

Chirurg 2019 · 90:137–145
<https://doi.org/10.1007/s00104-018-0667-5>
 Online publiziert: 14. Juni 2018
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2018



B. Jansen-Winkeln¹ · R. Thieme¹ · L. Haase¹ · S. Niebisch¹ · C. Pommer¹ · O. Lyros¹ · J. Zimmer³ · F. Lordick² · Y. Remane³ · R. Frontini³ · I. Gockel¹

¹ Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig, AöR, Leipzig, Deutschland

² Universitäres Krebszentrum Leipzig (UCCL), Universitätsklinikum Leipzig, AöR, Leipzig, Deutschland

³ Apotheke, Universitätsklinikum Leipzig, AöR, Leipzig, Deutschland

Perioperative Sicherheit der intraperitonealen Aerosolchemotherapie

Analyse unserer ersten 111 PIPAC („pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy“)-Prozeduren

Zusatzmaterial online

Die Onlineversion dieses Beitrags (<https://doi.org/10.1007/s00104-018-0667-5>) enthält eine Checkliste zur klinikinternen SOP („Standard Operating Procedure“) zur Durchführung der PIPAC im Operationssaal. Beitrag und Zusatzmaterial stehen Ihnen im elektronischen Volltextarchiv auf <http://www.springermedizin.de/der-chirurg> zur Verfügung. Sie finden das Zusatzmaterial am Beitragsende unter „Supplementary Material“.

Einleitung

Bei der druckinduzierten intraperitonealen Aerosolchemotherapie („pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy“, PIPAC) werden Zytostatika mittels Druckpumpe als Aerosol laparoskopisch appliziert. Es handelt es sich um eine innovative Methode für ausgewählte Patienten mit fortgeschrittener Peritonealkarzinose. Ziel der Behandlung ist die Kontrolle von Symptomen und Aszites sowie die Regression der Peritonealkarzinose. Standardtherapie nach Ausschluss eines potenziell kurativen Ansatzes im Sinne einer CRS („cytoreductive surgery“) mit HIPEC („hyperthermic intraperitoneal chemotherapy“) ist weiterhin die medikamentöse Systemtherapie bzw. die symptomorientierte „Watch-and-wait“-Strategie. Dieser Ent-

scheidungsalgorithmus unterliegt neben dem PCI (Peritoneal Carcinomatosis Index; [7]) der histologischen Entität, dem Vorliegen weiterer Tumormanifestationen (z. B. Fernmetastasen) und auch der individuellen Symptomlast sowie den Komorbiditäten des Patienten. Der Stellenwert der (additiven oder komplementären) PIPAC und deren langfristiger Effekt auf die Prognose muss abgewartet werden [6, 18]. Ebenso gibt es bisher keine Langzeitdaten zur PIPAC-Therapie in der Rezidivsituation isolierter peritonealer Metastasen nach CRS und HIPEC bzw. zur Remissionsinduktion mit Blick auf eine spätere potenzielle CRS und HIPEC. Basierend auf der jetzigen Datenlage ist – bei insgesamt palliativem Therapieansatz – zumindest von einem symptomorientierten Optimierungspotenzial im Sinne der Aszitesreduktion sowie Verbesserung der Lebensqualität bei der disseminierten Peritonealkarzinose auszugehen [10].

Die PIPAC kann – aufgrund der limitierten Invasivität des Eingriffs bei fehlenden bzw. nur geringen systemischen Nebenwirkungen und gut tolerabler Toxizität [10, 12] – in nahezu allen Situationen erwogen werden, welche bereits die Grenze zur potenziellen Kuration überschritten haben und in denen die Symptom- bzw. Asziteskontrolle in den Fo-

kus therapeutischer Bemühungen rückt. Welche histologische Entitäten hier besonders ansprechen und ob ggf. ein Prognosebenefit durch die PIPAC herbeizuführen ist, bleibt anhand der Ergebnisse zukünftiger Studien abzuwarten.

Somit initiierten wir im November 2015 die PIPAC-Registerstudie (NCT03100708), um die bei uns im Klinikum durchgeführten Behandlungen hinsichtlich ihrer Patientensicherheit (perioperative Morbidität und Mortalität), der potenziellen Toxizität in Kombination mit der medikamentösen Systemtherapie, der arbeitsmedizinischen Aspekte sowie ihrer onkologischen Effektivität, der Prognose und ihres Einflusses auf die Lebensqualität der Patienten prospektiv zu erfassen. Ziel der vorliegenden Analyse unserer ersten 111 PIPAC-Prozeduren ist zunächst die kritische Evaluation der Sicherheit von Patienten und Operationspersonal, um im Sinne einer kontinuierlichen Optimierung der eigenen Infrastruktur und assoziierter Prozesse die Behandlungsqualität zu verbessern und gesundheitliche Schäden durch die Aerosoldistribution der eingesetzten Chemotherapeutika bei den an der Behandlung beteiligten Personen zu vermeiden. Dabei steht die Kontamination des Arbeitsplatzes im Operationssaal (inklusive Abluftungssysteme und Um-

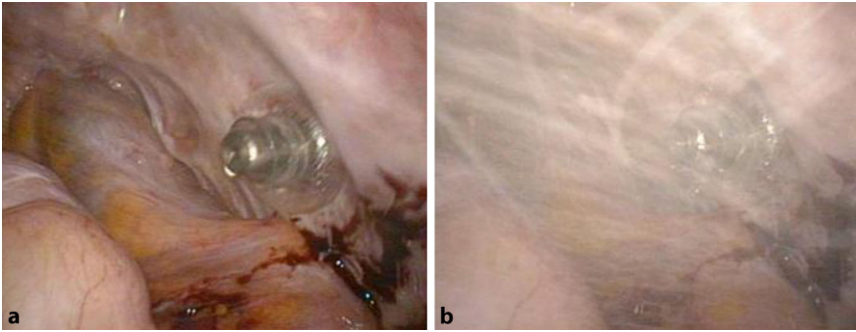


Abb. 1 ▲ **a** Laparoskopischer Blick auf den eingebrachten 12-mm-Trokar mit der Mikropumpe; **b** gleicher Blick bei der Aerosolapplikation mit dem Aerosolnebel

welt) einerseits, aber auch die potenzielle postoperative Verteilung durch den Patienten selbst (intraoperative Hautkontamination, Weitergabe im Aufwachraum, auf der Station) im Mittelpunkt unserer Betrachtungen. Insbesondere platinhaltige Substanzen mit bekanntermaßen sehr großer Adhärenz und langer Halbwertszeit haben ein gesteigertes Gefährdungspotenzial. Eine Besonderheit der PIPAC-Behandlung liegt darin, dass durch das im Rahmen des Kapnoperitoneums mit hohen intraabdominellen Druckwerten applizierte Chemoaerosol eine potenzielle Gefahr der Verbreitung im Operationssaal besteht und – trotz bester Sicherheitsvorkehrungen – jederzeit ein Leck im System mit akzidenteller Exposition entstehen kann [16]. Erschwert wird diese Situation dadurch, dass derzeit keinerlei arbeitsplatzbezogenen Richt- oder Grenzwerte für die benannten Aerosole bestehen und zudem in Bezug auf die bei der PIPAC regelmäßig angewandten Substanzen Cisplatin und Doxorubicin keine Daten über die effizienteste Methodik der Analysen – biologische vs. Luftmonitoringstrategien – vorliegen [8, 19].

Patienten und Methodik

Es wurde eine prospektive Datensammlung der im Zeitraum von November 2015 bis August 2017 durchgeführten PIPAC-Prozeduren in unserer Klinik im Rahmen der monozentrischen Registerstudie (NCT03100708) vorgenommen und analysiert. Jeder Patient mit potenzieller PIPAC-Indikation wurde im interdisziplinären Tumorboard besprochen. Eingeschlossen wurden Patienten

mit histologisch gesicherter Peritonealkarzinose, bei denen eine HIPEC – unter Berücksichtigung von PCI, Komorbiditäten und Patientenwille – nicht indiziert war und bei denen die Peritonealkarzinose im Therapiefokus stand. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer progredienten Systemerkrankung. Voraussetzung für die Durchführung einer Behandlung mittels PIPAC war ein Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 3 oder besser. Es konnten bei einigen Patienten bis zu 6 PIPAC-Behandlungen vorgenommen werden. Zwischen den einzelnen PIPAC-Anwendungen lag ein Mindestabstand von 6 Wochen. Die im Rahmen dieser Registerstudie durchgeführten Behandlungen wurden nach ausführlichen Informationsgesprächen mit den Patienten über den experimentellen Charakter sowie die „Off-label“-Anwendung des Verfahrens und nach schriftlich dokumentierter Einwilligung durchgeführt. Die Informationsgespräche wurden sowohl von einem mit dem Eingriff vertrauten Chirurgen als auch mit einem medizinischen Onkologen geführt. Die Studie steht im Einklang mit dem Helsinki-Abkommen und wurde durch die lokale Ethikkommission der Universität Leipzig genehmigt (AZ des Ethikvotums: 106-16-14032016 der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig).

PIPAC

Die PIPAC-Behandlungen wurden in Vollnarkose und minimal-invasiv mittels Laparoskopie durchgeführt. Das Vorgehen erfolgte strikt nach unseren

klinikerinternen SOPs („Standard Operating Procedure“) und einer Checkliste (s. Zusatzmaterial online). Nach Insufflation eines Kapnoperitoneums von 12 mmHg mit offenem Zugang (Minilaparotomie über 1 cm) wird über einen 12-mm-Trokar (Kii Fios Advanced Fixation, Applied Medical, Düsseldorf) die Videoptik in die Abdominalhöhle eingebracht. Zudem wird ein 5-mm-Trokar unter Sicht platziert (Abb. 1a). Potenziell vorhandener Aszites wird abgesaugt und im Sauger quantifiziert (in ml). Der PCI wird nach Sugarbaker erhoben [7]; wir führen immer eine Videodokumentation durch (spätere Verifikation des PCI durch 2. Untersucher). Es erfolgt eine lokale Peritonektomie in dem am besten zugänglichen Bereich. Zusätzlich werden Peritonealbiopsien in allen 4 Quadranten entnommen und zur histopathologischen Untersuchung eingeschickt. Über den 12-mm-Trokar wird die Mikropumpe (Capnomed GmbH, Villingendorf) eingebracht und unter Sicht in ihrer Position fixiert. Vor der Chemoperfusion wird die Checkliste im Operationssaal mit allen Anwesenden durchgegangen und die Injektionspumpe (Medrad Arterion Mark 7, Leverkusen; eine für die Angiographie/Radiologie hergestellte Kontrastmittelinjektorpumpe) konnektiert. Zunächst wird Cisplatin in einer Dosis von 7,5 mg/m² Körperoberfläche in 150 ml NaCl 0,9%, dann Doxorubicin mit 1,5 mg/m² Körperoberfläche in 50 ml NaCl 0,9% insuffliert. Die Applikation erfolgt aus dem Vorraum des Operationssaals unter Sicht über ein Fenster in den Operationssaal und mittels Fußschalter bei geräumtem Operationssaal. Sowohl der Laparoskopie-monitor als auch der Monitor der Infusionspumpe sind aus dem Vorraum gut sichtbar. Die Injektorpumpe bringt das Chemotherapeutikum mit maximal 200 psi und einer Flussrate von 1,5 ml/min zur Mikropumpe. In dieser wird die Flüssigkeit in das Aerosol umgewandelt und in das Abdomen appliziert (Abb. 1b). Ein konstanter Druck vom 12 mmHg bei einem Fluss von 0 l/h CO₂ garantiert bei relaxiertem Patienten, dass kein Aerosol aus dem Abdomen entweicht. Nach der Applikationsphase wird das Aerosol für 30 min im Abdo-

Chirurg 2019 · 90:137–145 <https://doi.org/10.1007/s00104-018-0667-5>
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2018

B. Jansen-Winkeln · R. Thieme · L. Haase · S. Niebisch · C. Pommer · O. Lyros · J. Zimmer · F. Lordick · Y. Remane · R. Frontini · I. Gockel

Perioperative Sicherheit der intraperitonealen Aerosolchemotherapie. Analyse unserer ersten 111 PIPAC („pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy“)-Prozeduren

Zusammenfassung

Hintergrund. Die „pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy“ (PIPAC) ist ein neuer Baustein in der Behandlung von Patienten mit Peritonealkarzinose. Durch laparoskopische Applikation eines Aerosols aus Chemotherapeutika im Abdomen kann eine lokale Wirkung erreicht werden. Dies kann zusammen mit einer systemischen Therapie durchgeführt werden.

Methodik. Wir haben im Rahmen einer Registerstudie die Daten unserer ersten 111 PIPAC-Prozeduren prospektiv dokumentiert und ausgewertet. Die Betrachtung fokussiert die perioperative Patientensicherheit und die Sicherheit am Arbeitsplatz. Die perioperativen

klinischen Patientendaten wurden analysiert und die Platinkonzentration im Operationssaal mittels Wischproben geprüft.

Ergebnisse. Insgesamt 62 Patienten konnten für eine PIPAC geplant und 121 Operationen durchgeführt werden. 9-mal konnte kein sicherer Zugang in das Abdomen erzielt werden. 54 Patienten erhielten 111 PIPAC-Behandlungen. Ein Patient verstarb infolge einer Darmperforation, 6 Zugangsläsionen am Darm konnten umgehend versorgt werden und heilten problemlos. Ein weiterer Patient entwickelte ein postoperatives Nierenversagen. Ansonsten zeigten sich keine Majorkomplikation und keine Toxizität.

Diskussion. Die PIPAC kann gut als Ergänzung einer systemischen medikamentösen Behandlung bei Peritonealkarzinose appliziert werden. Wichtig ist die Selektion der geeigneten Patienten. Die PIPAC ist ein risikoarmes Verfahren, wenn die Durchführung unter strengen Indikationskriterien und standardisierten Bedingungen stattfindet – für Patienten und für Ärzte.

Schlüsselwörter

„Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy“ (PIPAC) · Peritonealkarzinose · Sicherheit · Cisplatin · Laparoskopie

Perioperative safety of intraperitoneal aerosol chemotherapy. Analysis of our first 111 pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) procedures

Abstract

Background. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) is a new tool in the treatment of patients with peritoneal carcinomatosis. The aerosol containing chemotherapeutic drugs is administered laparoscopically into the abdominal cavity to achieve a local treatment effect. This can be carried out in combination with systemic chemotherapy.

Material and methods. Within the framework of a register study, we prospectively documented and evaluated the data of our first 111 PIPAC procedures. The analysis focused on perioperative patient safety and safety at the workplace. Perioperative clinical

patient data were analyzed and the platinum concentration in the operating room was checked by wipe samples.

Results. A total of 62 patients were scheduled for PIPAC and 121 operations were carried out. In 9 procedures a secure access to the abdomen could not be found and 54 patients received 111 PIPAC treatments. One patient died as a result of intestinal perforation, six bowel lesions were treated immediately and healed without further complications. A further patient developed a postoperative renal failure. Otherwise, there was no major complications and no cases of toxicity.

Conclusion. The PIPAC procedure can be used as a supplement to systemic drug treatment for peritoneal carcinomatosis. An exact selection of suitable patients is important. The PIPAC is a low-risk procedure when performed under strict inclusion criteria and under standardized conditions, for the patients and also the surgical staff.

Keywords

Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) · Peritoneal carcinomatosis · Safety · Cisplatin · Laparoscopy

men belassen. Nach Kontrolle des Situs auf Bluttrockenheit und Entfernung der Pumpe unter Sicht wird über ein geschlossenes System das restliche Aerosol und CO₂ in die Krankenhausentlüftung (analog der Narkosegasentlüftung) gegeben. Nach Entfernung der Trokare mit Faszien- und Hautnaht kann ohne Einlage einer Drainage die Operation beendet werden. Alle Einmalprodukte sowie die Mikropumpe werden entsorgt und die Mehrweginstrumente gereinigt und sterilisiert.

Platinbestimmungen

Zur Bestimmung der Oberflächenkontamination durch Cisplatin wurden mittels Wischproben Abstriche vom Boden des Operationssaals, vom Kittel des Operateurs, vom Pumpenkopf der PIPAC-Pumpe, von der Optik nach Reinigung, der Absaugvorrichtung, des Displays der Pumpe, der Filter der zentralen raumlufttechnischen Anlage (RLT) und vom Bauch des Patienten genommen (Zytostatika – Wischproben-Set, Pharma-Monitor, Berner International GmbH, Elmshorn, Deutschland). Die untere

Nachweisgrenze bei diesem Test liegt für Platin bei 0,2 ng/Probe. Da bei der ersten Messung am Abdomen des Patienten sowie am Touchscreenmonitor der Injektionspumpe erhöhte Messwerte festgestellt wurden, haben wir in Kooperation mit der Abteilung für Arbeitssicherheit und der Apotheke unseres Klinikums die SOP geändert und nach Abschluss der Operation eine dreimalige Reinigung sowohl des Patientenabdomens als auch des Monitors und der Pumpe mit 99,9%igem Isopropanol durchgeführt. Das Ergebnis dieser Maßnahme haben wir erneut mit Wischproben von Monitor ($n = 2$)

Tab. 1 Hinzugezogene Vergleichswerte zur Beurteilung der Zytostatikakontamination

| | | |
|---------------|----------------------------|----------------------|
| Akzeptabel | <0,0006 ng/cm ² | Schierl et al. [14] |
| Optimierbar | <0,004 ng/cm ² | Schierl et al. [14] |
| SUO-Grenzwert | <0,1 ng/cm ² | Kiffmeyer et al. [9] |

SUO substanzunabhängiger Orientierungswert

Tab. 3 PIPAC-Zyklen (Operationsdauer und postoperative Verweildauer)

| | 1. PIPAC | 2. PIPAC | 3. PIPAC | 4. PIPAC | 5. PIPAC | 6. PIPAC |
|-----------------------------------|-------------------|----------------|------------------|----------------|-----------------|----------|
| Anzahl (n) | 51 | 33 | 18 | 5 | 3 | 1 |
| Operationsdauer (min) | 100,5 (71–150) | 94 (54–202) | 98,5 (77–136) | 92 (80–124) | 104 (93–108) | 145 |
| Postoperative Verweildauer (Tage) | 4 (3–18) | 4 (2–28) | 4 (3–4) | 3,5 (3–4) | 3 (3–4) | 4 |

PIPAC „pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy“

und Abdomen ($n=3$) kontrolliert. Die Wischprobe erfolgte in einem Feld von 30×30 cm. Bei der Kameraoptik und dem Absaugstutzen wurde die Fläche in cm² umgerechnet. Das in den Wischproben enthaltene Gesamtplatin wurde mittels ICP-MS („inductively coupled plasma mass spectrometry“) nach DIN EN ISO 17294-2 bestimmt (Institut für Energie- und Umwelttechnik e.V. Duisburg, Deutschland). Ausgewertet wurden die Platinkonzentrationen unter Berücksichtigung der in der Literatur gefundenen Richtwerte (■ Tab. 1).

Datenerfassung und statistische Analysen

Die Patientendaten und zugehörigen klinischen Angaben zu den durchgeführten PIPAC-Behandlungen wurden in einer speziell etablierten Datenbank prospektiv erfasst und retrospektiv ausgewertet. Für alle Prozeduren wurden die demographischen Daten wie Alter, Geschlecht und Datum der Erstdiagnose, Tumorentität und -stadium bei Primärdiagnose, neoadjuvante oder adjuvante Therapien, Erstdiagnose der Peritonealkarzinose, Art und Umfang der Vorbehandlungen (operativ und medikamentös) erfasst. Es wurden außerdem die aktuell intraoperativ gemessenen Aszitesmenge und der PCI nach Sugarbaker in den durchgeführten Interventionen erhoben. Dabei erfolgte für jede Prozedur eine Videodokumentation des Eingriffs, um den PCI durch einen 2. Untersu-

cher zu verifizieren. Zudem wurden die perioperativen Parameter der Akzessibilität des Abdomens („Access“- vs. „Non-access“-Abdomen) sowie das Ausmaß der intraabdominellen Adhäsionen, Operationsdauer, stationäre Aufenthaltsdauer, Toxizität der PIPAC, postoperative Morbidität und Mortalität (Klassifikation nach Clavien-Dindo mit Einteilung in 5 Stadien; [3]) sowie der histopathologische Regressionsgrad der Peritonealbiopsien im Verlauf (wiederholte PIPACs) bestimmt. Im Rahmen einer weiteren Datenerfassung wurden die Prognose und die Lebensqualität dokumentiert, die aber in dieser Arbeit nicht im Fokus stehen. Es erfolgte bei allen Patienten eine Bestimmung prä- und postoperativer Laborwerte, präoperativ bei der Operationsvorbereitung und postoperativ am 1. und 3. Tag nach der Operation. Kontrolliert wurden neben Blutbild auch die Leberparameter (Aspartat-Aminotransferase [ASAT] und Alanin-Aminotransferase [ALAT]) und Nierenretentionswerte (Kreatinin).

Ergebnisse

Wir planten bei 62 Patienten eine PIPAC-Behandlung und konnten diese bei 54 Patienten ($n=25$ weiblich/ $n=29$ männlich) mit einem medianen Alter von 59 (Spannweite 40–79) Jahren durchführen. Dies entsprach 111 Behandlungen im o. g. Zeitraum (■ Abb. 2). Bei 9 Operationen lag ein sog. „Non-access-Abdomen“ vor (5-mal im Rahmen der ersten und

Tab. 2 Tumorentitäten

| Beschreibung | n (%) |
|-----------------------------------|-----------|
| Magenkarzinom | 19 (35,2) |
| Kolorektales Karzinom | 11 (20,3) |
| Hepatobiliäre Tumoren | 8 (14,8) |
| „Cancer of unknown primary“ (CUP) | 4 (7,4) |
| Peritoneales Mesotheliom | 4 (7,4) |
| Ovarialkarzinom | 3 (5,5) |
| Pseudomyxoma peritonei | 3 (5,5) |
| Mammakarzinom | 1 (1,8) |
| Uteruskarzinom | 1 (1,8) |

4-mal bei einer Folgeoperation). Im Median fand sich ein ECOG-Performance-Status von 0 (Spannweite: 0–3) vor der ersten PIPAC, wobei lediglich ein Patient einen ECOG-Performance-Status von 3 hatte. Das von uns behandelte Patientengut wies ein heterogenes Spektrum an Primärtumorerkrankungen auf (■ Tab. 2).

Die Operationszeit verlängerte sich mit einer Wiederholung der PIPAC nicht und dauerte im Median 97 (Spannweite 54–202) min (■ Tab. 3).

Die meisten Patienten wurden am Operationstag aufgenommen, teilweise war die präoperative Liegedauer durch die Diagnostik oder organisatorisch bedingte Verschiebungen des Eingriffs verlängert, sodass wir nur die postoperative Krankenhausverweildauer auswerteten. Hier lag die Verweildauer im Median bei 4 (Spannweite 2–28 Tage) Tagen (■ Tab. 3).

Intraoperative Befunde

Bei der Erstvorstellung zeigten die Patienten einen medianen PCI von 15 (2–36) und eine mittlere Aszitesmenge von 1532 ml (0–7700 ml). Eine 1. PIPAC wurde von uns bei 51 Patienten durchgeführt (wir haben 3 Patienten übernommen, bei denen bereits 6 PIPACs extern durchgeführt worden waren). Nach einem Mindestabstand von 6 Wochen erfolgte bei 33 Patienten eine 2. PIPAC, wobei der mediane PCI hier bei 13,5 (3–33) lag und eine mittlere

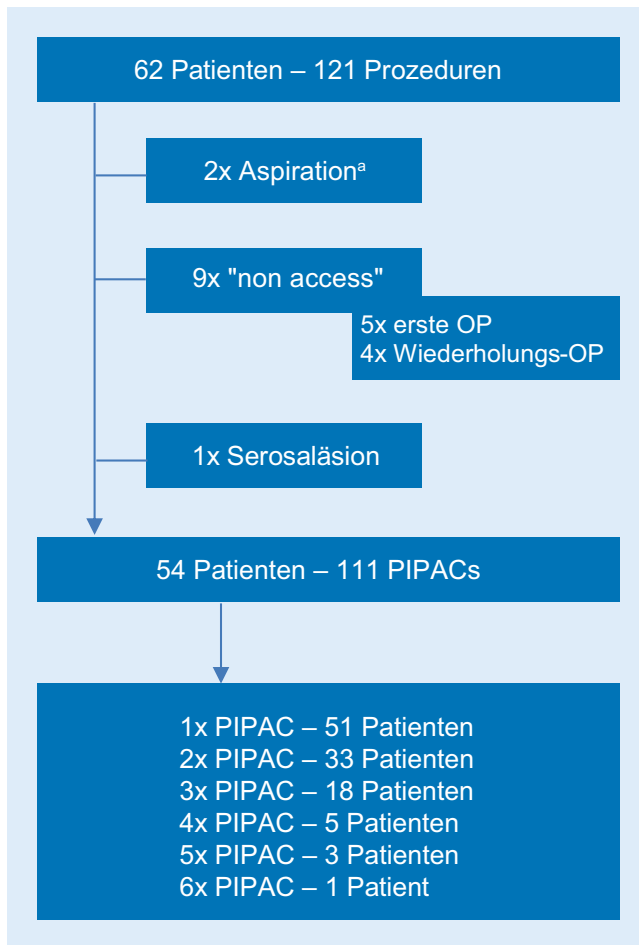


Abb. 2 ◀ Patientenverteilung und durchgeführte Prozeduren (da wir 3 Patienten mit extern durchgeführten 6 PIPACs weiterbehandelt haben, haben wir nur 51 erste PIPACs). ^aDie Patienten mit Aspiration werden als Patienten mitgezählt, aber nicht als Prozedur, da keine Operation stattgefunden hat. *OP* Operation, *PIPAC* „pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy“

Aszitesmenge von 1165 ml (0–7500 ml) vorzufinden war. Im weiteren Verlauf wurde bei 18 Patienten eine 3. PIPAC, bei 5 Patienten eine 4. PIPAC, bei 3 Patienten eine 5. PIPAC und bei einem Patienten eine 6. PIPAC durchgeführt. Im Durchschnitt erhielten die Patienten 2 PIPAC-Behandlungen. Im Median blieben die erhobenen PCI-Werte über die fortgeführten Prozeduren gleich, jedoch nahm die mittlere Aszitesmenge tendenziell ab. Allerdings konnte hier keine Signifikanz erreicht werden ($p = 0,895$; Kruskal-Wallis-Test). Bei Patienten, die mindestens 2 PIPAC-Behandlungen erhielten (29/55), zeigten lediglich 4 Patienten eine Asziteszunahme, 9 eine Abnahme und 16 eine gleichbleibende Aszitesmenge.

Perioperative Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen wurden nach der Klassifikation von Clavien-Dindo eingeteilt und sind in **Tab. 4** dargestellt [3]. Es kam bei 2

Patienten bei der Narkoseeinleitung zur Operation trotz Ileuseinleitung zu einer Aspiration, eine PIPAC wurde konsekutiv nicht durchgeführt. Beide Patienten mussten auf der Intensivstation behandelt werden. Bei 9 Patienten wurde beim Eingehen in das Abdomen mit dem Trokar ein „Non-access-Abdomen“ festgestellt. Dabei kam es bei 4 Patienten zu einer Darmläsion, die jeweils über eine Schnitterweiterung versorgt wurde. Bei einer Patientin lag intraabdominell ein tumorassoziierter Abszess (gedeckte Tumorperforation) vor, sodass hier auch nicht weiter eingegangen wurde. Bei 4 Patienten konnte zwar ein kleiner Raum bei der Laparoskopie gesehen werden, jedoch war bei ausgedehnten Adhäsionen die Platzierung eines zweiten Trokars nicht sicher möglich, sodass auch diese Operationen abgebrochen wurden. Alle „Non-access“-Abdomen-Patienten erhielten keinen weiteren PIPAC-Versuch mehr. Hervorzuheben ist, dass der intraabdominelle Zugang bei

5 dieser Patienten bereits bei der ersten Laparoskopie nicht möglich war, bei 4 Patienten hatten bereits zuvor eine oder mehrere PIPACs stattgefunden. Die fehlende Zugangsmöglichkeit offenbarte sich allerdings erst bei der Wiederholungsprozedur.

Intraoperativ ergaben sich im Rahmen der lokalen Peritonektomie bei 2 Patienten eine Läsion von Ileum und Appendix. Die Ileumläsion wurde via Minilaparotomie übernäht und die Operation ohne PIPAC beendet. Die Appendixläsion wurde mit Appendektomie (Stapler) therapiert und danach die PIPAC regulär durchgeführt.

Bei einem Patienten trat postoperativ eine Dünndarmleckage auf, die im Verlauf auch mittels offener Übernähung und bei erneuter Leckage mit Anlage eines Dünndarmstomas nicht zum Ausheilen gebracht werden konnte. Der Patient verstarb nach protrahiertem Verlauf.

Bei unseren Patienten kam es dreimalig zu einer Erythrozytenkonzentratgabe, die jedoch auf eine präoperativ bereits bestehende transfusionspflichtige Tumoranämie zurückzuführen war. Bei einem Patienten fand sich in der Ultraschallkontrolle postoperativ ein intraabdominelles Hämatom. Weiter kam es zu Humanalbumingaben (3-mal) und Antiemetikagaben (3-mal). Bei 2 Patienten fand sich eine Magen-Darm-Atonie und ein Patient musste einer Reoperation zugeführt werden (s. oben, nach Darmläsion). Eine Patientin wurde bei Elektrolytengleichung intensivmedizinisch behandelt.

Die Notwendigkeit einer postoperativen parenteralen Ernährung ist in der Clavien-Dindo-Klassifikation als Komplikation aufgelistet. Bei unseren Patienten haben wir die parenterale Ernährung, die schon präoperativ bestand, postoperativ nicht als Komplikation gewertet.

Alle Patienten waren entweder mit mindestens einer systemischen Chemotherapie vorbehandelt worden oder wurden primär mit einer Systemtherapie und PIPAC behandelt. 31 Patienten hatten eine resezierende Operation in der Anamnese und 23 Patienten waren initial mit einem palliativen Therapieansatz behandelt worden.

Zwischen dem 1. und 2. PIPAC-Zyklus erhielten von 33 Patienten 30 eine

Tab. 4 Komplikationen: Klassifikation nach Clavien-Dindo

| Klassifikations-grad | Komplikationen | n |
|----------------------|--|----------------|
| Grad 1 | Alle Abweichungen vom normalen postoperativen Verlauf ohne medikamentöse, chirurgische, radiologische oder endoskopische Intervention. Wundinfektionen, die außerhalb des Operationssaals behandelt werden | |
| | Antiemetika | 3 |
| | Humanalbumingabe | 3 |
| | Hämatom | 1 |
| | Magen-Darm-Atonie | 2 |
| Grad 2 | Medikamentös außerhalb Grad 1, Erythrozytenkonzentrat-Gabe, parenterale Ernährung | |
| | EK-Gabe | 3 |
| Grad 3 | Erfordert Intervention (radiologisch/endoskopisch/chirurgisch) | |
| | Intraoperativ bemerkte Darmläsion | 6 |
| | Postoperative Darmleckage | 1 ^a |
| Grad 4 | Lebensbedrohliche Komplikationen/erfordern Intensivstations-Management (ICU) | |
| | Nierenversagen | 1 |
| | Aspiration (ICU) | 2 |
| Grad 5 | Tod des Patienten | |
| | Postoperative Darmleckage | 1 ^a |

^aMarkiert denselben Patienten

Tab. 5 In den Wischproben gemessene Platinkonzentrationen

| | n | ng/Probe | Min | Max | ng/cm ² | Min | Max | BW ^a |
|---------------|---|----------|-------|------|----------------------|---------|--------|------------------|
| Abdomen nP | 6 | 34,3 | 0,24 | 130 | 0,0382 | 0,0011 | 0,14 | √√√ |
| Abdomen nR | 3 | 7,5 | 3 | 14 | 0,0248 | 0,0031 | 0,0156 | √√∅ |
| Kittel nP | 1 | <0,2 | | | <0,0002 | | | ∅∅∅ |
| Optik nP | 1 | 44 | | | 0,4482 | | | √√√ |
| Optik nS | 2 | 0,065 | <0,2 | 0,15 | 0,0017 | <0,0020 | 0,0030 | √∅∅ |
| Boden nP | 3 | 0,49 | | | 0,00054 | 0 | 0,0010 | ∅∅∅ |
| Pumpe nP | 2 | 661,5 | 0,026 | 1300 | 2,613 | 0,026 | 5,2 | √√√ |
| Pumpe nR | 2 | 13,8 | 3,6 | 24 | 0,0164 | 0,0058 | 0,027 | √√∅ |
| Absaugstutzen | 2 | <0,2 | | | <0,0002 | | | ∅∅∅ |
| Filter RLT | 1 | <0,2 | | | <0,0008 ^b | | | ∅∅∅ ^b |

Die gemessene Platinkonzentration in ng Gesamtkonzentration in der Wischprobe und entsprechend der untersuchten Fläche auf ng/cm² umgerechnet. **nP** nach PIPAC, **nS** nach Sterilisation, **nR** nach Reinigung mit Isopropanol, **RLT** raumlufttechnische Anlage

^aBewertung (BW) des gemessenen Wertes mit den drei Referenzwerten aus **Tab. 1** √ Wert überschritten, ∅ Wert unterschritten

^bDer Absolutwert war unter der Nachweisgrenze von 0,2 ng/Probe und wurde daher in der Spalte BW als + bewertet, obwohl aufgrund der reduzierten Wischfläche rechnerisch ein höherer Wert von 0,0008 ng/cm² entsteht

Systemtherapie. Drei Patienten erhielten diese bei stabiler Erkrankung (1-mal) oder schweren Unverträglichkeiten bei der Vorbehandlung (2-mal) nicht. Der Abstand zwischen der letzten Zytostatikagabe und der folgenden PIPAC betrug im Median 14 (7–21 Tage) Tage.

Postoperativ erfolgten Blutentnahmen zu definierten Zeitpunkten (Tag 1 und Tag 3 postoperativ). Die Leukozytenzahl lag am 1. postoperativen Tag (POD) im Median bei $8,4 \cdot 10^9/l$ ($1,4$ – $41 \cdot 10^9/l$) und damit im Normbereich ($3,5$ – $9,8 \cdot 10^9/l$). Bei 24 Patienten war sie über den Normbereich erhöht, bei 7 Patienten

unterhalb des Normbereichs. Bei 7 Patienten davon lag eine Leukozytose von über $15 \cdot 10^9/l$ vor. Am 3. POD lag die Leukozytenzahl im Median bei $6,15 \cdot 10^9/l$ ($1,9$ – $31,5 \cdot 10^9/l$) – dabei waren die Werte bei 16 Patienten oberhalb und 4 Patienten unterhalb des Normbereichs (2 Patienten zeigten eine Leukozytose von über $15 \cdot 10^9/l$). Auffälliger war eine postoperative Erhöhung des CRP (C-reaktives Protein) -Werts am 1. POD mit im Median $24,32$ (2 – $212,6$) mg/l und einer weiteren Steigerung zum 3. POD mit im Mittel $34,0$ ($0,54$ – $378,7$) mg/l bei einem Referenzbereich von unter 5 mg/l. Beide Parameter können als möglicher Ausdruck der chemischen Peritonitis interpretiert werden. Es lagen postoperativ bei keinem Patienten Zeichen der Lebertoxizität bzw. klinische und/oder laborchemische Hinweise auf eine mögliche Beeinträchtigung der Leberfunktion vor. ASAT und ALAT waren bei allen Patienten sowohl am 1. als auch am 3. POD im Normbereich.

Die postoperativen Kreatininwerte lagen im Median im Normbereich (1. POD: 75 [14 – 306] mmol/l und 2. POD: 72 [42 – 154] mmol/l) bei Normwerten von 45 – 84 mmol/l. Nach einer PIPAC-Prozedur wurde ein akutes Nierenversagen verzeichnet, wobei dieses vornehmlich auf Elektrolytstörungen und Volumenverschiebung nach Entlastung von 6600 ml Aszites bei vorbestehendem chronischem Nierenversagen zurückgeführt wurde. Auch wurde bei den wiederholten PIPAC-Behandlungen keine kumulative renale Toxizität dokumentiert – insbesondere nicht bei Patienten mit simultaner systemischen Chemotherapie.

Zum Zeitpunkt der Entlassung waren alle, bis auf den einen o.g. verstorbenen Patienten, in einem der Grunderkrankung entsprechenden Allgemeinzustand und waren durch die stattgehabte minimal-invasive Operation nicht wesentlich beeinträchtigt. Patienten mit simultaner systemischen Chemotherapie konnten diese erneut zum geplanten Zeitpunkt aufnehmen ohne kumulative Toxizität. Es zeigte sich eine 90-Tage-Letalität bei einem Patienten (1/121 PIPAC-Prozeduren; entsprechend $0,8\%$).

Platinanalysen

Die gemessenen Platinkonzentrationen sind in **Tab. 5** dargestellt und im Kontext der in **Tab. 1** beschriebenen Grenzen bewertet.

Der substanzunabhängige Orientierungswert wurde an keiner Stelle nach Einführung der Abdomen- und Pumpenreinigung mit Isopropanol überschritten. Die als „optimierbar“ eingestuften Werte wurden lediglich auf dem Abdomen des Patienten und am Monitor der Druckpumpe nach der Reinigung übertroffen. Die als „akzeptabel“ eingestuften Werte wurden zusätzlich an der Optik und dem Boden überschritten.

Diskussion

Die laparoskopische und druckgestützte Applikation einer Chemoaerosolkombination in die Abdominalhöhle (PIPAC) ist ein relativ neues Verfahren in der palliativen Additivbehandlung bei Patienten mit Peritonealkarzinose. Neben den Vorteilen des minimal-invasiven Zugangswegs, der kurzen stationären Aufenthaltsdauer und der Möglichkeit wiederholter Prozeduren sowie der Kombination mit der intravenösen Chemotherapie konnten auch positive pharmakokinetische Effekte – verglichen mit der intraperitonealen Chemoperfusion wie beispielsweise der HIPEC – im Rahmen der intraperitonealen Verabreichung nachgewiesen werden. Diese liegen insbesondere in den deutlich höher erzielbaren Konzentrationen der Substanzen in den peritonealen Tumorknoten bei gleichzeitig reduzierter systemischer Toxizität sowie in der besseren Distribution durch die druckunterstützte Vaporisation [10, 12, 17, 18].

Standard ist weiterhin die Systemtherapie bei der disseminierten Peritonealkarzinose. So wurden – bis auf wenige, begründete Ausnahmen (z. B. Unverträglichkeit, Toxizität, Ablehnung durch den Patienten selbst) – die beschriebenen PIPAC-Behandlungen in unserer Klinik immer in Kombination mit einer medikamentösen systemischen Chemotherapie durchgeführt. Ein prospektiv-randomisierter Vergleich beider Methoden wäre

wünschenswert. Bei den derzeit aktiven prospektiven Studien zur Durchführbarkeit, Effizienz und Sicherheit der PIPAC handelt es sich allerdings ausschließlich um „Single-arm“-Phase-II- bzw. Observationsstudien [6]. Unsere im November 2015 initiierte Registerstudie soll zum besseren Verständnis der Anwendbarkeit der Technik beitragen [4]. Neben chirurgisch-technischen Aspekten (fehlende Zugangsmöglichkeit in das Abdomen, z. B. aufgrund einer ausgedehnten Karzinose oder von Verwachsungen mit konsekutivem Abbruch der Operation) sowie intra- und postoperativen chirurgieassoziierten Komplikationen bzw. der Letalität wird hier die onkologische Effizienz im Verlauf („Response Evaluation Criteria in Solid Tumors“ [RECIST] in der Bildgebung, PCI-Dynamik im Rahmen der Folgeevaluationen und -prozeduren, histopathologische Tumorregressionsbestimmung der wiederholt und strukturiert entnommenen peritonealen Herde) sowie das Langzeitüberleben und die Lebensqualität erfasst. Diese Daten werden gesondert ausgewertet und getrennt publiziert.

Unsere Analyse der perioperativen Morbidität und Mortalität bestätigt die im aktuell publizierten systematischen Review von Grass et al., welches 41 Studien umfasst, beschriebenen geringen Komplikationsraten der PIPAC [6]. Die laparoskopischen Zugangs- und Wiederholungsraten lagen in dieser gepoolten Analyse bei 83–100 % und 38–82 % [10]. Die „Non-access“-Rate im eigenen Krankengut war relativ hoch und betrug ca. 10 %, was unser „Safety-first“-Konzept bei diesem experimentellen Verfahren reflektiert. Wir haben die Prozedur insbesondere dann nicht forciert, wenn starke Verwachsungen vorhanden waren oder eine ausgedehnte Karzinose, bei – neben dem erhöhten Risiko akzidenteller Darmläsionen – fraglichem Benefit der PIPAC aufgrund der fehlenden oder verminderten Distributionsmöglichkeit des Chemoaerosols. Allerdings kam es bei insgesamt 6 unserer Patienten zu einer intraoperativen Darmläsion bei ausgedehnten Verwachsungen, wenngleich wir den Zugang für die Videoptik bei der PIPAC standardisiert als Minilaparotomie durchführen. Bei allen Patienten

wurde die Darmläsion direkt erkannt und übernäht (jeweils über eine Minilaparotomie). Die Läsionen heilten problemlos und alle Patienten konnten ihre Systemtherapie zeitnah fortsetzen. Bei einem weiteren Patienten kam es erst im Verlauf nach 4 Tagen zu einer klinischen Peritonitis und Sepsis mit konsekutiver Relaparotomie, bei der der Defekt übernäht und das Abdomen gespült und drainiert wurde. Dieser Patient verstarb leider, trotz Anlage eines zusätzlichen Schutzstomas, in Folge der Sepsis am 28. postoperativen Tag. Dies entspricht einer 90-Tage-Letalität von 0,8 % (1/121 Prozeduren), was mit den in der Literatur vorhandenen Raten vergleichbar ist. Bezüglich des Aspirationsrisikos ist die Auswahl der Patienten, die für eine PIPAC geeignet sind, sehr wichtig. Unsere Strategie ist hier nach den Komplikationen bei der Narkoseeinleitung noch restriktiver geworden. Kein Patient verstarb an allgemeinen (internistischen) Komplikationen, insbesondere nicht im Sinne einer additiven Toxizität von PIPAC- und systemischer Therapie.

Alle Patienten waren mit mindestens einer systemischen Chemotherapie vorbehandelt worden oder erhielten die PIPAC zusammen mit der Chemotherapie im Intervall. Analog zu den Daten von Robella et al. war die postoperative hepatische und renale Funktion nicht wesentlich beeinträchtigt [12]. Es wurde auch in unserem Krankengut keine kumulative Toxizität bei Patienten mit wiederholten PIPAC-Behandlungen und simultaner systemischer Chemotherapie beobachtet. Aufgrund dieser geringen Gesamttoxizität schlussfolgerten Robella et al. den Einsatz der PIPAC auch auf Patienten ohne Peritonealkarzinose und extraperitonealen Befall auszuweiten [12]. Diese Perspektive der Erweiterung des möglichen Therapiespektrums können wir zum aktuellen Zeitpunkt nicht teilen, da eine alleinige gute Verträglichkeit bzw. ein geringes Nebenwirkungsspektrum allein aus unserer Sicht nicht die Ausweitung der Indikationen, welche in unseren klinikinternen SOPs strikt definiert sind, rechtfertigt und diesbezüglich zunächst weitere Studien

zur Kombinationstherapie abgewartet werden müssen.

Es gibt keinen Grenzwert für eine Platinkontamination am Arbeitsplatz, jegliche Kontamination ist zu vermeiden. Cisplatin und Doxorubicin werden als kanzerogen, mutagen und reproduktionstoxisch (CMR-Arzneimittel: kanzerogen, mutagen, reprotoxisch) eingestuft. Um die gemessenen Werte besser bewerten zu können, sind Vergleichswerte hinterlegt. Diese stammen aus einer Untersuchung von Apothekenarbeitsplätzen beim Umgang mit platinhaltigen Chemotherapeutika. Hier wurden 2245 Wischproben in 102 Apotheken auf eine Platinbelastung untersucht. Nahezu an allen Messstellen wurde Platin nachgewiesen (Messbereich 0–243.000 pg/cm²). Aus diesen Werten wurde ein „Grenzwert“ gebildet, der sich aus dem Mittelwert des Medians (50. Perzentile) aller Standardprobenentnahmeorte ableitet (Tab. 1). Ein weiterer Wertebereich wurde als „optimierbar“ eingestuft und umfasst den Bereich bis zur 75. Perzentile. Alle Werte darüber wurden als dringend optimierbar eingestuft [14].

Eine andere große Untersuchung zur Zytostatikakontamination, die MEWIP-Studie, hat in 61 % der untersuchten 1269 Wischproben in 130 Apotheken eine Zytostatikakontamination festgestellt und schlägt einen substanzunabhängigen Orientierungswert (SUO) von 0,1 ng/cm² vor [9].

Der substanzunabhängige Orientierungswert [9] wurde an den untersuchten Oberflächen im Rahmen unserer Messungen an keiner Stelle überschritten. Die in der Arbeit von Schierl et al. herangezogenen „Grenzwerte“ wurden allerdings überschritten [14]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass diese Werte von Apothekenarbeitsplätzen stammen, bei denen Apothekenangestellte täglich 8 h exponiert sind. Dies ist eine andere Situation als bei einer relativ kurzen Operation wie der PIPAC. Daher sind diese Werte nur eingeschränkt zum Vergleich heranzuziehen. Im Falle der höchsten gemessenen Platinkonzentration am Touchscreen der Injektionspumpe ist von einer Cross-Kontamination auszugehen. Dies war auch in anderen Untersuchungen bei der HIPEC und auf

Chemotherapiestationen als Problem nachgewiesen worden [2, 15]. Nachdem wir diese Messwerte erstmals erhoben hatten, haben wir das SOP-Protokoll zur Durchführung unserer PIPAC-Prozeduren geändert und mehrere Schulungen für das gesamte Operationspersonal durchgeführt. Verpflichtend wurde der Handschuhwechsel nach Patientenkontakt bekräftigt und in den Fokus der Behandlung gerückt. Zusätzlich haben wir dieselben Vorkehrungen zur Sicherheit eingeführt, die auch zur Reinigung nach einem Zytostatikaunfall angewandt werden. Auch hier ist der Bezug wieder klinisch und nicht im Vergleich zu Apothekenarbeitsplätzen zu sehen. Es wurde die dreimalige Reinigung von Pumpe und Bildschirm in unsere SOP mit aufgenommen. In der Empfehlung zum Umgang nach Zytostatikaunfällen wird dies ebenso empfohlen [5]. Dabei ist das Cisplatin bei der PIPAC im Gegensatz zur Anwendung bei intravenöser Chemotherapie verdünnt. Das gleiche Prozedere haben wir bei der Kontamination des Patientenabdomens angewandt. Hier kann zum Vergleich das Vorgehen bei der HIPEC herangezogen werden. Schirl et al. führten bei der HIPEC-Kontamination am Boden des Operationssaals und an den Handschuhen sowie an der HIPEC-Perfusionsmaschine Messungen durch und stellten fest, dass doppelte Handschuhe nötig seien und die Kontaminationen am Boden und am Gerät durch Reinigung beseitigt werden müssen [1, 15]. Auf der Intensivstation konnte ein sicherer Umgang mit HIPEC-Patienten durch das Tragen von Einmalhandschuhen und eine spezielle Reinigung in Verbindung mit Sicherheitsschulungen gewährleistet werden [13]. Letzteres ist im Operationssaal nach PIPAC der Standard und bereits in unseren SOPs festgehalten. Die Injektionspumpe wird nach der Benutzung mit einer Plastikfolie abgedeckt und erst im Operationssaal vor der nächsten Verwendung mit Handschuhen berührt. Damit kann eine Kontamination im Sterilflur/Lagerraum vermieden werden. Die Kontamination der Raumluft durch austretendes Aerosol wurde bereits von Oyais et al. untersucht und hier war kei-

ne Kontamination nachgewiesen worden [11].

Zusammenfassung und Ausblick

Die vorliegende Analyse zeigt, dass die Auswahl der Patienten entscheidend und die kritische Phase der Operation der laparoskopische Zugang ist. Hier muss insbesondere das Aspirationsrisiko (z. B. bei Subileus) evaluiert werden und beim Zugang auf Darmläsionen geachtet bzw. im Verletzungsfall die PIPAC nicht durchgeführt werden. Ist die Laparoskopie erfolgt, geht die kombinierte PIPAC- und Systemchemotherapie mit einer großen Patientensicherheit im Sinne einer geringen Morbidität und Mortalität einher und bringt keine wesentliche kumulative Toxizität mit sich. Wir können anhand unserer präliminären Erfahrungen mit den ersten 111 PIPAC-Prozeduren in unserer Klinik die simultane Anwendung von PIPAC und systemischer Chemotherapie empfehlen – eine strikte präoperative Evaluation und Patientenselektion vorausgesetzt. Bei einer derzeit praktizierten PIPAC-Frequenz in 6-wöchigen Abständen handhaben wir eine Chemotherapiepause bis 2 Wochen vor und eine Woche nach der PIPAC, jeweils in enger Absprache mit den behandelnden Onkologen. Der Nachweis von Fern-(Organ-)Metastasen ist bei uns, wie auch in allen vorhandenen Studien, ein Ausschlusskriterium für die PIPAC-Therapie.

Eine Kontamination im Operationssaal bei der PIPAC wurde auf dem Patientenabdomen nachgewiesen, ebenso auf der Injektionspumpe. Hier sind die entsprechenden Sicherheitsvorkehrungen analog zu onkologischen Arbeitsplätzen oder auf der Intensivstation und ähnlich wie bei der HIPEC zu beachten. Die übrigen Oberflächen im Operationssaal sind anhand unserer hier dargestellten Daten als unbedenklich zu werten. Der postoperative Umgang mit Patienten nach PIPAC wird analog zu HIPEC-Patienten betrieben.

Unter differenzierten und restriktiven Selektionskriterien kann die PIPAC aufgrund der hohen Patientensicherheit, geringen Morbidität und Toxizität für die weitere Evaluation in Studien empfohlen werden. Prospektive Studien sollten

untersuchen, ob die Kombination aus PIPAC und Systemtherapie eine relevante Verbesserung der Prognose und/oder der Lebensqualität bewirkt.

Fazit für die Praxis

- Die PIPAC ist bei voroperierten Patienten (auch mehrfach) minimal-invasiv möglich.
- Der laparoskopische Zugang zum meist voroperierten Abdomen birgt Risiken und erfordert höchste Sorgfalt. Um Risiken zu vermeiden, sollte im Zweifel die PIPAC nicht durchgeführt werden.
- Bei differenzierter Auswahl der Patienten hat die PIPAC eine geringe Morbidität und Mortalität.
- Die PIPAC ist in der Anwendung für Patient und Personal sicher.

Korrespondenzadresse

Dr. B. Jansen-Winkeln

Klinik und Poliklinik für Viszeral-, Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Leipzig, AöR Liebigstr. 20, 04103 Leipzig, Deutschland
boris.jansen-winkeln@medizin.uni-leipzig.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. B. Jansen-Winkeln, R. Thieme, L. Haase, S. Niebisch, C. Pommer, O. Lyros, J. Zimmer, F. Lordick, Y. Remane, R. Frontini und I. Gockel geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Literatur

1. Caneparo A, Massucco P, Vaira M et al (2014) Contamination risk for operators performing semi-closed HIPEC procedure using cisplatin. *Eur J Surg Oncol* 40(8):925–929. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.03.013>
2. Connor TH, DeBord DG, Pretty JR et al (2010) Evaluation of antineoplastic drug exposure of health care workers at three university-based US cancer centers. *J Occup Environ Med* 52(10):1019–1027. <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e3181f72b63>
3. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A (2004) Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 240(2):205–213
4. Dreyer NA, Garner S (2009) Registries for robust evidence. *JAMA* 302(7):790–791. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1092>
5. Eitel A, Scherrer M, Kümmerer K (2004) Umgang mit Zytostatika. Eine Anleitung für die Praxis. Bristol-Myers-Squibb, München, Syracuse
6. Grass F, Vuagniaux A, Teixeira-Farinha H et al (2017) Systematic review of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy for the treatment of advanced peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 104(6):669–678. <https://doi.org/10.1002/bjs.10521>
7. Jacquet P, Sugarbaker PH (1996) Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. In: Sugarbaker PH (Hrsg) *Peritoneal carcinomatosis: principles of management*. Kluwer Academic Publishers, Boston, S 359–374
8. Jakubowski M (2012) Biological monitoring versus air monitoring strategies in assessing environmental-occupational exposure. *J Environ Monit* 14(2):348–352. <https://doi.org/10.1039/c1em10706b>
9. Kiffmeyer TK, Tuerk J, Hahn M et al (2013) Application and assessment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies – the MEWIP project. *Ann Occup Hyg* 57(4):444–455. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mes081>
10. Odendahl K, Solass W, Demtröder C et al (2015) Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Eur J Surg Oncol* 41(10):1379–1385. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.06.001>
11. Oyais A, Solass W, Zieren J et al (2016) Arbeitssicherheitsaspekte der intraperitonealen Druck-Aerosol-Chemotherapie (PIPAC). Bestätigung der Unbedenklichkeit (Occupational health aspects of Pressurised IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): confirmation of harmlessness). *Zentralbl Chir* 141(4):421–424. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1350909>
12. Robella M, Vaira M, de Simone M (2016) Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy. An innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *World J Surg Oncol* 14:128. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-0892-7>
13. Schierl K-E, Schierl R, Angele M et al (2016) Cisplatin and oxaliplatin surface contamination in intensive care units (ICUs) and hospital wards during attendance of HIPEC patients. *Int Arch Occup Environ Health* 89(6):991–996. <https://doi.org/10.1007/s00420-016-1137-3>
14. Schierl R, Böhlant A, Nowak D (2009) Empfohlene Grenzwerte für Zytostatikakonzentrationen. *Dtsch Apoth Z* 149(8):54–57
15. Schierl R, Novotna J, Piso P et al (2012) Low surface contamination by cis/oxaliplatin during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol* 38(1):88–94. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2011.10.009>
16. Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J et al (2013) Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). Occupational health and safety aspects. *Ann Surg Oncol* 20(11):3504–3511. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3039-x>
17. Solaß W, Hetzel A, Nadiradze G et al (2012) Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surg Endosc* 26(7):1849–1855. <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2148-0>
18. Solass W, Kerb R, Mürdter T et al (2014) Intraperitoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol as an alternative to liquid solution. First evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol* 21(2):553–559. <https://doi.org/10.1245/s10434-013-3213-1>
19. Zytostatika im Gesundheitsdienst (2008) Information zur sicheren Handhabung von Zytostatika. GUV-I 8533. Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, Berlin