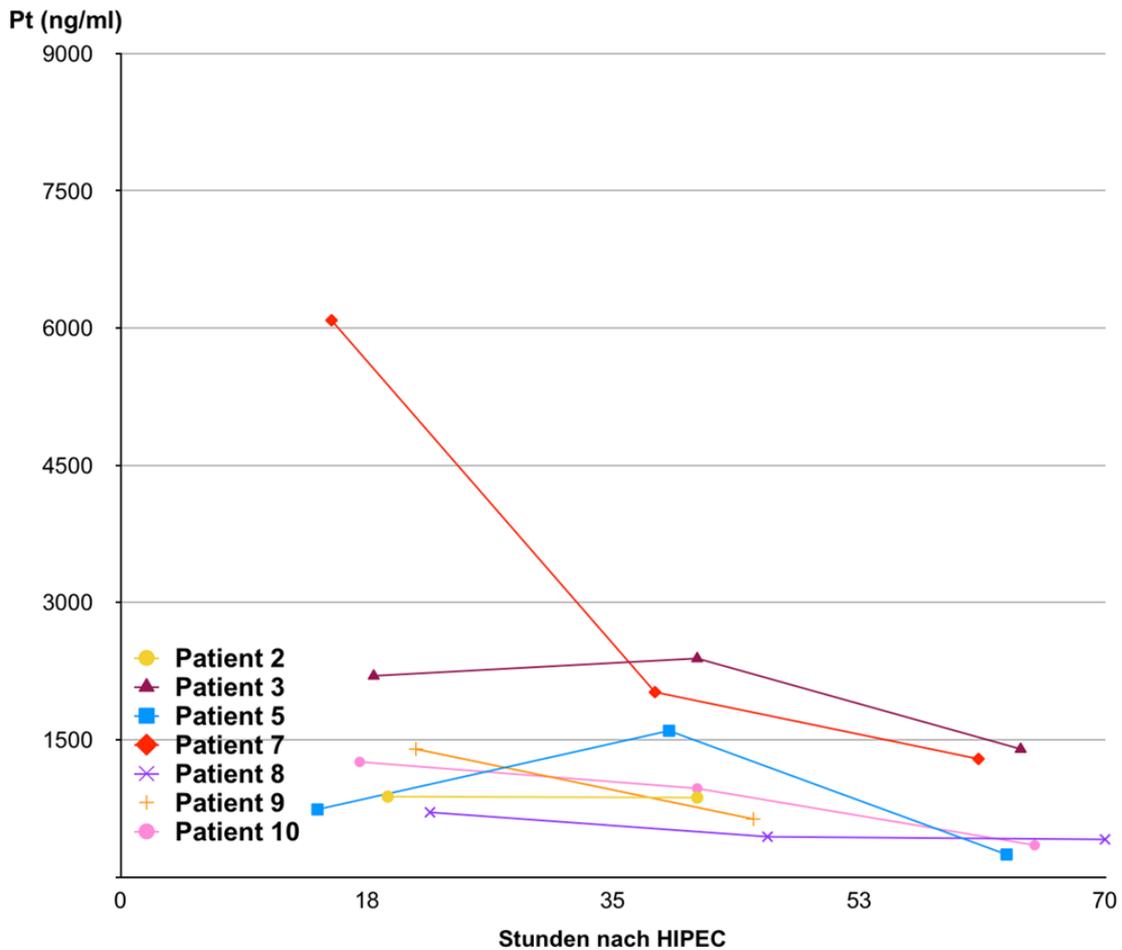
Im folgenden Teil wurden die Platinkonzentrationen in den Flüssigkeitsproben mit den in Kapitel 5.7.1 beschriebenen Faktoren multipliziert (Oxaliplatin: 2,04; Cisplatin: 1,54) um die zugrunde liegenden Zytostatikamengen zu errechnen. Patienten die eine HIPEC mit Oxaliplatin erhielten, schieden am ersten Tag nach der Therapie zwischen 0,01 - 0,06 Milligramm Oxaliplatin pro Milliliter Urin aus. Hingegen schieden Patienten die mit Cisplatin behandelt wurden, mit 0,001 - 0,009 Milligramm Cisplatin pro Milliliter Urin am ersten Tag deutlich niedrigere Konzentrationen aus. Auch bei der Analyse der Zytostatika-Konzentrationen in den Drainagebeuteln am ersten Tag nach HIPEC fielen deutliche Unterschiede zwischen den beiden Zytostatika auf. Nach der Gabe von Oxaliplatin beliefen sich die Konzentrationen im Beutel auf 0,01 - 0,03 Milligramm Oxaliplatin pro Milliliter. Nach HIPECs mit Cisplatin wurden 0,0001 - 0,005 mg Cisplatin pro Milliliter am ersten Tag in den Beuteln gemessen.

Um den zeitlichen Verlauf der Platinkonzentrationen im Urin und in der Drainageflüssigkeit anschaulich darzustellen, wurden alle gemessenen Werte der zwölf Patienten in vier Diagrammen abgebildet. Zwei Diagramme stellen den Verlauf der Konzentrationen im Urin, aufgeteilt auf die Zytostatika Oxaliplatin und Cisplatin dar (Abbildung 9, 10). Die anderen beiden Diagramme zeigen den Konzentrationsabfall in der Drainageflüssigkeit aufgeteilt auf Oxaliplatin und Cisplatin (Abbildung 11, 12). Jeder der zwölf Patienten wurde farblich kodiert. Dementsprechend steht eine farbige Linie in den Abbildungen für den zeitlichen Verlauf der Platinkonzentration im Urin, bzw. in der Drainageflüssigkeit des jeweiligen Patienten. Am ersten postoperativen Tag (14 - 22 Stunden nach der HIPEC) wurden die höchsten Platinkonzentrationen im Urin gemessen (Abbildung 9, 10). Die Werte waren bei drei Oxaliplatin-Patienten zu hoch um sie in der Abbildung 9 komplett darzustellen zu können (die nicht abgebildeten Werte

können in den farbige Kästchen als Zahlen abgelesen werden). Innerhalb der folgenden zwei Tage fielen die Werte generell ab. Der Anstieg am zweiten Tag (37 - 46 Stunden nach der HIPEC) in Abbildung 10 (gelbe, rosa und dunkelrote Linie) lässt sich durch die stichprobenartige Probenahme (vgl. Methodenteil) erklären. Drei Tage nach HIPEC (61 - 70 Stunden nach der HIPEC) wurden immer noch hohe Konzentrationen im Urin, mit einer Spanne von 240-1400 ng Platin/ml (Cisplatin) und 180-5150 ng Platin/ml (Oxaliplatin), gemessen.



**Abbildung 9: Verlauf der Pt-Konzentrationen im Urin nach Oxaliplatin (n = 5)**



**Abbildung 10: Verlauf der Pt-Konzentrationen im Urin nach Cisplatin (n = 7)**

In der Drainageflüssigkeit ist ein vergleichbarer Abfall der Platinkonzentrationen innerhalb der Zeit zu sehen. Die Messwerte fallen von hohen Werten am ersten Tag nach der HIPEC auf niedrigere Werte am dritten Probenahmetag ab. Die Platinkonzentrationen in der Drainageflüssigkeit zweier Patienten die Oxaliplatin erhielten, waren so hoch, dass sie nicht in Abbildung 11 darstellbar waren (Werte in farbigen Kästchen). Im Durchschnitt waren die Platinkonzentrationen in den Drainageflüssigkeiten geringer als die in den Urinproben: der Maximalwert der Platinkonzentration im Urin bei Oxaliplatin 31300 ng/ml (Pat. 11) lag deutlich höher als der Maximalwert bei Oxaliplatin in der Drainageflüssigkeit mit 13200 ng/ml (Pat.12). Auch bei Cisplatin lag der Maximalwert mit 6085 ng/ml im Urin (Pat.7) fast doppelt so hoch wie der Maximalwert in der Drainageflüssigkeit mit 3064 ng/ml (Pat.7).

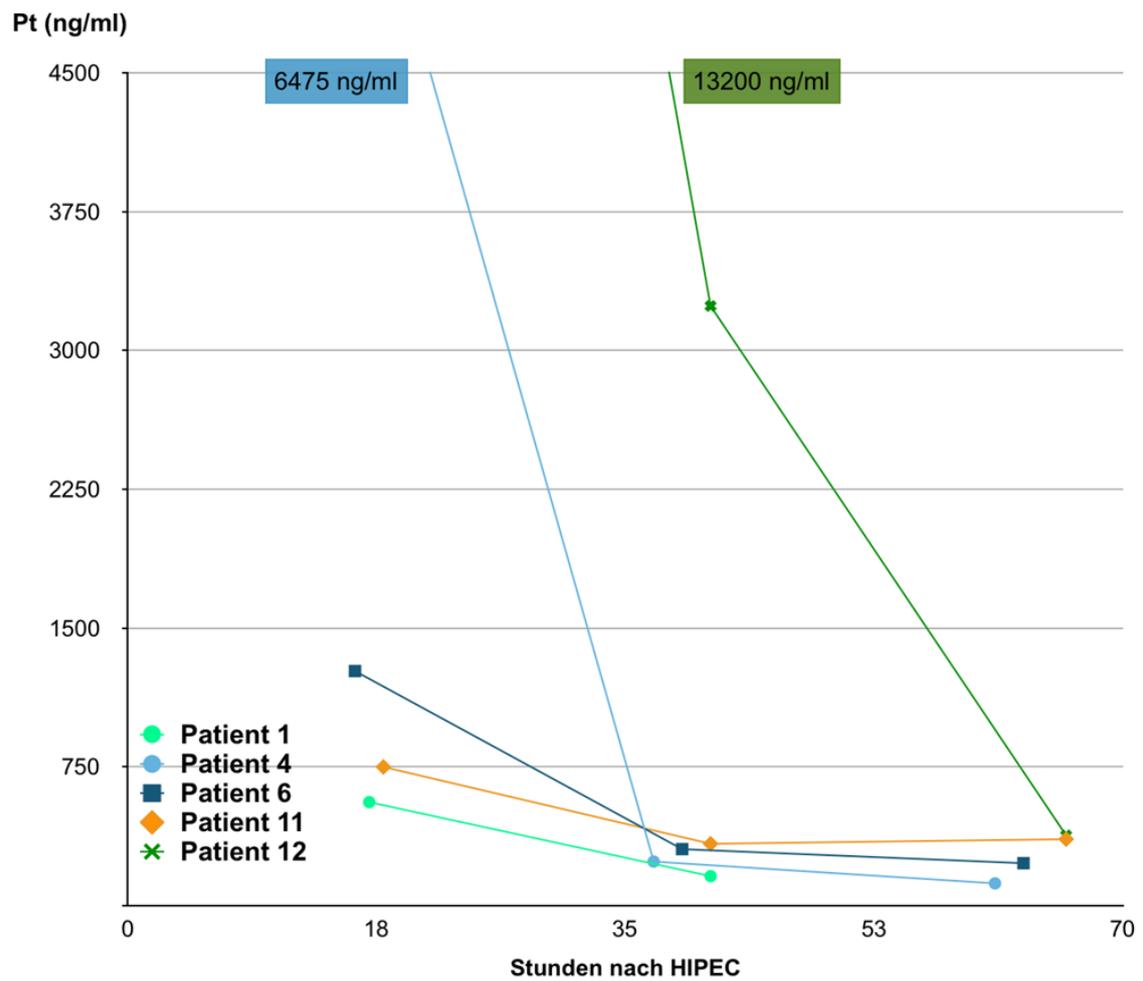
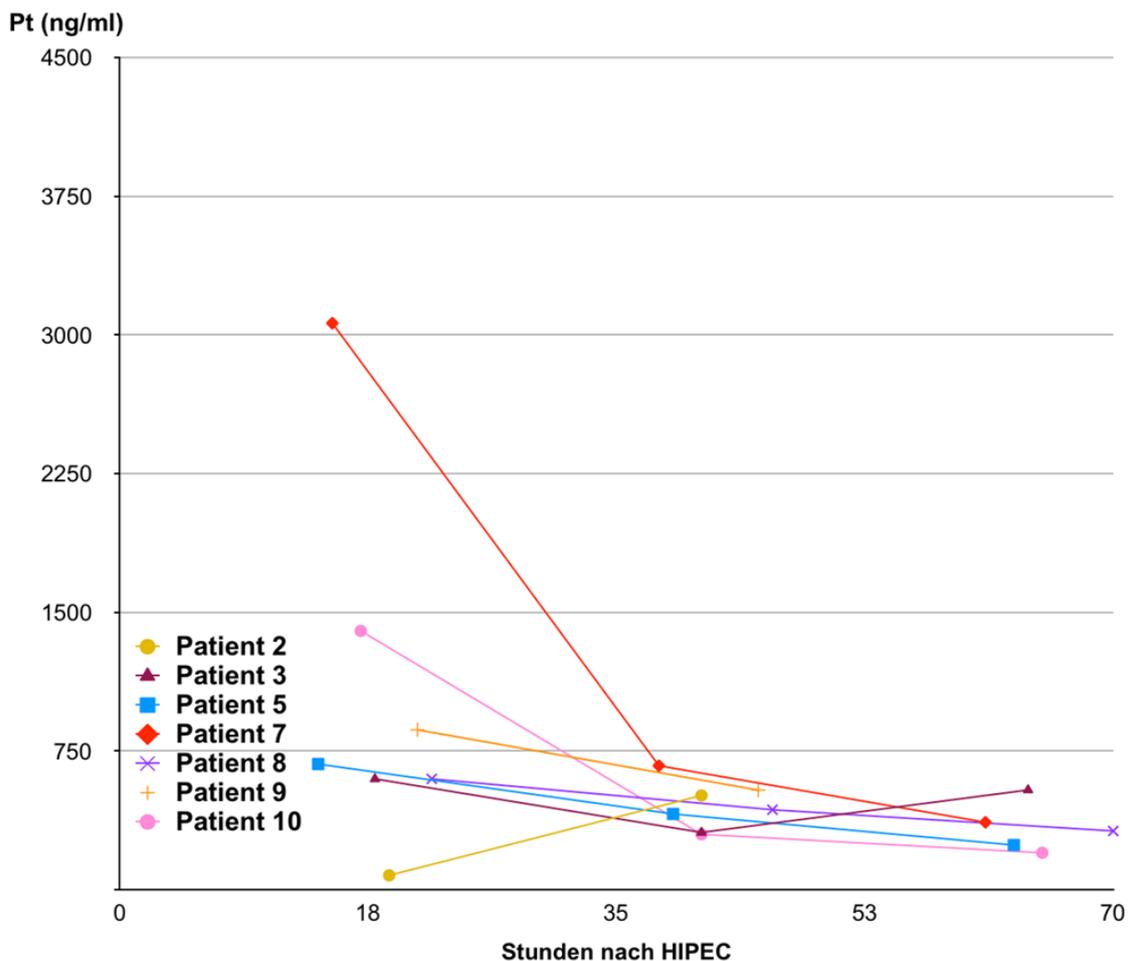


Abbildung 11: Verlauf der Pt-Konzentrationen in der Drainageflüssigkeit nach Oxaliplatin (n = 5)



**Abbildung 12: Verlauf der Pt-Konzentrationen in der Drainageflüssigkeit nach Cisplatin (n = 7)**

### 6.2.2 Kontaminationsprofile und Boxplot-Diagramme

Um einen Überblick über die Platinkontaminationen im Umfeld von HIPEC-Patienten auf Intensiv-/Pflegestation zu erhalten, wurden zwei Kontaminationsprofile (Abbildung 13, 14) gegenüber gestellt. Abbildung 13 (S.54) zeigt ein Beispiel mit vergleichsweise hohen und Abbildung 14 eines mit relativ niedrigen Kontaminationen. Beide Patienten erhielten im Rahmen der HIPEC Cisplatin. Die Patienten wurden in unterschiedlichen Kliniken behandelt. Im Folgenden sollen die Profile erläutert und verglichen werden. Jedes Kontaminationsprofil besteht aus verschieden langen farbigen Balken. Jeder Balken steht für die Platinkonzentration auf einer definierten Oberfläche:

- hellblau = Außenfläche Urinbeutel
- dunkelblau = Außenfläche Drainagebeutel
- rosa = Außenseite Handschuhe Pflegekraft

- 
- braun = Fußboden unter Beutel (rechte Seite)
  - orange = Fußboden unter Beutel (linke Seite)

Je länger der Balken im Diagramm war, desto höher war die Platinkonzentration. Werte über  $8,0 \text{ pg/cm}^2$  können nicht vollständig als Balken dargestellt werden (Pt-Konzentration am linken Balkenrand ablesbar). Tag 1 bedeutet erster Probenahmetag nach HIPEC, usw. Die Höhe der Platinkonzentration auf identischen Flächen schwankte innerhalb der dreitägigen Probenahme erheblich. Dies ist beispielsweise anhand der Kontaminationen auf der Außenfläche der Urinbeutel (hellblaue Balken) zu sehen. Am ersten Tag wurde bei Patient 3 (Abbildung 13) auf dem Urinbeutel eine Platinkonzentration von  $0,07 \text{ pg/cm}^2$  gemessen. Am zweiten Tag lag die Konzentration auf selbigem Beutel mit  $4,07 \text{ pg/cm}^2$  um mehr als das 58-fache höher. Am dritten Tag stieg die Konzentration mit  $4,68 \text{ pg/cm}^2$  weiter an. Auf den Urinbeuteln von Patient 10 (Abbildung 14) wurden hingegen geringere Kontaminationen sowie im Gegensatz zu Patient 3 im Laufe der Zeit abnehmende Platinkonzentrationen gemessen. Am ersten Tag lag mit  $0,18 \text{ pg/cm}^2$  die höchste Platinkonzentration auf dem Urinbeutel vor. Am zweiten Tag wurden  $0,11 \text{ pg/cm}^2$  gemessen. Innerhalb der drei Tage sank die Konzentration auf  $0,07 \text{ pg/cm}^2$  ab (Abbildung 14). Auf einigen Flächen, fiel die Konzentration von hohen Werten am ersten Tag auf niedrigere Werte am zweiten Tag und stieg am dritten Tag wieder an (vgl. Platinkonzentration auf den Handschuhen der Pflegekräfte in Abbildung 13).

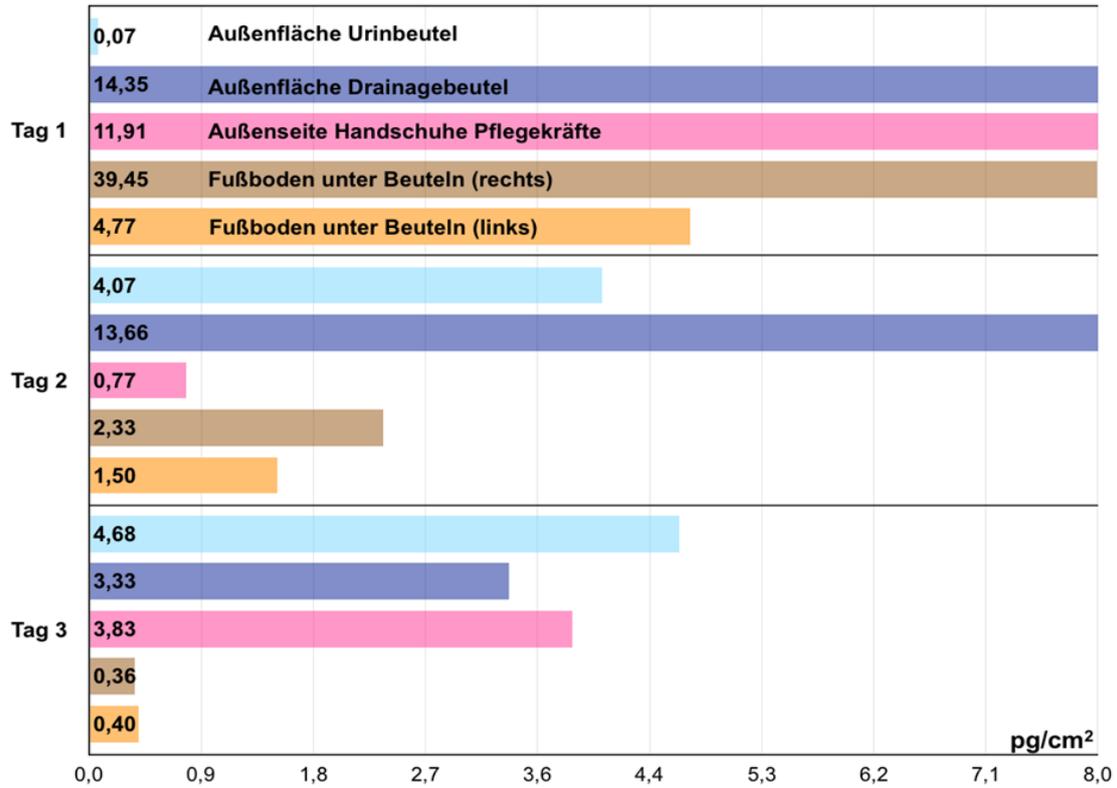


Abbildung 13: Platinkontamination im Umfeld von Patient 3 (pg/cm<sup>2</sup>)

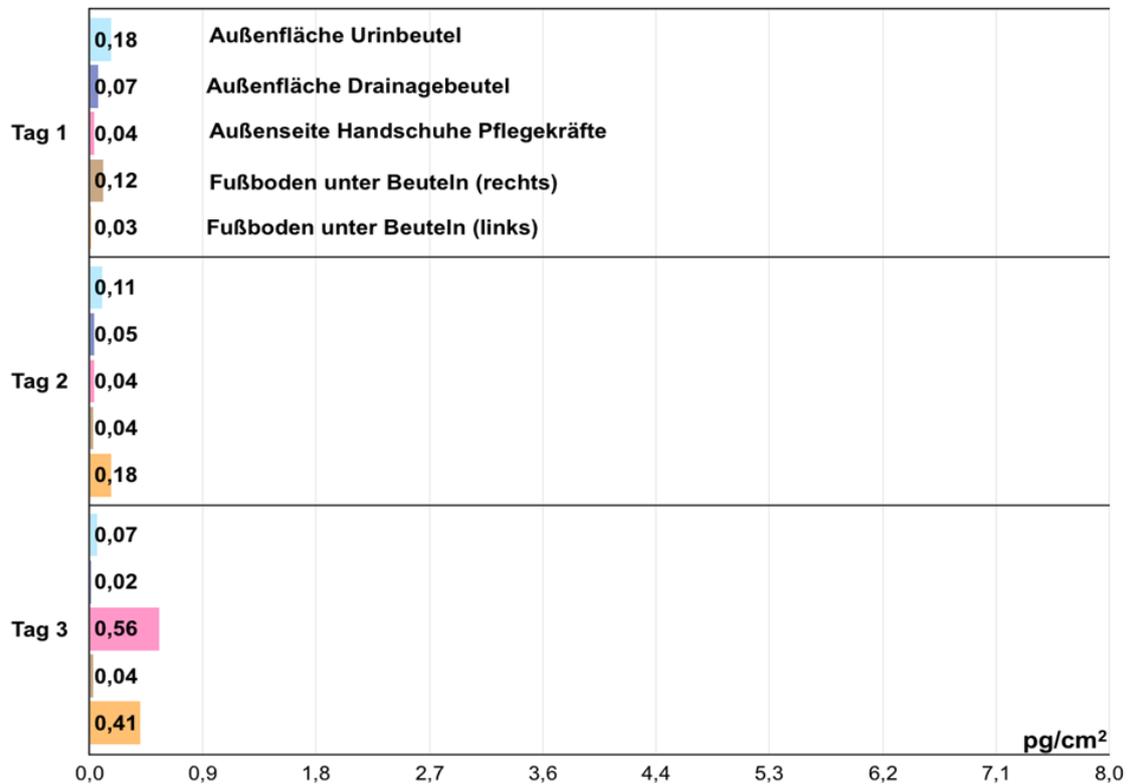
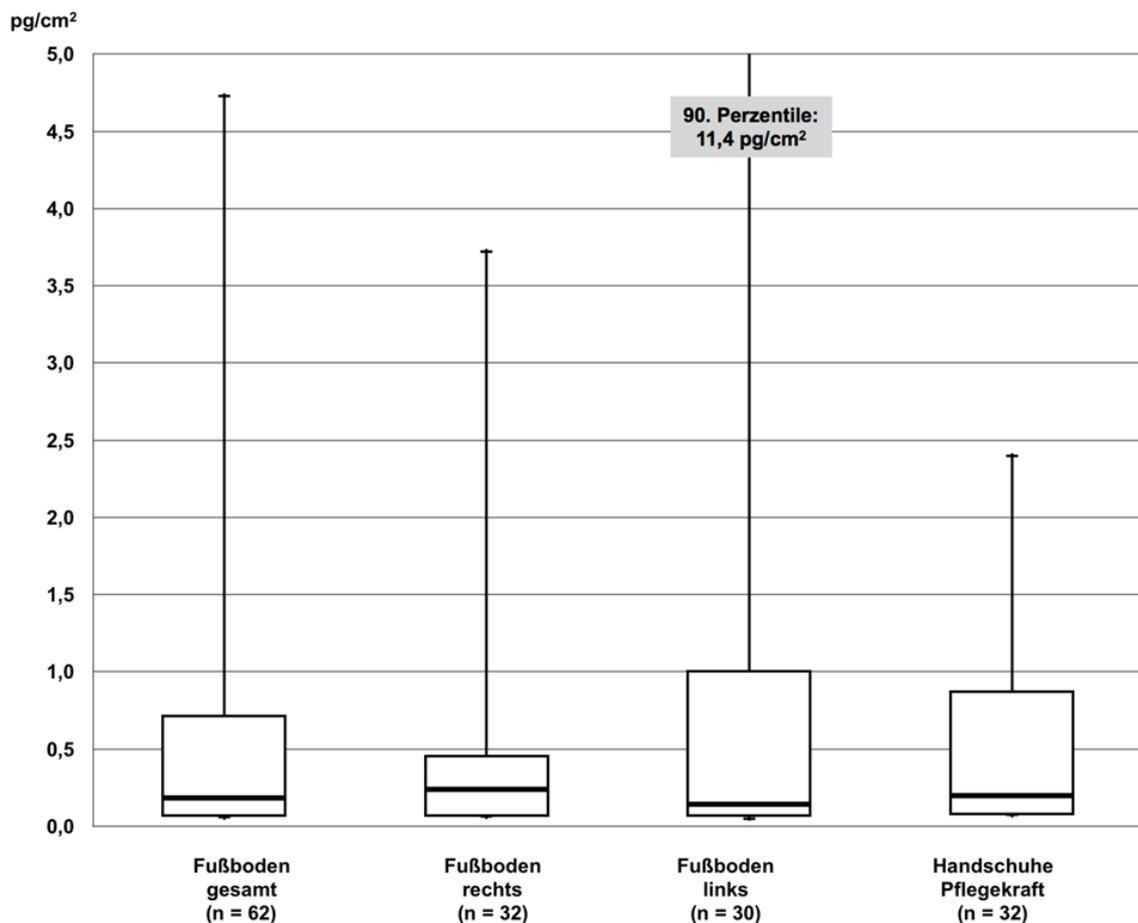


Abbildung 14: Platinkontamination im Umfeld von Patient 10 (pg/cm<sup>2</sup>)

---

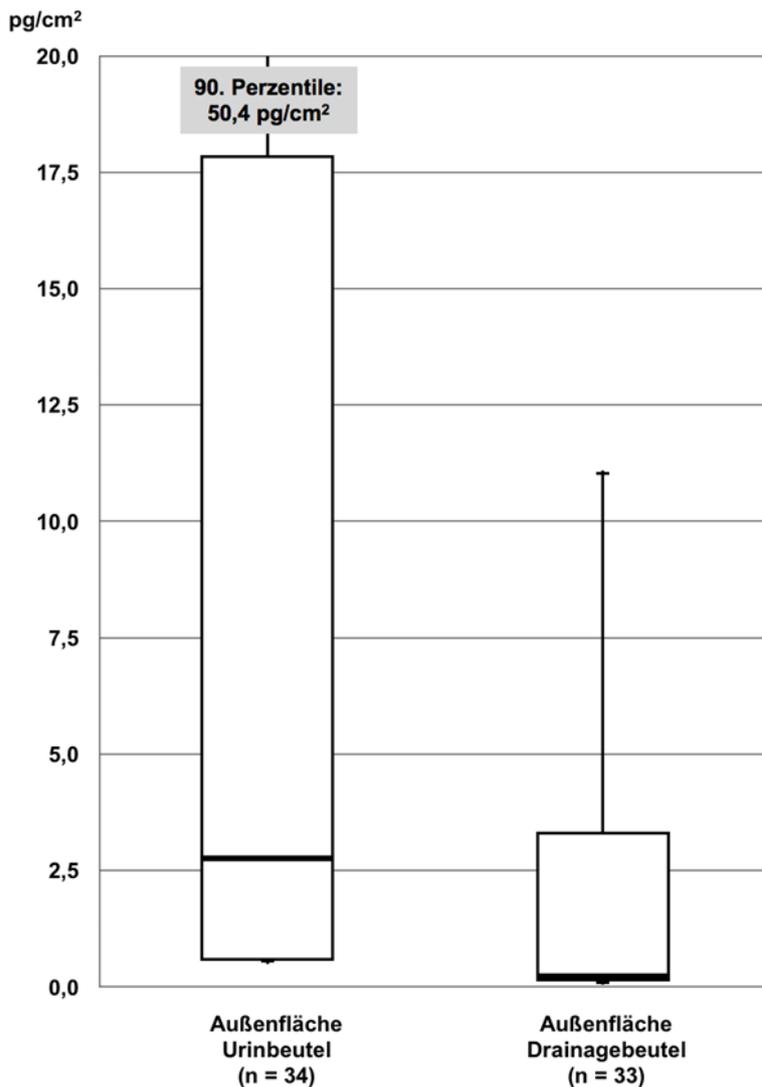
Der Vergleich aller Profile (Kontaminationsprofile aller HIPECs im Anhang) zeigte, dass die Kontaminationen keiner Regelmäßigkeit folgten. Die Höhe der Platinkonzentrationen schwankte innerhalb der drei Tage auf identischen Flächen (beispielsweise auf dem Urinbeutel) im Umfeld eines Patienten. So wie auch auf den identischen Probenahmeorten zwischen den Patienten einer Klinik oder zwischen den Patienten der verschiedenen Kliniken.

Im nächsten Abschnitt werden mehrere Boxplot-Diagramme präsentiert (Abbildung 15 und 16), welche einen Überblick über die Perzentile der Platinkonzentrationen auf Intensiv- und Pflegestation geben. Die Diagramme beinhalten die 10.-, 25.-, 50.-, 75.- und 90.-Perzentile der Messwerte. Die Außenflächen der Urin- und Drainagebeutel waren hoch mit Platin kontaminiert und wurden deswegen in einem eigenen Diagramm dargestellt (Abbildung 16). Der Wert der 90. Perzentile der Platinkonzentrationen auf dem Fußboden lag mit  $11,4 \text{ pg/cm}^2$  so hoch, dass er nicht in Abbildung 15 dargestellt werden konnte. Die Box mit der Bezeichnung „Fußboden rechts“ fasst alle Wischproben, die auf der rechten Seite der Patientenbetten genommen wurden, zusammen. „Fußboden links“ bezeichnet analog alle Wischproben der linken Seiten. „Fußboden gesamt“ beinhaltet alle gesammelten Wischproben neben den Patientenbetten.



**Abbildung 15: Boxplot-Diagramme von Oberflächen auf Station: Fußböden und Handschuhe der Pflegekräfte**

Zwischen dem Median der Platinkonzentrationen der Fußböden auf der rechten Bettseite und dem Median auf der Linken, bestand ein Unterschied von 0,1 pg/cm² (linke Seite: 0,14 pg/cm²; rechte Bettseite: 0,24 pg/cm²). Der Median aller Platinkonzentrationen des Fußbodens lag mit 0,18 pg/cm² dazwischen. Die Platinkonzentrationen auf den Außenseiten der Handschuhe der Pflegekräfte streuten verglichen mit den anderen Oberflächen in Abbildung 15 am wenigsten (Median: 0,2 pg/cm²).



**Abbildung 16: Boxplot-Diagramme Urin- und Drainagebeutel**

Die Außenflächen der Urinbeutel waren die am höchsten mit Platin kontaminierten Wischproben auf den Stationen. Der Wert der 90. Perzentile war mit 50,4 pg Platin pro cm<sup>2</sup> so hoch, dass er nicht in Abbildung 16 dargestellt werden konnte. Die Außenflächen der Drainagebeutel waren verglichen mit den der Urinbeuteln deutlich weniger hoch kontaminiert: Der Median der Drainagebeutel war mit 0,23 pg/cm<sup>2</sup> ca. 12-fach niedriger als der Median der Urinbeutel mit 2,77 pg/cm<sup>2</sup>.

### 6.2.3 Wischproben der Drainage- und Urinbeutel

Die Platinkontaminationen auf den Außenflächen der Urinbeutel waren im Schnitt höher als die auf den Außenflächen der Drainagebeutel (Tabelle 9). Der Median aller Messwerte auf den Urinbeuteln lag mit 2,86 pg/cm<sup>2</sup> um fast das 12-fache höher als der Median aller Werte auf den Drainagebeuteln mit 0,23 pg/cm<sup>2</sup>. Im

Vergleich zwischen den Kliniken fiel auf, dass es Unterschiede hinsichtlich der Höhe der Kontamination auf den Beuteln zwischen den vier Kliniken gab.

**Tabelle 9: Pt-Konzentrationen auf den Drainage-/Urinbeutel (pg/cm<sup>2</sup>)**

		n	Spanne	25. Perz.	Median	75. Perz.
<b>Drainagebeutel</b>	<b>Klinik A</b>	9	0,09 - 8,57	0,12	0,18	0,21
	<b>Klinik B</b>	6	0,02 - 0,17	0,05	0,07	0,07
	<b>Klinik C</b>	13	0,09 - 17,36	1,16	3,33	11,6
	<b>Klinik D</b>	5	0,09 - 6,48	0,14	0,23	0,46
<b>Urinbeutel</b>	<b>Klinik A</b>	9	1,07 - 439	4,11	33,9	60,7
	<b>Klinik B</b>	6	0,07 - 1,25	0,11	0,16	0,18
	<b>Klinik C</b>	14	0,07 - 42,8	0,57	2,63	10,5
	<b>Klinik D</b>	5	0,07 - 42,8	0,43	3,75	19,6

Die niedrigsten Platinkonzentrationen wurden auf Drainagebeuteln der Klinik B gemessen. Danach folgten die Kliniken A und D. In Klinik A wurde mit einem Median von 0,18 pg/cm<sup>2</sup>, der zweitniedrigste Medianwert gemessen. Jedoch lag der Maximalwert in Klinik A mit 8,57 pg/cm<sup>2</sup> um 2,09 pg/cm<sup>2</sup> höher als der in Klinik D. Klinik C wies mit einem Median von 3,33 pg/cm<sup>2</sup> auf den Drainagebeuteln die höchste Platinkontamination auf. Der in Klinik C gemessene Maximalwert von 17,36 pg/cm<sup>2</sup> war 102-mal höher als der Maximalwert in Klinik B (Klinik mit der niedrigsten Kontamination).

In Klinik B wurden wiederum die am niedrigsten mit Platin kontaminierten Urinbeutel analysiert. Danach folgten die Kliniken C und D mit jeweils Platinkonzentrationen zwischen 0,07 - 42,8 pg/cm<sup>2</sup>. Die am höchsten mit Platin kontaminierten Urinbeutel wurden in Klinik A mit einem Median von 33,9 pg/cm<sup>2</sup> gemessen. Wiederum in Klinik A wurde mit 60,7 pg/cm<sup>2</sup> die höchste auf einem Urinbeutel gemessene Platinkonzentration festgestellt.

#### 6.2.4 Wischproben Fußboden

Die Platinkonzentrationen auf den Fußböden nahe der Bettkante unter den Drainage- und Urinbeuteln wiesen mit Konzentrationen zwischen 0,02 - 85,8 pg/cm<sup>2</sup> eine große Spanne auf (Tabelle 10). Der Median aller Fußböden (alle Kliniken zusammengefasst) lag bei 0,18 pg/cm<sup>2</sup>.

Der Unterschied zwischen den Platinmesswerten der Wischproben, die auf der linken Seite der Betten genommen wurden (Spanne: 0,02 - 85,0 pg/cm<sup>2</sup>; Median: 0,14 pg/cm<sup>2</sup>) und der Proben auf der rechten Seite der Betten (Spanne: 0,02 - 85,5 pg/cm<sup>2</sup>; Median: 0,24 pg/cm<sup>2</sup>) war so klein, dass alle gesammelten Wischproben von Fußböden einer Klinik zusammen ausgewertet wurden. Im Klinikvergleich fielen folgende Unterschiede auf:

**Tabelle 10: Pt-Konzentrationen auf den Fußböden unter den Drainage- und Urinbeuteln (pg/cm<sup>2</sup>)**

		n	Spanne	25. Perz.	Median	75. Perz.
<b>Fußboden</b>	<b>Klinik A</b>	18	0,05 - 1,75	0,08	0,16	0,33
	<b>Klinik B</b>	12	0,02 - 0,75	0,03	0,04	0,15
	<b>Klinik C</b>	26	0,03 - 85,8	0,11	0,38	3,89
	<b>Klinik D</b>	6	0,02 - 74,5	0,04	0,10	13,50

Die Fußböden der Klinik B waren mit einem Medianwert von 0,04 pg/cm<sup>2</sup> am niedrigsten kontaminiert. Die zweitniedrigste Kontamination wiesen die Fußböden der Klinik A mit einem vierfach so großen Median wie in Klinik B auf.

Aus dem weiteren Klinikvergleich ging nicht eindeutig hervor in welcher Klinik die am höchsten kontaminierten Fußböden analysiert wurden. In Klinik C wurde die größte Spanne zwischen Minimal- und Maximalwert sowie mit 0,38 pg/cm<sup>2</sup> der höchste Medianwert aller vier Kliniken gemessen. In Klinik D wurde eine etwas niedrigere Spanne mit Werten zwischen 0,02 - 74,5 pg/cm<sup>2</sup> und einem Median von 0,1 pg/cm<sup>2</sup> analysiert. Dennoch lag Wert der 75.-Perzentile mit 13,5 pg/cm<sup>2</sup> höher als bei Klinik C.

### 6.2.5 Wischproben Handschuhe Pflegekraft

Mit Messwerten zwischen 0,04 - 11,9 pg/cm<sup>2</sup> (Tabelle 11) wurden auf der Handschuhaußenseite der Pflegekräfte durchschnittlich die niedrigsten Platin-konzentrationen, verglichen mit den anderen Probenahmeorten auf Station, gemessen. Der Median aller Handschuhe der Pflegekräfte lag bei 0,2 pg/cm<sup>2</sup>.

**Tabelle 11: Pt-Konzentrationen auf Handschuhen von Pflegekräften (pg/cm<sup>2</sup>)**

		n	Spanne	25. Perz.	Median	75. Perz.
<b>Handschuhe</b>	<b>Klinik A</b>	9	0,04 - 2,50	0,06	0,17	1,14
	<b>Klinik B</b>	6	0,04 - 0,56	0,04	0,07	0,19
	<b>Klinik C</b>	14	0,04 - 11,9	0,10	0,27	0,80
	<b>Klinik D</b>	3	0,64 - 7,00	0,64	1,14	7,00

Die niedrigsten Platinkonzentrationen, mit einer Spanne von 0,04 - 0,56 pg/cm<sup>2</sup>, wurden auf den Handschuhen von Pflegekräften in Klinik B analysiert. Am zweitniedrigsten belastet waren die Handschuhe in Klinik A, mit einem Medianwert von 0,17 pg/cm<sup>2</sup>. In Klinik C wurde zwar der höchste Maximalwert auf Handschuhen mit 11,9 pg/cm<sup>2</sup> gemessen, jedoch waren die Werte der 25.Perzentile, des Medians und des 75.-Perzentils kleiner als die Werte in Klinik D. In Klinik D wurde die zweithöchste Platinkonzentration auf Handschuhen der Pflegekräfte mit 7,00 pg/cm<sup>2</sup> gemessen.

---

### 6.2.6 Benchmarking-System

An dieser Stelle, sollen die Wischprobenergebnisse nach dem im Methodenteil (Kapitel 5.8) erläuterten Ampelsystem ausgewertet werden. Das Benchmarking-System ist an das statistische System für Apotheken von Schierl et al. aus dem Jahr 2009 angelehnt. Für die Auswertung wurden alle Platinmesswerte unter 0,9 pg/cm<sup>2</sup> (entspricht dem Median aller gemessenen Platinkonzentrationen der vorliegenden Studie) als „grün“ und alle Werte über 6,2 pg/cm<sup>2</sup> (entspricht allen Werten größer des 75. Perzentils) als „rot“ gekennzeichnet. Der Bereich dazwischen beinhaltet den „gelben“ Bereich.

Mit 38% „roten“ und 35% „grünen“ Werten, waren die Außenflächen der Urinbeutel die am höchsten mit platinhaltigen Zytostatikaresten kontaminierten Flächen auf Intensiv- und Pflegestation. 27% der Platinkonzentrationen auf den Urinbeutel wurden als gelb klassifiziert, was den größten Anteil an „gelben“ Flächen aller untersuchten Probenahmeorte ausmachte. Die Außenflächen der Drainagebeutel waren mit 24% „roten“ und 61% „grünen“ Flächen die am zweithöchsten mit Platin belasteten Probenahmestellen. Am niedrigsten mit Platin kontaminiert waren die Fußböden unter den Drainage- und Urinbeuteln (linke und rechte Bettseite) der HIPEC-Patienten sowie die Außenseiten der Handschuhpaare der Pflegekräfte. Diese beiden Probenahmeorte wiesen jeweils 75% bzw. 76% als „grün“ definierte Werte auf. 10% der Messwerte auf dem Fußboden lagen im „roten“ Bereich. Von den Wischproben auf den Handschuhen der Pflegekräfte lagen sogar nur 6% im roten Bereich, jedoch 19% im Gelben.

**Tabelle 12: Wischprobenergebnisse farbig markiert nach Ampelsystem für HIPEC-Patienten auf Intensiv- und Pflegestationen (pg/cm<sup>2</sup>)**

	Außenfläche Urinbeutel (n = 34)	Außenfläche Drainagebeutel (n = 33)	Fußboden unter Urin- /Drainagebeutel (n = 62)		Handschuhe Pflegekraft (n = 32)
	0,07	0,02	0,02	0,18	0,04
	0,07	0,05	0,02	0,23	0,04
	0,07	0,07	0,02	0,25	0,04
	0,11	0,07	0,02	0,25	0,04
	0,14	0,07	0,03	0,28	0,04
	0,18	0,09	0,03	0,30	0,04
	0,18	0,09	0,03	0,30	0,06
	0,43	0,09	0,04	0,31	0,06
	0,57	0,12	0,04	0,33	0,07
	0,57	0,12	0,04	0,36	0,09
	0,57	0,14	0,04	0,38	0,09
	0,89	0,17	0,05	0,40	0,10
	1,07	0,18	0,05	0,40	0,10
	1,14	0,18	0,05	0,41	0,17
	1,18	0,18	0,05	0,64	0,19
	1,25	0,21	0,06	0,75	0,19
	1,96	0,23	0,06	1,10	0,21
	3,75	0,30	0,06	1,43	0,24
	4,07	0,32	0,07	1,47	0,29
	4,11	0,46	0,08	1,49	0,56
	4,68	1,06	0,08	1,75	0,57
	7,5	1,16	0,08	2,33	0,64
	10,5	2,87	0,08	3,89	0,77
	11,5	2,92	0,11	4,43	0,80
	12,5	3,33	0,12	4,77	1,14
	19,6	6,48	0,13	11,2	1,14
	30,6	7,78	0,13	13,5	1,28
	33,9	8,57	0,15	39,5	1,57
	42,9	9,03	0,15	74,5	2,50
	42,9	11,6	0,18	85,0	3,83
	53,6	13,7	0,18	85,8	7,00
	60,7	14,4			11,9
	168	17,4			
	439				
<b>grün</b>	35 %	61 %	76 %		75 %
<b>gelb</b>	27 %	15 %	14 %		19 %
<b>rot</b>	38 %	24 %	10 %		6 %

---

## 7. Workshop

Am 22. Juli 2015 fand ein Workshop zum Thema Arbeitssicherheit bei HIPEC im Institut für Arbeits-, Sozial und Umweltmedizin am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Leitung von Herrn Dr. Schierl statt.

Eingeladen waren alle Betriebsärzte und -ärztinnen, Krankenschwestern und -pfleger, Leiter der Pflegedienste sowie Chirurgeninnen und Chirurgen der an der Studie teilnehmenden Kliniken. Von jeder Klinik nahm mindestens ein Mitarbeiter am Workshop teil. Als erstes wurden die Ziele sowie die Methodik der Wischprobenuntersuchungen erläutert. Zur Veranschaulichung wurden Fotos von den Probenahmestellen im OP-Saal und auf Intensiv-/Pflegestation gezeigt. Danach wurden die Ergebnisse der Wischproben aus dem OP-Saal anhand zweier Kontaminationsprofile vorgestellt. Die Bauchhaut der Patienten um die Drainagenein- und -ausgänge und die Außenfläche der Handschuhe der Chirurgen nach der HIPEC wurden als Probenahmestellen mit hohen Platinkontaminationen identifiziert. Am wenigsten kontaminiert waren die Handschuhe der Perfusionisten vor Zugabe des Zytostatikums und der Fußboden des OP-Saals. Die Höhe der Platinkonzentrationen auf den unterschiedlichen Oberflächen variierte stark.

Der Schwerpunkt des Workshops lag auf der Präsentation der Ergebnisse von Proben, die auf Intensiv- und Pflegestation erhoben wurden. Hier wurden neben Wischproben auch Flüssigkeitsproben aus den Urin- und Drainagebeuteln von HIPEC-Patienten an bis zu drei Tagen nach der peritonealen Chemotherapie genommen. Diese zytostatikahaltigen Ausscheidungen wurden als die vornehmlichen Quellen der Oberflächenkontaminationen identifiziert. Am höchsten waren die Platin-Konzentrationen im Urin und der Drainageflüssigkeit am ersten Tag nach der HIPEC. Im Laufe der Zeit, nahmen die Konzentrationen in den Körperflüssigkeiten zwar kontinuierlich ab, lagen am dritten Tag aber immer noch bei mehreren 100 Nanogramm Platin pro Milliliter in der Drainageflüssigkeit bzw. sogar mehreren 100 bis 1000 ng/ml im Urin. Bei der Untersuchung von Oberflächen im Umfeld von HIPEC-Patienten mittels Wischproben wurden teilweise hohe Platinkontaminationen gemessen. Auch diese Platinkonzentrationen wurden veranschaulichend in Kontaminationsprofilen dargestellt. Die Höhe der Platinkontaminationen schwankte sowohl

---

innerhalb der dreitägigen Probenahme auf den identischen Oberflächen bei einem Patienten als auch zwischen den Patienten. Es konnten mittels der Kontaminationsprofile von den einzelnen Stationen keine Regelmäßigkeiten beobachtet werden. Anschließend wurden die vorgestellten Ergebnisse gemeinsam diskutiert. Den letzten Programmpunkt stellte ein Austausch zum Thema „kontaminationsarmer Umgang mit HIPEC-Patienten“ dar. Hier wurde vor allem debattiert welche Arbeitsabläufe im OP-Saal und auf Intensiv-/Pflegestation ein hohes Kontaminationsrisiko bergen und wie diese zukünftig minimiert werden könnten. Aber auch, wie auf Station der durch die Pflege von HIPEC-Patienten anfallende Müll, z.B. Urinbeutel, Einmalhandschuhe etc. fachgerecht entsorgt werden sollte. Darüber hinaus wurde besprochen, ob zytostatikahaltige Körperflüssigkeiten über die Kanalisation zu entsorgen sind oder aber als Zytostatikamüll gesondert entsorgt werden müssen.

Abschließend wurden mögliche Schutzmaßnahmen (z.B. Tragen eines flüssigkeitsdichten Kittels oder Benutzung von zytostatikadichten Handschuhen bei der Pflege) besprochen und hinsichtlich der Durchführbarkeit in der Praxis verglichen.

Im Anhang (Kapitel 11.5) findet sich eine umfassende Zusammenfassung der besprochenen Themen und der daraus resultierenden Ergebnisse.

---

## 8. Diskussion

### 8.1 Diskussion der Methoden

Die Probenahmen im OP-Saal und auf Station erwiesen sich als gut realisierbar und erfolgten nach einem standardisierten Protokoll (siehe Wischprobenprotokolle im Anhang, Kapitel 11.1/ 11.2). Alle Proben wurden von der zuvor geschulten Doktorandin selbst gesammelt. Dies garantiert eine gleichbleibende Qualität der Probenahme. Alle zwölf untersuchten HIPECs wurden im geschlossenen HIPEC-Verfahren durchgeführt, somit ist es prinzipiell möglich die Ergebnisse der Wischproben untereinander zu vergleichen.

Die Anwendung eines Umgebungsmonitoring mittels Wischproben ist ein probates Mittel, um die Zytostatikakontamination von Oberflächen nachzuweisen (47, 51, 53, 54). In den Wischproben wird nicht direkt die Konzentration von Oxaliplatin oder Cisplatin analysiert, sondern es wird die Platinkonzentration in der Probe gemessen. Platin dient dabei als Marker für platinhaltige Zytostatika. Bei dieser Messmethode muss berücksichtigt werden, dass es für Platin eine geogene Hintergrundbelastung gibt. Allerdings, liegt diese normalerweise unter  $0,001 \text{ pg/cm}^2$  und wird hauptsächlich durch Auto-Katalysatoren verursacht (53-55). Da der OP-Saal sowie die Intensivstation Räume sind, die nicht mit Straßenschuhen betreten werden dürfen, kann der Einfluss von platinhaltigen Umweltstäuben vernachlässigt werden. Alle detektierten Platinrückstände sind demnach durch platinhaltige Zytostatika verursacht.

Die Methode zum Nachweis von Platin in Flüssigkeiten, beispielsweise im Urin, ist ein etabliertes und validiertes Verfahren am Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der LMU München (52, 56). Die Messwerte im Urin und in der Drainageflüssigkeit sind Stichproben und geben Auskunft über aktuelle Platinkonzentrationen potenzieller Kontaminationsquellen.

Bei den Perfusionisten wurden vor und nach Zugabe des Zytostatikums Wischproben von den Handschuhen genommen. Die Wischprobe vor Zugabe des Zytostatikums sollte zeigen, ob sich die Perfusionisten eventuell durch die Handhabung eines potenziell mit Zytostatikaresten beschmutzten Gerätes kontaminierten. Im Gegensatz zu den Probenahmen bei den Perfusionisten, wurden die Handschuhe der Chirurgen nur einmal nach der HIPEC untersucht,

---

da der Patientenbauchraum vor Zytostatikazugabe kein Platin enthält und sich der Chirurg somit nicht kontaminieren konnte.

Die Untersuchung von zwölf HIPECs ist keine besonders große Stichprobe, dennoch ist es dank der standardisierten Probenahme sowie dem Vergleich von Ergebnissen aus vier Krankenhäusern möglich, allgemeine Schlussfolgerungen abzuleiten. Vor allem die Wischprobenahme an drei aufeinander folgenden Tagen auf identischen Oberflächen im Umfeld eines Patienten auf Station, erbrachte wesentliche Erkenntnisse über die von HIPEC-Patienten ausgehenden möglichen Zytostatikakontaminationen.

---

## 8.2 Diskussion der Ergebnisse

### 8.2.1 Ergebnisse OP-Saal

Schierl et al. beschrieben 2012, dass die Hälfte der untersuchten Bildschirmoberflächen von HIPEC-Geräten vor der Perfusion höher mit Platin kontaminiert war als nach der Chemotherapie (47). In der aktuellen Studie lagen die Platinkonzentrationen auf der Bildschirmoberfläche vor HIPEC bei 75% der Untersuchungen ebenfalls höher als hinterher. Die höheren Werte vor HIPEC erklären sich durch eine nicht ausreichend durchgeführte Reinigung des Gerätes (insbesondere des Gerätebildschirmes) nach der letzten Perfusion. Durch die Wischprobenahme vor Zytostatikazugabe wurde das Gerät von Platin „gereinigt“. Kam es nicht zu einer erneuten Kontamination mit Cisplatin oder Oxaliplatin während der aktuellen Zytostatikaperfusion, wurden deshalb bei der Messung nach HIPEC niedrigere Platinwerte auf der Geräteoberfläche gemessen.

In der aktuellen Studie wurden mit Platinkonzentrationen zwischen 0,24 - 299 pg/cm<sup>2</sup> eine große Spanne an Werten auf dem Perfusionsgerät unter dem Drei-Wege-Hahn gemessen. Zum einen könnte ein unsauberes Anstecken der Zytostatikabeutel auf den Drei-Wege-Hahn dazu geführt haben, dass hoch konzentrierte Zytostatikalösung auf die Fläche unter dem Hahn tropfte. Andererseits könnten die hohen Platinkonzentrationen aber auch durch Kreuzkontaminationen entstanden sein. Beispielsweise lief bei einer HIPEC das mit Perfusionslösung gefüllte Reservoir auf den Fußboden aus und falls mit hierdurch kontaminierten Handschuhen das Gerät weiter bedient wurde, könnte es zu einer Verschleppung der Platinkontamination gekommen sein.

Obwohl die Chemotherapie bei der untersuchten HIPEC-Technik in einem geschlossenen System abläuft (Bauchdecke zugenäht), zeigten die Handschuhaußenseite der Chirurgen und Perfusionisten teilweise hohe Zytostatikakontaminationen. Die Chirurgen kontaminierten ihre Handschuhe vermutlich durch folgende zwei Tätigkeiten: Erstens bei der Manipulation des Patientenbauches, welche der gleichmäßigen Verteilung der erhitzten Perfusionslösung diene. Durch die dabei entstandene Erhöhung des intraabdominellen Drucks trat Zytostatikalösung neben den Drainageschläuchen und durch die vernähte OP-Wunde aus und gelangte somit auf die Handschuhe. Zweitens bestand beim Abtrennen der Drainageschläuche zwischen

---

Perfusionsgerät und Patient nach Ende der HIPEC die Möglichkeit, dass sich Chirurgen die noch im Schlauch verbliebene Perfusionslösung auf die Handschuhe tropften.

Bei Perfusionisten kam es vor allem durch die Zugabe des Zytostatikums zur Perfusionslösung über den Drei-Wege-Hahn zur Kontamination der Handschuhe. Eine weitere Möglichkeit bestand für die Perfusionisten beim Abnehmen der vom Patienten abgetrennten Drainageschläuche vom Chirurgen am Ende der HIPEC. Aber auch durch das Anfassen von Oberflächen eines zuvor nicht ausreichend gereinigten Gerätes (z.B. Bildschirm) konnte es zu Kontaminationen der Handschuhe kommen.

Schierl et al. analysierten auf der Handschuhaußenseite der Chirurgen Konzentrationen zwischen 0,03 - 729 Nanogramm (ng) Platin pro Handschuhpaar (47). Die in der aktuellen Studie gemessenen Werte von 0,2 - 691 Nanogramm Platin pro Handschuhpaar (Außenseite) der Chirurgen lagen vergleichsweise ähnlich hoch. Die gemessenen Platinkonzentrationen auf den Handschuhen der Perfusionisten hingegen lagen in der aktuellen Untersuchung mit Werten zwischen 0,03 - 4,25 Nanogramm Platin pro Handschuhpaar deutlich niedriger als die 2012 gemessenen Werte (0,02 - 73,6 Nanogramm pro Handschuhpaar) (47). Dies lag vermutlich daran, dass heute für die Zugabe des Zytostatikums keine Spritzen mehr benutzt werden, was damals als wesentliche Erklärung für die hohen Platinkontaminationen angesehen wurde. Mit einer Kontamination des äußeren Handschuhs (jeweils linker und rechter Handschuh einzeln gemessen) von sechs Chirurgen in zwei Kliniken zwischen 50 - 50.120 ng Platin pro Handschuh, waren die von Villa et al. untersuchten Handschuhe (50) deutlich höher kontaminiert als die Außenseite der Handschuhe der aktuellen Studie. Die hohen Werte von Villa et al. erklären sich durch die Untersuchung von sechs in offener Methode durchgeführter HIPECs. Die Chirurgen hatten direkt mit der zytostatikahaltigen Perfusionslösung im Bauchraum des Patienten Kontakt. Im Gegensatz zu den in der aktuellen Studie untersuchten zwölf geschlossenen HIPECs, bei welchen die Chirurgen keinem direkten Kontakt mit der Perfusionslösung ausgesetzt waren. Die Kontamination auf der Außenseite der Handschuhe der OP-Schwester, nachdem diese das Zytostatikum zur Perfusionslösung zugab, lag mit 2,5 ng Platin pro

---

Handschuhpaar bei Villa et al. innerhalb der von uns gemessenen Spanne der Kontaminationen auf den Handschuhen der Perfusionisten nach Ende der HIPEC.

Der OP-Fußboden wurde bei der geschlossenen HIPEC weniger mit Platin kontaminiert als bei der offenen Methode. Konate et al. maßen Werte zwischen 1344 - 3865 ng/Probe auf dem Fußboden in der Nähe des OP-Tisches bei einer offenen HIPEC (46). Mit Platinkonzentrationen zwischen 0,02 - 18,2 ng/Probe auf dem Fußboden zwischen HIPEC-Gerät und OP-Tisch in der vorliegenden Studie, lag bei der geschlossenen HIPEC-Methode eine wesentlich geringere Oberflächenkontamination des Fußbodens vor. Im Folgenden sollen die aktuellen Messwerte des Fußboden mit den Werten von Schierl et al. aus dem Jahr 2012 verglichen werden. Der Median des OP-Fußbodens der aktuellen Studie lag mit 0,16 pg/cm<sup>2</sup> um 0,06 pg/cm<sup>2</sup> niedriger als der Median von Schierl et al. mit 0,22 pg/cm<sup>2</sup> (Spanne: 0,07 - 9,7 pg/cm<sup>2</sup>) (47). Dennoch war die Spanne der Messwerte der aktuellen Studie größer mit Werten von 0,02 - 20,2 pg/cm<sup>2</sup> (75. Perzentil: 0,83 pg/cm<sup>2</sup>). Der Maximalwert von 20,2 pg/cm<sup>2</sup> der aktuellen Studie wurde durch die Leckage bei HIPEC Nummer 9 hervorgerufen und ist als Extremwert zu betrachten. Auch die von Villa et al. gemessenen Platinkonzentrationen auf einer 900 cm<sup>2</sup> großen Fläche unter dem OP-Tisch, die zwischen 970 - 17.512 ng pro Probe lagen (50), waren deutlich höher kontaminiert als die Wischproben vom Fußboden der aktuellen Studie. Zu erklären sind die hohen Kontaminationen der Fußböden in der Studie von Villa et al. durch die Untersuchung von HIPECs, die in der offenen Methode durchgeführt wurden. Die zytostatikahaltige Perfusionsflüssigkeit tropft bei der offenen Methode leichter auf den Boden. Andererseits muss bei der Interpretation hoher Platinkonzentrationen auf dem OP-Saal Fußboden auch bedacht werden, dass Platin, welches auf den Boden tropft in PVC-Böden eindringen und dort akkumulieren kann (53). Somit ist es möglich, dass Platinkontaminationen auf Fußbodenflächen noch Monate nach Verunreinigungen nachgewiesen werden können und die hohen Platinkonzentrationen nicht unbedingt von der aktuellen HIPEC stammen müssen.

Die Bauchhaut der Patienten um die Drainagenein- und -ausgänge war in der aktuellen Studie eine der am höchsten kontaminierten Probenahmestelle im OP-

---

Saal. Die Platinkonzentrationen lagen mit einer Spanne von 1,8 - 3210 ng/Probe deutlich höher als die Messwerte von Konate et al. mit 6,1 - 40,9 ng Platin/Probe (46). In der Veröffentlichung von Konate et al. geht jedoch nicht hervor, an welchen Stellen die Proben genommen worden sind, so dass eine direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse schwierig ist.

### **8.2.2 Ergebnisse Station**

Zytostatikahaltige Ausscheidungen von HIPEC-Patienten, vor allem Urin und Drainageflüssigkeiten, sind die Ursachen der Platinkontamination von Oberflächen im Umfeld von HIPEC-Patienten auf Intensiv- und Pflegestationen. Im Laufe der drei Probenahmetage sanken die Platinkonzentrationen in den Körperflüssigkeiten kontinuierlich ab. Der Anstieg des gelben, rosa und dunkelroten Graphen am zweiten Tag (37 - 46 h nach der HIPEC) in Abbildung 10 in Kapitel 6.2.1 lässt sich durch die stichprobenartige Probenahme (vgl. Methodenteil Kapitel. 5.6) erklären (Anstieg = Artefakt). Am dritten Probenahmetag wurden von den Patienten immer noch mehrere hundert Nanogramm Platin pro Milliliter Urin ausgeschieden. Das Zytostatikum ist demzufolge nach dem dritten Tag nicht vollständig ausgeschieden. Ein sorgfältiger Umgang mit Urin und Drainageflüssigkeiten von HIPEC-Patienten ist deshalb besonders wichtig um Kontaminationen mit Zytostatika zu vermeiden.

Die von González-Bayón et al. geforderte erhöhte Aufmerksamkeit für 48 Stunden in Bezug auf die Ausscheidungen von HIPEC-Patienten (15) reicht somit nicht aus. Die Körperflüssigkeiten sollten solange als mit Zytostatika kontaminiert angesehen werden, als der Patient mit Urin- und Drainagebeuteln versorgt ist. Nach Entfernung des Blasenkatheters und der Drainagen, gelten die Ausscheidungen des HIPEC-Patienten in etwa genauso hoch belastet wie der Urin von Patienten, die eine ambulante Chemotherapie in einer Tagesklinik erhalten. HIPEC-Patienten dürfen deshalb nach Entfernung des Katheters und der Drainagen die normale Toilette benutzen.

Die Außenseiten der Urinbeutel waren die am höchsten kontaminierten Oberflächen im Umfeld von HIPEC-Patienten auf Station. Dies lag wahrscheinlich einerseits daran, dass im Urin höhere Cisplatin- und Oxaliplatinkonzentrationen vorlagen als in der Drainageflüssigkeit. Andererseits besaßen alle untersuchten Urinbeutel (im Gegensatz zu den meisten Drainagebeuteln) einen Ablaufhahn.

---

Bei nicht vollständig geschlossenem Ablaufhahn war es möglich, dass kontaminierter Urin über die Beuteloberfläche auslief.

Im Klinikvergleich (Tabelle 9, Kapitel 6.2.3) zeigt Klinik B die am niedrigsten kontaminierten Urinbeutelaußenflächen. Das rührte möglicherweise daher, dass in Klinik B alle Urinbeutel komplett entsorgt wurden, sobald diese voll waren. Die Beutel wurden nicht, wie in den drei anderen Kliniken, in die Kanalisation entleert und wieder benutzt.

In allen Kliniken, bis auf Klinik C, wurden die Drainagebeutel täglich gewechselt. Durch den kompletten Wechsel wurde der Entstehung von Flüssigkeitsspritzern beim Umfüllen und dadurch möglicher Kreuzkontaminationen vorgebeugt. In Klinik C hingegen wurden Drainagebeutel mit Ablaufhähnen benutzt (Abbildung 17) und die Drainageflüssigkeit wurde täglich in Becher abgelassen. Durch dabei entstandene Flüssigkeitsspritzer lassen sich die hohen Kontaminationen der Außenfläche der Drainagebeutel in Klinik C (Medianwert: 3,33 pg/cm<sup>2</sup>) im Gegensatz zu den andern Kliniken (Medianwerte: 0,07 - 0,23 pg/cm<sup>2</sup>) erklären. Auch die hohen Platinkonzentrationen des Fußbodens in Klinik C lassen sich durch diese Kreuzkontamination erklären.



**Abbildung 17: Drainagebeutel mit Ablaufhahn**

Die Oberflächenkontaminationen auf den Fußböden zeigten mit Werten zwischen 0,02 - 85,8 pg/cm<sup>2</sup> große Schwankungen zwischen Minimal- und

---

Maximalwert. Der Median war mit  $0,18 \text{ pg/cm}^2$  im Vergleich zu den Medianwerten der übrigen Wischproben relativ niedrig (75.-Perzentil:  $0,72 \text{ pg/cm}^2$ ).



**Abbildung 18: Fußbodenkontamination**



**Abbildung 19: Fußbodenkontamination durch Drainagebeutel mit Ablaufhahn**

Verglichen mit den Platinkonzentrationen auf Fußböden, welche Kopp et al. in onkologischen Tagespraxen gemessen haben (Median:  $3,3 \text{ pg/cm}^2$  und 75.-Perzentil:  $12,7 \text{ pg/cm}^2$ ) (54), fällt auf, dass die Fußböden auf Intensiv- und Pflegestation weniger mit Platin kontaminiert waren.

Die Platinkontaminationen der Handschuhe des Pflegepersonals waren vermutlich bedingt durch die zuvor ausgeführte Pflegetätigkeit. Eine plausible Erklärung für die teilweise hohen Kontaminationen der Handschuhe könnte ein Kontakt der Pflegekräfte mit den Kontaminationsquellen (Drainageflüssigkeit, Urin) gewesen sein. Beispielsweise wäre dies möglich beim Wechseln des Drainagebeutels, Umfüllen des Urins in einen Becher oder beim Verbandswechsel der Bauchnaht. Half die Pflegekraft dem Patienten beispielsweise bei der Körperpflege an Stellen, die weit entfernt lagen von den Drainageschläuchen bzw. der OP-Wunde, war es wahrscheinlich, dass geringere Kontaminationen entstanden. Diese Hypothese kann leider aufgrund der fehlenden Dokumentation über die Tätigkeit der Pflegekraft im Nachhinein nicht belegt werden. Ist aber auf Grund der anderen Kausalzusammenhänge, wie beispielsweise dass die Urinbeutelaußenseiten im Schnitt höher kontaminiert waren als die Außenseiten der Drainagebeutel, da auch die Urine höher kontaminiert waren als die Drainageflüssigkeiten, logisch nachvollziehbar.

---

Die in Tabelle 11 gezeigte Aufgliederung der Kontaminationen auf den Handschuhen nach den einzelnen Kliniken zeigt große Unterschiede zwischen den Kliniken. In Klinik B wurden die geringsten Kontaminationen auf den Handschuhen gemessen. Während in Klinik C und D hohe Kontaminationen auf den Handschuhen vorlagen. Die Platinkontamination der Handschuhe hängt also nicht nur von der zuvor ausgeführten Tätigkeiten, sondern auch von der Arbeitsweise der Pflegekraft ab.

Der Median der Platinkonzentrationen auf den Handschuhen der Perfusionisten nach HIPEC (Median:  $0,28 \text{ pg/cm}^2$ ) lag um  $0,08 \text{ pg/cm}^2$  über dem Median der Handschuhe von Pflegekräften nach der Pflege von HIPEC-Patienten (Median:  $0,20 \text{ pg/cm}^2$ ). Dies lässt darauf schließen, dass Pflegekräfte auf Station durch die zytostatikahaltigen Körperflüssigkeiten von HIPEC-Patienten einer vergleichbaren Kontamination ausgesetzt sind, wie beispielsweise die Perfusionisten im OP-Saal sind. Somit wäre es sinnvoll für beide die gleiche Schutzausrichtung bereitzustellen: Flüssigkeitsdichte langärmelige Kittel und Handschuhe.

### **8.2.3 Einordnung in Benchmarkingsysteme**

Im Folgenden sollen die beiden auf statistischer Basis beruhenden Benchmarkingsysteme, das von Schierl et al. für Apotheken entworfene, mit dem für die Probenahme bei HIPEC-Patienten auf Station entwickelten System (Kapitel 6.2.6) verglichen werden. Schierl et al. definierten alle Flächen, die mit Platinkonzentrationen unter  $0,6 \text{ pg/cm}^2$  (HIPEC-Ampel:  $0,9 \text{ pg/cm}^2$ ) kontaminiert waren als „grün“. Alle Flächen mit einer Platinkontamination über  $4,0 \text{ pg/cm}^2$  (HIPEC-Ampel:  $6,2 \text{ pg/cm}^2$ ) gelten als „roter“ Bereich. Die dazwischen liegenden Messwerte werden als „gelber“ Bereich definiert (53). Die Platinkonzentrationen der verschiedenen Probenahmeorte wurden nach den beiden Ampel-Systemen klassifiziert und deren prozentualer Anteil an den drei Farben (rot, gelb und grün) pro Probenahmeort in Prozent in Tabelle 13 einander gegenüber gestellt.

Bei der Auswertung der Wischprobenergebnisse von den Drainagebeuteln ergaben sich in beiden Ampelsystemen die gleichen prozentualen Werte für die Kontaminationsniveaus. Der größte Unterschied lag bei der Einordnung der Platinkonzentrationen auf den Handschuhen der Pflegekräfte bezüglich des Anteils an „grün“ und „gelb“ markierten Flächen. Hier unterschieden sich die beiden Systeme um jeweils 9 Prozentpunkte. Unterschiede von 3 bis 6

---

Prozentpunkte zeigten sich zwischen den Benchmarkingsystemen bei der Klassifikation der Kontaminationen auf dem Fußboden. Die beiden Ampelsysteme unterschieden sich bei der Einordnung der Platinkonzentrationen auf den Urinbeuteln um 3 bis 9 Prozentpunkte. Die Ampelsysteme unterschieden sich somit zwischen 0 - 9 Prozentpunkten voneinander. Das System von Schierl et al. wurde für Apotheken entwickelt und es wurden weder Handschuhe noch Urin- bzw. Drainagebeutel untersucht. Aufgrund der geringen Unterschiede in den Klassifikationsniveaus ist es dennoch möglich, das Benchmarkingsystem von Schierl et al. auch bei HIPEC-Patienten zu benutzen um eine objektive Einschätzung des Ausmaßes der Kontamination zu erhalten. Die farblichen Kennzeichnungen des Ampelsystems (grün, gelb, rot) lassen keinen Rückschluss auf potenzielle Gesundheitsrisiken zu, welchen die Mitarbeiter durch den beruflichen Umgang mit Zytostatika ausgesetzt sind. Die Kontaminationsniveaus bewerten die Menge an Zytostatika auf definierten Oberflächen am Arbeitsplatz. Das Benchmarkingsystem vergleicht somit die Sauberkeit der Oberflächen am Arbeitsplatz untereinander.

**Tabelle 13: Vergleich der prozentualen Ergebnisse**

<b>Probenahmeort</b>	<b>Apotheken- Ampel</b> <small>Schierl et al.</small>	<b>HIPEC-Ampel</b>
<b>Urinbeutel (Außenfläche)</b>	<b>32 %</b>	<b>35 %</b>
	<b>21 %</b>	<b>27 %</b>
	<b>47 %</b>	<b>38 %</b>
<b>Drainagebeutel (Außenfläche)</b>	<b>61 %</b>	<b>61 %</b>
	<b>15 %</b>	<b>15 %</b>
	<b>24 %</b>	<b>24 %</b>
<b>Fußboden (unter Drainage-/ Urinbeuteln) an der Bettkante</b>	<b>73 %</b>	<b>76 %</b>
	<b>14 %</b>	<b>14 %</b>
	<b>13 %</b>	<b>10 %</b>
<b>Handschuhpaar der Pflegekraft nach Pflege eines HIPEC-Patienten (Außenseite)</b>	<b>66 %</b>	<b>75 %</b>
	<b>28 %</b>	<b>19 %</b>
	<b>6 %</b>	<b>6 %</b>

---

## 9. Fazit für die Praxis

Wie andere Studien bereits gezeigt haben, kann die HIPEC im OP-Saal mit relativ geringen Zytostatikakontaminationen von Oberflächen durchgeführt werden (46-48). Auch das im Rahmen von Studien durchgeführte Biomonitoring (Urinproben) zeigte keine bis minimale Zytostatikabelastungen (Werte nahe der Nachweisgrenze) des Personals durch HIPEC (44, 45, 49).

Folgende Hinweise dienen der Optimierung einer kontaminationsarmen Durchführung der HIPEC im OP-Saal:

- Es sollte saugfähiges Putzmaterial (Papierunterlagen, Zellstoff, etc.) bereitgelegt werden, um eventuell verschüttete Zytostatiklösung aufwischen zu können. Nach einer frisch entstandenen Kontamination ist es wichtig, die betroffene Fläche dreimal feucht zu wischen (z.B. mit Desinfektionstüchern).
- Das HIPEC-Gerät sollte nie ohne Handschuhe angefasst werden, da die Oberflächen des HIPEC-Gerätes teilweise hohe Flächenkontaminationen aufweisen. Das Tragen von Handschuhen ist auch beim Transport des Geräts außerhalb des OP-Saals oder bei der Einlagerung des Geräts in Abstellräumen wichtig, da häufig Zytostatikreste auf der Oberfläche trotz Reinigung zurück bleiben.
- Eine Optimierung des Reinigungsverfahrens für das Perfusionsgerät nach HIPEC ist notwendig, da die Oberflächen des HIPEC-Gerätes in Untersuchungen trotz vorangegangener Reinigung mit Platin kontaminiert waren.
- Die Bauchhaut des Patienten um die Drainagenein- und -ausgänge sollte nach der HIPEC gereinigt werden (z.B. dreimaliges Abwaschen der Bauchhaut mit sterilem Wasser oder Desinfektionslösung), um mögliche Kontaminationen des Pflegepersonals auf Station wie beispielsweise beim Verbandswechsel zu minimieren.
- Alle Personen (OP-Mitarbeiter, Putzpersonal etc.) müssen über die möglichen Kontaminationsrisiken der HIPEC bzw. durch HIPEC-Patienten informiert werden und eine Unterweisung über Schutzmöglichkeiten während bzw. nach der HIPEC erhalten. Der betriebsärztliche Dienst sollte

---

frühzeitig in die Betreuung von Mitarbeitern, die Kontakt zu HIPEC-Patienten haben, eingebunden werden.

Um das Kontaminationsrisiko für das Personal bei der Pflege von HIPEC-Patienten zu minimieren, gilt es folgende Hinweise auf Station zu beachten:

- Die Benutzung von geschlossenen Drainagebeuteln (kein Ablaufhahn) verringert die Entstehung von Kreuzkontaminationen auf den Fußböden und den Drainagebeutelaußenseiten.
- Die Entsorgung von vollen Urin- und Drainagebeuteln im Klinikmüll anstelle des Umfüllens dieser Flüssigkeiten in die Kanalisation, vermeidet ebenfalls Kreuzkontaminationen des Fußbodens und der Sanitäreinrichtungen (Waschbecken, Spülmaschinen etc.). Werden Körperflüssigkeiten dennoch über die Kanalisation entsorgt, sollten alle dabei entstandenen Flüssigkeitsspritzer weggewischt werden (dreimal feucht wischen).
- Die von González-Bayón (15) empfohlene Zeit von 48 Stunden, in denen die Körperflüssigkeiten von HIPEC-Patienten als kontaminiert gelten und mit besonderer Vorsicht behandelt werden sollten, ist als nicht ausreichend anzusehen. Die Einhaltung persönlicher Schutzmaßnahmen (langärmeliger Kittel, Handschuhe, etc.) bei kontaminationsträchtigen Pflegemaßnahmen ist solange empfehlenswert, wie der Patient mit Urin- und Drainagebeuteln versorgt ist.
- Alle Mitarbeiter, die im Umfeld des HIPEC-Patienten arbeiten (Ärzte, Pflegepersonal, Reinigungspersonal, Hol-/Bringdienst etc.), sollten über Sicherheitsvorschriften sowie Schutzmaßnahmen gegenüber zytostatikahaltigen Ausscheidungen des Patienten unterrichtet werden. Es sollten regelmäßige Schulungen sowie Untersuchungen durch den Betriebsarzt angeboten werden.

Eine kontaminationsarme Pflege von HIPEC-Patienten ist möglich, wenn die oben vorgeschlagenen Punkte eingehalten werden.

---

## 10. Zusammenfassung

Die Kombination aus Tumorchirurgie und lokal verabreichter Chemotherapie ist eine vielversprechende Therapieform für Patienten mit Peritonealkarzinose. Durch die HIPEC ist es gelungen, die Überlebensraten von Tumorpatienten signifikant zu steigern. Seit die HIPEC 2013 in die deutschen Leitlinien des Kolorektalen Karzinoms als Therapieoption aufgenommen wurde, steigt die Zahl an Kliniken die HIPECs durchführen.

Aufgrund der Tatsache, dass das OP- und Pflegepersonal durch die HIPEC bzw. durch die Ausscheidungen von HIPEC-Patienten vermehrt gegenüber Zytostatika an ihrem Arbeitsplatz ausgesetzt ist, ist es wichtig die Arbeitssicherheit des Personals zu überprüfen und gegebenenfalls zu verbessern. Die Ergebnisse des durchgeführten Umgebungsmonitoring in der vorliegenden Arbeit bieten hierfür wichtige Hinweise.

In vier süddeutschen Kliniken wurden 108 Wischproben bei 12 HIPECs im OP-Saal genommen. Anschließend wurden im Umfeld der Patienten auf Intensiv- bzw. Pflegestation jeweils an drei aufeinander folgenden Tagen nach der HIPEC Proben gesammelt. Auf den Stationen wurden insgesamt 191 Wischproben und 66 Urin- und Drainageflüssigkeitsproben erfasst. In allen 365 Proben lagen die Platinkonzentrationen überhalb der Nachweisgrenze. Die Blindwerte lagen mit einer Spanne von 0,01 - 0,06 Nanogramm Platin pro Probe knapp an der Bestimmungsgrenze.

Im OP-Saal wurden die höchsten Platinkontaminationen auf der Bauchhaut um die Drainagenein- und -ausgänge gemessen. Aber auch die Außenseiten der Handschuhe der Chirurgen waren mit Werten zwischen 0,29 - 987 pg/cm<sup>2</sup> hoch kontaminiert. Bei Dreiviertel aller untersuchten HIPEC-Geräte war die rechte Bildschirmseite des Perfusionsgerätes (= Temperaturregler) vor der HIPEC höher mit Platin kontaminiert als nach der HIPEC. Dies zeigt, dass die Geräte nach der letzten HIPEC nicht vollständig gereinigt wurden. Das HIPEC-Gerät sollte deswegen nie ohne Handschuhe bedient werden. Bei Einhaltung aller Sicherheitshinweise ist es möglich eine HIPEC mit geringen Kontaminationen durchzuführen.

---

Auf Intensiv- und Pflegestationen wurden zum Teil hohe Platinkonzentrationen auf Oberflächen gemessen. Als Quelle der Kontaminationen wurden die zytostatikahaltigen Ausscheidungen der HIPEC-Patienten (v.a. Urin, Drainageflüssigkeiten) identifiziert. Vor allem beim Einsatz von Drainagebeuteln mit Ablaufhahn kam es zu einer vermehrten Platinkontamination des Fußbodens unter diesen Beuteln. Es sollten deswegen nur Beutel ohne Ablaufhahn (z.B. Magensondenbeutel) als Drainagebeutel verwendet werden.

Das auf statistischer Basis beruhende Ampelsystem kann dem Pflegepersonal dabei helfen, einzuschätzen, welche Oberflächen wie stark kontaminiert sind und letztlich aufzeigen, an welchen Stellen sauberer gearbeitet werden sollte.

Durch die Anwendung von persönlichen Schutzmaßnahmen wie beispielsweise dem Tragen eines Schutzkittels und der Benutzung von Handschuhen kann das Personal effektiv vor einer kutanen Aufnahme von Zytostatikaresten bei der Pflege von HIPEC-Patienten geschützt werden. Vor allem durch die Befolgung von Sicherheitshinweisen, wie z.B. keine Verwendung mehr von Drainagebeutel mit Ablaufhahn, können Kreuzkontaminationen vermieden werden. Letztlich ist beim Umgang mit den Ausscheidungen der HIPEC-Patienten (v.a. Urin und Drainageflüssigkeiten) keine zeitliche Spanne zu beachten, sondern allgemein ist der sorgfältige Umgang notwendig, solange der Patient Urin- und Drainagebeutel benötigt.

# 11. Anhang

## 11.1 Wischprobenprotokoll im OP-Saal (HIPEC)

	<b>KLINIKUM</b> DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN	CAMPUS INNENSTADT INSTITUT UND POLIKLINIK FÜR ARBEITS-, SOZIAL- U. UMWELTMEDIZIN DIR.: PROF. DR. MED. DENNIS NOWAK	
<small>Klinikum der Universität München · Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin          Ziemssenstraße 1, 80336 München</small>		<b>Dr. rer. nat. Dipl.-Chem. Rudolf Schierl</b> Laborleitung  Telefon +49 (0)89 4400-52463 Telefax +49 (0)89 4400-53957 rschierl@med.lmu.de arbmed.klinikum.uni-muenchen.de Ziemssenstraße 1, D-80336 München	

### Protokoll für Wischproben-/Flüssigkeitsnahme bei HIPEC (Platinproben) im OP

Datum: ..... Klinik: .....

Beginn der Perfusion: ..... Ansprechpartner:  
 Katharina Schenk  
 Ende der Perfusion:..... (Doktorandin Hr. Dr. Schierl)

Verabreichte Zytostatika und Menge in mg: .....

Diagnose/ wichtige Patienteninfo:  
 .....

Probe Nr.	Bezeichnung der beprobten Stelle	Fläche (cm <sup>2</sup> ); Menge in ml	ng/Probe
	Bildschirm HIPEC-Gerät <b>vor</b> Zytostatikazugabe	4 x 14 cm <sup>2</sup>	
	Bildschirm HIPEC-Gerät <b>nach</b> Zytostatikazugabe	4 x 14 cm <sup>2</sup>	
	Fläche unter 3-Wege-Hahn auf HIPEC- Gerät <b>nach</b> Zytostatikazugabe	21 x 6 cm <sup>2</sup>	
	Handschuhe Perfusionist <b>vor</b> Zytostatikazugabe (vor HIPEC)	700 cm <sup>2</sup>	

<b>Probe Nr.</b>	<b>Bezeichnung der beprobten Stelle</b>	<b>Fläche (cm<sup>2</sup>)</b>	<b>ng/Probe</b>
	Handschuhe Perfusionist <b>nach</b> Zytostatikazugabe (nach HIPEC)	700 cm <sup>2</sup>	
	Handschuhe Chirurg <b>nach</b> Zytostatikazugabe (nach HIPEC)	700 cm <sup>2</sup>	
	Fußboden OP-Saal <b>nach</b> HIPEC	30 x 30 cm <sup>2</sup>	
	Wischprobe der Patientenhaut um Drainagenein- und Ausgänge <b>nach</b> HIPEC	180 cm <sup>2</sup>	

Bemerkung: .....

## 11.2 Wischprobenprotokoll auf Station (HIPEC)



CAMPUS INNENSTADT  
 INSTITUT UND POLIKLINIK FÜR  
 ARBEITS-, SOZIAL- U. UMWELTMEDIZIN  
 DIR.: PROF. DR. MED. DENNIS NOWAK



Klinikum der Universität München · Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin  
 Ziemssenstraße 1, 80336 München

**Dr. rer. nat. Dipl.-Chem. Rudolf Schierl**  
 Laborleitung

Telefon +49 (0)89 4400-52463  
 Telefax +49 (0)89 4400-53957  
 rschierl@med.lmu.de  
 arbmed.klinikum.uni-muenchen.de  
 Ziemssenstraße 1, D-80336 München

### Protokoll für Wischproben-/Flüssigkeitsnahme nach HIPEC (Platinproben) auf Station

Datum: .....

Klinik: .....

Uhrzeit: .....

Station: .....

Bearbeitung: .....

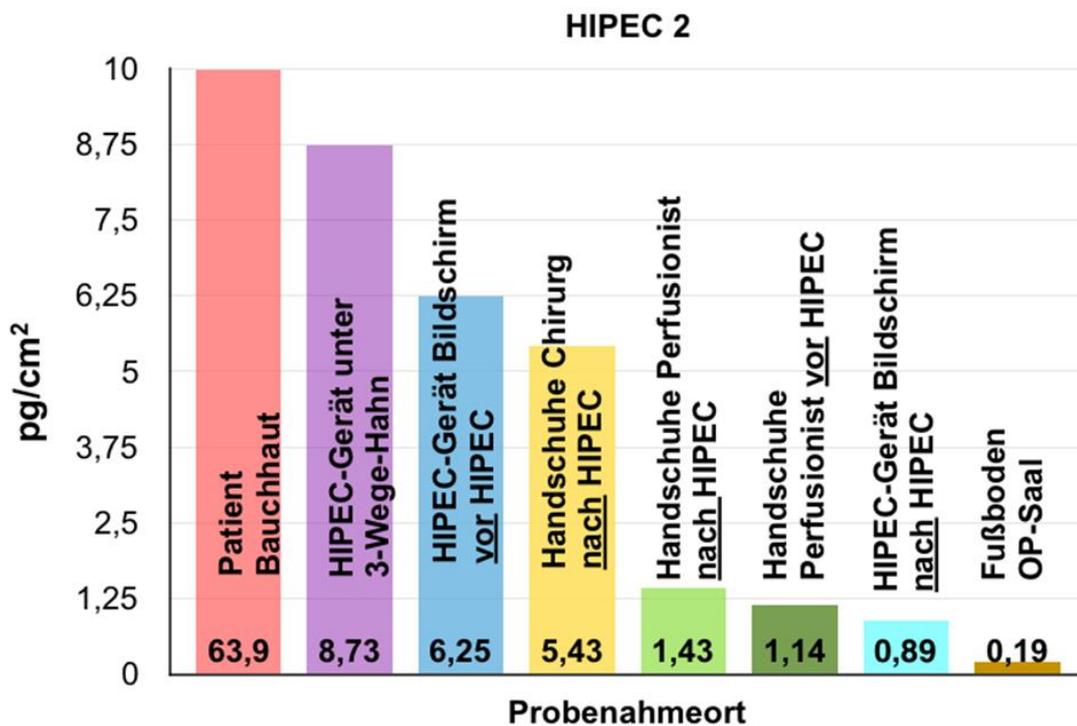
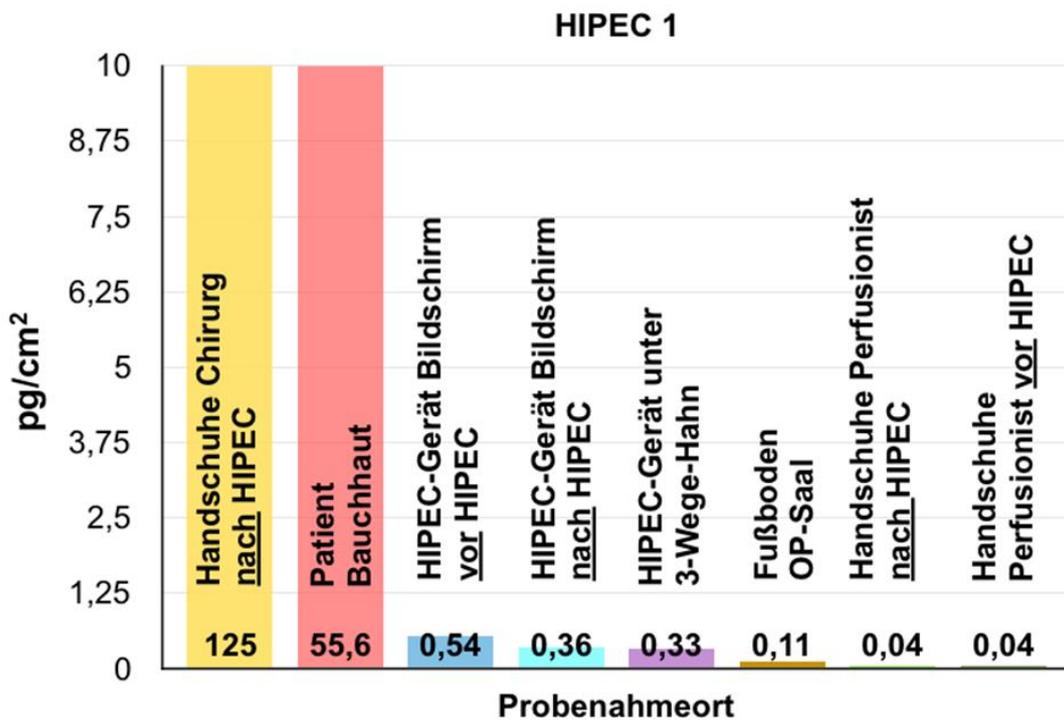
Ansprechpartner:  
 Katharina Schenk (Doktorandin Hr. Dr. Schierl)

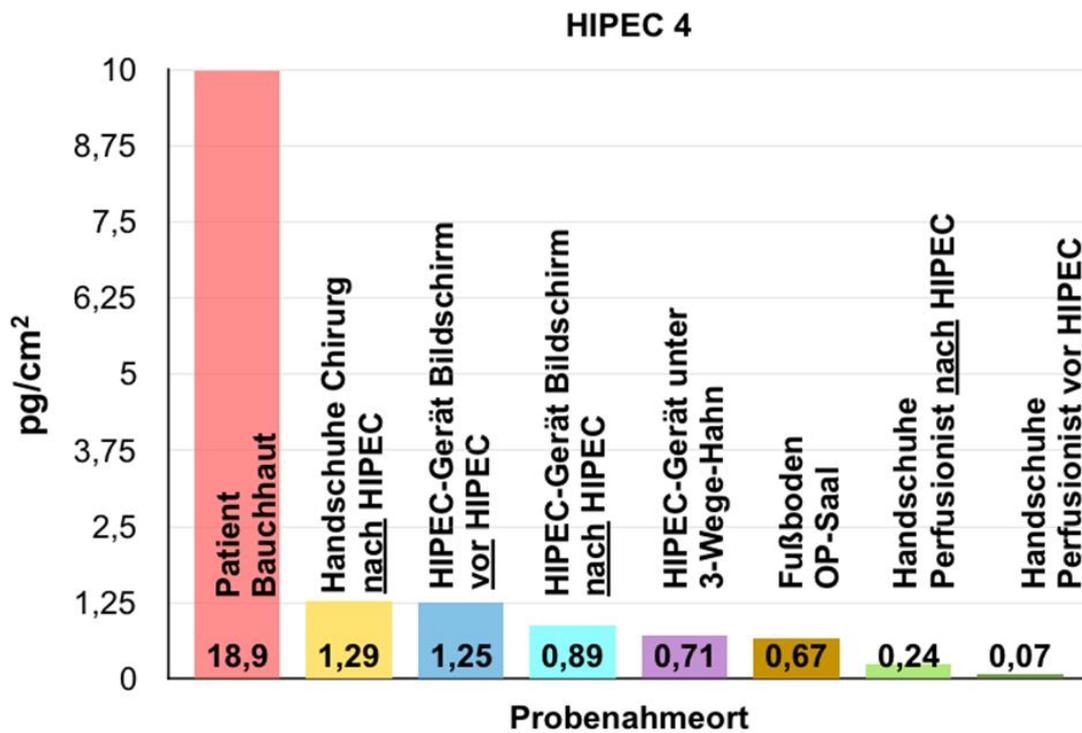
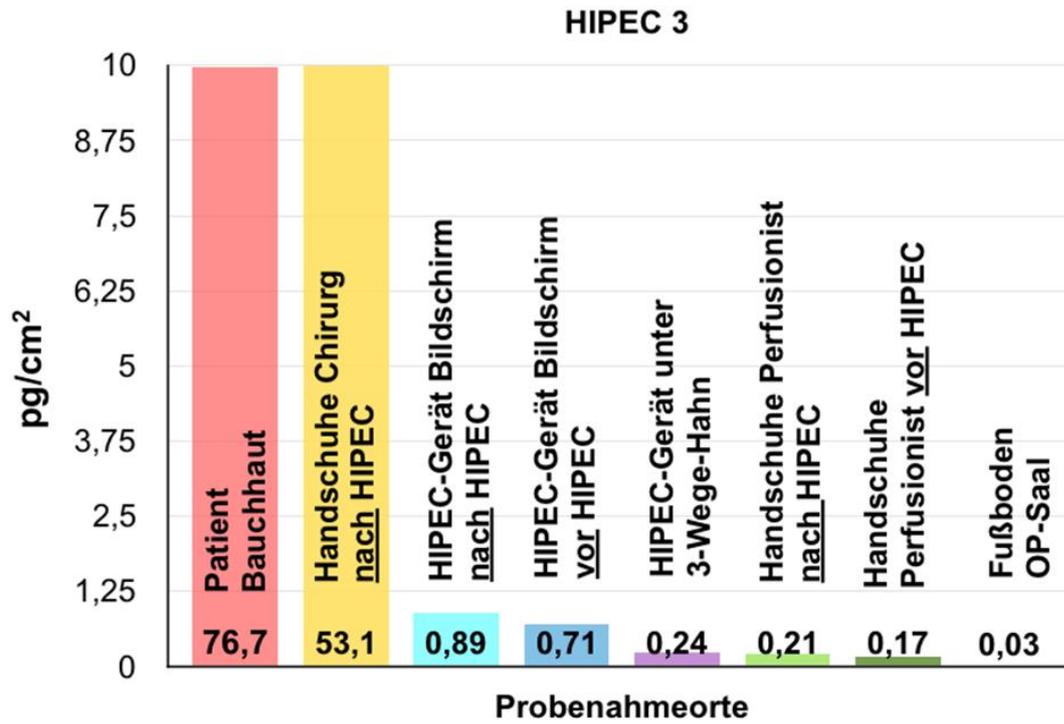
Probe Nr.	Bezeichnung der beprobten Stelle	Fläche (cm <sup>2</sup> ); Menge in ml	ng/Probe bzw. ng/ml
	Wischprobe Urinbeutel außen	10 x 28 cm <sup>2</sup>	
	Wischprobe Drainagebeutel außen	12 x 18 cm <sup>2</sup> oder 24 x 17 cm <sup>2</sup> oder 24 x 14 cm <sup>2</sup> (zutreffendes ankreuzen)	
	Urinprobe	10 ml	
	Drainagenflüssigkeit	10 ml (je 5 ml links und rechts)	
	Wischprobe Fußboden unter Beutel rechte Bettseite	40 x 50 cm <sup>2</sup>	
	Wischprobe Fußboden unter Beutel linke Bettseite	40 x 50 cm <sup>2</sup>	

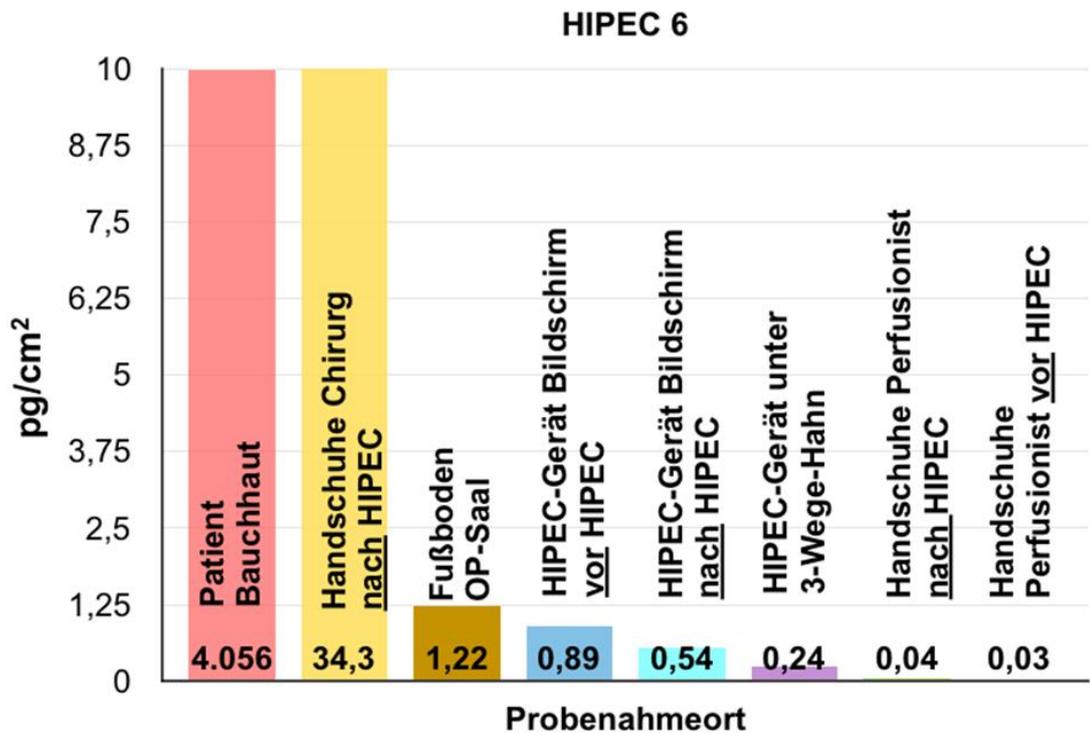
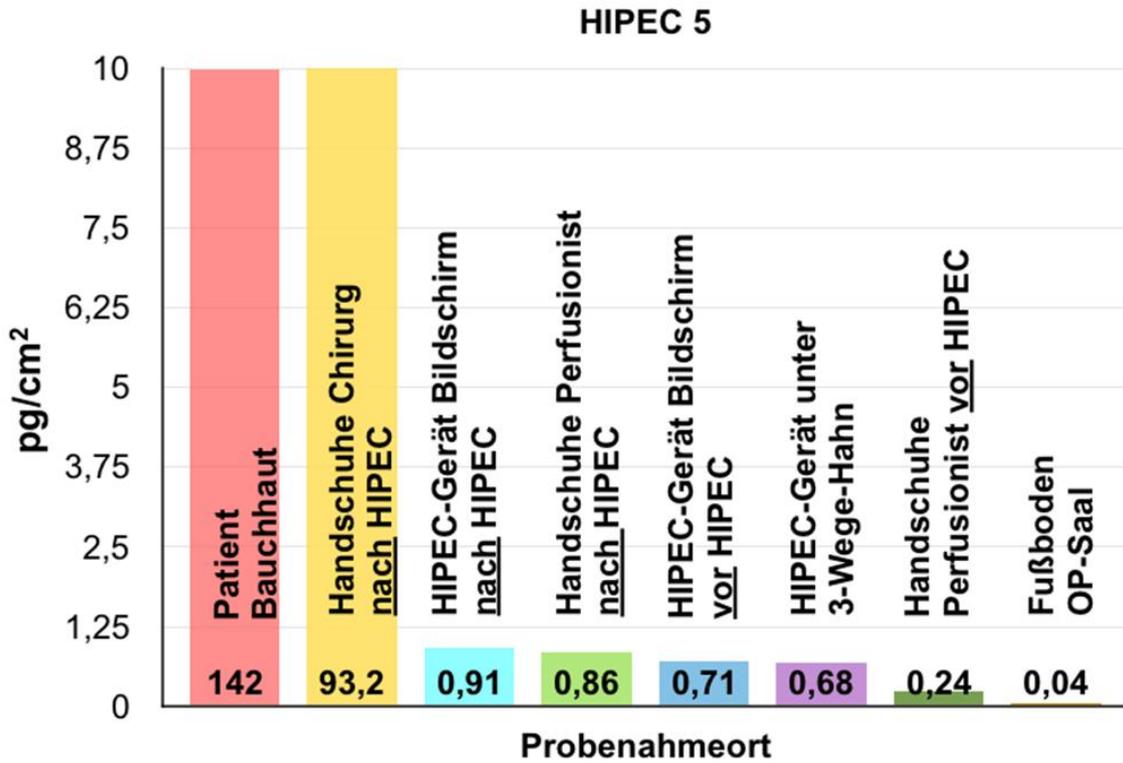
<b>Probe Nr.</b>	<b>Bezeichnung der beprobten Stelle</b>	<b>Fläche (cm<sup>2</sup>)</b>	<b>ng/Probe bzw. ng/ml</b>
	Wischprobe 1 Paar Handschuhe Personal nach Pflege am Patienten	700 cm <sup>2</sup>	
	<b>Blindwert</b>		

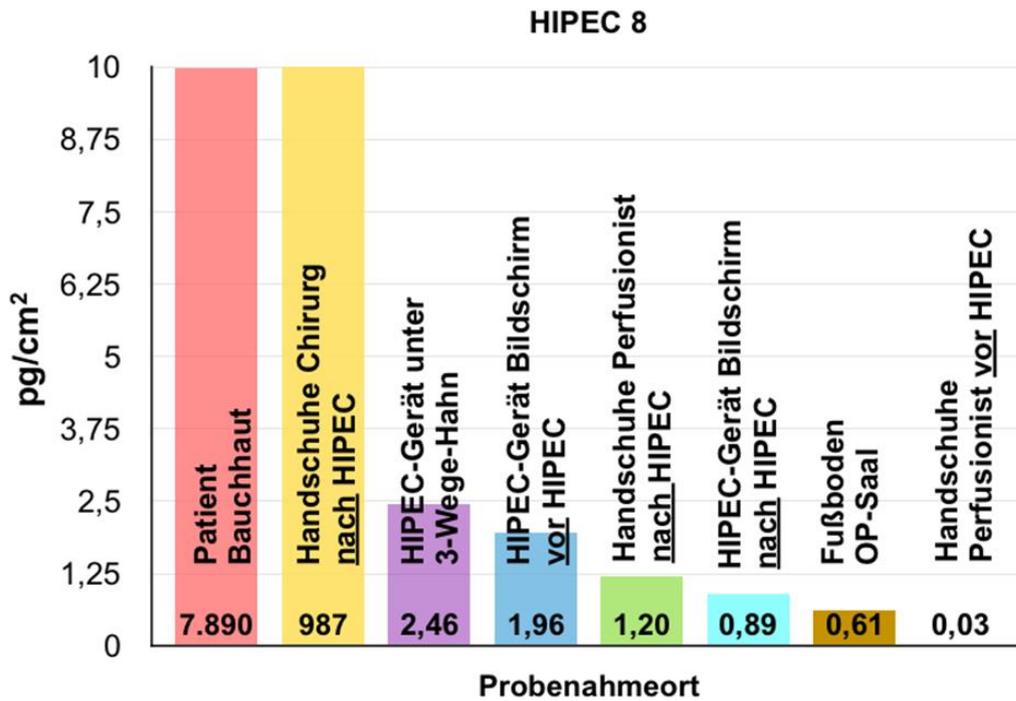
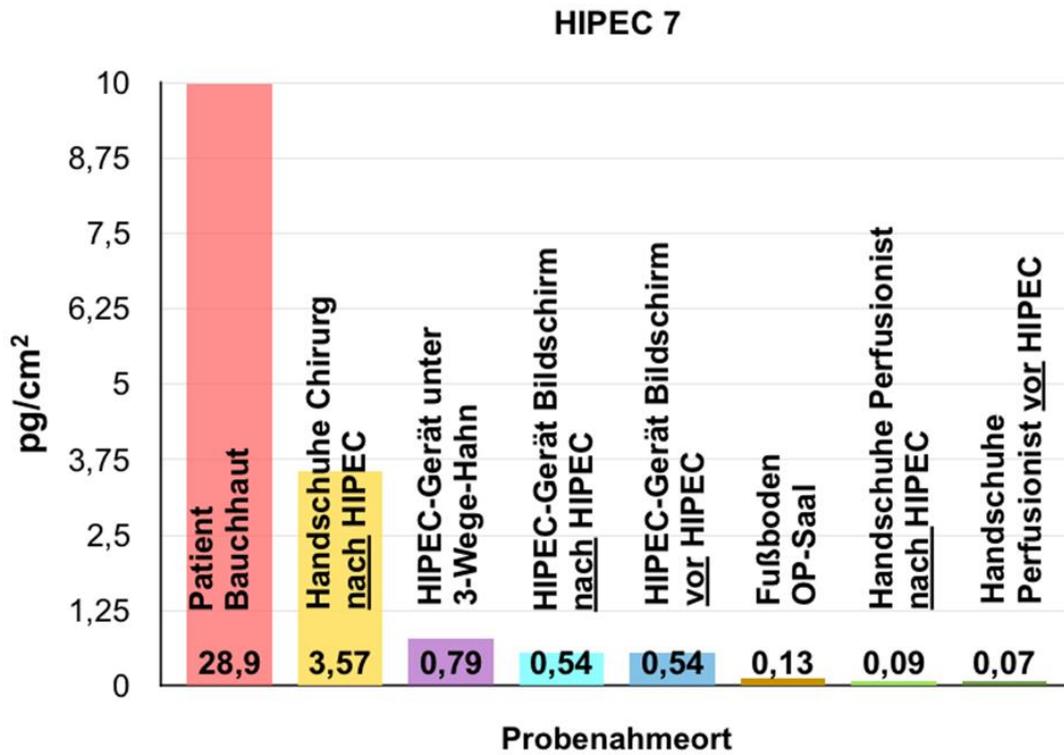
**Bemerkung:** .....

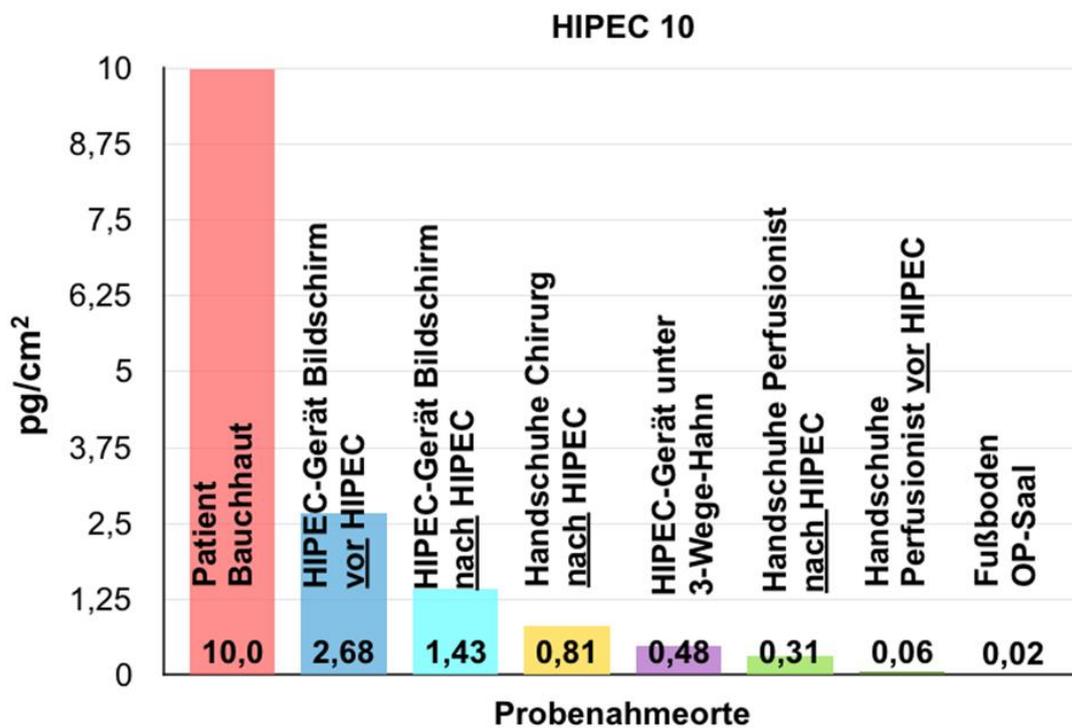
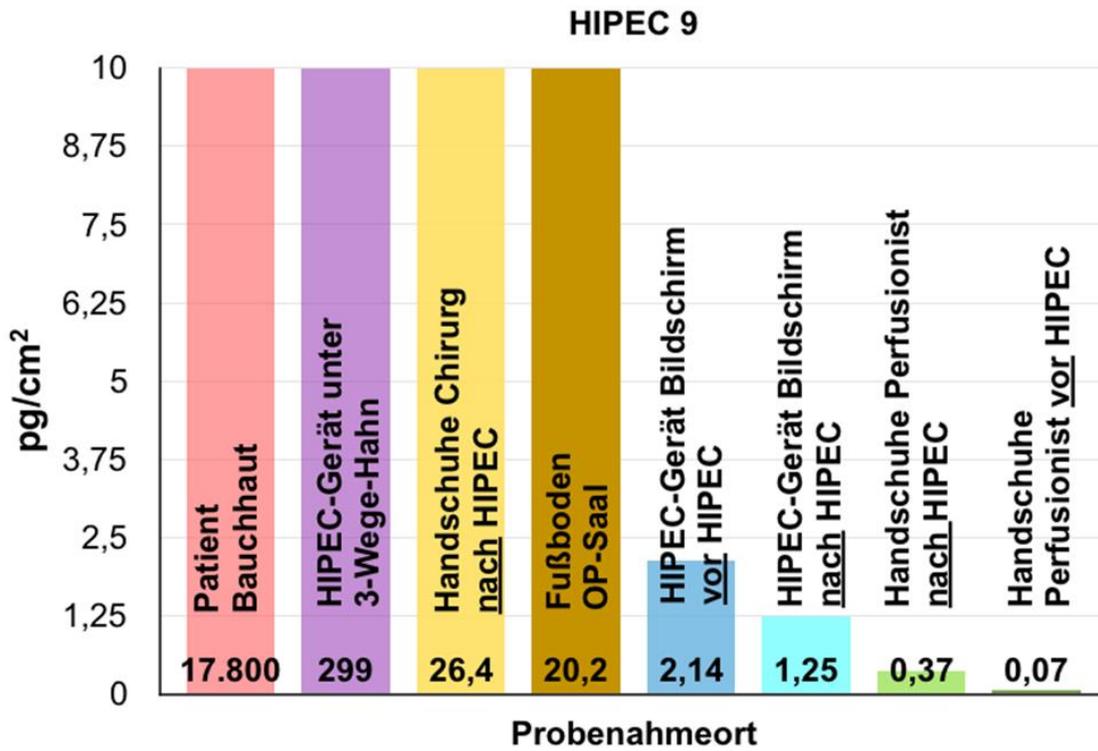
### 11.3 Kontaminationsprofile aller HIPECs im OP-Saal

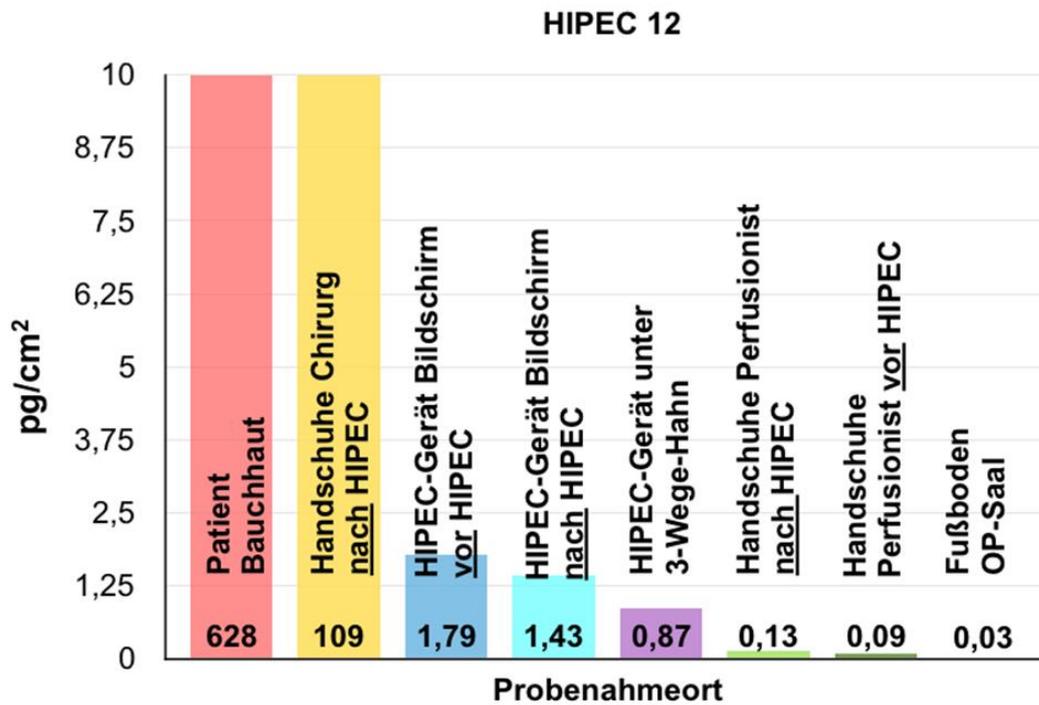
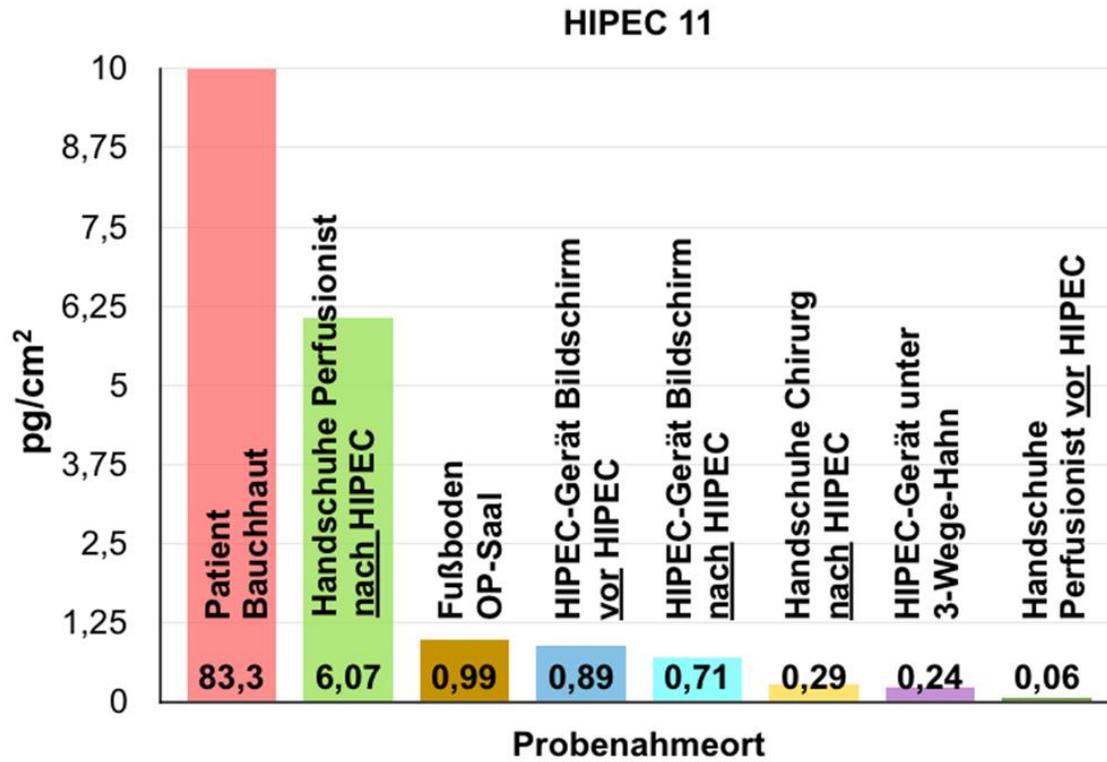




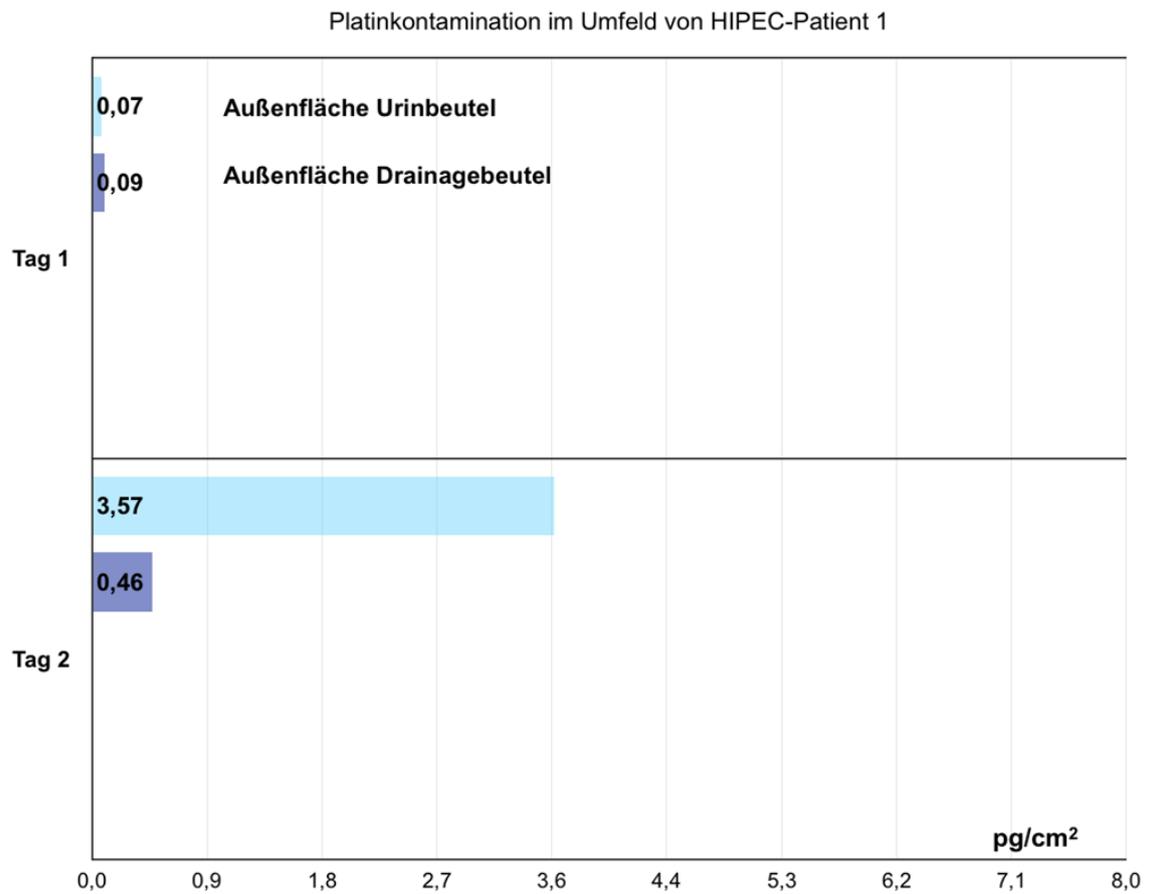




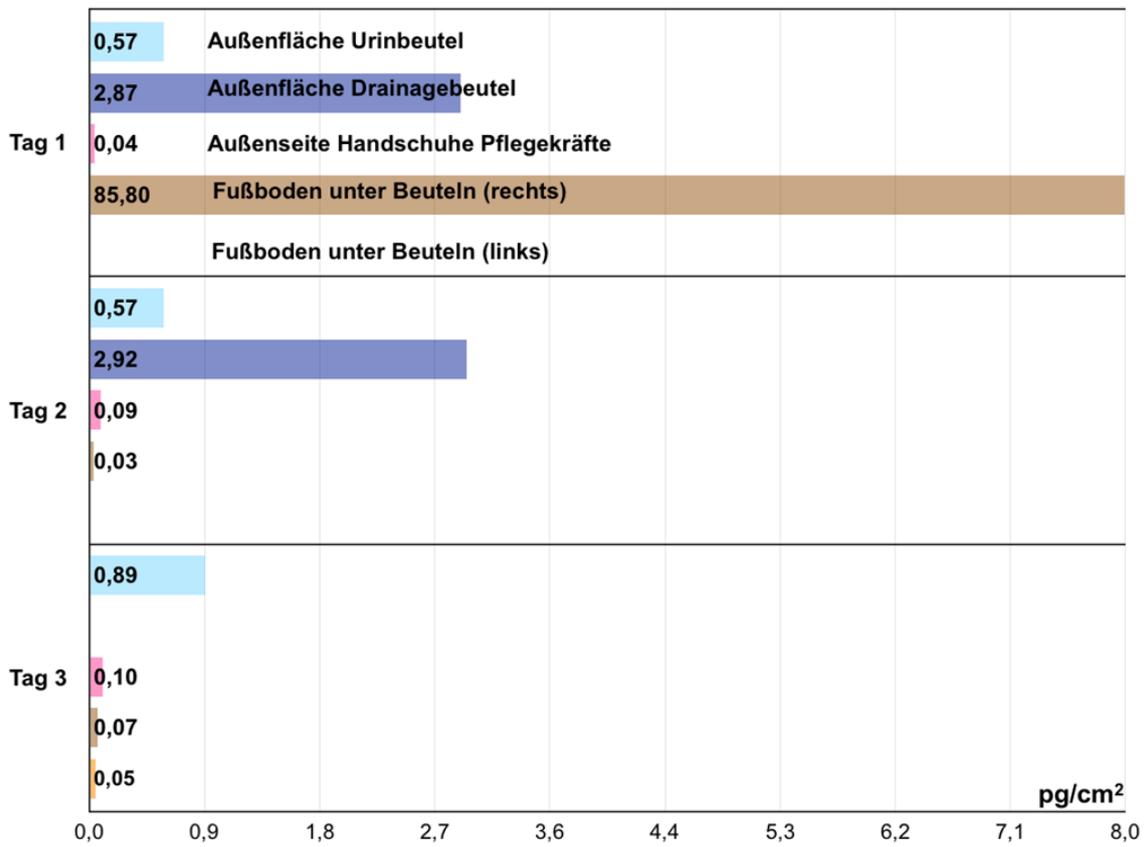




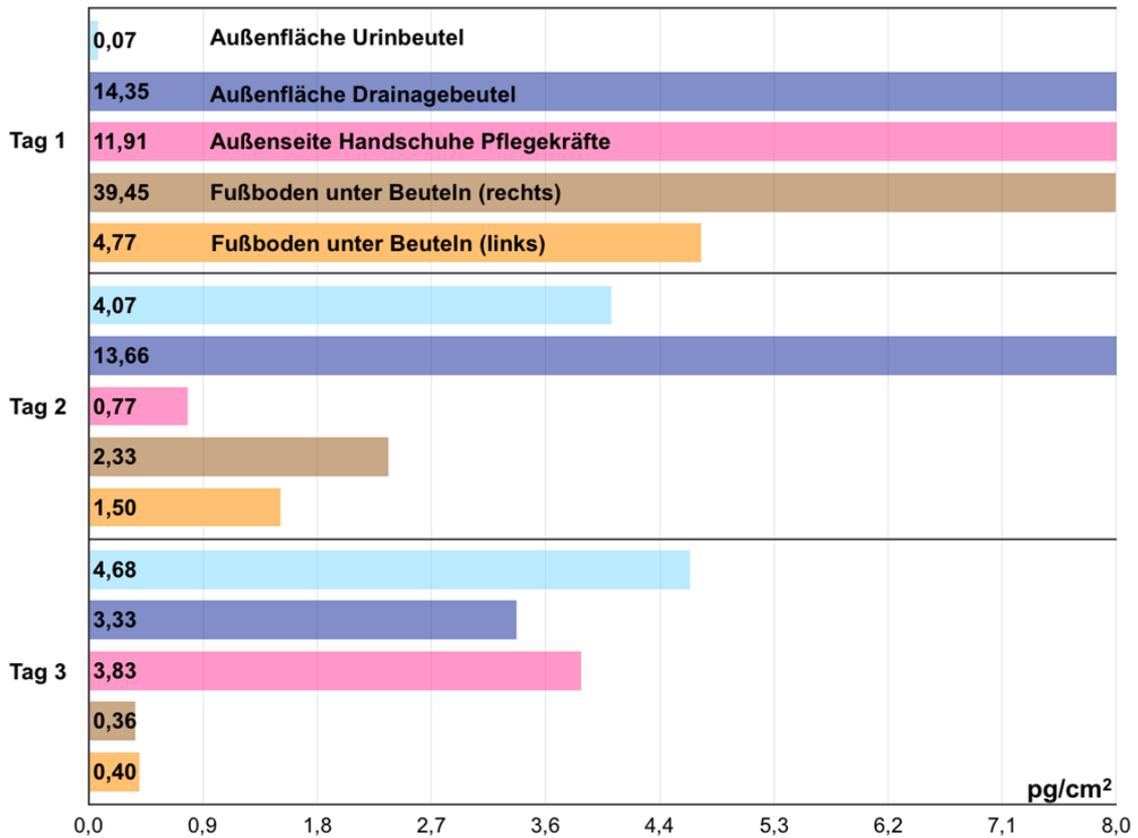
## 11.4 Kontaminationsprofile aller Probenahmetage auf Station



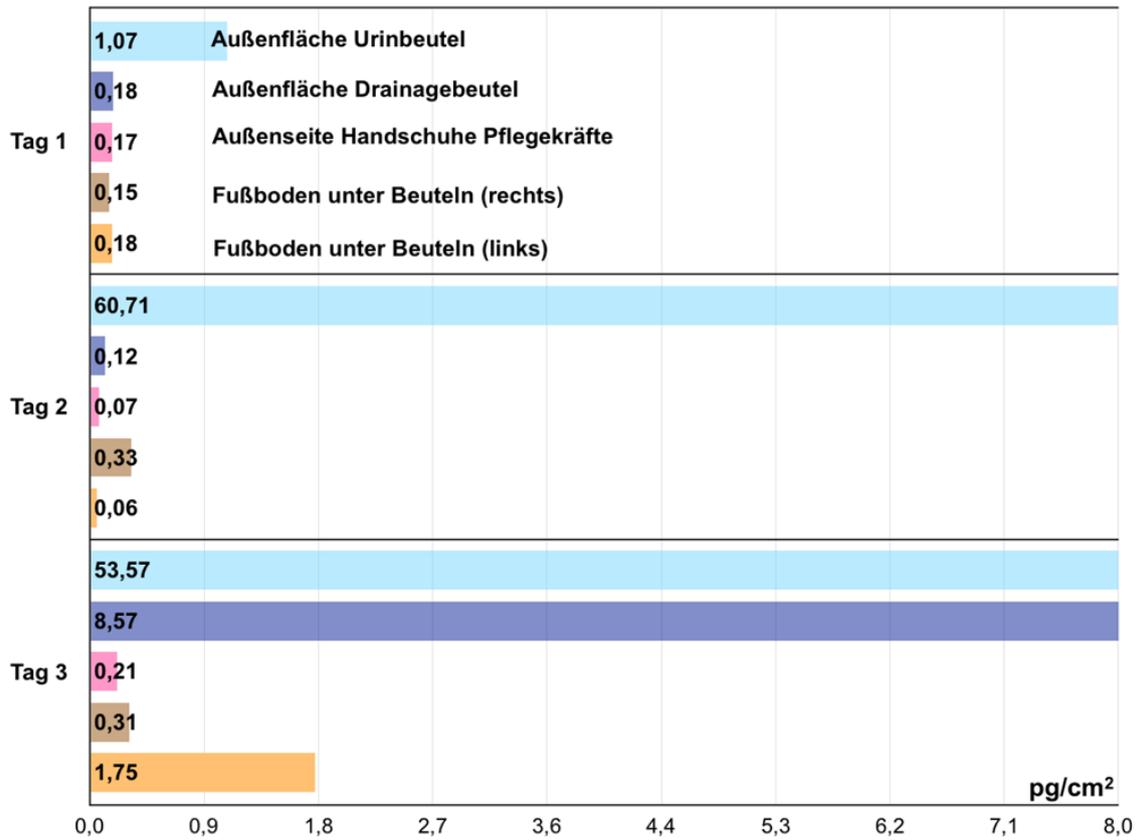
Platinkontamination im Umfeld von HIPEC-Patient 2



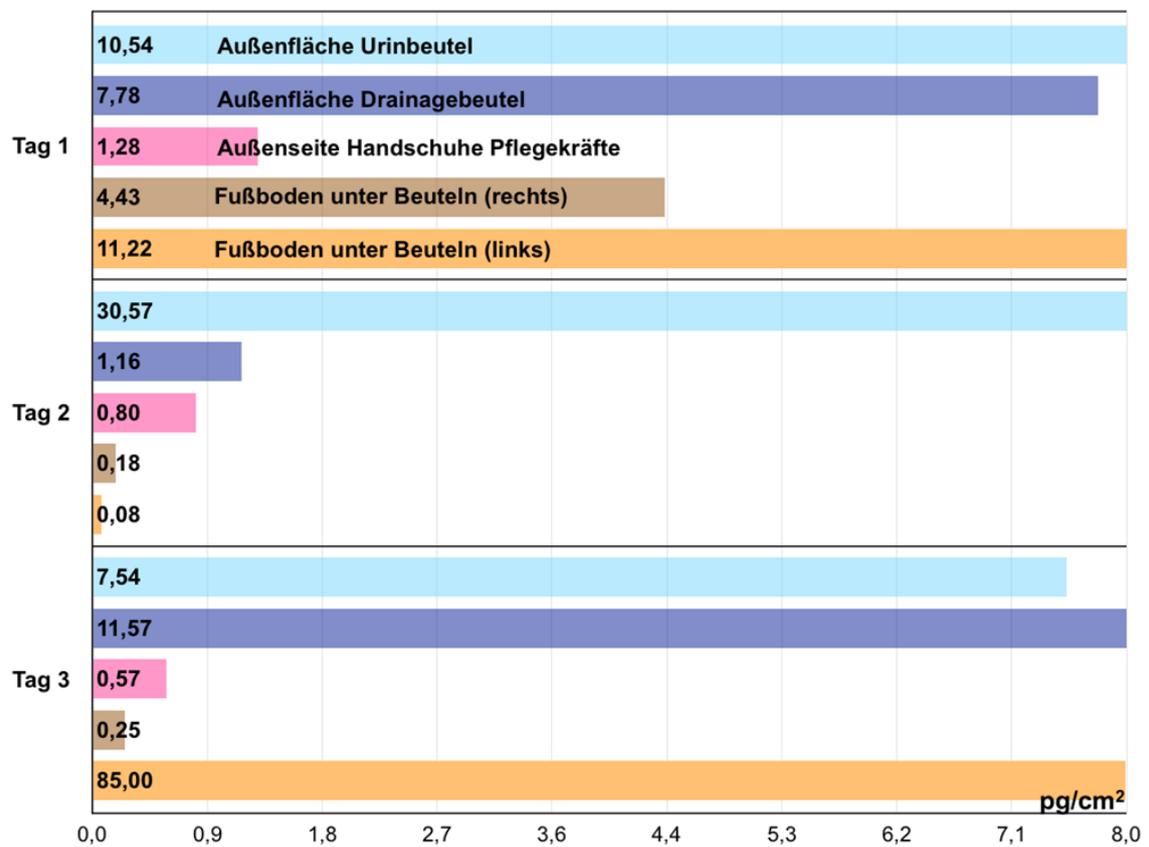
Platinkontamination im Umfeld von HIPEC-Patient 3



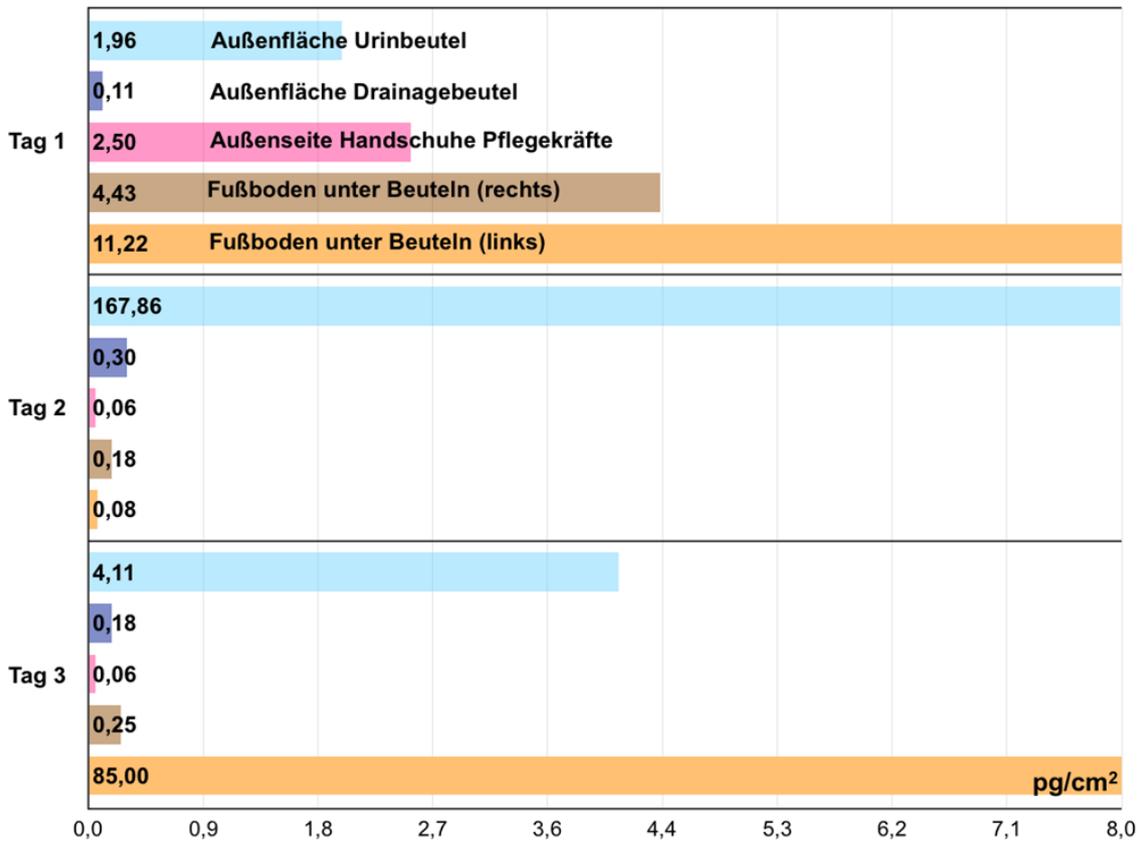
Platinkontamination im Umfeld von HIPEC-Patient 4



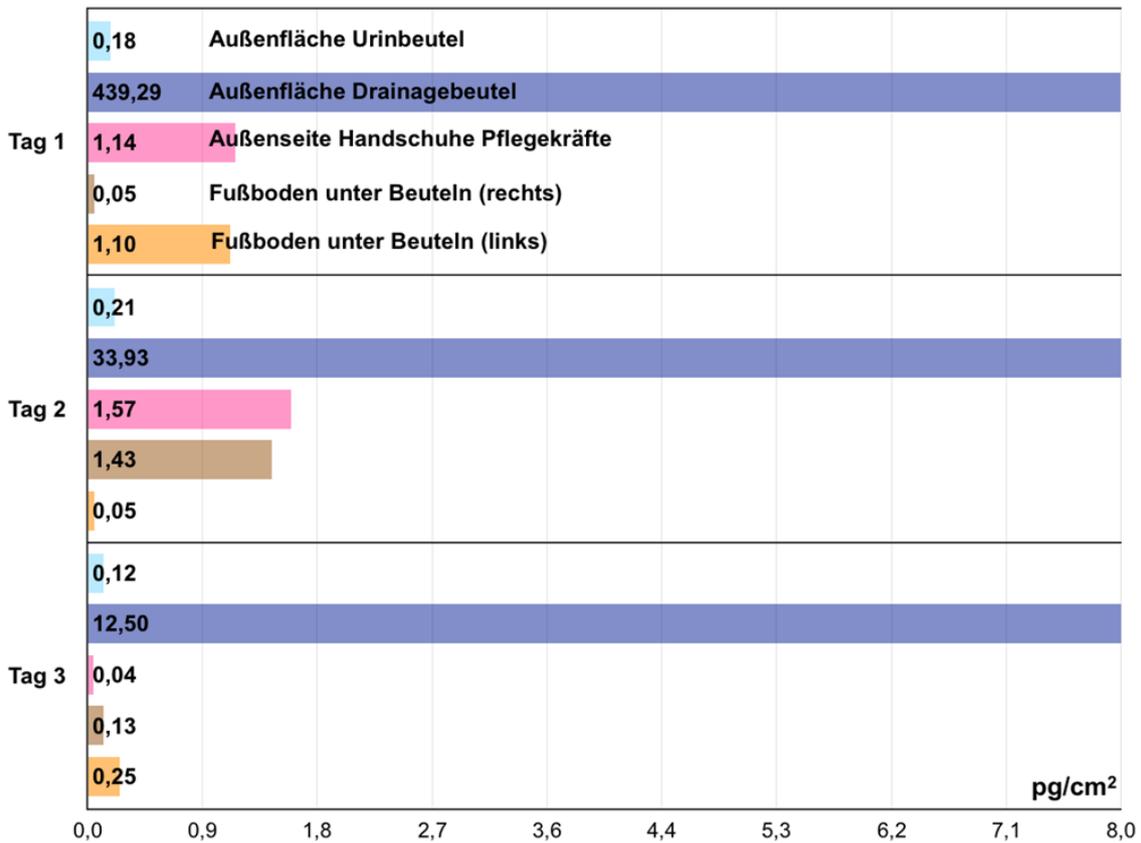
Platinkontamination im Umfeld von HIPEC-Patient 5



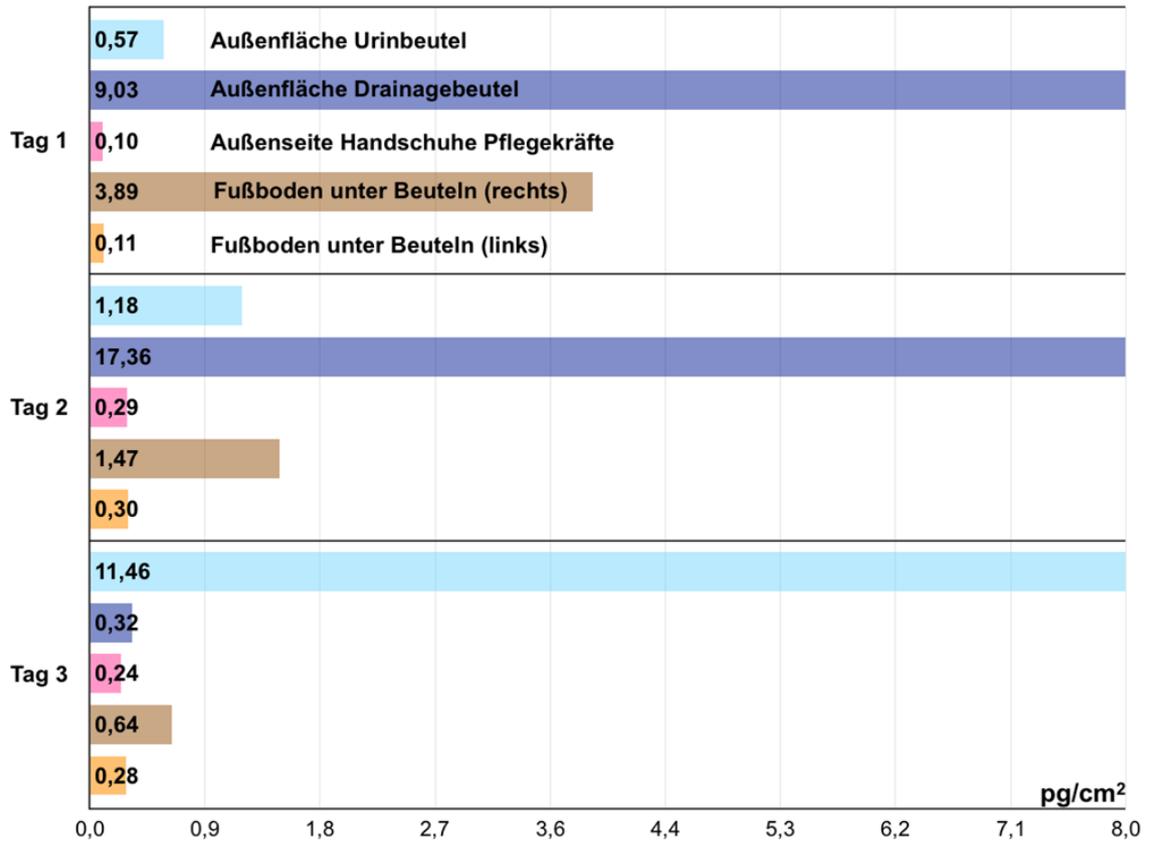
Platinkontamination im Umfeld von HIPEC-Patient 6



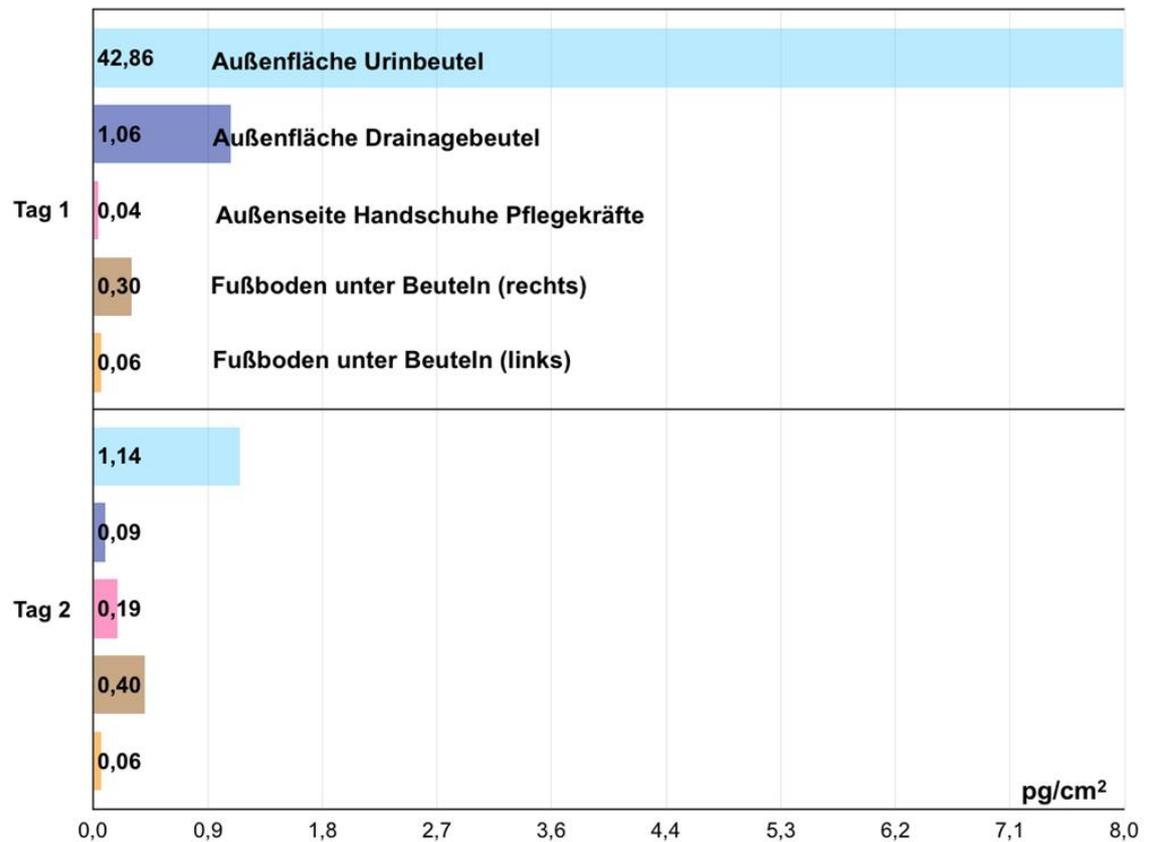
Platinkontamination im Umfeld von HIPEC-Patient 7



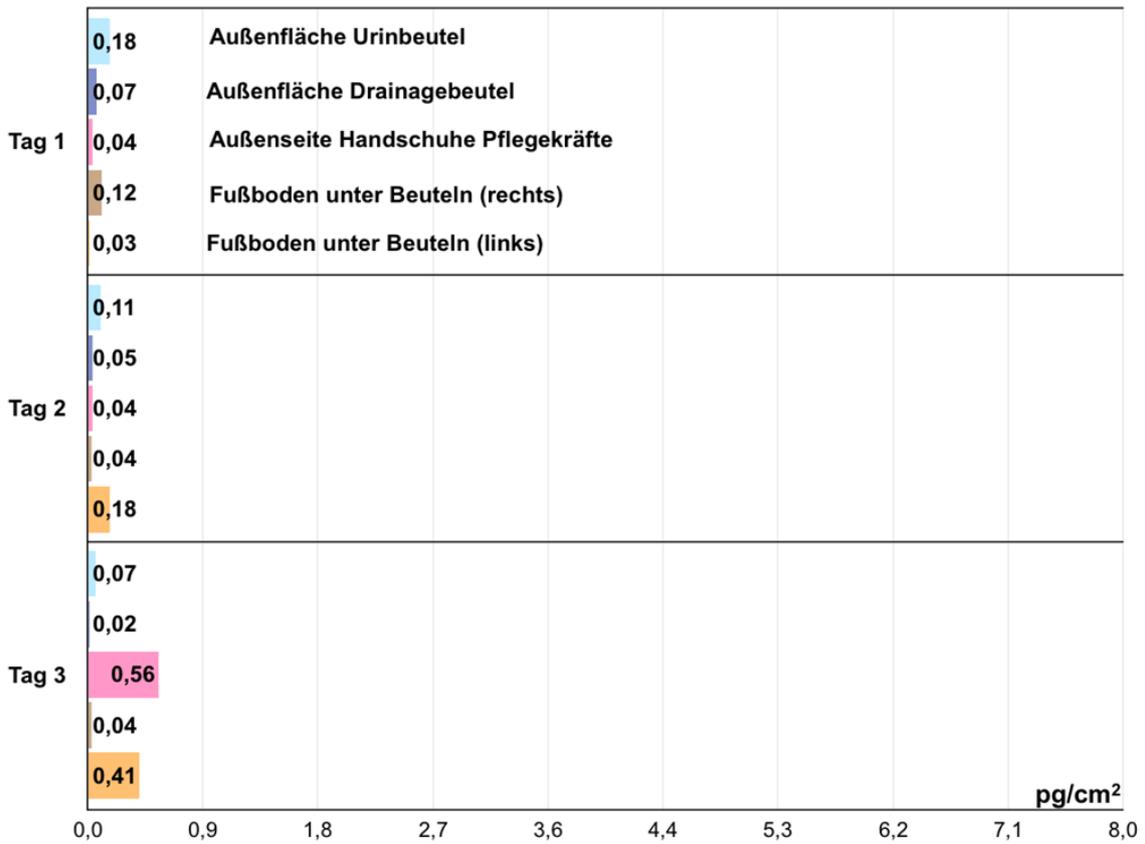
Platinkontamination im Umfeld von HIPEC-Patient 8



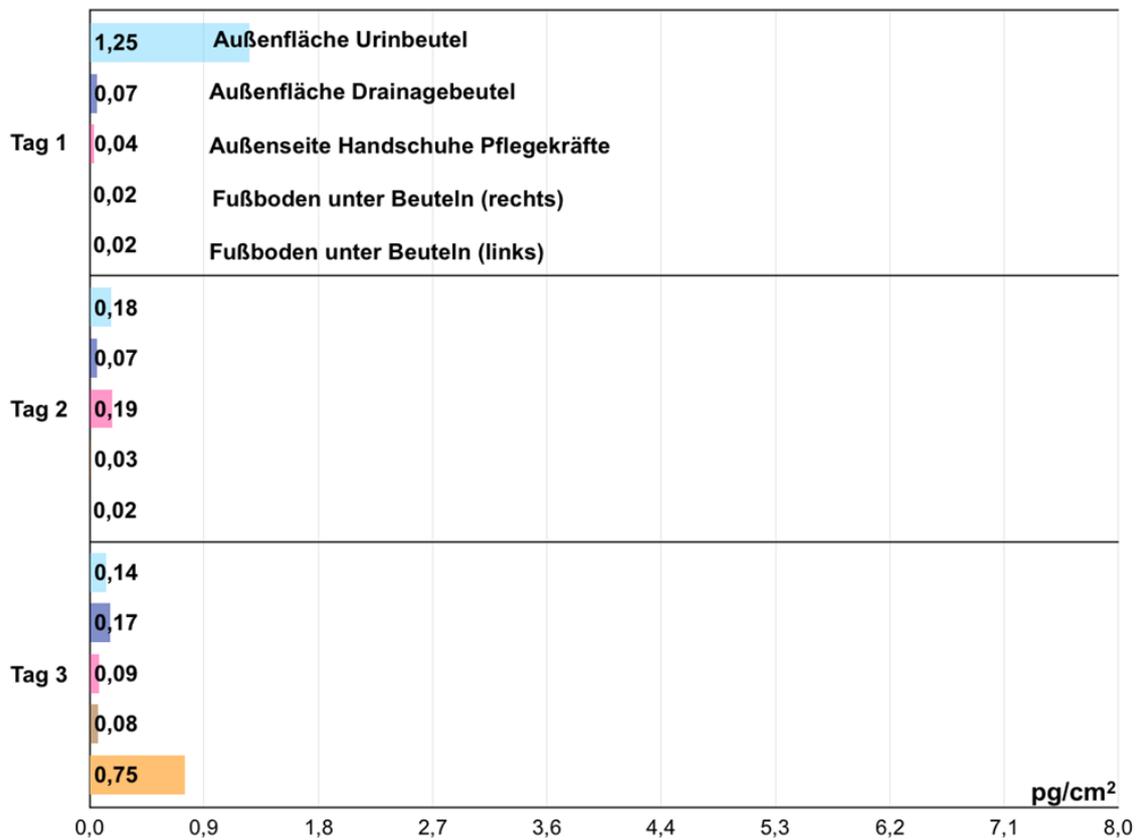
Platinkontamination im Umfeld von HIPEC-Patient 9



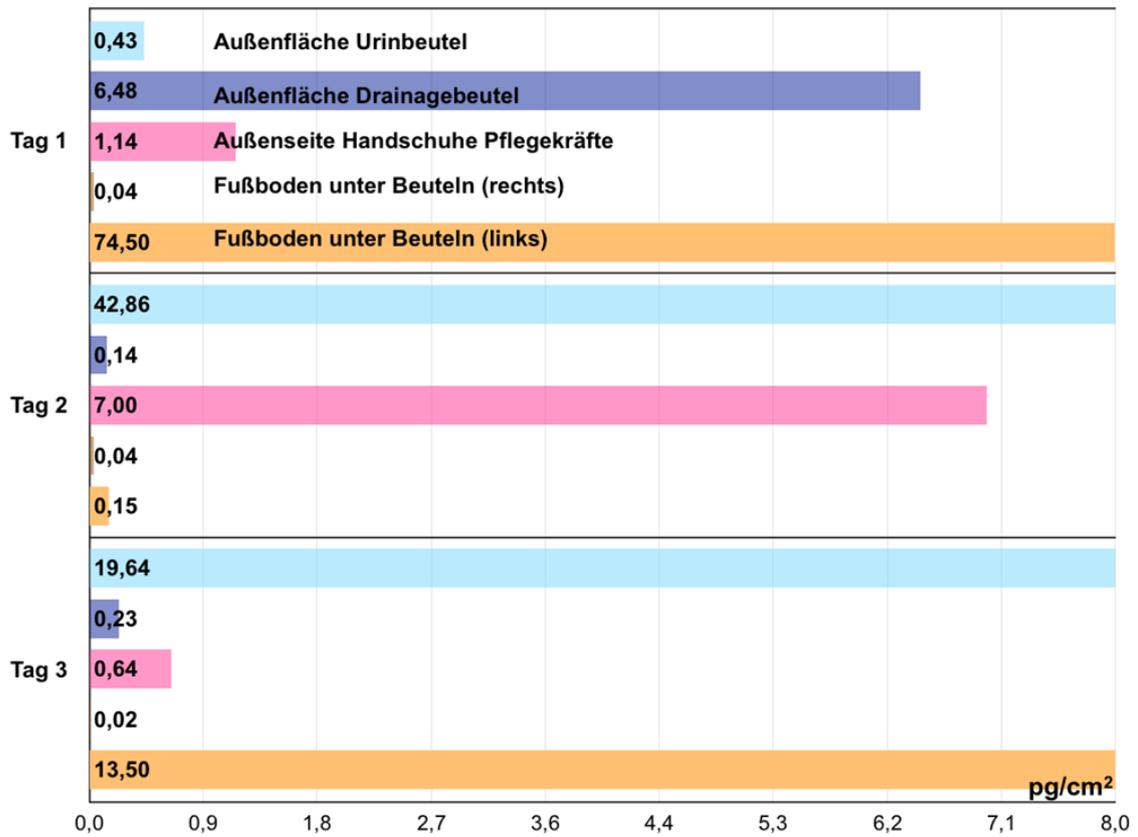
Platinkontamination im Umfeld von HIPEC-Patient 10



Platinkontamination im Umfeld von HIPEC-Patient 11



Platinkontamination im Umfeld von HIPEC-Patient 12



---

## 11.5 Ergebnisse des HIPEC-Workshops

### Hinweise zum sicheren Umgang mit HIPEC-Patienten

Ergebnis HIPEC-Workshop am 22.07.2015 in München

#### 1. Was ist im OP-Saal zu beachten?

- Regelmäßige Unterweisung des OP-Personals (einschließlich Chirurgen und Reinigungspersonal) bezüglich Schutzmaßnahmen und Sicherheitshinweisen.
- Die Bauchdecke des Patienten ist stark mit Zytostatika belastet => eine Reinigung der Bauchhaut (mit sterilem Wasser oder Hautdesinfektionslösung) ist erforderlich.
- Chirurgen und Perfusionisten sollten regelmäßig ihre Handschuhe wechseln; eventuell können spezielle Zytostatikahandschuhe getragen werden, ansonsten ist das Tragen eines doppelten Handschuhpaares ausreichend.
- Gründliche Reinigung (dreimaliges feuchtes Wischen) des HIPEC-Gerätes mit Desinfektionsmittel nach Ende der Perfusion.
- Bei Vertropfen oder -schütten von Perfusionslösung sollte das OP-Personal (OP-Pflege, Chirurg, Perfusionist) sofort eine Reinigung der kontaminierten Stelle durchführen. Saugfähiges Wischmaterial (z.B. Zellstoff) sollte bei jeder HIPEC bereitgehalten werden. Dann ist für das Reinigungspersonal keine spezielle Schutzausrüstung zur Endreinigung nötig.

#### 2. Konzentration von Zytostatika in Urin/Drainage / Beutel, Handhabung

- Solange die Drainagen nicht gezogen sind und der Patienten einen Urinkatheter liegen hat, hat das Pflegepersonal Schutzmaßnahmen (langärmliger Kittel, Handschuhe etc.) zu ergreifen. Besondere Vorsicht ist v.a. bei Drainage-/ Urinbeutelwechsel notwendig.
- Empfohlen wird die Verwendung geschlossener Drainagebeutel (z. B. Magensondenbeutel, keine Robinsondrainagen mit Ablaufhahn).
- Bei der Entsorgung des Patientenurins sollte in den ersten 48 Stunden jedes Mal ein kompletter Beutelwechsel durchgeführt werden (Minimierung der Kreuzkontamination durch Urinspritzer).

- 
- Die Urin- und Drainagebeutel können im Hygiene-Müll entsorgt werden, bzw. auch die Entsorgung des Urins im Spülbecken ist möglich. Aufgrund des Verdünnungseffektes sind Ausscheidungen nicht als umweltgefährdend einzustufen. (Kontaminationen beim Umfüllen und Ausleeren im Spülbecken sofort mit saugfähigem Wischmaterial (Zellstoff) entfernen um unnötige Kreuz-Kontaminationen zu verhindern.

### **3. Schutz (-ausrüstung) bei der Pflege**

- Regelmäßige Unterweisung des Personals (gilt besonders für neue Mitarbeiter).
- Für schwangere Mitarbeiterinnen sind die in der jeweiligen Klinik geltenden Vorschriften zum Umgang mit Gefahrenstoffen einzuhalten.
- Hinweisschilder „Vorsicht HIPEC/ Pflege bei HIPEC“ an der Tür zum Patientenzimmer sind sinnvoll, damit Angehörige, Personal auf Station und Reinigungspersonal informiert sind.
- Eine flüssigkeitsdichte Schürze anstelle eines komplett geschlossenen Kittel reicht als Schutz bei normaler Körperpflege des Patienten aus.
- Bei Urin-/Drainagebeutelwechsel sollte ein flüssigkeitsdichter Kittel (mit langen Armen) sowie Schutzbrille (mit Seitenschutz) benützt werden.
- Einfache Nitril-Handschuhe reichen bei der Pflege aus. Beim direkten Umgang mit Urin- und Drainageflüssigkeit sollten zwei Paar übereinander getragen werden. Bei sichtbarer Kontamination sollten sofort beide Handschuhpaare gewechselt werden.

### **4. Entsorgung von Abfällen**

- Gering kontaminierte Abfälle (auch Urin und Drainageflüssigkeit) müssen nicht in der Zytostatikatonne entsorgt werden, sondern können in den „normalen“ Hygienemüll (= Krankenhausmüll für Sekrete; früher B-Müll) gegeben werden.
- Zu den gering kontaminierten Abfällen zählen: Einmalkittel, Armstulpen, Handschuhe, Atemschutzmasken, Plastik- und Papiermaterial, Tupfer, Wischtücher (Zellstoff).
- Gering kontaminierte Zytostatika-Abfälle sollten vor der endgültigen Entsorgung bereits am Entstehungsort in Kunststoffbeuteln gesammelt

---

und verschlossen werden und können dann vom Hol-und Bringdienst entsorgt werden.

- Von trockener Schmutzwäsche geht keine Gefahr aus, sie wird in einem „normalen“ Wäschesack gesammelt und kann in der Wäscherei gewaschen werden.
- Mit Urin, Stuhl, Schweiß, Drainageflüssigkeit und/oder Erbrochenem durchnässte Wäsche wird zusätzlich in einem flüssigkeitsdichten Transportsack in die Wäscherei gegeben. Dadurch wird unnötiger Kontakt für das entsorgende Personal verhindert. Die Wäsche muss nicht weggeworfen werden, sondern kann ganz normal gereinigt werden.

#### **5. Minimierung der Bodenkontamination**

- Verschüttete Körperflüssigkeiten (Blut, Drainageflüssigkeit, Mageninhalt, Urin, etc.) auf dem Fußboden (oder anderen Flächen) sollten vom Pflegepersonal sofort sachgemäß (dreimaliges Wischen mit Wasser oder einem Desinfektionsmittel) beseitigt werden.
- Bei größeren Kontaminationen sollte zusätzlich das Reinigungspersonal informiert werden. Eine intensive Nachreinigung der Flächen ist geboten.
- Kreuzkontaminationen vermeiden (sprich bei Kontamination des Fußboden darauf achten, dass die Stelle ausreichend gereinigt wird und nicht an andere Orte verschleppt wird).

---

## 12. Literaturverzeichnis

1. 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.
2. Esquivel J. Technology of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the United States, Europe, China, Japan, and Korea. *Cancer J.* 2009;15(3):249-54.
3. Piso P, D. A. Multimodal treatment approaches for peritoneal carcinosis in colorectal cancer *Dtsch Arztebl Int* 108(47): 802–8.2011. [cited 2015 Nov 10] Available from: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/114135/Multimodale-Therapiekonzepte-der-Peritonealkarzinose-bei-kolorektalen-Karzinomen>
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF), Registrierungsnummer: 021-007OL,. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1 2014 [updated 2014; cited 2015 Aug 28]. 1.1: Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
5. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT, Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep.* 1978;62(1):1-11.
6. Jones RB, Myers CE, Guarino AM, Dedrick RL, Hubbard SM, DeVita VT. High volume intraperitoneal chemotherapy ("belly bath") for ovarian cancer. Pharmacologic basis and early results. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1978;1(3):161-6.
7. Spratt JS, Adcock RA, Sherrill W, Travathen S. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines. *Cancer Res.* 1980;40(2):253-5.
8. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980;40(2):256-60.

- 
9. Shingleton WW, Parker RT. Abdominal perfusion for cancer chemotherapy using hypothermia and hyperthermia. *Acta Unio Int Contra Cancrum*. 1964;20:465-8.
  10. Sugarbaker PH, Kern K, Lack E. Malignant pseudomyxoma peritonei of colonic origin. Natural history and presentation of a curative approach to treatment. *Dis Colon Rectum*. 1987;30(10):772-9.
  11. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy with peritoneal spread of cystadenocarcinoma. *Eur J Surg Suppl*. 1991(561):75-82.
  12. Bryant J, Clegg AJ, Sidhu MK, Brodin H, Royle P, Davidson P. Systematic review of the Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*. 2005;92(2):153-8.
  13. Ferron G, Simon L, Guyon F, Glehen O, Goere D, Elias D, et al. Professional risks when carrying out cytoreductive surgery for peritoneal malignancy with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): A French multicentric survey. *Eur J Surg Oncol*. 2015.
  14. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995;221(1):29-42.
  15. Gonzalez-Bayon L, Gonzalez-Moreno S, Ortega-Perez G. Safety considerations for operating room personnel during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy perfusion. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(6):619-24.
  16. Sugarbaker PH. Patient selection and treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal and appendiceal cancer. *World J Surg*. 1995;19(2):235-40.
  17. Sugarbaker PH, Chang D, Stuart OA. Hyperthermic intraoperative thoracoabdominal chemotherapy. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:623417.
  18. Solass W, Kerb R, Murdter T, Giger-Pabst U, Strumberg D, Tempfer C, et al. Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(2):553-9.

- 
19. Sugarbaker PH. It's what the surgeon doesn't see that kills the patient. *J Nippon Med Sch.* 2000;67(1):5-8.
  20. Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: systematic review of clinical management and biological research. *J Surg Oncol.* 2011;103(8):822-31.
  21. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Bertulli R, Hutanu I, Deraco M. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: long-term survival with complete cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Cancer.* 2013;49(15):3140-8.
  22. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer.* 2010;116(24):5608-18.
  23. Passot G, Bakrin N, Roux AS, Vaudoyer D, Gilly FN, Glehen O, et al. Quality of life after cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a prospective study of 216 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(5):529-35.
  24. Ortega-Deballon P, Glehen O, Levine E, Piso P, Sugarbaker PH, Hayes-Jordan A, et al. Childbearing after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: results from an international survey. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(8):2297-301.
  25. Lentz SS, Miller BE, Kucera GL, Levine EA. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy using carboplatin: a phase I analysis in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007;106(1):207-10.
  26. Argenta PA, Sueblinvong T, Geller MA, Jonson AL, Downs LS, Jr., Carson LF, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with carboplatin for optimally-cytoreduced, recurrent, platinum-sensitive ovarian carcinoma: a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2013;129(1):81-5.
  27. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive

---

surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol*. 2011;104(6):692-8.

28. Canbay E, Yonemura Y, Brucher B, Baik SH, Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and its evolving role in management of gastric cancer with peritoneal metastases. *Chin J Cancer Res*. 2014;26(1):1-3.

29. Cashin PH, Ehrsson H, Wallin I, Nygren P, Mahteme H. Pharmacokinetics of cisplatin during hyperthermic intraperitoneal treatment of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):533-40.

30. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe,, AWMF),, Registrierungsnummer: 021-007OL,. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1 2014 [updated 2014; cited 2015 Aug 28].1.1:Available from: <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.

31. Kopp B. Untersuchung der Arbeitsweise, Sicherheitsstandards und Umgebungskontaminationen bei der Verabreichung von Zytostatika in onkologischen Praxen und Tageskliniken [Dissertation]. Munich: Ludwig-Maximilians-Universität München; 2012.

32. Graham J, Mushin M, Kirkpatrick P. Oxaliplatin. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3(1):11-2.

33. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol*. 2002;13(2):267-72.

34. Gouy S, Uzan C, Pautier P, Lhomme C, Duvillard P, Morice P. Results of oxaliplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent ovarian granulosa cell tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(2):464-7.

35. Rixe O, Ortuzar W, Alvarez M, Parker R, Reed E, Paull K, et al. Oxaliplatin, tetraplatin, cisplatin, and carboplatin: spectrum of activity in drug-resistant cell lines and in the cell lines of the National Cancer Institute's Anticancer Drug Screen panel. *Biochem Pharmacol*. 1996;52(12):1855-65.

- 
36. Pasetto LM, D'Andrea MR, Rossi E, Monfardini S. Oxaliplatin-related neurotoxicity: how and why? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;59(2):159-68.
37. Gamelin E, Bouil AL, Boisdron-Celle M, Turcant A, Delva R, Cailleux A, et al. Cumulative pharmacokinetic study of oxaliplatin, administered every three weeks, combined with 5-fluorouracil in colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res*. 1997;3(6):891-9.
38. Graham MA, Lockwood GF, Greenslade D, Brienza S, Bayssas M, Gamelin E. Clinical pharmacokinetics of oxaliplatin: a critical review. *Clin Cancer Res*. 2000;6(4):1205-18.
39. Hakeam HA, Breakiet M, Azzam A, Nadeem A, Amin T. The incidence of cisplatin nephrotoxicity post hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery. *Ren Fail*. 2014;36(10):1486-91.
40. Holmes J, Stanko J, Varchenko M, Ding H, Madden VJ, Bagnell CR, et al. Comparative neurotoxicity of oxaliplatin, cisplatin, and ormaplatin in a Wistar rat model. *Toxicol Sci*. 1998;46(2):342-51.
41. Donzelli E, Carfi M, Miloso M, Strada A, Galbiati S, Bayssas M, et al. Neurotoxicity of platinum compounds: comparison of the effects of cisplatin and oxaliplatin on the human neuroblastoma cell line SH-SY5Y. *J Neurooncol*. 2004;67(1-2):65-73.
42. cancer lafro. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, supplement 7 Lyon, France 1987 [cited 2015 Oct 11]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/suppl7/Suppl7.pdf>.
43. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Das Risikokzept für krebserzeugende Stoffe des Ausschusses für Gefahrstoffe. Dortmund 2012 [cited 2015 Oct 28]. Available from: <http://www.baua.de/de/Publikationen/Broschueren/A82.html>.
44. Guerbet M, Gouille JP, Lubrano J. Evaluation of the risk of contamination of surgical personnel by vaporization of oxaliplatin during the intraoperative

---

hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(5):623-6.

45. Naslund Andreasson S, Anundi H, Thoren SB, Ehrsson H, Mahteme H. Is Platinum Present in Blood and Urine from Treatment Givers during Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy? *J Oncol.* 2010;2010:649719.

46. Konate A, Poupon J, Villa A, Garnier R, Hasni-Pichard H, Mezzaroba D, et al. Evaluation of environmental contamination by platinum and exposure risks for healthcare workers during a heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC) procedure. *J Surg Oncol.* 2011;103(1):6-9.

47. Schierl R, Novotna J, Piso P, Böhlandt A, Nowak D. Low surface contamination by cis/oxaliplatin during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(1):88-94.

48. Kushnir CL, Fleury AC, Couch J, Hill MC, Spirtos NM. Evaluation of exposures to healthcare personnel from cisplatin during a mock demonstration of intra-operative intraperitoneal chemotherapy administration. *Gynecol Oncol.* 2013;130(2):350-3.

49. Caneparo A, Massucco P, Vaira M, Maina G, Giovale E, Coggiola M, et al. Contamination risk for operators performing semi-closed HIPEC procedure using cisplatin. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(8):925-9.

50. Villa AF, El Balkhi S, Aboura R, Sageot H, Hasni-Pichard H, Pocard M, et al. Evaluation of oxaliplatin exposure of healthcare workers during heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC). *Ind Health.* 2015;53(1):28-37.

51. 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.

52. Ensslin AS, Pethran A, Schierl R, Fruhmann G. Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum-containing antineoplastic drugs. *Int Arch Occup Environ Health.* 1994;65(5):339-42.

- 
53. 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.
54. Kopp B, Schierl R, Nowak D. Evaluation of working practices and surface contamination with antineoplastic drugs in outpatient oncology health care settings. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013;86(1):47-55.
55. Brouwers EE, Huitema AD, Bakker EN, Douma JW, Schimmel KJ, van Weringh G, et al. Monitoring of platinum surface contamination in seven Dutch hospital pharmacies using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Int Arch Occup Environ Health.* 2007;80(8):689-99.
56. Ensslin AS, Huber R, Pethran A, Rommelt H, Schierl R, Kulka U, et al. Biological monitoring of hospital pharmacy personnel occupationally exposed to cytostatic drugs: urinary excretion and cytogenetics studies. *Int Arch Occup Environ Health.* 1997;70(3):205-8.

---

### **13. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit unterstützt haben.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. Nowak für die Möglichkeit, meine Dissertation am Institut für Arbeits-, Sozial und Umweltmedizin erstellen zu können.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Schierl für die umfassende Betreuung und Unterstützung. Vielen Dank für die Möglichkeit, dass ich im Rahmen der Arbeit am HIPEC-Kongress in St. Gallen teilnehmen durfte.

Vielen Dank an die Mitarbeiter des Labors für ihre Einführung in die Platinanalytik und die Messmethoden. Bei Frau Gümperlein, Herrn Gröbmair und Herrn Qorolli möchte ich mich herzlich für die Analysen der Wischproben bedanken. Bei Frau Fischer für ihre Hilfe beim Zusammenstellen des Probenahmematerials. Herzlichen Dank auch an Frau Dr. Böhlandt für ihre Hilfsbereitschaft.

Herr Plechinger und Frau Blumschein von der Firma Kardialgut danke ich für die Herstellung der Kontakte zu den Chirurgen die HIPECs durchführen. Frau Blumschein informierte mich stets frühzeitig über stattfindende HIPECs.

Ohne die Ärzte und das Pflegepersonal der teilnehmenden Kliniken wäre diese Arbeit nicht zu Stande gekommen. Vielen Dank für die gute Kooperation.

Nicht zu letzte Danke ich meiner Familie für ihre Unterstützung und liebevolle Geduld.

---

## **14. Eidesstattliche Versicherung**

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Umgebungsmonitoring in Operationssälen und auf Intensiv-/Pflegestationen nach HIPEC

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 13.03.2017

---

Katharina-Elfrun Schenk