

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak



Untersuchung zur Zytostatika-Belastung im häuslichen Umfeld von Chemotherapie-
Patienten

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Yulia Sverdel

Aus Noworossijsk

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Andreas Sing

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

Dekan: Prof. Dr.med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung 28.11.2019

Inhalt

1. Einleitung	5
2 Therapie von onkologischen Erkrankungen	7
2.1 Zytostatika-Therapie	7
2.2 Sicherer Umgang mit Zytostatika	10
2.3 Hintergrund zur vorliegenden Studie	12
3 Stand des Wissens	15
3.1 Cyclophosphamid (CP)	15
3.2 5-Fluorouracil (5-FU)	16
3.3 Platin (PT)	16
3.4 Ablauf der Chemotherapie	17
4.1 Ethikantrag	19
4.2 Patientenakquise	19
4.3 Vorbereitung im Labor	21
4.4 Durchführung und Messmethoden	22
4.4.1 Fragebogen	22
4.4.2 Wischproben	23
4.4.3 Urinprobenabgabe	27
5 Ergebnisse	30
5.1 Patientenkollektiv	30
5.2 Einzelfallbeschreibungen	31
Teilnehmer 01	31
Teilnehmer 02	32
Teilnehmer 03	35
Teilnehmer 04	37
Teilnehmer 06	42
Teilnehmer 07	44
Teilnehmer 08	46

	4
Teilnehmer 09	48
Teilnehmer 10	49
Teilnehmer 11	52
Teilnehmer 12	53
Teilnehmer 13	55
5.3.1 Auswertung der Platin-Wischproben	58
5.3.2 Cyclophosphamid-Wischproben	60
5.3.3 5-FU-Wischproben	61
5.4. Urinprobenanalysen	62
5.6 Auswertung der Fragebögen	65
6.1 Untersuchungskollektiv und Fragebogen	66
6.2 Arbeitsweise	69
6.3 Wischproben	70
6.4 Urinproben	72
6.5 Übergreifende Diskussion und Handlungsempfehlungen	74
7 Zusammenfassung	81
8. Literaturverzeichnis	83
9. Anhang	92
9.1 Abbildungsverzeichnis	92
9.2 Tabellenverzeichnis	93
9.4 Fragebogen	98

1. Einleitung

Im Jahr 2015 lag laut Angaben des Statistischen Bundesamtes die Gesamtbevölkerung in Deutschland bei circa 82,2 Millionen Einwohnern (1). Das Robert Koch-Institut veröffentlichte 2016 einen Bericht zum Auftreten von Krebserkrankungen in Deutschland für das Jahr 2013. Dieser besagt, dass im gesamten Jahr bei 229.920 Frauen und 252.550 Männern Tumorneuerkrankungen dokumentiert wurden. Prognosen für das Jahr 2020 lassen tendenziell einen Anstieg vermuten. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass ein Drittel der onkologischen Erkrankungen mit ungesunden Verhaltensweisen zusammenhängen. Dazu gehört neben Tabak- und Alkoholkonsum, mangelnder Bewegung und ungesunder Ernährungsweisen auch die Belastung durch krebserzeugende Stoffe in der Umwelt sowie am Arbeitsplatz (2). Es bedarf stetiger Therapieentwicklungen, um der statistischen Zunahme der Tumorneuerkrankungen entgegenzuwirken. Eine entscheidende Bedeutung wird dabei der Chemotherapie beigemessen.

In der Chemotherapie werden Chemotherapeutika, die sogenannten Zytostatika zur Bekämpfung von malignen Tumoren eingesetzt. Diese gelangen mittels Tabletten, Infusionen oder Spritzen in die Zellen und hemmen dort auf unterschiedliche Weisen den Zellzyklus von Tumorzellen. Zur Verbesserung der Lebensqualität werden Chemotherapien häufig ambulant durchgeführt und die Patienten nach der Gabe nach Hause entlassen. Die verwendeten Zytostatika bringen einige Nebenwirkungen, u. a. eine zellschädigende Wirkung, mit sich. Bei der Therapieplanung klären Ärzte¹ die Patienten darüber auf und erläutern mögliche Gegenmaßnahmen.

Bevor Zytostatika den Patienten appliziert werden können, sind im Vorfeld viele Arbeitsgruppen bei der Herstellung, Transportierung, Lagerung und Verabreichung involviert.

In zahlreichen Studien (9, 22, 23, 31, 32, 33, 45, 58) wurden mögliche gesundheitliche Risiken für diese Arbeitsgruppen untersucht. Es wurden Apotheken, ambulante Einrichtungen und Krankenhäuser auf Zytostatika-Rückstände überprüft und die Schutzmaßnahmen und Sicherheitsvorkehrungen modifiziert. Die daraus resultierende Ausarbeitung von Empfehlungen für den sicheren Umgang mit Zytostatika schützt die Arbeitnehmer und verpflichtet die Arbeitgeber zu

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser Arbeit nur die männliche Sprachform verwendet. Alle Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

standardisierten und geprüften Sicherheitsmaßnahmen. Die Schutzmaßnahmen und Sicherheitsvorkehrungen regulieren die berufliche Zytostatika-Exposition und tragen zur Vermeidung möglicher gesundheitlicher Risiken bei. Nach der Gabe der Chemotherapie verlassen die Patienten die medizinischen Einrichtungen und kehren in ihre gewohnte Umgebung zurück. Demnach könnte der Kontakt zu Zytostatika-Rückständen nicht nur gesundheitliche Risiken für Berufsbereiche in medizinischen Einrichtungen bringen, sondern auch für Angehörige von Chemotherapie-Patienten. Diese könnten durch Exkretionen der Patienten (z. B. Schweiß oder Urin) mit Zytostatika in Berührung kommen.

Die vorliegende Arbeit untersucht ebendiese gesundheitlichen Risiken für Angehörige in der häuslichen Umgebung. Anhand der in dieser Studie erlangten Ergebnisse sollen Richtlinien zur korrekten Verhaltensweise im Umgang mit Zytostatika-Rückständen in der häuslichen Umgebung entwickelt werden.

2 Therapie von onkologischen Erkrankungen

Der menschliche Organismus besteht aus unterschiedlichen Zellgruppen. Diese unterliegen einer periodischen Zytokinese, dem sogenannten Zellzyklus. Dabei können Fehlregulationen entstehen, die ein ungehemmtes Wachstum körpereigener Zellen zur Folge haben. Durch die unkontrollierte Zellwucherung entsteht eine Neoplasie bzw. ein Tumor (lat. *tumor*: „Wucherung“, „Geschwulst“). Die Tumorzellen können sowohl einzelne Strukturen als auch ganze Organe befallen und darüber hinaus die Integrität und Funktion des gesamten Körpers beeinflussen. Man unterscheidet zwischen gutartigen (benignen) und bösartigen (malignen) Neoplasien. Zur Behandlung der Tumorerkrankung bestehen diverse Ansatzpunkte. Unter Berücksichtigung der Diagnostik wird eine geeignete Therapieoption gewählt (3). Zu den etablierten Therapiemöglichkeiten zählt unter anderem die Behandlung mit Zytostatika. Der mögliche Heilungserfolg mithilfe einer Chemotherapie wird durch Modulation der Tumorzellen erzielt, z. B. durch Unterbrechung der Zellteilung in unterschiedlichen Phasen des Zellzyklus. Die Anwendung einer Chemotherapie kann die 5-Jahres-Überlebensrate von Tumorpatienten verbessern. Diese werden über eventuell hervorgerufene Nebenwirkungen bei Therapiebeginn durch den behandelnden Arzt aufgeklärt. Sowohl das Nebenwirkungsprofil der Zytostatika als auch kurz- und langfristige Folgeschäden können unterschiedlich ausfallen (4) (5). Im Gegensatz zu einem Krankenhausaufenthalt bieten ambulante Chemotherapien zahlreiche Vorteile: Sie tragen zur Verbesserung der Lebensqualität bei, indem die Patienten weiterhin die Möglichkeit haben, am Alltag teilzunehmen. Auf diese Weise lässt sich eine Hospitalisierung weitestgehend vermeiden. Nach Medikamentenapplizierung werden die Patienten in ihre häusliche Umgebung entlassen.

2.1 Zytostatika-Therapie

Zytostatika sind natürliche oder synthetische Substanzen, die den Metabolismus eines Organismus beeinflussen. Der Wirkmechanismus der Zytostatika betrifft entweder das Zellwachstum oder die Zytokinese. Die Einteilung erfolgt anhand ihrer chemischen Struktur und ihres Wirkmechanismus (7).

- *Antimetabolite* wie z. B. Folsäure-Antagonisten und Purinanaloga hemmen Enzyme, die für den Aufbau der DNA (Desoxyribonukleinsäure) und RNA (Ribonukleinsäure) in Krebszellen verantwortlich sind, und führen somit zu Fehlfunktionen. Weitere Wirkstoffe wie z. B. Methotrexat hemmen die Dihydrofolatreduktase. Außerdem gehören in die Gruppe der Antimetaboliten noch die Pyrimidinanaloga, zu denen 5-Fluorouracil gezählt wird. Diese Wirkstoffe stören die Zytokinese der Tumorzellen.
- *Alkylierende Zytostatika* wie z. B. Stickstoff-Derivate, Ethylenimine und Alkylsulfonate bauen Alkylgruppen in die DNA ein. Das führt zur Vernetzung oder Spaltung von DNA-Strängen.
- *Platinderivate* wie z. B. Cisplatin, Carboplatin oder Oxaliplatin bewirken, dass Quervernetzungen zwischen den DNA-Einzel- und Doppelsträngen entstehen.
- *Mitosehemmer* wie z. B. Taxane und Vinca-Alkaloide blockieren bei der Zytokinese den Spindelapparat der DNA und verhindern eine Replikation des Erbgutes.
- *Topoisomerasehemmer* wie z. B. Podophyllin-Derivate und Camptothecin blockieren körpereigene Reparaturmechanismen der Zelle und verhindern die Reparatur der DNA-Strangbrüche.
- *Monoklonale Antikörper* wie z. B. Rituximab, Trastuzumab und Alemtuzumab blockieren bestimmte Moleküle oder Rezeptoren und besitzen somit einen reproduktionstoxischen Charakter.
- *Antitumor-Antibiotika* wie z. B. Anthrazykline und Actinomycine wirken unterschiedlich auf Krebszellen. Einige der Antitumor-Antibiotika hemmen die Zellteilung und andere verursachen Strangbrüche der DNA (9) (10) (11).

Zytostatika besitzen die Fähigkeit, genetisches Material der Zelle zu modifizieren. Diese Eigenschaft führt zur Hemmung des Zellwachstums oder der Mitose bzw. Meiose. Dabei greifen Zytostatika sowohl Tumorzellen als auch gesunde Zellen an und verursachen karzinogene, mutagene und reproduktionstoxische Nebeneffekte (11) (10). Diese Nebenwirkungen werden in akute und langfristige Nebenwirkungen eingeteilt. Zu den häufigsten Nebenwirkungen der Chemotherapie gehören Haarausfall, Übelkeit, Erbrechen, Anämie, Depressionen, Infektionen, Polyneuropathie und darüber hinaus Knochenmarkdepressionen. Zellen des Knochenmarks, der Haare, der Schleimhäute und der Keimdrüsen sind am stärksten

von negativen Begleiterscheinungen der Chemotherapie betroffen (12) (4). Die Chemotherapie ist eine elementare Methode in der Tumorthherapie und gehört zu den Systembehandlungen. Die Auswirkungen dieser Therapie beziehen sich daher auf den gesamten Organismus, wodurch auch gesunde Zellen angegriffen und beschädigt werden können. Zytostatika werden bei unterschiedlichen Tumorstadien und Verläufen eingesetzt. Das Therapieziel ist die Reduzierung oder das gänzliche Hemmen des Tumorwachstums und der Metastasen (13).

Der Einsatz einiger Zytostatika steigert das Risiko, im weiteren Verlauf an einem Zweittumor zu erkranken (7). Topoisomerase-II-Hemmer können bei Kindern zu sekundären akuten Leukämien führen, Zytostatika aus der Gruppe der Alkylantien können das Myelodysplastische Syndrom (MDS) verursachen. Die Inzidenz für das Auftreten von Zweitmalignomen nach einer Chemotherapie liegt laut den S1-Leitlinien für die Nachsorge krebskranker Kinder aus dem Jahr 2013 bei 3 bis 5 % (14).

Ein entscheidender Faktor zur Dosierung einer Chemotherapie ist die Nierenfunktion. „Nur von der Nierenfunktion und verabreichten Dosis hängt es ab, in welcher Konzentration das Medikament wie lange im Blutplasma vorliegt. Diese ›Fläche‹ von Plasmakonzentration über eine bestimmte Zeit wird als AUC (area under the curve) bezeichnet (Einheit: mg/ml×min). Für die Berechnung der Nierenfunktion wird üblicherweise der Wert des Serumkreatinins verwendet“ (15).

Die Chemotherapie kann stationär oder ambulant verabreicht werden. Bei der stationären Therapie erhalten die Patienten die gesamte Chemotherapie im Krankenhaus und werden erst nach Therapieabschluss entlassen. Bei der ambulanten Chemotherapie erhalten die Patienten zum Zyklusbeginn die Chemotherapie in ambulanten medizinischen Einrichtungen und werden nach der Applikation bis zum nächsten Zyklusbeginn nach Hause entlassen.

Die Chemotherapie findet Anwendung bei kurativen, adjuvanten, palliativen und neoadjuvanten Therapiekonzepten.

- *Kurative Chemotherapie*: Mögliche Heilung durch Therapie.
- *Adjuvante Chemotherapie*: Diese unterstützende Therapieform soll nach erfolgreicher Operation mit vollständiger Entfernung des makroskopisch sichtbaren Tumors helfen, maligne Zellen zu bekämpfen und die Therapiechancen zu verbessern.

- *Palliative Chemotherapie*: Hier stehen Lebensqualität und Linderung der Beschwerden im Vordergrund. Das Krebswachstum soll verlangsamt werden. Eine vollständige Heilung kann bei dieser Therapie nicht in Betracht gezogen werden.
- *Neoadjuvante Chemotherapie*: Einsatz bei Tumoren, die aufgrund ihrer Größe nicht vollständig entfernt werden können. Durch eine mögliche Verkleinerung des Tumors soll die vollständige Entfernung nach einer Operation angestrebt werden (16) (17).

Die Applikation der Chemotherapie beinhaltet drei Formen:

- *Intravenöse Form*: Verabreichung von Infusionen.
- *Subkutane Form*: Implantierung eines Katheters unter der Haut. Dieser wird als „Port“ bezeichnet. Der Port ist ein dauerhafter subkutaner Zugang zum venösen oder arteriellen Blutkreislauf. Die Verweildauer dieses Katheters kann bis zu fünf Jahre betragen.
- *Orale Form*: Orale Einnahme von Medikamenten und Resorption durch den Magen-Darm-Trakt (17) (16).

Unterteilung nach Anzahl der eingesetzten Wirkstoffe bei Chemotherapie:

- *Monochemotherapie*: Therapie mit einer einzelnen zytostatischen Substanz
- *Polychemotherapie*: Kombinierte Therapie mit mehreren Wirkstoffen. Häufig eingesetzt als Kombination in Schemata (z. B. CHOP-Schema, ACE-Schema und COPP-Schema) (17). Die Namen der verschiedenen Varianten der Polychemotherapie leiten sich aus den beteiligten Wirkstoffen ab. Dies wird hier an folgendem Beispiel dargestellt:

FOLFOX wird in der adjuvanten oder palliativen Chemotherapie bei Behandlung des kolorektalen Karzinoms eingesetzt. Die Wirkstoffe sind Folinsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin (19).

2.2 Sicherer Umgang mit Zytostatika

Laut der Verordnung (EG) 1272/2008 (CLP-Verordnung) und dem Verzeichnis TRGS 905 zählen Zytostatika, welche die in § 3 Abs. 2 der Gefahrenstoffverordnung genannten Kriterien erfüllen, zu den CMR-Stoffen (*Carcinogenic, Mutagenic and Toxic*

to Reproduction). Gefährlich eingestufte Stoffe sind durch Gefahrensymbole kategorisiert und werden im Gefahrenstoffverzeichnis aufgelistet. CMR-Stoffe werden dabei in drei Kategorien unterteilt. Zu Kategorie 1 zählen karzinogene, zu Kategorie 2 keimzellmutagene und zu Kategorie 3 reproduktionstoxische Stoffe (20) (21) (22). Im Umgang mit CMR-Stoffen müssen bestimmte Sicherheitsvorkehrungen getroffen werden, um möglichen gesundheitlichen Risiken vorzubeugen (10).

Die International Agency for Research on Cancer (IARC) hat einige Chemotherapeutika als kanzerogen eingestuft. Diese werden in drei Gruppen unterteilt (24), wie in Tabelle 1 dargestellt. Stoffe der Kategorie 1 werden für den Menschen als krebserzeugend eingestuft. Diese Eigenschaft wurde in Tierversuchen verifiziert. Stoffe der Kategorie 2 sind wahrscheinlich oder potenziell karzinogen für den Menschen. Bei Stoffen der Gruppe 3 liegen keine hinreichenden Informationen über eine karzinogene Wirkung am Menschen vor (25) (26).

Tabelle 1: Beispiele für Gefahrenstoffe nach IARC-Einstufung beim Umgang mit Zytostatika (25) (11) (26)

Gruppe	Einstufung	Stoffe
1	Genügende Evidenz für eine karzinogene Wirkung beim Menschen	Azatioprin, Busulfan, Cyclophosphamid, Busulfan, Chlorambucil, Chlornaphazin, Melphalan, Semustin, Thiotepa, Tresulphan
2A	Wahrscheinlich karzinogen für den Menschen	Doxorubicin, Lomustin, Procarbazin Azacitidin, Carmustin, Chlormethin, Chlorozoticin, Cisplatin, Procarbazin
2B	Mögliche karzinogene Wirkung auf den Menschen	Amsacrin, Bleomycin, Dacarbazin, Daunorubicin, Mitomycin, Mitoxantron, Streptozotocin
3	Nicht klassifizierbar bezüglich karzinogener Wirkung auf den Menschen	5-Fluorouracil, 6-Mercaptopurin, Toremifen, Actinomycin D, Hydroxyurea

Aufgrund der potenziellen gesundheitlichen Gefährdung durch Zytostatika bedarf das Arbeiten mit diesen Stoffen strikter Sicherheitsmaßnahmen und Regelungen. Für die Reinigung von Bereichen, in denen Zytostatika appliziert werden, wurden Betriebsanweisungen gemäß § 14 GefStoffV formuliert (27).

Der Arbeitgeber ist dazu verpflichtet, erforderliche Schutzvorkehrungen für das Personal zu treffen. Es gelten Sicherheitsauflagen bei der Arbeit mit und dem Verabreichen von Zytostatika. Direkter Kontakt mit Haut und Schleimhäuten sowie Augenkontakt ist zu vermeiden. Darüber hinaus dürfen Zytostatika nicht verschluckt oder eingeatmet werden. Der Arbeitgeber ist zur Bereitstellung einer persönlichen

Schutzausrüstung für das Arbeitspersonal verpflichtet. Zum Schutz der Haut müssen dichte und reißfeste Einweghandschuhe getragen werden. Zytostatikahaltige Flaschen, Ampullen, Spritzen, Infusionsbeutel und Infusionspumpen dürfen nur mit Einweghandschuhen angefasst werden.

Ferner muss auf eine qualifizierte Entsorgung der Zytostatika geachtet werden (28) (10). Die Abfälle werden einem Abfallschlüssel (AS) zugeordnet, der auf dem Europäischen Abfallkatalog (EAK) und der Abfallverzeichnis-Verordnung (AVV) basiert.

Der Verzehr von Nahrungsmitteln und Getränken sowie das Rauchen sind in Arbeitsbereichen mit Zytostatika nicht zulässig. Die Arbeitsanweisungen für das Reinigen und Desinfizieren müssen für das Personal festgelegt und von diesem präzise beachtet werden. Für die Lagerung und den Transport von Medikamenten ist sicherzustellen, dass Transportbehältnisse flüssigkeitsdicht, bruchsicher und verschleißbar sind. Die Transportbehältnisse müssen markiert sein und sichtbar für das Personal bereitstehen. Für den Mutter- und Jugendschutz gelten arbeitsrechtliche Bestimmungen. Schwangeren, Stillenden und Jugendlichen ist der Umgang mit Zytostatika am Arbeitsplatz untersagt (29). Im Falle einer Schwangerschaft muss diese Information dem Arbeitgeber unverzüglich gemeldet werden (25) (22) (30).

2.3 Hintergrund zur vorliegenden Studie

Die Zytostatika-Exposition in Gesundheitseinrichtungen wurde in der Vergangenheit in medizinischen Studien (33, 48, 52, 60, 65, 74) untersucht. Dabei wurden anhand von vorgefundenen Zytostatika-Rückständen bei der Lagerung, Zubereitung und dem Transport in Praxen und Apotheken Verordnungen und Schutzmaßnahmen für das Personal neu formuliert und ausgearbeitet (9) (10) (31) (33).

Eine Studie von Schmaus et al. (2002) erlaubte durch ein Umgebungsmonitoring mit Wischproben einen Einblick in die Zytostatika-Belastung von 14 Apotheken mit Laboreinheiten. Es wurden die exakten Orte sowie Mengen von Zytostatika-Rückständen detektiert. Dabei ergaben 100 % der PT-Wischproben positive Resultate, unter anderem aufgrund der niedrigen Nachweisgrenze. Bei CP- und Ifosamid-Wischproben wurden zwischen 0 und 25 % als positiv gewertet.

Diese und ähnliche Studien verbessern durch eine Modifizierung der Arbeitsabläufe die Sicherheit im Umgang mit Zytostatika und minimieren oder verhindern dadurch mögliche gesundheitliche Folgen (45).

Den Anstoß zur Überprüfung der Zytostatika-Belastung in Haushalten gab die Untersuchung von Kopp et al. im Jahr 2012 (9) über Arbeitsweise, Sicherheitsstandards und Umgebungskontamination bei der Verabreichung von Zytostatika in onkologischen Praxen und Tageskliniken. Es konnte eine erhöhte Zytostatika-Belastung durch Wischproben auf Arbeitsflächen und in den Toilettenbereichen der untersuchten Einrichtungen nachgewiesen werden. Beim Biomonitoring des Personals konnten darüber hinaus im Urin Rückstände von FBAL (DL-2-Fluoro-3-alanin), dem Hauptmetaboliten von 5-FU, festgestellt werden. Es deutet auf eine unzureichende Befolgung der Handlungsempfehlungen für Arbeitsbereiche mit Zytostatika hin, dass diese Befunde trotz Vorkehrungen und Sicherheitsstandards an Arbeitsplätzen ermittelt wurden (9).

In einer Studie von 2013 wiesen Yuki et al. Angehörigen von ambulant behandelten Patienten Zytostatika-Rückstände im Urin nach. Durch Umgebungsmonitoring wurden auch in deren privaten häuslichen Bereichen Zytostatika-Rückstände an Oberflächen nachgewiesen (34). Zwei Jahre später, im Jahr 2015, veröffentlichten Yuki et al. eine weitere Studie zur Zytostatika-Belastung in Haushalten. Sie untersuchten Urinproben von acht Patienten und zehn im Haushalt lebenden Angehörigen. Dabei wurden erneut erhöhte Cyclophosphamid-Konzentrationen in den Urinproben von fünf Familienangehörigen gefunden (35).

Die Ergebnisse dieser beiden japanischen Studien belegen eine Zytostatika-Belastung der im Haushalt von Chemotherapie-Patienten lebenden Angehörigen durch potentiellen Kontakt mit kontaminierten Flächen. Letztendlich soll in der vorliegenden Studie untersucht werden, ob diese Ergebnisse auch auf deutsche Haushalte übertragbar sind.

Im Rahmen dieser Studie wurden daher Urinproben von Chemotherapie-Patienten und deren Angehörigen sowie Wischproben von Oberflächen im häuslichen Umfeld aus 13 Haushalten genommen. Das Umgebungs- und Biomonitoring soll Informationen über mögliche Zytostatika-Rückstände durch Cyclophosphamid (CP), 5-Fluorouracil (FU) und Platin (PT) liefern. Mithilfe von Fragebögen sollen potenzielle Zusammenhänge zwischen dem individuellen Reinigungsverhalten und dem Kontaminationsniveau der Oberflächen untersucht werden (36).

Die Eliminationsgeschwindigkeit der Zytostatika aus dem Organismus ist abhängig von der Resorptionsgeschwindigkeit. Zytostatika werden über unterschiedliche Ausscheidungswege wie Haut, Atemluft, Kot und Urin aus dem Organismus eliminiert

(6). Bei inkonsequenter Reinigung im Haushalt können ausgeschiedene Rückstände auf Oberflächen verbleiben. Demnach lassen sich potenzielle Kontaminationen mit Zytostatika sowie gesundheitsschädliche Wirkungen auf Angehörige nicht gänzlich ausschließen.

3 Stand des Wissens

Im Rahmen der vorliegenden Studie „Untersuchung zur Zytostatika-Belastung im häuslichen Umfeld von Krebspatienten“ wurde die Kontamination mit CP, 5-FU und PT mittels eines Bio- und Umgebungsmonitorings überprüft. Diese Zytostatika werden häufig zur Behandlung verschiedener Tumorerkrankungen verwendet und sind in viele Therapieschemata eingebunden.

3.1 Cyclophosphamid (CP)

Cyclophosphamid hat eine alkylierende Wirkung und gehört zur Gruppe der Stickstoff-Senfgas-Verbindungen. Die Alkylierung der DNA-Polymerasen behindert und stoppt die fehlerfreie Replikation der DNA, wodurch die Zytokinese gehemmt wird. Die Mitose bleibt aus, woraus Einzel- und Doppelstrangbrüche resultieren. „Die Halbwertszeit liegt zwischen 1,3 und 6,8 Stunden nach oraler Verabreichung, wovon 5–25 % unverändert im Urin ausgeschieden werden“ (36). Die International Agency for Research on Cancer (IARC) stuft CP als auf den Menschen kanzerogen wirkenden Stoff ein (26). CP findet häufig in der Therapie von Mammakarzinomen Verwendung, wie beispielsweise in Kombination mit Methotrexat und 5-Fluorouracil (CMF-Schema). Zudem kommt es bei Weichteilsarkomen und Non-/Hodgkin- Lymphomen zum Einsatz.

Bei Kindern wirkt Cyclophosphamid vorteilhaft auf ALL (Akute Lymphatische Leukämie), Weichteilsarkome, Rhabdomyosarkome und Non-/Hodgkin-Lymphome und wird in Form von Infusionen oder Dragees appliziert. Das Zytostatikum erhöht allerdings das Risiko einer Zystitis, da es zu Zellveränderungen der Vesica urinaria führen kann und somit die Gefahr für Urothelkarzinome begünstigt. Zur Zystitis-Prophylaxe werden daher 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium (MESNA) oder Bikarbonat-Infusionen verabreicht. Diese Stoffe neutralisieren die Metaboliten von Cyclophosphamid. Zur Verlaufsdagnostik sollte prophylaktisch im wöchentlichen Rhythmus ein Urinstatus abgenommen werden. Für Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen, Prostatahyperplasie oder einer Neigung zu Zystitiden ist die Einnahme des Medikaments kontraindiziert (10) (37).

3.2 5-Fluorouracil (5-FU)

5-FU ist ein Derivat der Nukleinbase Uracil und gehört zur Gruppe der Pyrimidin-Antimetaboliten. Es führt zu einer fehlerhaften Synthese der RNA (Ribonukleinsäure) und DNA (Desoxyribonukleinsäure). Die Halbwertszeit beträgt 10 bis 20 Minuten. Innerhalb von 24 Stunden werden die Metaboliten über die Niere eliminiert. Dabei werden Alpha-Fluoro-Beta-Alanine (FBAL) über den Urin ausgeschieden (70).

Häufig verwendet man 5-FU in Kombinationstherapien verwendet, wie beispielsweise in der FOLFOX-Therapie. Dieses Schema setzt sich zusammen aus den drei medikamentösen Wirkstoffen Folinsäure (FOL), 5-Fluorouracil (F) und Oxaliplatin (OX). Es eignet sich bei adjuvanter oder palliativer Therapie, wie der von kolorektalen Karzinomen. Des Weiteren kann es zur Behandlung von Brustkrebs und anderen Neoplasien verwendet werden. In lokaler Form wird 5-FU zur Therapie von aktinischer Keratose und Basaliomen eingesetzt.

Einige Menschen besitzen eine genetische Unverträglichkeit gegen 5-FU, da sie eine verminderte Aktivität oder einen Mangel des körpereigenen Enzyms DPD (Dihydropyrimidin-Dehydrogenase) aufweisen. Durch den Enzymmangel verbleibt das 5-FU im Körper und führt zu schweren Komplikationen wie Nausea oder Stomatitis (72). Laut Richtlinien darf das Mittel nicht mit Haut, Schleimhäuten oder Augen in Berührung kommen, da ansonsten unerwünschte Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen der Haut, Dermatitis und Pruritus auftreten können.

5-FU wird meist in intravenöser Form als Bolusgabe injiziert. Es wird zu 80 % metabolisiert und zu 15 % als FBAL (Alpha-Fluoro-Beta-Alanin) über den Urin ausgeschieden, weshalb zur Überprüfung der Rückstände der FBAL-Wert ermittelt wird. Etwa 0,9–14 % wird unmetabolisiert über den Urin ausgeschieden (71) (10) (37) (38).

3.3 Platin (PT)

Zu einer weiteren Gruppe der Zytostatika gehören Platin und seine Derivate, wie Carboplatin, Cisplatin und Oxaliplatin. Diese Substanzen zählen zu den Alkylanzien und bewirken eine Quervernetzung der DNA-Stränge. „Die Pharmakokinetik von ungebundenem Platin in Plasma-Ultrafiltrat nach Oxaliplatin-Verabreichung sind typischerweise dreiphasig, gekennzeichnet durch eine kurze anfängliche Verteilungsphase und eine lange terminale Eliminierungsphase ($t_{1/2}$ 252-273 h)“ (18).

Carboplatin wird zur Therapie von Bronchial-, Ovarial-, Mamma- und Hodenkarzinomen eingesetzt und meist in Kombination mit anderen Zytostatika verabreicht. Es erscheint weniger emetogen, nephrotoxisch und ototoxisch als Cisplatin. Seine Halbwertszeit beträgt 90 Minuten. Die renale Clearance ist vergleichbar mit der Kreatinin-Clearance (39).

Cisplatin wird zur Therapie von Ovarial- und Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereichs sowie malignen Hodentumoren verwendet. Aufgrund der nephrotoxischen Wirkung besteht eine Dosislimitierung des Medikaments. Vor der Verabreichung sollten Nierenfunktion und Nierenanatomie untersucht werden. Zudem wirkt Cisplatin neurotoxisch und führt zu symmetrischen sensiblen Ausfällen und Parästhesien. Aufgrund der hohen emetogenen Wirkung sollte vor Beginn der Therapie eine antiemetische Prophylaxe durchgeführt werden, wie bei allen Platinderivaten. Cisplatin wird in Form von Kurzinfusionen verabreicht.

Oxaliplatin wird laut Leitlinien unter anderem zur Behandlung von kolorektalen Karzinomen eingesetzt. Es wirkt stark nephrotoxisch und schleimhautschädigend. Die Exkretion von Oxaliplatin hängt stark von Alter, Geschlecht und der renalen sowie hepatischen Funktion des Patienten ab. Mögliche Nebenwirkungen sind kumulative, dosislimitierende und periphere Neuropathie (10) (40) (41).

3.4 Ablauf der Chemotherapie

Mittels einer Chemotherapie sollen maligne Zellen am Wachstum gehindert und eine Regression der Metastasen erreicht werden. Eine Behandlung mit Zytostatika besteht aus mehreren Behandlungszyklen. In der Regel werden in Abhängigkeit der Tumorerkrankung vier bis acht Zyklen angesetzt. Dabei erhält der Patient seine Medikamente in bestimmten zeitlichen Abständen ambulant oder stationär. Er muss sich bei Therapieeinleitung und zu Beginn jedes Zyklus bei seinem behandelnden Arzt im Krankenhaus, in der Tagesstation, Praxis oder Ambulanz vorstellen.

Während der Therapie versucht der behandelnde Arzt, die Zytostatika in einer festgelegten Abfolge zu applizieren. Er entscheidet unter Berücksichtigung der Leitlinien individuell über die Zyklusdauer und die zeitliche Verabreichung der Zytostatika, da der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Zyklen bei jedem Patienten variieren kann. Die Abstände richten sich nach dem gesundheitlichen

Wohlbefinden und möglichen Nebenwirkungen durch die Therapie. Um das Risiko der Nebenwirkungen zu minimieren, bedarf es ärztlicher Überwachung und regelmäßiger Laborkontrollen. Bessere Heilungschancen können durch Kombination mehrerer Zytostatika erzielt werden. Ein Zyklus dauert in der Regel drei bis vier Wochen.

Zwischen zwei Zytostatika-Gaben sollte eine Pause von ein bis drei Wochen eingehalten werden. Die regelmäßige Zytostatika-Gabe ermöglicht es, möglichst viele Krebszellen in ihrer Teilungsphase zu schädigen und das Tumorwachstum somit zu stoppen. So können sich die gesunden Zellen im Zeitraum zwischen den einzelnen Zytostatika-Gaben regenerieren.

Die Therapiedosis hängt von der Körperoberfläche des Patienten ab, die über Körpergröße und Gewicht ermittelt wird. „Die Dosierung der meisten Zytostatika wird in Therapievorschriften in mg/m^2 angegeben. Dabei bezeichnen die Quadratmeter (m^2) die Körperoberfläche (KOF) des Patienten“ (15). Weitere Faktoren wie renale und hepatische Funktionen sind ebenfalls entscheidend. Eine verzögerte Medikamentenausscheidung durch eine beeinträchtigte Nierenfunktion wird bei der Dosierung berücksichtigt, damit Kumulationen der Zytostatika verhindert werden. Während der Behandlung kann die Medikamentendosis bei Bedarf verändert und erneut angepasst werden. Anhand der S3-Leitlinien werden einzelnen Tumorerkrankungen unterschiedliche Therapieschemata zugeordnet. Dabei kommen sowohl Mono- als auch Polychemotherapie infrage (42).

Die psychische und physische Verfassung der Patienten spielen eine entscheidende Rolle für den Therapieerfolg. Zu den häufigsten Medikamentennebenwirkungen gehören Nausea und Emesis sowie Alopezie, Appetitlosigkeit, abdominale Schmerzen, Erschöpfung (Fatigue), Frösteln, Hyperhidrose, Pyrexie, Mukositis, Blutbildveränderungen und ein erhöhtes Infektionsrisiko.

Einige Beschwerden sind nach Beendigung der Therapie reversibel. Andere Nebenwirkungen wie Nervenschädigungen (Polyneuropathie), Störungen der Keimdrüsenfunktion oder Arrhythmien können fortbestehen. Einige Zytostatika induzieren möglicherweise nach temporärem Zeitabstand ein Zweitmalignom (z. B. Hautkrebs). Eine kontinuierliche Nachsorge soll das Risiko von Zweitmalignomen oder neuen Metastasen einschränken. Dabei müssen die Nachsorgeuntersuchungen an die Krebserkrankung sowie an die verabreichte Chemotherapie angepasst werden (13) (4) (43) (14).

4 Probanden und Methoden

4.1 Ethikantrag

Die Ethikkommission bei der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München hat der Studie zur „Untersuchung der Zytostatika-Belastung im häuslichen Umfeld von Krebspatienten“ auf die ethisch-rechtliche Unbedenklichkeit und Einhaltung der Vorschriften des Datenschutzes überprüft. Am 31.07.2014 wurde der Studie (AZ 304-14) die Unbedenklichkeit bescheinigt.

4.2 Patientenakquise

Zur Patientenakquise wurden im Großraum München Praxen und Kliniken telefonisch kontaktiert und über den Studieninhalt informiert. Letztendlich fand eine Kooperation mit einer onkologischen Praxis im Zentrum Münchens und einer onkologischen Tagesklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München statt. Die behandelnden Ärzte sollten geeignete Patienten kontaktieren und über den Studienverlauf aufklären. Sofern Interesse bestand, erhielten die Teilnehmer der Studie Informationsbroschüren, Fragebögen und Einverständniserklärungen mit genaueren Informationen. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und wurde nur nach schriftlicher Einwilligung seitens der Probanden durchgeführt. Während des gesamten Studienverlaufs wurde allen Teilnehmern die Möglichkeit eingeräumt, ohne Begründung die Teilnahme zu beenden oder Einblick in ihre Daten zu erhalten. Voraussetzung für die Studienteilnahme war die Volljährigkeit und eine Chemotherapie mit 5-Fluorouracil, Cyclophosphamid und/oder Platin-Zytostatika (Cis-, Carbo-, Oxaliplatin) zum Zeitpunkt der Probenabnahme. Sofern eine schlechte Krankheitsprognose vorlag oder der Haushalt mit Kleinkindern geteilt wurde, galten diese Gegebenheiten als Ausschlusskriterien. Die schriftliche Zustimmung zur Studienteilnahme seitens der Probanden wurde einschließlich der Kontaktdaten an das verantwortliche Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, übermittelt. Für weitere Informationen oder bei ungeklärten Fragen bestand für alle Teilnehmer die Möglichkeit, Kontakt mit den verantwortlichen Mitarbeitern des Instituts aufzunehmen. Nach der Datenübermittlung an das Institut für Arbeits- und Umweltmedizin der LMU wurden die Teilnehmer telefonisch kontaktiert und ein Ersttermin zur Wischprobenabnahme vereinbart.

Maßgeblich für die erste Terminvergabe war der aktuelle Zyklustag des Patienten beziehungsweise der genaue Zeitpunkt der zuletzt verabreichten Zytostatikagabe. Während des Ersttermins wurden die Teilnehmer über die korrekte Durchführung der möglichen Urinprobenabgabe an drei aufeinanderfolgenden Tagen zwischen den beiden Wischterminen informiert. Um den zeitlichen Abstand von ungefähr 24 Stunden zwischen den Urinproben einzuhalten, wurde mindestens zwischen dem Erst- und Zweitermin zur Wischprobenabnahme ein drei tägiger Abstand eingeplant. Im Institut wurde zuvor eine Checkliste für Hausbesuche (siehe Anhang) erstellt, die als Hilfestellung während des Studienverlaufs diente.

Der Ersttermin diente zusätzlich dazu, fehlende Angaben oder Veränderungen im Therapieschema zu ergänzen. Danach wurde allen Probanden ein Fragebogen zur Reinigung des häuslichen Umfelds ausgeteilt. Des Weiteren fand eine Aufklärung bezüglich der korrekten Durchführung von Urinproben und der anschließenden Lagerung der Urinproben statt. Für die Beprobung wurden in den Haushalten Flächen ausgewählt, die häufig in Kontakt mit Haut kommen. Dazu gehören die Küche, das Badezimmer und die Toilette. Fotografien der Wischprobenorte waren sehr hilfreich für die erneute Probenabnahme. Sie erfolgten nach Zustimmung der Studienteilnehmer. Der Folgetermin diente dazu, erneute Wischproben von denselben Flächen zu nehmen und die von den Probanden gesammelten Urinproben abzuholen.

Sowohl die erhobenen Daten als auch Fotografien der häuslichen Umgebung wurden vertraulich behandelt und anonymisiert. Es wurden Verschlüsselungscodes verwendet, sodass keine Rückschlüsse auf die persönlichen Daten der Studienteilnehmer gezogen werden können. Die Originalunterlagen werden sicher aufbewahrt und gegen unbefugten Zugriff gesichert. Eine Aufhebung des Verschlüsselungscodes konnte lediglich im Falle gesundheitlicher Risiken oder bei Änderung der wissenschaftlichen Fragestellung vorgenommen werden. Die Notwendigkeit zu dieser Maßnahme bestand im Rahmen dieser Studie jedoch nicht.

Nach Ablauf von zwei Jahren wird die Entschlüsselungsliste vernichtet, sodass die Daten in anonymisierter Form weiterverwendet werden können. Die Wisch- und Urinproben wurden im Anschluss an die Analyse entsorgt.

Nach Abschluss der Studie erhielten alle Teilnehmer eine schriftliche Mitteilung zu den eigenen Ergebnissen der Wisch- und Urinproben. Bei deutlichen Spuren von

Zytostatika-Rückständen erhielten die Betroffenen Handlungsempfehlungen zur Minimierung der Rückstände, um gesundheitliche Risiken zu reduzieren.

4.3 Vorbereitung im Labor

Nach Vereinbarung des Ersttermins wurden Urin- und Wischprobenbehälter für die Haushalte vorbereitet. Zur Untersuchung erhielten alle Haushalte eine verschlüsselte Beschriftung (z. B. „Zyto-Heim 01“ für Haushalt Nummer eins). Diese Verschlüsselung erlaubte die Anonymisierung der einzelnen Haushalte und die dazugehörigen Probandendaten.

Im Labor wurde daraufhin für jeden Haushalt ein Probenahme-Kit zusammengestellt, welches die benötigten Utensilien für die Wischprobenahme und Urinprobenabgabe enthielt. Insgesamt beinhaltete die vorbereitete Styroporbox für die Wischproben 11 nummerierte Wischprobengläser, 11 Paar Einmalhandschuhe und 33 Filter. Für jede Wischprobenoberfläche wurden jeweils 3 Filter mit 9 cm Durchmesser gefaltet und in die dafür vorgesehenen Klarsichthüllen gelegt. Außerdem wurde eine Tropfflasche mit sterilem Wasser vorbereitet und ein Probeabnahmeprotokoll, ein Lineal und ein Farbaufkleber beziehungsweise Marker dazugelegt.

Die Styroporboxen für die Urinprobenabgaben enthielten drei nummerierte Urinbecher mit Schraubverschluss, Einmalhandschuhe, mindestens drei Kühlpacks und ein Protokoll.

Inhalt des Probenahme-Kits:

- Urinbecher
- Probegläser für Wischproben
- Wischfilter
- Einmalhandschuhe
- Tropfflasche mit sterilem Wasser
- Lineal
- Farbaufkleber/Marker
- Probeabnahmeprotokoll
- Kühlpacks

Die Arbeitsmaterialien wurden in nummerierte Styroporboxen verpackt. Jedem Teilnehmer wurde eine Styroporbox mit drei Urinbechern bereitgestellt. Die Probanden

wurden aufgefordert, mithilfe des beigelegten Protokolls das Datum sowie die genaue Uhrzeit der Urinprobenabgabe zu notieren.

4.4 Durchführung und Messmethoden

4.4.1 Fragebogen

Der Fragebogen zum Reinigungsverhalten des Haushaltes (siehe Anhang) wurde beim Ersttermin ausgehändigt.

Die Entwicklung des Fragebogens wurde im Rahmen dieser Doktorarbeit am Institut für Arbeits- und Umweltmedizin der LMU München vorgenommen. Er sollte Reinigungsvorgänge in Haushalten von den Tumorpatienten einschätzen, um ihre Reinigungsstrategien und das Putzverhalten zu ermitteln. Besonderes Augenmerk lag auf Wohnbedingungen, Art der Reinigungsmittel und verwendeten Reinigungsutensilien. Ebenso wurden Reinigungsabstände der häuslichen Umgebung, der Besitz von Haustieren sowie die Anzahl der im Haushalt lebenden Personen berücksichtigt. Einige Fragen konnten im persönlichen Austausch beantwortet werden, um eingeschränkte Antwortmöglichkeiten zu verringern.

Der Fragebogen wurde in folgende Themenblöcke gegliedert:

- Allgemeine Angaben:
 - Angaben zur Anzahl im Haushalt lebender Personen, Haustiere, Gäste-WC und Benutzung der Toilette
- Wechsel des Putzschwamms/Putzlappens:
 - Zeitangabe in verschiedenen Bereichen (Badezimmer, Toilette, Fußboden, Küche und Arbeitsfläche in der Küche)
- Häufigkeit der Reinigung folgender Bereiche:
 - Zeitangabe in verschiedenen Bereichen (Badezimmer, Toilette, Fußboden, Küche und Arbeitsfläche in der Küche)
- Art der Reinigungsmittel in den genannten Bereichen
- Tragen von Handschuhen beim Putzen
- Lüftungsmöglichkeiten im Badezimmer

Zusätzlich zum Fragebogen bezüglich des Reinigungsverhaltens wurde allen Patienten ein Fragebogen zur Chemotherapie ausgehändigt (siehe Anhang). Dieser

beinhalteten allgemeinen Fragen zur aktuellen und eventuell in der Vergangenheit durchgeführte Chemotherapien. Da Platin ubiquitär vorkommt und beispielsweise aus Dentallegierungen in den Urin gelangen kann (44), wurden zudem Informationen zu möglichen Zahnsanierungen mit Goldinlay oder Goldüberkronungen gesammelt.

4.4.2 Wischproben

Zur Bestimmung der Wischprobenorte sollten die Teilnehmer den Ablauf ihrer täglichen Routine im Haushalt beschreiben. Entscheidend für die Auswertung waren Oberflächen mit häufigem Körperkontakt, insbesondere Flächen mit einem hohen Anteil an Ausscheidungen wie Schweiß, Erbrochenem oder Urin. Ausschlaggebend war, dass in jedem Haushalt vergleichbare Wischprobenorte verwendet wurden. Insgesamt konnten in elf Haushalten Oberflächen der Toilette, des Badezimmers und der Küche beprobt werden. Die am häufigsten beprobten Flächen waren Toilettensitze, Toiletten- und Badezimmerböden sowie die Waschbecken. Tabelle 2 zeigt die Abnahmeorte der Wischproben sowie die Beschreibung und Anzahl der gesamten Wischproben in den einzelnen Bereichen.

Insgesamt konnten 265 Wischproben in 13 Haushalten gewonnen werden, von denen 225 an zwei unterschiedlichen Terminen durchgeführt wurden. In 31 Fällen wurde nur einmalig eine Wischprobe abgenommen. In jedem Haushalt wurden außerdem Blindproben genommen.

Tabelle 2: Bereiche des Umgebungsmonitorings

Abnahmeorte	Definition der Abnahmeorte	Anzahl
Toilettensitz	Toilettensitz und -deckel, Bidet	20
Oberflächen im Toilettenbereich	Toilettenspülkasten und Spülknopf	12
Toilettenboden	Boden um die Toilette	19
Oberflächen im Badezimmer	Waschbecken, Wasserhahn, Dusche/Badewanne und andere Flächen (Fensterbank, Ablageflächen)	56
Badezimmerboden	Boden unter dem Waschbecken und um die Dusche/Badewanne	7
Oberflächen in der Küche	Arbeitsflächen um den Herd	43

Zur Verifizierung der Ergebnisse wurde nach Möglichkeit in jedem Haushalt eine zweimalige Wischprobenabnahme durchgeführt. Die erste Wischprobenabnahme fand kurz nach der letzten ambulanten Zytostatika-Gabe statt. Die durchschnittliche Zeit zwischen Zytostatika-Gabe und der ersten Wischprobe lag bei 6,1 Tagen. Zwischen der ersten und der zweiten Wischprobenabnahme vergingen im Durchschnitt 4,6 Tage. Anhand der Ergebnisse beider Beprobungstermine konnten Unterschiede in

Durchführung und Effizienz der Reinigung festgestellt werden und zwar sowohl innerhalb eines Haushalts als auch im Vergleich aller teilnehmenden Haushalte.

Im häuslichen Umgebungsmonitoring wurden Cyclophosphamid, 5-Fluorouracil und Platin als Marker für Cis-, Carbo- and Oxaliplatin untersucht. Diese Substanzen werden häufig einzeln oder in Kombination zur Therapie verschiedener Tumorerkrankungen verwendet. Schmaus et al. (2002) haben auf Basis diverser Studien eine geeignete Methode für die Durchführung des Umgebungsmonitorings herausgearbeitet. Dieses Verfahren wurde mit Anpassung an die häusliche Umgebung auch in dieser Studie angewendet (45). Zur Vermeidung von Korrosionen wurden die empfindlichen Flächen in den Haushalten mit sterilem Wasser gewischt.



Abbildung 1: WC-Bereich mit Bodenmarkierungen



Abbildung 2: Badezimmerbereich

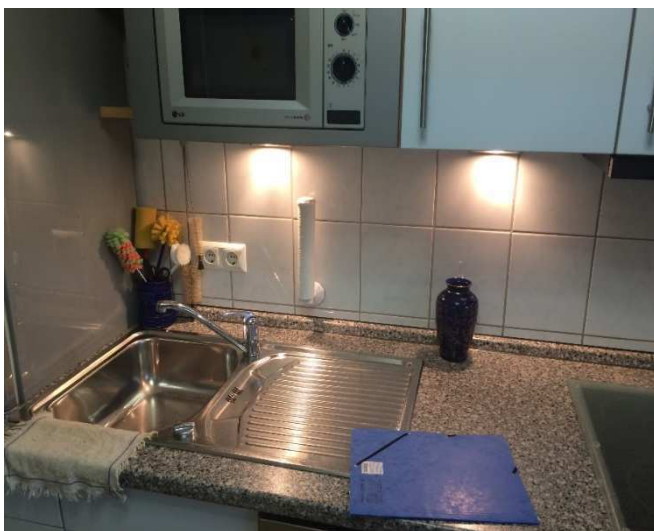


Abbildung 3: Küchenbereich

Vor der Beprobung wurden alle Oberflächen im Haushalt auf Flächendefekte und deutliche Verunreinigungen inspiziert. Es war essenziell, dass die Oberflächen aus festem und textildreiem Material beschaffen waren. Geeignete Flächen wurden ausgemessen (cm x cm), mit Aufklebern markiert (Abbildung 1) und mit genauen Maßen protokolliert. Die ausgewählten Oberflächen wurden jeweils mit drei Filtern in drei unterschiedliche Richtungen gewischt (Abbildungen 4–6). Zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit wurde beim Wischen ein konstanter Druck auf die Oberflächen ausgeübt (Abbildung 5). Um Korrosionen auf sensiblen Oberflächen zu vermeiden, wurden alle Filter nur mit sterilem Wasser, drei Tropfen je Filter, befeuchtet (46).

Tabelle 3: Übersicht des Patientenkollektivs, der Zytostatika-Dosen, der Zyklen und der Wischprobenanzahl

Nr. Zyto-Heim	Zytostatika/Dosis (mg)	Zyklen gesamt/aktuell	Wischprobenanzahl		
			Platin	5-FU	CP
1	Cisplatin 90	6/6	20	-	-
2	Carboplatin 650	5/6	15	-	-
3	5-FU/Oxaliplatin 5000/180	2/6	30	10	-
4	Cisplatin 225	3/4	20	-	-
5	Carboplatin 350	2/5	20	-	-
6	Carboplatin 320	6/6	20	-	-
7	5-FU 3400	2/6	-	20	-
8	Cyclophosphamid 1444	1/8	-	-	20
9	Cyclophosphamid 1000	3/6	-	-	20
10	5-FU/Oxaliplatin 5590/182.75	2/9	20	20	-
11	5-FU 2500	3/7	-	6	-
12	Carboplatin 600	2/6	12	-	-
13	Cyclophosphamid 1200	3/3	-	-	12

Mason et al. (2003) und Schierl et al. (2016) wiesen bereits nach, dass sich Wasser als geeignetes Lösungsmittel zum Abwischen von Zytostatika eignet (48).

Nach Beprobung der einzelnen Oberflächen wurden die drei befeuchteten Filter in ein 60-ml-Glas mit Schraubverschluss gelegt und in diesem verschlossen. Das Wechseln der Einmalhandschuhe erfolgte nach jeder beprobten Oberfläche. Die Gläser mit den Filtern wurden mit Nummern (z. B. CP-01, FU-01 oder PT-01) versehen und im Wischprotokoll eingetragen. Insgesamt wurden bei jedem Wischtermin elf Wischproben genommen. Die beprobten Oberflächen variierten zwischen 22 und 5400 cm² und der Medianwert lag bei 900 cm².

Die einzelnen Oberflächen in Haushalten von Patienten mit einer Kombinationstherapie mit zwei Substanzen wurden vor der Wischprobenabnahme in zwei Hälften

unterteilt. So wurde z. B. für PT-Wischproben stets der rechte und für 5-FU-Wischproben der linke Anteil der markierten Wischfläche beprobt. Dieser Vorgang wurde protokolliert und auch beim zweiten Abnahmetermin eingehalten.

Nach Durchführen der Wischproben wurden diese gekühlt, umgehend ins Institut für Arbeits- und Umweltmedizin der LMU transportiert und dort im Labor bei -20°C bis zur Analyse gelagert.

Die Messungen von Platin-, 5-Fluorouracil- und Cyclophosphamid-Rückständen in Wischproben fanden im Labor des Instituts für Arbeits- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München statt.

Tabelle 4: Analyse der Wischproben

Zytostatikum	Lösungsmittel	Untersuchungsmethode	Nachweisgrenze (Fläche 900 cm ²) für Wischproben ng/Wischprobe
PT	HCL 2 %	Voltammetrie	0,02
5-FU	Methanol	GC/MSMS	0,2
CP	Destilliertes Wasser	GC/MSMS	0,2

Die Analyse von Platin-Rückständen erfolgte nach einer validierten Methode (45). Dazu wurden die Probegläser mit 25 ml 2 %-HCL-Lösung gefüllt und anschließend bei Raumtemperatur mindestens eine Stunde auf der Schüttelplatte durchgemischt, um Zytostatika-Rückstände aus den Filtern zu extrahieren. Platin diente hier als Marker für Cis-, Oxali- und Carboplatin. Die quantitative Bestimmung erfolgte mittels Voltammetrie unter Einhaltung der internen und externen Qualitätsmaßnahmen (31). Brouwers et al. (2007) legten Empfehlungen zum PT-Schwellenwert in Wischproben von 0,1 pg/cm² bei 100 cm²-Oberflächen fest. Da unterhalb dieses Wertes die Quelle der Kontamination nicht erkannt werden konnte, wurde er als Positivgrenze für Zytostatika-Kontamination festgelegt (73). Um vergleichbare Werte zu erzielen, wurden die gemessenen Platinkonzentrationen auf die jeweiligen Probeabnahmeflächen (pg/cm²) umgerechnet. Damit eine Umrechnung von der analysierten Platinmenge auf das jeweilige Zytostatikum möglich war, musste über das jeweilige Molgewicht der Umrechnungsfaktor (Cisplatin 1.50, Carboplatin 1.90 und Oxaliplatin 2.04) berechnet werden.

Der 5-FU- und CP-Rückstand in den Wischproben wurde mittels Gaschromatographie und Massenspektrometrie (GC/MS) ermittelt. Die 5-FU-Analyse erfolgte mit einer validierten Methode (80). Dazu wurden die Filter mit 30 ml Methanol versetzt und danach für 20 Minuten auf die Schüttelplatte gestellt. Anschließend mussten 10 ml der Proben abgenommen, mit dem jeweiligen internen Standard versetzt und unter einem

erwärmten Stickstoffstrom eingetrocknet werden (38). Bei der CP-Analyse (78) wurden 30 ml Ethylacetat zu je drei Filtern hinzugegeben, die Proben für einen Zeitraum von 15 Minuten auf die Schüttelplatte gestellt und schließlich 10 ng interner Standard zugefügt. Die Nachweisgrenze für 5-FU und CP liegt bei 0,2 ng/Wischprobe (79). Um vergleichbare Werte zu erzielen, wurden die 5-FU- und CP-Messergebnisse auf die Fläche der Probenahmestellen (pg/cm^2) umgerechnet.

Im Rahmen dieser Studie erfolgte eine Intervention zur Minimierung der Zytostatika-Belastung auf Oberflächen in Haushalten, mit dem Versuch eine kostengünstige und komplikationsfreie Methode zu finden.



Abbildung 4: Feuchte, geruchlose und alkoholfreie Einmal-Toilettentücher

In den Haushalten 11,12 und 13 wurden die Flächen vor der Beprobung mit feuchten, geruchlosen und alkoholfreien Einmal-Toilettentüchern gewischt. Anschließend erhielten die Probanden jeweils drei Pakete Einmal-Toilettentüchern und wurden gebeten, bis zur nächsten Beprobung die Flächen, insbesondere den Toilettenbereich, nach jeder Benutzung mit den Tüchern zu reinigen. Die Wischprobenauswertung, die nach dem ersten Abnahmetermin erfolgte, sollte eine mögliche Zytostatika-Minimierung nach einmaligem Wischen mit Einmal-Toilettentüchern im Vergleich zu den Haushalten 1 bis 10 feststellen. Die zweite Wischprobenauswertung sollte Ergebnisse nach dreitägigem Wischen ermitteln.

4.4.3 Urinprobenabgabe

Beim Ersttermin zur Wischprobenabnahme erhielten alle Studienteilnehmer Urinbecher zur Bestimmung von Zytostatika-Rückständen. Jeder Teilnehmer bekam eine Styroporkiste, in der sich ein Paar Einmalhandschuhe, drei Probebecher, ein

Protokoll und mindestens drei Kühlpacks befanden. Zur korrekten Zuordnung waren die Probebecher mit einem Verschlüsselungscode gekennzeichnet und nummeriert. Schließlich wurden die Probanden über die korrekte Durchführung aufgeklärt, damit ein reibungsloser Ablauf garantiert werden konnte. Die Teilnehmer mussten sich vor und nach Abgabe der Urinprobe die Hände gründlich waschen, um Kreuzkontaminationen auf der Haut möglichst gering zu halten. Bei der Abgabe bestand die Möglichkeit, Einmalhandschuhe zu tragen. Die Probanden wurden gebeten, die Urinproben an drei aufeinanderfolgenden Tagen, optimalerweise in den Abendstunden, abzugeben.

Bei den Probebechern handelte es sich um Sarstedt Urinbecher mit Schraubverschluss. Nach Abgabe der Urinproben mussten die befüllten Probebecher in den bereitgestellten Styroporkisten gekühlt gelagert werden. Das beigelegte Protokoll diente dazu, das Datum, die genaue Uhrzeit und den verwendeten Probebecher festzuhalten. Die durchschnittliche Zeitdauer zwischen der Zytostatika-Gabe und der Abgabe der ersten Urinprobe betrug 6,6 Tage. Der Zweitermin zur Wischprobenabnahme wurde mit der letzten Urinprobenabgabe koordiniert, sodass die Styroporkisten mit den Probebechern abgeholt und in das Institut für Arbeits- und Umweltmedizin der LMU transportiert werden konnten. Dort wurden die Urinproben bis zur weiteren Analyse bei -20°C gelagert. Außerdem wurden die Stunden zwischen Urinprobenabgabe und Zytostatika-Gabe berechnet. Die Platinbestimmung im Urin mittels Voltammetrie (31) hatte eine Bestimmungsgrenze von $0,002\ \mu\text{g/l}$. Die Bestimmung von CP im Urin wurde analog Pethran et al (8) mit einer Bestimmungsgrenze von $0,05\ \mu\text{g/l}$ durchgeführt. Zur Bestimmung von FBAL, dem Hauptmetaboliten von 5-FU im Urin, wurde eine neue GCMSMS-Methode (Koller et al 2018) (47) mit einer Bestimmungsgrenze von $0,2\ \mu\text{g/l}$ eingesetzt. Zusätzlich zur Zytostatika-Konzentration wurde auch der Kreatinin-Wert im Urin (mg/dl) bestimmt. Kreatinin ist ein Stoffwechselprodukt und wird mit dem Urin ausgeschieden. Es gilt als wichtiger Nierenretentionsparameter und wird zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) verwendet (51).

Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der Urinprobenanzahl von Patienten und Angehörigen, aufgeteilt nach einzelnen Zytostatika. Da im Zyto-Heim 10 zwei Angehörige an der Studie teilnahmen, liegen für diesen Haushalt insgesamt 6 Urinproben von Angehörigen vor.

Tabelle 5: Übersicht über Urinproben von Patienten und Angehörigen (Zytostatika in mg, aktueller und Gesamt-Zyklus)

Nr. Zyto-Heim	Zytostatika/Dosis (mg)	aktueller/Gesamtzyklus	Urinproben gesamt		Zytostatika-Analyse im Urin
			Patient	Angehöriger	
1	Cisplatin 90	6/6	2	0	PT
2	Carboplatin 650	5/6	3	3	PT
3	5-FU/Oxaliplatin 5000/180	2/6	3	3	PT/FBAL
4	Cisplatin 225	3/4	3	3	PT
5	Carboplatin 350	2/5	3	3	PT
6	Carboplatin 320	6/6	3	3	PT
7	5-FU 3400	2/6	3	3	FBAL
8	Cyclophosphamid 1444	1/8	3	3	CP
9	Cyclophosphamid 1000	3/6	3	0	CP
10	5-FU/Oxaliplatin 5590/182.75	2/9	3	6	PT/FBAL
11	5-FU 2500	3/7	0	0	FBAL
12	Carboplatin 600	2/6	3	3	PT
13	Cyclophosphamid 1200	3/3	0	0	CP

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Zur Untersuchung der „Zytostatika-Belastung im häuslichen Umfeld von Chemotherapie-Patienten“ liegen Daten und Proben von 13 Patienten vor (Tabelle 5). Neun Probanden der Studie waren weibliche Tumorpatienten im Alter zwischen 37 und 75 Jahren. Die Altersstruktur der vier männlichen Probanden lag zwischen 52 und 75 Jahren. Bei den Frauen in diesem Studienkollektiv ist ein gehäuftes Auftreten des Mammakarzinoms erkennbar, die männlichen Patienten hatten unterschiedliche Tumore. Alle Studienteilnehmer befanden sich während der Wisch- und Urinprobenentnahme in unterschiedlichen Zyklen ihrer Therapie. Die Termine wurden so vereinbart, dass Abnahmetag und Uhrzeit der Zytostatikagabe möglichst wunschgerecht für die Teilnehmer erfolgte. Die Zahl der bis dahin absolvierten Zyklen sowie die individuelle Dosierung der Zytostatika differierten zwischen den einzelnen Probanden.

Tabelle 6: Übersicht zu Patientenkollektiv, Geschlecht, Alter, Krebserkrankung, Medikation in mg und Anzahl der Zyklen

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter	Krebserkrankung	Medikamente und Dosierung pro Zyklus	Anzahl der Zyklen
1	Weiblich	42	Mammakarzinom	Cisplatin 90 mg	6
2	Weiblich	57	Mammakarzinom	Carboplatin 650 mg	6
3	Männlich	71	Kolonkarzinom	FU 500mg/Oxaliplatin 180 mg	6
4	Männlich	52	Bronchialkarzinom	Cisplatin 225-200 mg	4
5	Weiblich	56	Endometriumkarzinom	Carboplatin 350 mg	5
6	Weiblich	37	Mammakarzinom	Carboplatin 320 mg	6
7	Weiblich	76	Kolonkarzinom	FU-Bolus 24h 3400 mg	6
8	Männlich	75	Lymphom	CP 1444 mg	8
9	Weiblich	45	Mammakarzinom	CP 1000 mg	6
10	Männlich	64	Magenkarzinom	Oxaliplatin 182,75 mg FU 5590,00 mg	9
11	Weiblich	70	Kolonkarzinom	FU 2500 mg	7
12	Weiblich	69	Ovariakarzinom	Carboplatin 600 mg	6
13	Weiblich	73	Mammakarzinom	CP 1200 mg	3

5.2 Einzelfallbeschreibungen

Anhand der Fragebögen, Studien- und Reinigungsprotokolle sowie der protokollierten Beobachtungen wurden Einzelfallbeschreibungen der Haushalte, der Patienten und der Angehörigen angelegt. Diese enthaltenen Informationen zu Erkrankung und Chemotherapie der Probanden sowie Angaben zu ihrem Reinigungsverhalten. Des Weiteren werden individuelle Wisch- und Urinprobenergebnisse dargestellt.

Teilnehmer 01

Die Therapie des Mammakarzinoms von Pat-01 erfolgte über sechs Zyklen mit 90 mg Cisplatin. Die Gesamtdauer eines Zyklus betrug 15 Tage. Bei der Probeentnahme in der Wohnung wurden insgesamt 20 Wischproben an zwei unterschiedlichen Terminen gesammelt. Zum Zeitpunkt der Studie befand sich Pat-01 im letzten Zyklus der Therapie und bekam drei Tage vor der ersten Probeentnahme 90 mg Cisplatin verabreicht.

Tabelle 7: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-01

Zeitraum	Datum	Uhrzeit
Erste Verabreichung des Zytostatikums	31.07.2014	12:00
Letzte Zytostatika-Verabreichung vor Probenahme	27.10.2014	12:00
Erste Wischprobe	30.10.2014	19:00
Zweite Wischprobe	14.11.2014	19:00

Im Haushalt von Pat-01 lebte ein Angehöriger, der allerdings nicht an der Studie teilnahm. Die häusliche Umgebung machte auf den ersten Blick einen ordentlichen und sauberen Eindruck. Nach Aussage der Patientin werden Putzschwamm beziehungsweise Putzlappen in der Küche nach jedem Reinigen entsorgt. Der Putzlappen für das Badezimmer wird zwei- bis dreimal im Monat gewechselt. Für die Reinigung der Flächen werden Essig-, Stein-, Fliesen- und Laminatreiniger genutzt und während des Putzvorgangs keine Handschuhe getragen. Aufgrund der Therapie mit Cisplatin wurden die Wischproben auf Platin untersucht.

Toilettenboden und WC-Sitz wiesen an beiden Terminen die stärkste Kontaminierung auf, wobei am zweiten Termin geringere Zytostatika-Werte festzustellen waren. Pat-01 gab zwei Urinproben an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ab. Danach wurden die Platin- und Kreatinin-Gehalte im Urin bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 8: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-01

Beprobte Flächen	jeden Tag	2–3/Woche	1/Woche	2–3/Monat	1/Monat
Badezimmer			X		
Toilette		X			
Fußboden				X	
Küche			X		
Arbeitsfläche Küche		X			

Tabelle 9: PT WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-01

			1. Wischtermin 30.10.14		2. Wischtermin 14.11.14	
Nr.	Wischorte	Fläche cm ²	Pt ng/Probe	Pt pg/cm ²	Pt ng/Probe	Pt pg/cm ²
1	WC-Boden	2500	3,1	1,24	2,2	0,88
2	WC, Waschbeckenrand	1000	0,16	0,16	0,01	0,01
3	Küche, Waschbecken	272	0,17	0,63	0,12	0,44
4	WC, Spültaste	750	0,24	0,32	0,08	0,11
5	WC-Sitz, Brille und Deckel	1178	4,4	3,74	0,87	0,74
6	WC, Boden	2700	1,0	0,37	0,75	0,28
7	Bad, Waschbecken	66	0,12	1,82	0,1	1,52
8	WC, Waschbeckenrand	4000	0,22	0,06	0,17	0,04
9	Griff Duschtüren	25	0,19	7,60	0,03	1,2
10	Bad, Türgriff	44	0,07	1,59	0,07	1,59

Tabelle 10: PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-01

Code	Datum	Uhrzeit	Kreatinin (mg/dl)	Platin ng/l	Platin ng/g Kreatinin
Pat-01-01	12.11.14	09:30	87	606.000	698.157
Pat-01-02	13.11.14	11:20	114	799.000	700.877

Teilnehmer 02

Die Studienteilnehmerin erhielt zur Behandlung des Mammakarzinoms sechs Zyklen mit jeweils 650 mg Carboplatin pro Gabe. Ein Zyklus dauerte 22 Tage. In der Wohnung wurden an zwei unterschiedlichen Terminen insgesamt 20 Wischproben gesammelt. Zum Zeitpunkt der Studie befand sich Pat-02 im fünften Zyklus der Therapie und bekam zwei Tage vor der ersten Probenahme 650 mg Carboplatin verabreicht.

Tabelle 11: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-02

Zeitraum	Datum	Uhrzeit
Erste Verabreichung des Zytostatikums	18.08.2014	12:00
Letzte Zytostatika-Verabreichung vor Probenahme	03.11.2014	12:00
Erste Wischprobe	05.11.2014	16:00
Zweite Wischprobe	12.11.2014	15:00

Im Haushalt von Pat-02 leben zwei Personen. Das häusliche Umfeld erwies sich als sehr sauber und aufgeräumt. Putzschwamm und -lappen im Küchenbereich werden zwei- bis dreimal im Monat gewechselt. Die Schwämme für Badezimmer-, Toiletten- und Fußboden werden einmal im Monat entsorgt. Zur Reinigung der Flächen werden Allzweck- und Essigreiniger genutzt und die Probandin verzichtet auf Handschuhe.

Tabelle 12: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-02

Beprobte Flächen	Täglich	2–3/Woche	1/Woche	2–3/Monat	1/Monat
Badezimmer			X		
Toilette			X		
Fußboden			X		
Küche		X			
Arbeitsfläche Küche	X				

Aufgrund der Therapie mit Carboplatin wurden die Wischproben auf Platin untersucht (Tabelle 13). Die Beprobung musste hier allerdings während des zweiten Wischtermins nach fünf Proben abgebrochen werden, da bei der Patientin eine plötzliche gesundheitliche Verschlechterung auftrat.

An beiden Terminen fand sich die höchste Kontaminierung am Badewannenrand und am WC. Die komplette zweite Beprobung konnte aufgrund der gesundheitlichen Beschwerden der Patientin am 12.11.2014 nicht durchgeführt werden, weshalb die Proben 6–10 entfallen.

Pat-02 und der im Haushalt lebende Angehörige gaben jeweils 3 Urinproben ab. Die Ergebnisse in Tabelle 14 verdeutlichen, dass zwischen den Platin-Konzentrationen im Urin der Patientin und des Angehörigen ein Faktor von 1.000.000. liegt. Die rasche Abnahme der Platin-Konzentration der Patientin ist in Abbildung 8 sichtbar.

Tabelle 13: PT WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-02 an zwei Terminen

Nr.	Wischorte	Fläche cm ²	1. Wischtermin 5.11.14		2. Wischtermin 12.11.14	
			Pt ng/Probe	Pt pg/cm ²	Pt-ng/Probe	Pt pg/cm ²
1	Küche, Griffe über Herd	36	0,08	2,2	0,05	1,39
2	Küche, um Waschbecken	4000	0,04	0,01	0,03	0,01
3	WC, Boden	2700	1,02	0,38	1,04	0,39
4	WC, Badewannenrand	240	7,25	30,21	10,2	42,5
5	Toilettenabzug	80	0,3	3,75	0,2	2,5
6	WC, Wasserhahn	58	0,1	1,72	nn	nn
7	WC, Waschbecken	2400	0,15	0,06	nn	nn
8	WC, Türgriffe	44	0,05	1,14	nn	nn
9	Waschmaschinengriff	180	0,12	0,67	nn	nn
10	WC-Brille	1178	9,3	7,9	nn	nn

Tabelle 14: PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-02 und Angehörigem-02

Code	Datum	Uhrzeit	Kreatinin (mg/dl)	Platin ng/l	Platin ng/g Krea
Pat-02-01	9.11.14	21:45	117	1.118.000	955.556
Pat-02-02	10.11.14	22:00	154	1.487.000	965.584
Pat-02-03	11.11.14	22:00	96	115.400	119.710
Ang-02-01	9.11.14	22:30	131	2,1	1,6
Ang-02-02	10.11.14	21:30	19	nn	nn
Ang-02-03	11.11.14	21:45	21	nn	nn

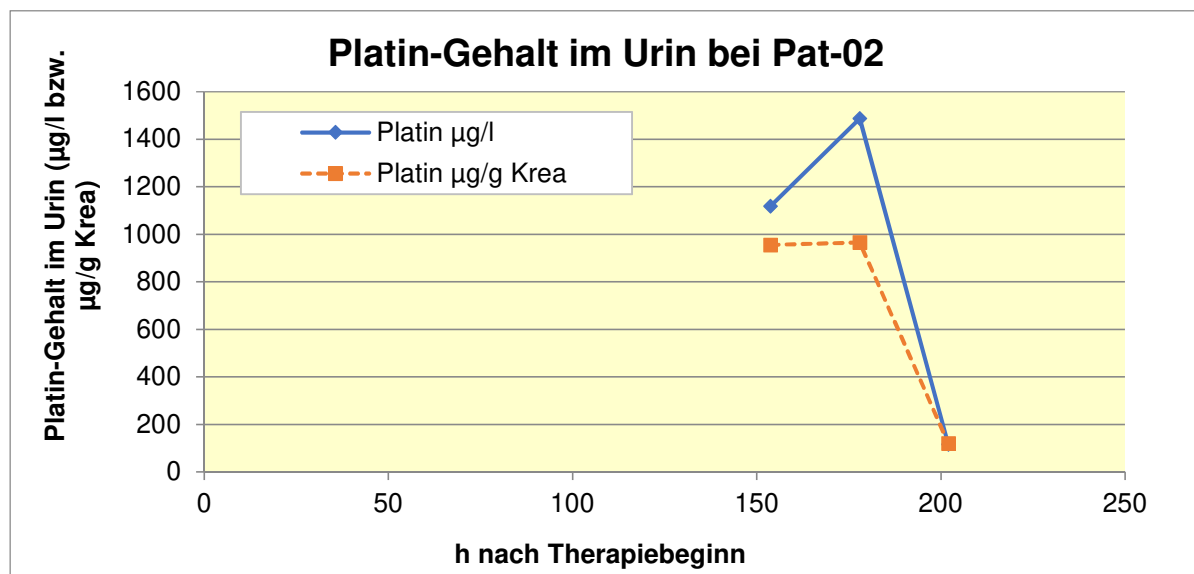


Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-02

Teilnehmer 03

Zur Behandlung des Kolonkarzinoms von Pat-03 wurden sechs Chemotherapie-Zyklen mit 500 mg FU und 180 mg Oxaliplatin angesetzt. Ein Zyklus dauerte 15 Tage. Bei der Probeentnahme in der Wohnung wurden an zwei unterschiedlichen Terminen je 20 Wischproben auf Platin und FU genommen. Zum Zeitpunkt der Studie befand sich Pat-03 im zweiten Zyklus der Therapie und bekam sieben Tage vor der ersten Probeabnahme 500 mg FU und 180 mg Oxaliplatin verabreicht.

Tabelle 15: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-03

Zeitraum	Datum	Uhrzeit
Erste Verabreichung des Zytostatikums	22.10.2014	12:00
Letzte Zytostatika-Verabreichung vor Probenahme	05.11.2014	12:00
Erste Wischprobe	12.11.2014	17:00
Zweite Wischprobe	14.11.2014	16:30

Im Haushalt von Pat-03 leben zwei Personen. Zudem befinden sich in der Wohnung etwa 30 Vögel, die als Haustiere gehalten werden. Die Käfige stehen in einem gesonderten Zimmer. Auf den ersten Eindruck wirkt die Wohnung weniger gepflegt. Die Oberflächen in der Küche zeigen sichtbare Verunreinigungen mit Nahrungsresten, zudem waren möglichen Sekretionen im WC-Bereich sichtbar. Laut der Angaben im Fragebogen werden nach jedem Putzvorgang Putzschwamm und Putzlappen in der Küche erneuert. In Badezimmer und Toilette werden die Schwämme einmal in der Woche ersetzt, die Putzlappen zum Reinigen des Fußbodens werden zwei bis dreimal im Monat entsorgt. Zur Reinigung werden stets Handschuhe verwendet. Die Ergebnisse der Wischproben auf Platin und 5-FU werden in den Tabellen 17 und 18 dargestellt.

Tabelle 17 zeigt 30 PT-Wischproben-Ergebnisse und Tabelle 18 die Wischproben-Ergebnisse für 5-FU. Da die zehn 5-FU Wischprobenbehälter vom ersten Wischprobentermin im Labor versehentlich mit HCL 2 % aufgefüllt wurden, mussten diese statt auf 5-FU auf den PT-Gehalt untersucht werden. Aus diesem Grund wurden im Haushalt von Pat-03 insgesamt 30 Wischproben auf PT und nur 10 Wischproben auf 5-FU untersucht

Tabelle 16: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-03

Beprobte Flächen	täglich	2–3/Woche	1/Woche	2–3/Monat
Badezimmer		X		
Toilette		X		
Fußboden				X
Küche			X	
Arbeitsfläche Küche		X		

Tabelle 17: PT-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-03 an zwei Terminen

			1. Wischtermin 12.11.2014		2. Wischtermin 14.11.2014	
Nr.	Wischprobenorte	Fläche cm ²	Pt-ng/Probe	Pt-pg/cm ²	Pt-ng/Probe	Pt-pg/cm ²
1	Küche, Waschbecken links	3500	0,1	0,03	0,04	0,01
2	Küche, Wasserhahn links	26	0,04	1,54	0,04	1,54
3	Küche, Herd links	750	0,08	0,11	0,03	0,04
4	Bad, Waschbecken links	800	0,13	0,16	0,09	0,11
5	Badewannenrand links	520	0,16	0,31	0,07	0,13
6	Boden neben Badewanne links	2400	0,1	0,07	0,68	0,28
7	Bad, Türklinke außen	22	0,02	0,91	0,04	1,82
8	WC-Brille links	1178	32,5	27,6	6	5,09
9	WC-Boden links	600	4,9	8,17	4,6	7,67
10	WC, Türklinke außen	22	0,03	1,36	0,04	1,82
11	Küche, Waschbecken rechts	3500	-	-	0,03	0,009
12	Küche, Wasserhahn rechts	26	-	-	0,24	9,23
13	Küche, Herd rechts	750	-	-	0,06	0,04
14	Bad, Waschbecken rechts	800	-	-	0,25	0,31
15	Badewannenrand rechts	520	-	-	0,04	0,08
16	Boden neben Badewanne rechts	2400	-	-	0,12	0,05
17	Bad, Türklinke außen	22	-	-	0,05	2,27
18	WC-Brille rechts	1178	-	-	28	23,8
19	WC-Boden rechts	600	-	-	10,8	18
20	WC, Türklinke außen	22	-	-	0,03	1,36

Anhand der PT-Wischproben-Ergebnisse ist erkennbar, dass an beiden Terminen die WC-Brille und der Boden unterhalb des WCs am stärksten kontaminiert waren. An drei aufeinanderfolgenden Tagen gaben sowohl Patient als auch Angehöriger Urinproben ab, die auf Platin und 5-FU (FBAL) untersucht wurden. Die Ergebnisse zeigen eine Zunahme der Zytostatika-Ausscheidung von Platin und FBAL im Urin des Patienten (Tabelle 20 und Abb. 11-12). Die Platinkonzentrationen in den Urinproben des Angehörigen lagen im unteren Referenzbereich der Bevölkerung.

Tabelle 18: 5-FU-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-03 am ersten Termin

			1. Wischtermin 12.11.2014	
Nr.	Wischprobenorte	Fläche cm ²	5-FU ng/Probe	5-FU pg/cm ²
1	Küche, Waschbecken rechts	3500	nn	nn
2	Küche, Wasserhahn rechts	26	nn	nn
3	Küche, Herd, rechts	750	nn	nn
4	Bad, Waschbecken rechts	800	nn	nn
5	Badewannenrand rechts	520	1,0	1,9
6	Boden neben Badewanne rechts	2400	0,8	0,3
7	Türklinke, außen Bad	22	nn	nn
8	WC-Brille, rechts	1178	93	78,9
9	WC-Boden rechts	600	59	98,3
10	WC, Türklinke außen	22	nn	nn

Tabelle 19: PT- und FBAL-Konzentration in den Urinproben von Pat-03 und Angehörigem-03

Code	Datum	Uhrzeit	Kreatinin (mg/dl)	Platin µg/l	Platin µg/g Krea	FBAL µg/l	FBAL µg/g Krea
Pat-03-01	12.11.2014	16:30	82,6	565	684	482	584
Pat-03-02	13.11.2014	11:00	119	909	764	512	430
Pat-03-03	14.11.2014	14:45	134	1093	816	1.969	1.469
Ang-03-01	12.11.2014	08:45	46	nn	nn	nn	nn
Ang-03-02	13.11.2014	09:45	42	nn	nn	nn	nn
Ang-03-03	14.11.2014	15:00	137	nn	nn	nn	nn

Teilnehmer 04

Pat-04 erhielt zur Behandlung eines Bronchialkarzinoms je 200 mg Cisplatin pro Gabe über vier bis sechs Zyklen, mit je 30 Tagen Dauer. Es wurden insgesamt 20 Wischproben an zwei Terminen gesammelt. Zum Zeitpunkt der Studie befand sich Pat-04 im dritten Zyklus der Therapie und bekam einen Tag vor der ersten Probeentnahme 200 mg Cisplatin verabreicht.

Tabelle 20: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-04

Zeitraum	Datum	Uhrzeit
Erste Verabreichung des Zytostatikums	27.08.2014	12:00
Letzte Zytostatika-Verabreichung vor Probenahme	18.11.2014	12:00
Erste Wischprobe	19.11.2014	12:00
Zweite Wischprobe	21.11.2014	10:00

Im Haushalt von Pat-04 leben zwei Personen. Das häusliche Umfeld wirkte sauber und ordentlich. Es wird stark auf Haushaltshygiene geachtet, die Arbeitsflächen im Haushalt werden täglich desinfiziert. Putzschwamm und Putzlappen von Badezimmer, Toilette, Küche und Fußboden werden nach jedem Reinigen, Putzschwämme für die Arbeitsflächen in der Küche einmal die Woche entsorgt. Die Frage bezüglich des Tragens von Handschuhen während der Reinigung wurde verneint. Aufgrund der Therapie mit Cisplatin wurden die Wischproben auf Platin untersucht (Tab. 23).

Tabelle 21: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-04

Beprobte Flächen	Täglich	2–3/Woche	1/Woche	2–3/Monat
Badezimmer	X			
Toilette	X			
Fußboden		X		
Küche				
Arbeitsfläche Küche	X			

Abbildung 09 zeigt eine eindeutige Kontamination im Bereich des WC-Bodens und WC-Deckels sowie der WC-Brille an beiden Wischterminen. Die übrigen Bereiche weisen im Vergleich dazu niedrigere PT-Konzentrationen auf.

Sowohl Pat-04 als auch sein Angehöriger gaben Urinproben an drei aufeinanderfolgenden Tagen ab (Tabelle 23). Die Ergebnisse der Patienten-Urinproben (Abb. 10 und Tab. 23) zeigten die erwartete Abnahme des Platinwerts im Kreatinin. Die Platinkonzentration in den Urinproben des Angehörigen lag im unteren Referenzbereich der Bevölkerung

Tabelle 22: PT-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-04 an zwei Terminen

Nr.	Wischprobenorte	Fläche cm ²	1. Wischtermin 19.11.2014		2. Wischtermin 21.11.2014	
			Pt ng/Probe	Pt pg/cm ²	Pt-ng/Probe	Pt pg/cm ²
1	Küche, Herd	2750	0,03	0,01	0,04	0,01
2	Küche, Waschbecken	2025	0,05	0,02	0,04	0,02
3	Küche, Schrankgriffe	24	0,02	0,83	0,03	1,25
4	WC, Wasserhahn	26	0,02	0,77	0,02	0,77
5	WC, Waschbecken	2700	0,03	0,01	0,12	0,04
6	Badewannenrand	630	0,11	0,17	0,05	0,12
7	WC, Boden	2500	1,95	0,78	4,9	1,96
8	WC-Deckel, Brille	2200	2,0	0,91	2,3	1,05
9	WC-Spülkasten	228	0,02	0,09	0,2	0,88
10	WC, Türgriffe	22	0,02	0,91	0,02	0,91

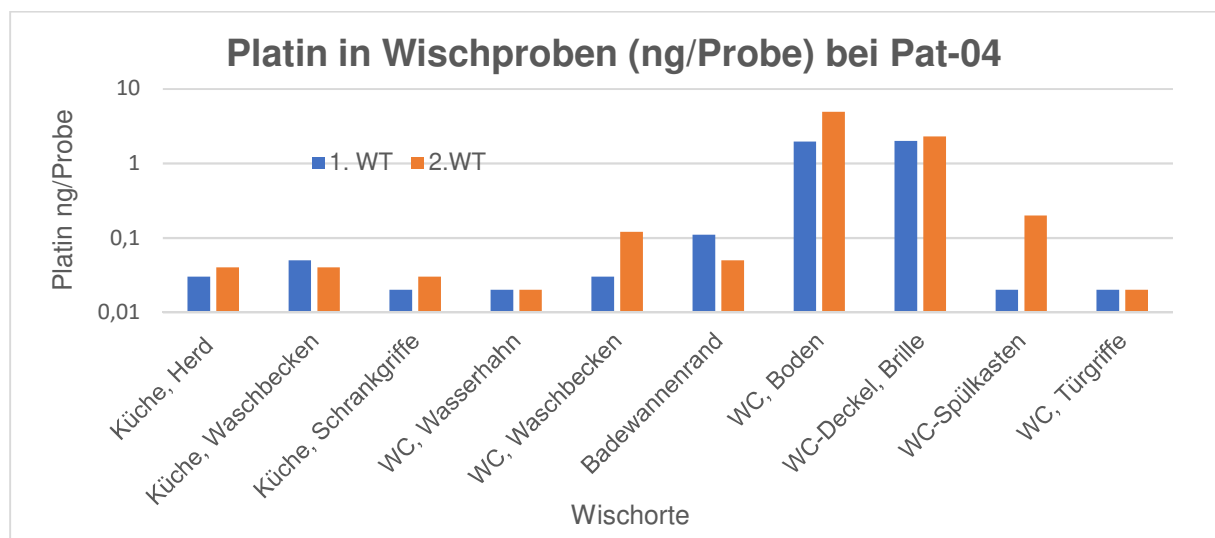


Abbildung 6: Vergleich der PT-Ergebnisse (Pt-ng/Probe) an beiden Wischterminen von Pat-04

Tabelle 23: PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-04 und Angehörigem-04

Code	Datum	Uhrzeit	Kreatinin (mg/dl)	Platin µg/l	Platin µg/g Krea
Pat-04-01	19.11.2014	16:00	42	2.380	5.694
Pat-04-02	20.11.2014	16:30	75	2.700	3.595
Pat-04-03	21.11.2014	11:00	81	3.100	3.813
Ang-04-01	19.11.2014	18:30	47	2,3	5,0
Ang-04-02	20.11.2014	19:00	106	nn	nn
Ang-04-03	21.11.2014	09:30	146	nn	nn

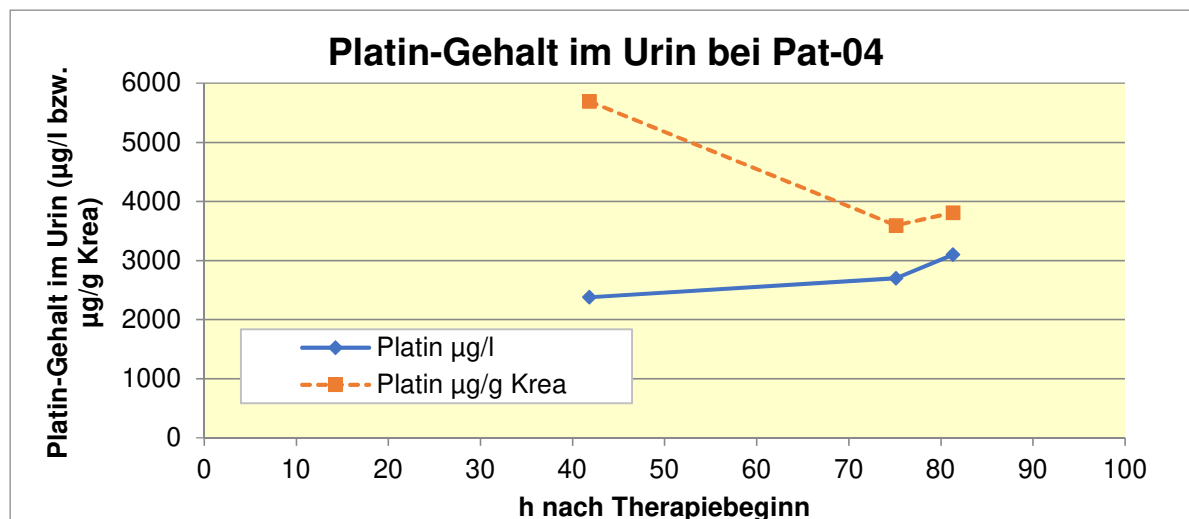


Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf der PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-04

Teilnehmer 05

Zur Behandlung eines Endometriumkarzinoms wurde bei Pat-05 eine Therapie mit 350 mg Carboplatin über fünf Zyklen angesetzt. Ein Zyklus dauerte 15 Tage. In der Wohnung wurden insgesamt 20 Wischproben an zwei aufeinanderfolgenden Terminen gesammelt. Zum Zeitpunkt der Studie befand sich Pat-05 im zweiten Zyklus ihrer Chemotherapie und bekam sieben Tage vor der ersten Probenahme 350 mg Carboplatin verabreicht.

Tabelle 24: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-05

Zeitraum	Datum	Uhrzeit
Erste Verabreichung des Zytostatikums	31.10.2014	12:00
Letzte Zytostatika-Verabreichung vor Probenahme	14.11.2014	12:00
Erste Wischprobe	21.11.2014	17:00
Zweite Wischprobe	24.11.2014	12:00

Pat-05 lebt mit einem Angehörigen zusammen im Haushalt. Die Wohnung hinterließ einen sehr sauberen und ordentlichen Eindruck. Putzschwamm und Putzlappen für die Arbeitsfläche der Küche werden zur Bakterienabtötung für zwei Minuten in der Mikrowelle erhitzt. Außerdem wird darauf geachtet, dass die Schwämme und Lappen für die Toilette und den Toilettenfußboden einmal die Woche erneuert und die Lappen für das Badezimmer und den Badezimmerfußboden zwei- bis dreimal im Monat erneuert werden. Zur Reinigung der Toilette werden Essigreiniger und Intensivgel verwendet, in der Küche wird Spülmittel und Essigreiniger genutzt.

Die Reinigung erfolgt stets mit Handschuhen. Aufgrund der Therapie mit Carboplatin wurden die Wisch- und Urinproben auf Platin untersucht.

Tabelle 25: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-05

Beprobte Flächen	Täglich	2–3/Woche	1/Woche	2–3/Monat
Badezimmer		X		
Toilette	X			
Fußboden			X	
Küche		X		
Arbeitsfläche Küche	X			

Tabelle 26: PT-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-05 an zwei Terminen

Nr.	Wischprobenorte	Fläche cm ²	1. Wischtermin 21.11.14		2. Wischtermin 24.11.14	
			Pt-ng/Probe	Pt pg/cm ²	Pt-ng/Probe	Pt pg/cm ²
1	Küche, Waschbecken	3600	0,02	0,01	0,05	0,01
2	Küche, Herd	2500	0,02	0,01	0,06	0,02
3	Küche, Arbeitsfläche	5400	0,02	0,00	0,05	0,01
4	WC, Waschbecken	1000	0,02	0,02	0,07	0,07
5	WC, Boden	2700	0,29	0,11	0,17	0,06
6	Toilettenabzug	240	0,02	0,08	0,04	0,17
7	Boden neben Dusche	1600	0,07	0,04	0,06	0,04
8	Bidet	250	0,17	0,68	0,13	0,52
9	WC, Fensterbank	450	0,05	0,11	0,05	0,11
10	WC-Deckel, Brille	750	0,28	0,37	0,70	0,93

Hohe Zytostatika Rückstände konnten auf dem WC-Deckel und dem Boden unterhalb des WCs festgestellt werden. Am zweiten Wischtermin zeigten sich jeweils höhere PT-Konzentrationen auf den beprobten Bereichen. Pat-05 und ihr Angehöriger haben jeweils drei Urinproben abgegeben (Tabelle 27). Die Platinkonzentrationen in den Urinproben der Patientin wiesen über die drei Abgabetermine keinen Trend auf, der Angehörige hatte unauffällige Werte.

Tabelle 27: PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-05 und Angehörigem-05

Code	Datum	Uhrzeit	Kreatinin (mg/dl)	Platin ng/l	Platin ng/g Krea
Pat-05-01	21.11.2014	18:45	29	187.000	649.306
Pat-05-02	22.11.2014	20:50	10	81.000	778.846
Pat-05-03	23.11.2014	18:40	28	162.000	576.512
Ang-05-01	21.11.2014	18:15	100	nn	nn
Ang-05-02	22.11.2014	18:40	15	nn	nn
Ang-05-03	23.11.2014	18:30	100	nn	nn

Teilnehmer 06

Zur Behandlung des Mammakarzinoms wurde bei Pat-06 eine Chemotherapie über sechs Zyklen mit 320 mg Carboplatin pro Gabe angesetzt. Ein Zyklus dauerte 14 Tage. Es wurden insgesamt 20 Wischproben an zwei unterschiedlichen Terminen in der Wohnung der Patientin gesammelt. Zum Zeitpunkt der Studie befand sich Pat-06 im letzten Zyklus der Therapie und bekam am Tag der ersten Probeentnahme 320 mg Carboplatin verabreicht.

Tabelle 28: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probeentnahme von Pat-06

Zeitraum	Datum	Uhrzeit
Erste Verabreichung des Zytostatikums	22.09.2014	12:00
Letzte Zytostatika-Verabreichung vor Probeentnahme	17.11.2014	12:00
Erste Wischprobe	01.12.2014	10:00
Zweite Wischprobe	03.12.2014	11:00

Im Haushalt von Pat-06 leben vier Personen, davon zwei Kinder im Alter von zehn und zwölf Jahren, die aber nicht in die Studie einbezogen wurden. Die häusliche Umgebung machte einen ordentlichen und sauberen Eindruck. Putzschwämme und Putzlappen aller Bereiche werden einmal im Monat entsorgt. Zur Oberflächenreinigung werden stets Essig-, Allzweck- und Glasreiniger verwendet und bei der Reinigung keine Handschuhe getragen. Aufgrund der Therapie mit Carboplatin wurden die Wischproben auf Platin untersucht.

Tabelle 29: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-06

Beprobte Flächen	Täglich	2–3/Woche	1/Woche	2–3/Monat
Badezimmer			X	
Toilette			X	
Fußboden			X	
Küche		X		
Arbeitsfläche in Küche		X		

Tabelle 30: PT-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-06 an zwei Terminen

Nr.	Wischprobenorte	Fläche cm ²	1. Wischtermin 01.12.14		2. Wischtermin 03.12.14	
			Pt-ng/Probe	Pt -pg/cm ²	Pt-ng/Probe	Pt- pg/cm ²
1	Küchentisch	4200	0,05	0,01	0,06	0,01
2	Küche, Herd	2500	0,08	0,03	0,70	0,28
3	Küche, Waschbecken	3600	0,10	0,03	0,60	0,17
4	Küche, Schrankgriffe	36	0,06	1,67	0,08	2,22
5	Badewannenrand	560	0,03	0,05	1,80	3,21
6	WC-Deckel, Brille	750	0,35	0,47	5,00	6,67
7	Toilettenabzug	375	0,15	0,40	0,95	2,53
8	WC-Waschbecken	1400	0,2	0,14	0,17	0,12
9	Boden neben Badewanne	1200	0,15	0,13	0,18	0,15
10	Boden neben WC	2500	2,75	1,10	0,37	0,15

Besonders hohe PT-Rückstände fanden sich auf dem Badewannenrand, dem WC-Sitz und dem Boden unterhalb des WCs.

Zudem wurden je drei Urinproben von Pat-06 und dem erwachsenen Angehörigen (Ang-06) auf PT-Konzentration untersucht. Die Kinder durften aufgrund der Minderjährigkeit nicht an der Studie teilnehmen. In Tabelle 31 ist bei der ersten Patienten-Urinprobe eine sehr hohe PT-Konzentration erkennbar, die innerhalb der folgenden beiden Tage stark abnimmt.

Tabelle 31: PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-06 und Ang-06

Code	Datum	Uhrzeit	Kreatinin (mg/dl)	Platin µg/l	Platin µg/g Krea
Pat-06-01	01.12.2014	21:00	72	24.460	33.972
Pat-06-02	02.12.2014	22:50	120	1.936	1.613
Pat-06-03	03.12.2014	08:30	21	340	1.619
Ang-06-01	01.12.2014	20:16	136	0,004	0,003
Ang-06-02	02.12.2014	22:50	82	nn	nn
Ang-06-03	03.12.2014	06:32	176	nn	nn

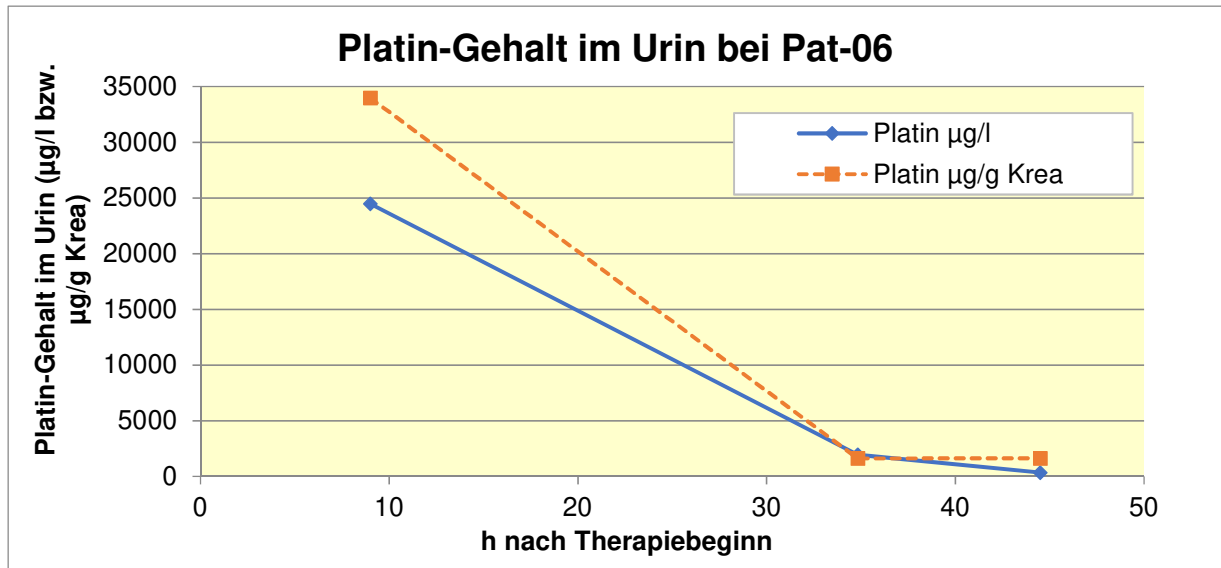


Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-06

Teilnehmer 07

Bei Pat-07 wurde zur Behandlung eines Kolonkarzinoms eine Therapie mit 3400 mg 5-FU als Bolus über sechs Zyklen angesetzt. Der vorgesehene Zyklus dauerte 36 Tage. An Tag 1, 8, 15 und 22 wurde je ein 5-FU-Bolus verabreicht. Die Wischproben wurden auf 5-FU und der Urin auf FBAL, den Hauptmetaboliten bei der Verstoffwechslung von 5-FU, analysiert. In der Wohnung wurden insgesamt 20 Wischproben an zwei unterschiedlichen Terminen gesammelt. Zum Zeitpunkt der Studie befand sich Pat-07 im zweiten Zyklus der Therapie und erhielt 13 Tage vor dem ersten Termin 3400 mg 5-FU als Bolus.

Tabelle 32: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-07

Zeitraum	Datum	Uhrzeit
Erste Verabreichung des Zytostatikums	08.10.2014	12:00
Letzte Zytostatika-Verabreichung vor Probeentnahme	24.11.2014	12:00
Erste Wischprobe	05.12.2014	18:00
Zweite Wischprobe	08.12.2014	15:00

Das häusliche Umfeld machte einen sauberen und gepflegten Eindruck. Für die Reinigung der Armaturen im Badezimmer und im WC werden Bad- und WC-Reiniger genutzt, der Haushalt wird täglich gereinigt. Die Putzschwämme werden meist nach jeder Reinigung entsorgt und es werden keine Handschuhe getragen.

Tabelle 33: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-07

Beprobte Flächen	Täglich	2–3/Woche	1/Woche	2–3/Monat
Badezimmer	X			
Toilette	X			
Fußboden				
Küche	X			
Arbeitsfläche Küche	X			

Die gesamte Wohnung einschließlich des Badezimmers und WCs ist mit einem Teppichboden ausgestattet, daher konnten keine Wischproben vom Fußboden genommen werden. In Tabelle 34 ist ersichtlich, dass der WC-Sitz an beiden Terminen als einziger Ort 5-FU-Rückstände aufwies.

Es wurden an drei aufeinanderfolgenden Tagen Urinproben von Pat-07 und einem Angehörigen abgegeben, der mit im Haushalt lebt. In den Urinproben des Angehörigen lagen die FBAL-Werte unterhalb der Nachweisgrenze. Bei der Patientin wurde die maximale FBAL-Konzentration von 611 µg/l in der zweiten Urinprobe gemessen. Tabelle 35 zeigt den Verlauf der FBAL-Konzentration innerhalb der drei Urinproben.

Tabelle 34: 5-FU WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-07 an zwei Terminen

			1. Wischprobe 05.12.14		2. Wischprobe 08.12.14	
Nr.	Wischprobenorte	Fläche cm ²	5-FU- ng/Probe	5-FU - pg/cm ²	5-FU - ng/Probe	5-FU- pg/cm ²
1	Küche, Waschbecken	1600	nn	nn	nn	nn
2	Küche, Arbeitsfläche	2400	nn	nn	nn	nn
3	Küche, Schrankgriffe	36	nn	nn	nn	nn
4	Küche, Wasserhahn	26	nn	nn	nn	nn
5	Badezimmer, Badewannenrand	480	nn	nn	nn	nn
6	WC, Waschbecken	300	nn	nn	nn	nn
7	Badezimmer, Wasserhahn	24	nn	nn	nn	nn
8	WC, Waschbecken	750	nn	nn	nn	nn
9	WC-Deckel und -Brille	2000	0,94	0,47	1,16	0,58
10	WC, Ablagefläche	500	nn	nn	nn	nn

Tabelle 35: PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-07

Code	Datum	Uhrzeit	Kreatinin (mg/dl)	FBAL µg/l	FBAL µg/g Krea
Pat-07-01	05.12.2014	20:15	104	445	428
Pat-07-02	06.12.2014	22:00	148	611	413
Pat-07-03	07.12.2014	20:00	167	552	331
Ang-07-01	05.12.2014	21:00	nn	nn	nn
Ang-07-02	06.12.2014	21:00	nn	nn	nn
Ang-07-03	07.12.2014	21:00	nn	nn	nn

Teilnehmer 08

Zur Behandlung eines Lymphoms wurde bei Pat-08 eine Chemotherapie mit 1444 mg Cyclophosphamid über acht Zyklen angesetzt, wovon einer jeweils 14 Tage dauerte. In der Wohnung wurden an zwei Terminen insgesamt 20 Wischproben gesammelt. Zum Zeitpunkt der Studie befand sich Pat-08 im ersten Zyklus der Therapie und bekam sechs Tage vor der ersten Probeentnahme 1444 mg CP verabreicht.

Tabelle 36: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-08

Zeitraum	Datum	Uhrzeit
Erste Verabreichung des Zytostatikums	08.12.2014	12:00
Letzte Zytostatika-Verabreichung vor Probenahme	08.12.2014	12:00
Erste Wischprobe	14.12.2014	10:00
Zweite Wischprobe	17.12.2014	10:00

In der häuslichen Umgebung von Pat-08 leben insgesamt zwei Personen. Das häusliche Umfeld machte einen sauberen Eindruck. Putzschwamm und Putzlappen in der Küche, die sowohl für den Fußboden als auch für die Arbeitsfläche verwendet werden, werden nach jedem Reinigen ersetzt. Die Putzschwämme für sämtliche Oberflächen in der Toilette und im Badezimmer werden einmal die Woche entsorgt. Während der Reinigung werden keine Handschuhe getragen.

Tabelle 37: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-08

Beprobte Flächen	Täglich	2–3/Woche	1/Woche	2–3/Monat
Badezimmer		X		
Toilette		X		
Fußboden			X	
Küche	X			
Arbeitsfläche Küche	X			

Tabelle 38: CP-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-08 an zwei Terminen

			1. Wischtermin 14.12.14		2. Wischtermin 17.12.14	
Nr.	Wischprobenorte	Fläche cm ²	CP ng/Probe	CP pg/cm ²	CP ng/Probe	CP -pg/cm ²
1	Küche, Herd	1600	0,6	0,4	1,2	0,8
2	Küche, Arbeitsfläche	2400	4,4	1,8	0,8	0,3
3	Küche, Waschbecken	3000	1,3	0,4	1,2	0,4
4	Küche, Schrankgriffe	36	nn	nn	nn	nn
5	WC-Boden	1800	110	61	70	39
6	WC-Deckel + -Brille	2000	180	90	52	26
7	WC, Waschbecken	1200	1,1	0,9	1,2	1,0
8	Toilettenabzug	375	nn	nn	nn	nn
9	WC, Ablagefläche	450	nn	nn	nn	nn
10	WC, Wasserhahn	24	nn	nn	nn	nn

Im Haushalt von Pat-08 zeigen sich erhöhte CP-Rückstände auf dem WC-Boden und WC-Sitz. Die Chemotherapie wurde sechs Tage zuvor verabreicht. Pat-08 und der Angehörige haben jeweils drei Urinproben abgegeben. Die Analyse der Urinproben des Angehörigen ergab Werte unterhalb der Nachweisgrenze. Die CP-Konzentration in den Urinproben des Pat-08 sank innerhalb von drei Tagen von 23,1 µg/l auf 1,9 µg/l.

Tabelle 39: CP-Konzentration in den Urinproben von Pat-08

Code	Datum	Uhrzeit	Kreatinin (mg/dl)	CP µg/l	CP µg/g Krea
Pat-08-01	14.12.2014	19:15	90	23,1	26
Pat-08-02	15.12.2014	18:00	141	8,6	6
Pat-08-03	16.12.2014	19:30	70	1,9	3

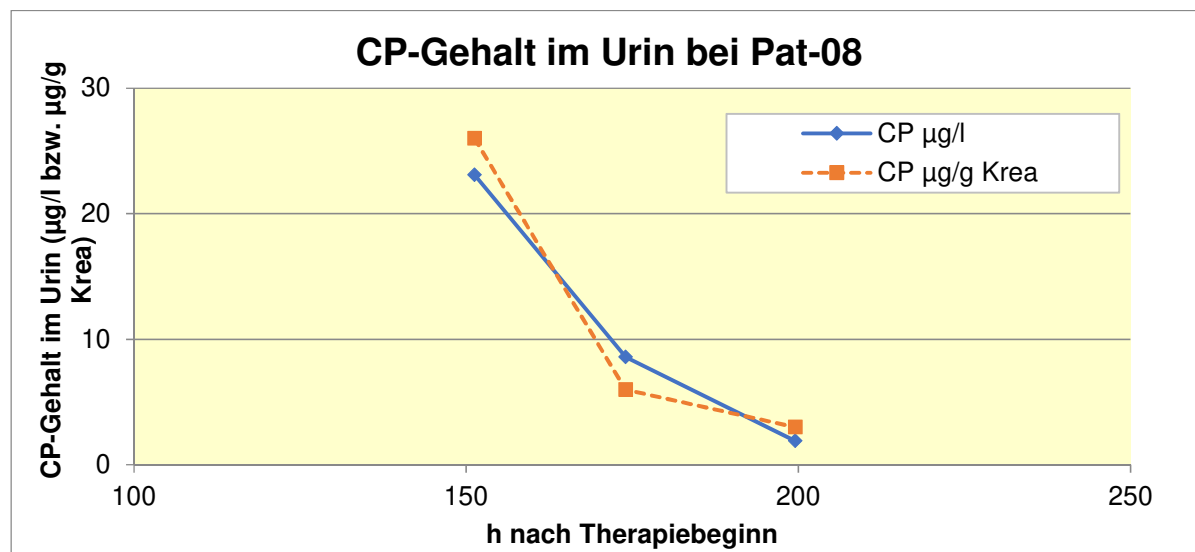


Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf der CP-Konzentration in den Urinproben von Pat-08

Teilnehmer 09

Zur Behandlung des Mammakarzinoms wurde bei Pat-09 eine Therapie mit 1000 mg Cyclophosphamid über sechs Zyklen angesetzt. Ein Zyklus dauerte 22 Tage. In der Wohnung wurden insgesamt 20 Wischproben an zwei unterschiedlichen Terminen gesammelt. Zum Zeitpunkt der Studie befand sich Pat-09 im dritten Zyklus der Therapie und bekam am Tag vor der ersten Probenahme 1000 mg CP verabreicht.

Tabelle 40: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-09

Zeitraum	Datum	Uhrzeit
Erste Verabreichung des Zytostatikums	29.10.2014	12:00
Letzte Zytostatika-Verabreichung vor Probeentnahme	07.01.2015	12:00
Erste Wischprobe	08.01.2015	16:00
Zweite Wischprobe	12.01.2015	12:00

Die Studienteilnehmerin 09 wohnt allein. Das häusliche Umfeld machte einen sehr sauberen Eindruck. Die Wohnung wird in regelmäßigen Abständen von einer Reinigungskraft gereinigt. Putzschwämme und Putzlappen werden in nahezu allen Bereichen nach jedem Reinigen und der Küchenschwamm einmal die Woche entsorgt. Zur Reinigung des Haushaltes werden Essig-, WC- und Bodenreiniger verwendet, das Tragen von Handschuhen während der Reinigung wurde verneint.

Tabelle 41: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-09

Reinigungsflächen	täglich	2–3/Woche	1/Woche	2–3/Monat
Badezimmer			X	
Toilette				X
Fußboden				X
Küche				X
Arbeitsfläche Küche	X			

Pat-09 erhielt am Tag der Wischprobenabnahme eine Chemotherapie mit 1000 mg CP. Hohe CP-Rückstände zeigten sich vor allem im Bereich des Bodens unterhalb des WCs. Insgesamt wurden drei Urinproben abgegeben. Diese ließen eine Abnahme der CP-Konzentration innerhalb von drei Tagen von 1865 µg/l auf 2,7 µg/l erkennen (Tabelle 43).

Tabelle 42: CP-WP-Ergebnisse der Wohnung von Pat-09 an zwei Terminen

Nr.	Wischprobenorte	Fläche cm ²	1. Wischtermin 08.01.15		2. Wischtermin 12.01.15	
			CP- ng/Probe	CP - pg/cm ²	CP - ng/Probe	CP - pg/cm ²
1	Küche, Abstellfläche	4200	1,1	0,3	0,7	0,17
2	Küche, Waschbecken	2500	1,2	0,5	nn	nn
3	Küche, Schrankgriffe	24	nn	nn	nn	nn
4	Küche, Herd	2500	1	0,4	0,4	0,2
5	WC, Waschbecken	2000	4,2	2,1	1,6	0,8
6	WC, Toilettenabzug	600	nn	nn	nn	nn
7	WC, Badewannenrand	700	24	34,7	2,4	3,4
8	WC, Boden	3600	1020	283,3	18,5	5,1
9	WC-Deckel + -Brille	2000	5,9	3,0	23,5	11,8
10	Boden neben Badewanne	700	24	34,3	3,8	5,4

Tabelle 43: CP-Konzentration in den Urinproben von Pat-09

Code	Datum	Uhrzeit	Kreatinin (mg/dl)	CP µg/l	CP µg/g Krea
Pat-09-01	08.01.2015	18:20	14	1865	13.321
Pat-09-02	09.01.2015	17:20	83	113	136
Pat-09-03	10.01.2015	19:00	40	2,7	7

Teilnehmer 10

Zur Behandlung eines Magenkarzinoms wurde bei Pat-10 eine Chemotherapie mit 5590 mg 5-FU und 182,75 mg Oxaliplatin angesetzt. Der Zyklus dauerte 14 Tage. Es wurden an zwei Terminen insgesamt 20 Wischproben gesammelt. Zum Zeitpunkt der Studie befand sich Pat-10 im zweiten Zyklus der Therapie und erhielt einen Tag vor der ersten Probenahme 5590 mg 5-FU und 182,75 mg Oxaliplatin.

Tabelle 44: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-10

Zeitraum	Datum	Uhrzeit
Erste Verabreichung des Zytostatikums	02.01.2015	12:00
Letzte Zytostatika-Verabreichung vor Probenahme	15.01.2015	12:00
Erste Wischprobe	16.01.2015	18:00
Zweite Wischprobe	22.01.2015	18:00

Im Haushalt des Studienteilnehmers leben insgesamt drei Personen und eine Katze. Das häusliche Umfeld hinterließ einen nachlässig gepflegten Eindruck, die Wohnung erwies sich als verschmutzt und unordentlich. Putzschwämme und Putzlappen für die Toilette und Küche werden nach jeder Reinigung gewechselt und für die Fußböden einmal die Woche erneuert. Zur Reinigung der Oberflächen und Arbeitsflächen im

Haushalt werden unter anderem Baby-Pflegetücher verwendet, die nach Gebrauch entsorgt werden. Das Tragen von Handschuhen während der Reinigung wurde verneint. Aufgrund der Therapie mit Oxaliplatin und 5-FU wurden die Wischproben auf beide Substanzen untersucht.

Tabelle 45: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-10

Beprobte Flächen	täglich	2–3/Woche	1/Woche	2–3/Monat
Badezimmer		X		
Toilette	X			
Fußboden			X	
Küche			X	
Arbeitsfläche Küche	X			

Hohe PT-Konzentrationen zeigten sich im Bereich des Badewannenrandes, der Waschmaschinenablage und des WC-Sitzes. Zytostatika Rückstände durch 5-FU wurden lediglich auf dem Badewannenrand und dem WC-Sitz nachgewiesen (Tab. 47).

In diesem Haushalt wurden Urinproben von Pat-10 und zwei Angehörigen gesammelt. Die FBAL-Konzentration in den Urinproben der Angehörigen lag unterhalb der Nachweisgrenze. Abbildung 13 und 14 zeigen eine stetig fallende PT- und FBAL-Konzentration im Urin des Patienten.

Tabelle 46: PT-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-10 an zwei Terminen

Nr.	Wischprobenorte	Fläche cm ²	1. Wischtermin 16.01.2015		2. Wischtermin 22.01.2015	
			Pt ng/Probe	Pt pg/cm ²	Pt ng/Probe	Pt pg/cm ²
1	Küche, Waschbecken Rechts	1600	0,06	0,04	0,05	0,03
2	Küche, Arbeitsplatte Rechts	2000	0,02	0,01	0,03	0,02
3	Küchenschränke Rechts	1200	0,02	0,02	0,02	0,02
4	Küche, Schrankgriffe rechts	24	0,02	0,80	0,04	1,67
5	WC, Waschbecken rechts	900	0,34	0,38	0,10	0,11
6	Badewannenrand Rechts	900	3,30	3,67	0,40	0,44
7	WC-Deckel + -Brille rechts	900	5,50	6,10	5,50	6,11
8	Waschmaschinen- ablage rechts	2500	2,10	0,84	0,30	0,12
9	Toilettenabzug rechts	300	0,30	1,00	0,32	1,07
10	Waschmaschine, Türgriff rechts	200	0,08	0,40	0,29	1,45

Tabelle 47: 5-FU-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-10 an zwei Terminen

Nr.	Wischprobenorte	Fläche cm ²	1. Wischtermin 16.1.15		2. Wischtermin 22.01.2015	
			FU-ng/Probe	FU pg/cm ²	FU-ng/Probe	FU pg/cm ²
1	Küche, Waschbecken Links	1600	nn	nn	nn	nn
2	Küche, Arbeitsplatte links	2000	nn	nn	nn	nn
3	Küchenschränke links	1200	nn	nn	nn	nn
4	Küche, Schrankgriffe links	24	nn	nn	nn	nn
5	WC, Waschbecken links	900	nn	nn	nn	nn
6	Badewannenrand, links	900	5,3	5,89	nn	nn
7	WC-Deckel+ -Brille links	900	6,8	7,56	5,0	5,56
8	Waschmaschinenablage Links	2500	nn	nn	nn	nn
9	Toilettenabzug links	300	nn	nn	nn	nn
10	Waschmaschine, Türgriff links	200	nn	nn	nn	nn

Tabelle 48: PT- und FBAL-Konzentration in den Urinproben von Pat-10

Code	Datum	Uhrzeit	Kreatinin (mg/dl)	Platin ng/l	Platin ng/g Krea	FBAL µg/l	FBAL µg/g Krea
Pat-10-01	20.01.2015	15:30	145	2.444.000	1.685.517	20.000	13.793
Pat-10-02	21.01.2015	12:30	111	1.390.000	1.252.252	14.000	12.613
Pat-10-03	22.01.2015	10:45	46	614.000	1.334.783	2.844	6.183

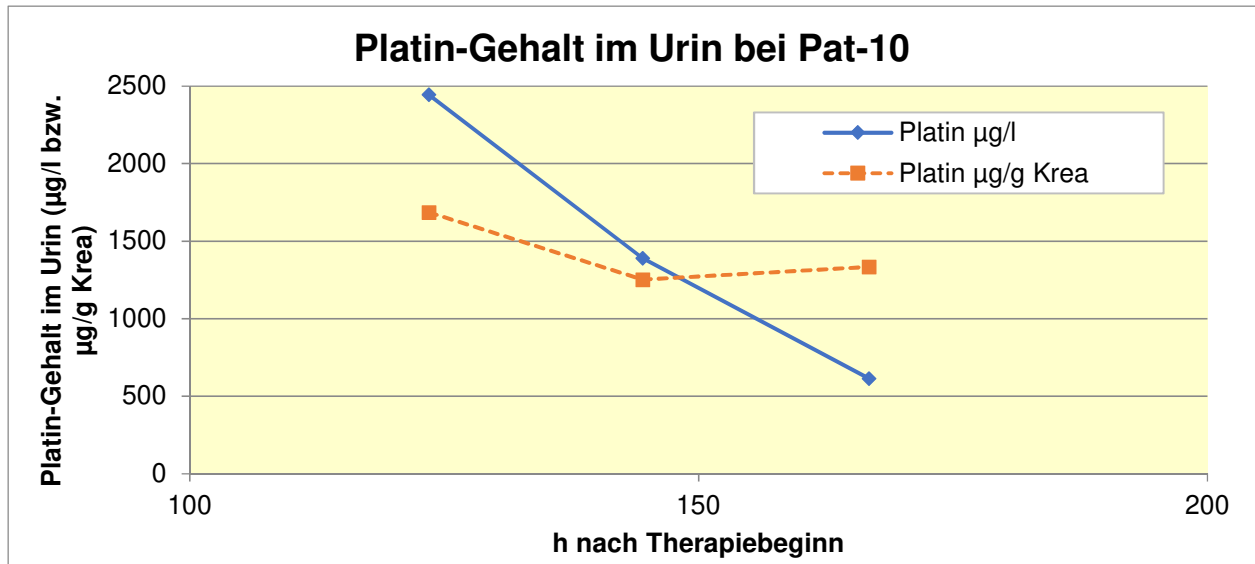


Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf der Platin-Konzentration in den Urinproben von Pat-10

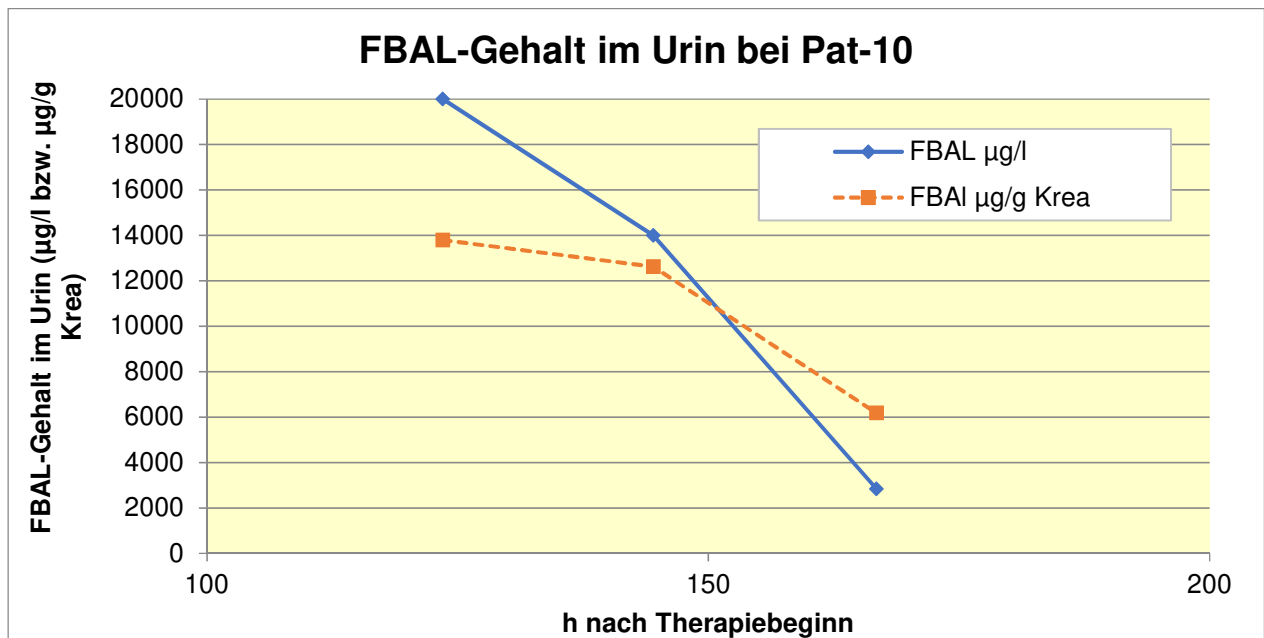


Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf der FBAL-Konzentration in den Urinproben von Pat-10

Teilnehmer 11

Zur Behandlung eines Kolonkarzinoms wurde bei Pat-11 eine Therapie mit 2500 mg 5-FU über sieben Zyklen angesetzt. Ein Zyklus dauerte 16 Tage. Zum Zeitpunkt der Studie befand sich Pat-11 im dritten Zyklus der Therapie und bekam sieben Tage vor der ersten Probeentnahme 2500 mg 5-FU verabreicht. Bei der Probenahme in der Wohnung wurden lediglich sechs Wischproben an einem Termin gesammelt, da sich der Gesundheitszustand von Pat-11 rapide verschlechterte und weitere Wischproben an einem zweiten Termin nicht möglich waren. Der Fragebogen bezüglich des

Reinigungsverhaltens konnte ebenfalls nicht ausgefüllt werden. Die Oberflächen wurden kurz vor der Wischprobenabnahme mit alkoholfreien Einmal-Toilettentüchern gewischt. Die häusliche Umgebung machte auf den ersten Blick einen ungepflegten und unordentlichen Eindruck. Die Analyse der Wischproben wies Zytostatika Rückstände auf dem WC-Sitz und Boden unterhalb des WCs auf (Tab. 50).

Tabelle 49: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probeentnahme von Pat-11

Zeitraum	Datum	Uhrzeit
Erste Verabreichung des Zytostatikums	15.04.2015	12:00
Letzte Zytostatika-Verabreichung vor Probenahme	15.04.2015	12:00
Erste Wischprobe	22.04.2015	12:00

Tabelle 50: 5-FU-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-11 an einem Termin

			1. Wischtermin 22.04.15	
Nr.	Wischprobenorte	Fläche cm ²	5-FU ng/Probe	5-FU pg/cm ²
1	WC-Sitz, -Deckel	750	0,3	0,4
2	WC-Sitz, -Brille	750	4,1	5,4
3	WC, Boden um Toilette	2500	7,6	3,0
4	WC, Badewannenrand	800	Nn	nn
5	WC, Toilettenabzug	1200	Nn	nn
6	WC, Waschbecken	3600	0,3	0,08

Teilnehmer 12

Zur Behandlung eines Ovarialkarzinoms wurde bei Pat-12 eine Therapie mit 600 mg Carboplatin über sechs Zyklen angesetzt. Ein Zyklus dauerte zwei Tage. Es wurden insgesamt zwölf Wischproben an zwei unterschiedlichen Terminen gesammelt. Zum Zeitpunkt der Studie befand sich Pat-12 im zweiten Zyklus der Therapie und bekam neun Tage vor der ersten Probenahme 600 mg Carboplatin verabreicht.

Tabelle 51: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-12

Zeitraum	Datum	Uhrzeit
Erste Verabreichung des Zytostatikums	23.03.2015	12:00
Letzte Zytostatika-Verabreichung vor Probenahme	13.04.2015	12:00
Erste Wischprobe	22.04.2015	12:00
Zweite Wischprobe	26.04.2015	10:00

In der häuslichen Umgebung von Pat-12 leben zwei Personen. Die vorgefundene Umgebung war ordentlich und sauber. Putzschwamm und Putzlappen für die Arbeitsflächen in der Küche werden nach jedem Reinigen entsorgt, Schwämme für die Toilette, das Badezimmer und die Küche werden einmal die Woche erneuert. Lappen für die Reinigung des Fußbodens werden zwei- bis dreimal im Monat ersetzt. Pat-12 trägt gelegentlich während der Reinigung Handschuhe. Vor der Wischprobenabnahme wurden die Flächen mit alkoholfreien, geruchlosen feuchten Toilettentüchern gewischt.

Tabelle 52: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-12

Beprobte Flächen	täglich	2–3/Woche	1/Woche	2–3/Monat
Badezimmer	X			
Toilette	X			
Fußboden				
Küche		X		
Arbeitsfläche Küche	X			

Tabelle 53: PT-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-12 an zwei Terminen

			1. Wischtermin 22.04.2015		2. Wischtermin 26.04.2015	
Nr.	Wischprobenorte	Fläche cm ²	Pt-ng/Probe	Pt- pg/cm ²	Pt-ng/Probe	Pt- pg/cm ²
1	WC-Deckel	1050	0,13	0,12	0,25	0,20
2	WC-Brille	1050	0,22	0,20	4,42	4,20
3	WC-Boden rechts	1600	0,71	0,40	8,38	5,20
4	WC-Boden links	800	0,19	0,20	0,70	0,90
5	WC, Waschmaschine	1200	0,13	0,10	0,12	0,10
6	WC, Waschbecken	2500	0,09	0,04	0,27	0,10

Höchste PT-Konzentrationen waren auf dem WC-Sitz und dem Boden unterhalb des WCs zu verzeichnen. Insgesamt lag die PT-Konzentration beim zweiten Wischtermin höher. In Tabelle 54 ist der stetige Abfall der PT-Konzentration im Urin von Pat-12 erkennbar. Die Werte des Angehörigen waren unauffällig.

Tabelle 54: PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-12 und Ang-12

Code	Datum	Uhrzeit	Kreatinin (mg/dl)	Platin ng/l	Platin ng/g Krea
Pat-12-01	23.04.2015	18:15	65	870.000	1.338.462
Pat-12-02	24.04.2015	18:00	150	1.545.000	1.030.000
Pat-12-03	25.04.2015	20:00	85	765.000	900.000
Ang-12-01	23.04.2015	16:30	188	Nn	nn
Ang-12-02	24.04.2015	17:45	209	Nn	nn
Ang-12-03	25.04.2015	16:30	174	Nn	nn

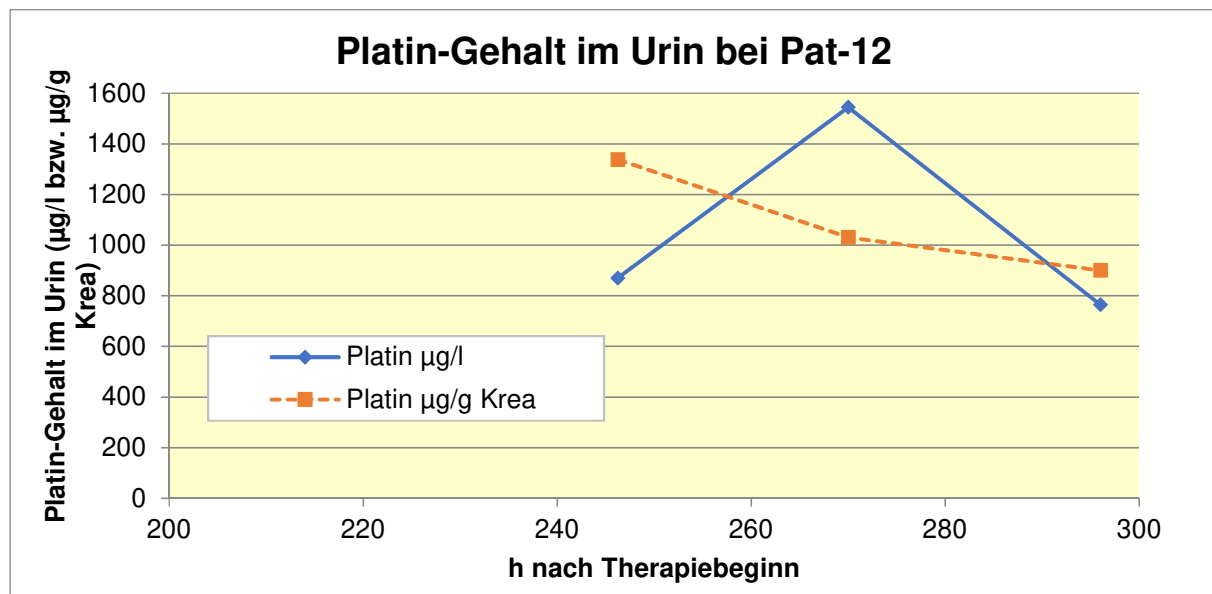


Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf der PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-12

Teilnehmer 13

Zur Behandlung eines Mammakarzinoms wurde bei Pat-13 eine Therapie mit 1200 mg CP über drei Zyklen angesetzt. Die Zyklusdauer musste aus gesundheitlichen Gründen angepasst werden. Insgesamt wurden zwölf Wischproben an zwei unterschiedlichen Terminen in der Wohnung der Patientin gesammelt. Zum Zeitpunkt der Studie befand sich Pat-13 im letzten Zyklus der Therapie und bekam 24 Tage vor der ersten Probenahme 1200 mg CP verabreicht.

Tabelle 55: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-13

Zeitraum	Datum	Uhrzeit
Erste Verabreichung des Zytostatikums	24.03.2015	12:00
Letzte Zytostatika-Verabreichung vor Probeentnahme	05.05.2015	12:00
Erste Wischprobe	29.05.2015	10:00
Zweite Wischprobe	31.05.2015	10:00

Die Studienteilnehmerin lebte allein, das häusliche Umfeld hinterließ einen sauberen Eindruck. Die Reinigung der Wohnung wird von einer Reinigungskraft übernommen. Putzschwämme und Putzlappen werden in allen Bereichen einmal die Woche entsorgt und während der Reinigung stets Handschuhe getragen. Hinsichtlich der Reinigungsmittel liegen keine Informationen vor. Vor Abnahme der Wischproben wurden die Oberflächen von der Patientin mit neutralen, geruchlosen feuchten Toilettentüchern gewischt. Eine Abgabe von Urinproben fand nicht statt, da Pat-13 nicht zustimmte.

Tabelle 56: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-13

Beprobte Flächen	Täglich	2–3/Woche	1/Woche	2–3/Monat	1/Monat
Badezimmer					X
Toilette					X
Fußboden					X
Küche					X
Arbeitsfläche Küche					X

Tabelle 57: CP-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-13 an zwei Terminen

			1. Wischtermin 29.05.15		2. Wischtermin 31.05.2015	
Nr.	Wischprobenorte	Fläche cm ²	CP-ng/Probe	CP- pg/cm ²	CP-ng/Probe	CP - pg/cm ²
1	WC-Deckel	1200	nn	nn	nn	nn
2	WC-Brille	1200	1,8	1,5	0,9	0,75
3	WC, Boden rechts	900	3,1	3,4	1,7	1,89
4	WC, Boden links	900	4,9	5,4	1,9	2,1
5	WC, Toilettenabzug	600	nn	nn	nn	nn
6	Badewannenrand	350	0,6	1,71	nn	nn

In Tabelle 57 sind deutlich kontaminierte Oberflächen bei der Wischprobenabnahme ersichtlich. Insbesondere der Boden unter dem WC wies am ersten Wischtermin hohe CP-Konzentrationen auf, beim zweiten Termin waren an den beprobten Orten geringere Kontaminationen vorhanden.

5.3 Auswertung aller Wischprobenergebnisse

Für die Studie wurden in 13 Haushalten 265 Wischproben durchgeführt und analysiert. Dabei wurden 52 Proben auf Cyclophosphamid, 56 Proben auf 5-Fluorouracil und 157 Proben auf Platin untersucht. Platin diente hierbei als Marker für Cis-, Carbo- und Oxaliplatin. Die Intervalllänge zwischen Zytostatika-Gabe und erster Wischprobe lag zwischen 0 und 24 Tagen, bei einer durchschnittlichen Dauer von 6,1 Tagen. 117 Oberflächen wurden im Studienverlauf zweimal beprobt. Der durchschnittliche Abstand zwischen erster und zweiter Beprobung lag bei 4,6 Tagen, bei einer Intervalllänge von 2 bis 15 Tagen. Die folgende Tabelle (Tab. 58) zeigt die Analyseergebnisse von CP, 5-FU und Platin (Cisplatin, Carboplatin und Oxaliplatin) jeweils mit der Anzahl der Wischproben, dem Anteil der gesamten und positiven Wischproben in Prozent sowie der 25., 50., 75., und 90. Perzentile und der Maximalwerte. Die Nachweisgrenze von CP und 5-FU liegt bei 0,2 ng/Probe und von PT bei 0,02 ng/Wischprobe (45) (80) (78).

Tabelle 58: Wischprobenergebnisse gesamt: Anzahl der Wischproben, Anteil positiver Wischproben gesamt (%), Perzentile der Flächenkontamination (25./50./75./90.) und Maximalwert (LODs: PT: 0,1; CP: 0,5; 5-FU: 0,5 pg/cm²)

Zytostatika	Anzahl WP	WP insg. und WP pos. (%)	Flächenkontamination (pg/cm ²)				
			25. Perz.	50. Perz.	75. Perz.	90. Perz.	Max.
CP (gesamt)	52	100	0,0	0,46	3,31	34,6	283,3
CP (≥LOD)	34	65,3	0,47	1,86	7,0	50,0	283,3
5-FU (gesamt)	56	100	0,0	0,0	0,0	5,45	98,3
5-FU (>LOD)	13	23,2	0,44	3,0	6,7	90,6	98,3
Platin (gesamt)	157	100	0,06	0,37	1,38	4,39	42,5
Platin (≥0.1 pg/cm ²)	112	71,3	0,28	0,88	1,82	6,5	42,5

Den niedrigsten Anteil an positiven Wischproben wies das 5-Fluorouracil mit 23,2 % auf. CP-Rückstände wurden in 65,3 % der Wischproben gefunden. Aufgrund der sehr niedrigen Nachweisgrenze für Platin waren alle PT-Proben positiv. 112 Proben wiesen Werte über einer angenommenen Hintergrundbelastung von 0,1 pg/cm² auf. In den Haushalten der Chemotherapie-Patienten wurden 71 Oberflächen zweimalig auf PT-, 20 auf 5-FU- und 26 auf CP-Belastung untersucht. Es waren keine markanten Unterschiede der Werte für die beiden Wischprobentermine erkennbar.

In zwei Haushalten (Pat-12 und -13) wurde eine Intervention durchgeführt, indem die beprobten Flächen vor beiden Probeentnahmen von den Patienten mit feuchten, geruchlosen und alkoholfreien Einmal-Toilettentüchern gewischt wurden. Erst anschließend wurde die Beprobung durchgeführt. Im Haushalt von Pat-11 konnte die Intervention nur episodisch durchgeführt werden. Die Reinigung mit den Tüchern konnte nur einmalig durchgeführt werden, bevor der Patient aus der Studie ausschied. Die Teilnehmer von Haushalt-12 und -13 erhielten zur Durchführung der Intervention drei Pakete Einmal-Toilettentücher. Sie wurden aufgefordert, die beprobten Flächen bis zur zweiten Beprobung mit den Einmal-Toilettentüchern zu reinigen, die Toilette sollte nach jeder Benutzung mit den Tüchern gewischt werden. Durch diese Reinigungsstrategie sollte versucht werden Zytostatika Rückstände möglichst komplikationslos und kostengünstig zu minimiert. Die Wischprobenwerte dieser Intervention (Tab. 59) zeigen, dass die Ergebnisse keine eindeutige Zytostatika-Minimierung aufweisen. Episodenweise konnten sogar Zytostatika-Rückstände unterhalb der Nachweisgrenze erzielt werden, an Orten mit sehr hoher Zytostatika Belastung z.B. Toiletten-Deckel im Haushalt-13.

Tabelle 59: Wischproben Ergebnisse von zwei Haushalten nach Intervention

Pat-12 - PT ng/Probe			Pat-13 - CP ng/Probe		
Wischort	WP-01	WP-02	Wischort	WP-01	WP-02
Toiletten-Deckel	0,13	0,25	Toiletten-Deckel	nn	nn
Toiletten-Brille	0,22	4,42	Toiletten-Brille	1,80	0,90
WC-Boden links	0,71	8,38	WC-Boden links	3,10	1,70
WC-Boden rechts	0,19	0,7	WC-Boden rechts	4,90	1,90
Waschmaschine	0,13	0,12	Toiletten-Abzug	nn	nn
Waschbecken	0,09	0,27	Badewannenrand	0,60	nn

5.3.1 Auswertung der Platin-Wischproben

In acht von dreizehn Haushalten wurden 157 Wischproben auf PT-Rückstände untersucht. Alle PT-Wischproben wiesen Werte oberhalb der definierten Nachweisgrenze (0,02 ng/Wischprobe) auf (45). Brouwers et al. (2007) legten Empfehlungen zum PT-Schwellenwert in Wischproben von 0,1 pg/cm² bei 100 cm² Oberfläche fest. Unterhalb dieser Grenze konnte die Quelle der Kontamination nicht erkannt werden (73). Die beprobten Flächen enthielten PT-Konzentrationen zwischen 0,002 und 42,5 pg/cm², mit einem Medianwert von 0,37 pg/cm² (Tab. 58).

Abbildung 13 zeigt eine zusammenfassende Darstellung der Flächenkontamination mit Platin in Haushalten von Chemotherapie-Patienten. Die dunklen Linien in der Mitte der Boxen sind die Medianwerte der Flächenkontaminationen. Die jeweiligen PT-Medianwerte liegen zwischen 0,32 und 1,16 pg/cm². Die höchsten Ausreißer waren bei PT-Carbo zu verzeichnen. Eine geringe Anzahl von Ausreißern unter den Platin-Wischproben zeigten Cis und PTCis.

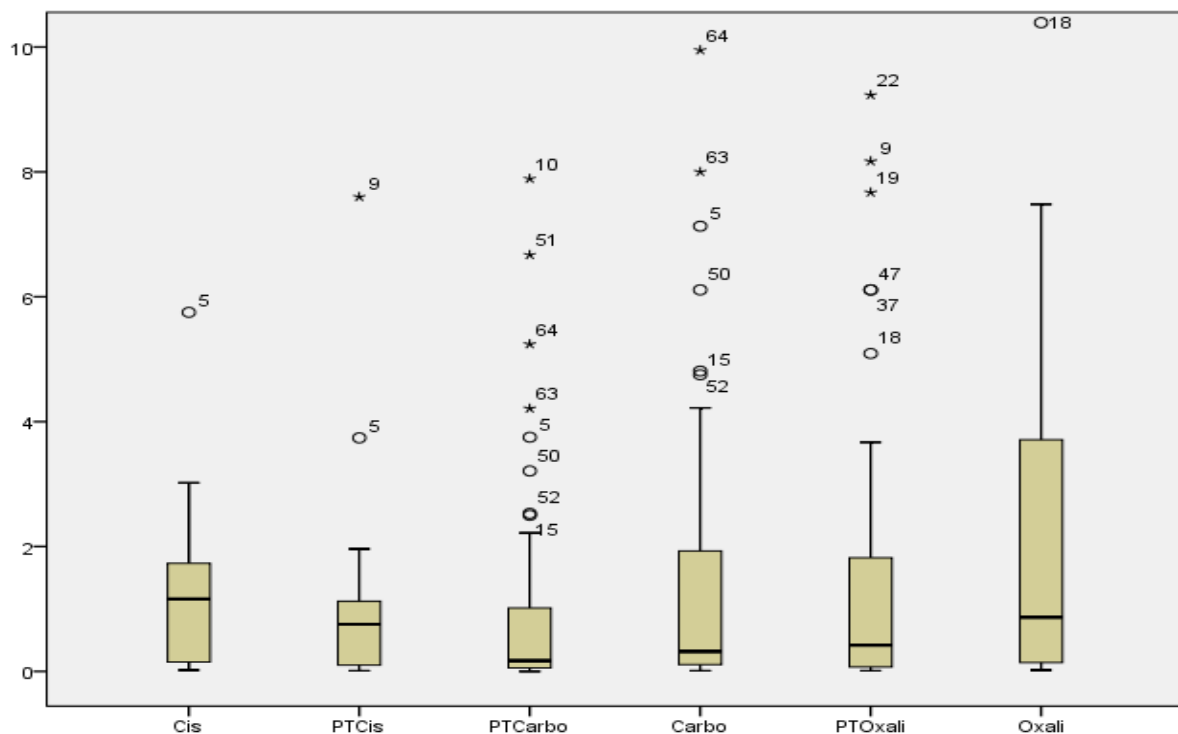


Abbildung 13: Vergleich der Flächenkontamination (pg/cm²) von PT (Cis-, Carbo- und Oxaliplatin) bei Wischproben (n=157)

Die am stärksten kontaminierten Bereiche in den Haushalten waren der WC-Sitz, der WC-Boden und der Badewannenrand. Die Wischprobenwerte vom WC-Sitz, -Deckel und dem Spülknopf lagen zwischen 0,08 bis 27,6 pg/cm². Der Median betrug 0,92 pg/cm² (32 Wischproben).

Die PT-Konzentrationen auf dem Boden des WC-Bereichs lagen zwischen 0,06 und 18 pg/cm², der Median bei 0,78 pg/cm² (19 Wischproben).

Die PT-Konzentrationen im Küchenbereich variierten zwischen 0,004 und 9,23 pg/cm² mit einem Median von 0,03 pg/cm² (43 Wischproben). Der absolute PT-Maximalwert der beprobten Flächen betrug 42,5 pg/cm² und wurde im Haushalt von Pat-02 auf dem Badewannenrand vorgefunden. Weit weniger stark, aber dennoch häufig

kontaminierte Bereiche waren die Schrankgriffe in der Küche und die Türgriffe der WC-Türen.

Die Oberfläche mit der höchsten PT-Konzentration war in fünf von acht Haushalten der WC-Sitz. Mit Ausnahme eines Haushaltes (Pat-04) wurden in allen beprobten Haushalten Platin-Werte über 1 pg/cm^2 festgestellt (Tab. 23).

5.3.2 Cyclophosphamid-Wischproben

In drei Haushalten wurden 52 Cyclophosphamid-Wischproben abgenommen. Davon wiesen 65,3 % (34 von 52 Wischproben) CP-Rückstände auf.

Im Vergleich zu den PT-Wischproben lag die Anzahl der kontaminierten CP-Wischproben deutlich geringer, die Konzentration der CP-Rückstände war jedoch höher. Ähnlich wie bei den PT-Wischproben wiesen WC-Sitz, WC-Boden und Badewannenrand die stärksten CP-Rückstände auf. Die mediane CP-Konzentration der 34 positiven Wischproben lag bei $1,86 \text{ pg/cm}$. In Tab. 58 werden die positiven Proben zwischen der 75. und 90. Perzentile dargestellt. Hier lag der Perzentilensprung bei 43 pg/cm^2 und war damit um das Siebenfache erhöht.

In den drei Haushalten (siehe Abb. 14) wurden acht Wischproben vom WC-Sitz und -Deckel abgenommen. Sechs Proben enthielten CP-Konzentrationen zwischen $0,74$ und $90,0 \text{ pg/cm}^2$. Die Wischproben-Ergebnisse von Regalen im Badezimmer, Küchenoberflächen und dem WC-Spülknopf lagen unterhalb der spezifischen CP-Nachweisgrenze. In den Haushalten wurden acht Wischproben vom Boden unterhalb und neben des WCs durchgeführt. Diese zeigten vergleichsweise höhere CP-Konzentrationen. Die Werte lagen zwischen $2,11$ und 283 pg/cm^2 . Die CP-Konzentrationen auf Oberflächen in den Haushalten von Pat-08 und Pat-09 lassen starke Verteilungsunterschiede erkennen.

In Haushalt-09 wurde die höchste CP-Konzentration von $283,3$ auf dem WC-Boden um das WC und unter dem WC gefunden. Die hohe Zytostatika-Belastung lässt sich durch die CP-Chemotherapie einen Tag vor der Wischprobenabnahme erklären. Niedrigste CP-Konzentration von $2,1 \text{ pg/cm}^2$ auf dem WC-Boden um das WC und unter dem WC fand sich bei Pat-13, 24 Tage nach Verabreichung der Chemotherapie und zuvor durchgeführter Intervention.

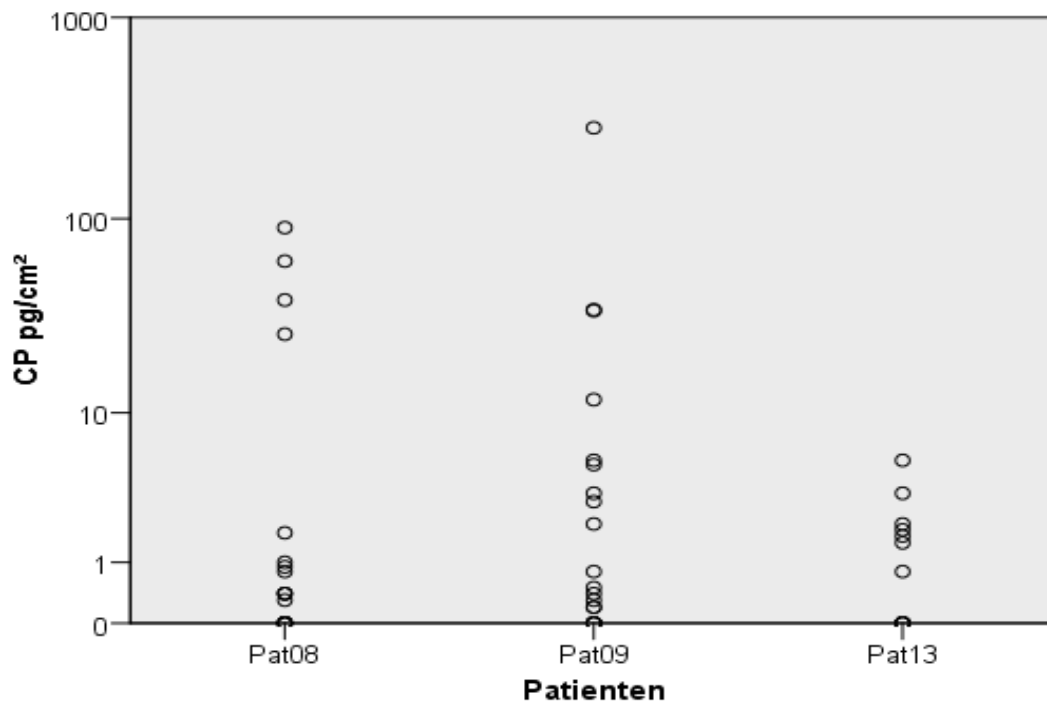


Abbildung 14: Wischprobenergebnisse aus den Haushalten der drei Patienten mit CP-Therapie

5.3.3 5-FU-Wischproben

In vier Haushalten von Patienten mit einer 5-FU-Chemotherapie wurden 56 Wischproben abgenommen. Der Anteil kontaminierter Wischproben betrug hier 23,2 % mit 13 Werten oberhalb der 5-FU-Nachweisgrenze. Die 5-FU-Konzentration bei den abgenommenen Wischproben reichte von $\leq 0,5$ pg/cm^2 (unterhalb der Nachweisgrenze) bis 98,3 pg/cm^2 . Von den 13 Proben, die oberhalb der Nachweisgrenze lagen, betrug der Median 3,0 pg/cm^2 . Ein deutlicher Perzentilensprung findet sich zwischen den 75. und 90. Perzentilen. Mit 83,9 pg/cm^2 ist dieser Wert um das vierzehnfache erhöht (Tab. 58). Die 5-FU-Wischprobenanalyse zeigte, dass in 100 % der Haushalte die WC-Böden und -Sitze Konzentrationen oberhalb der Nachweisgrenze aufwiesen. Es wurden insgesamt sieben Wischproben vom WC-Sitz und -Deckel in den vier Haushalten abgenommen. Die Zytostatika-Konzentration dieser Flächen rangierte zwischen 0,4 und 78,96 pg/cm^2 . Bei den zwei Proben vom WC-Boden in Zyto-Heim -03 und -11 wurden Konzentrationen von 3,0 und 98,3 pg/cm^2 festgestellt.

Die übrigen Flächen in Badezimmer/WC und Küche wiesen, mit einigen wenigen Ausnahmen, Werte unterhalb der Nachweisgrenze von 0,5 pg/cm^2 für 5-FU auf.

Von den vier 5-FU-beprobten Haushalten wurde bei Pat-03 die höchste 5-FU-Konzentration von 98,3 pg/cm² auf dem WC-Boden, sieben Tage nach Verabreichung der Chemotherapie, gemessen.

5.4. Urinprobenanalysen

In 11 Haushalten wurden insgesamt 62 Urinproben abgegeben, die auf das jeweils angewandte Zytostatikum untersucht wurden. Davon stammen 32 Urinproben von Patienten und 30 von Angehörigen. Die Patienten gaben ihre Proben durchschnittlich 6,6 Tage nach Applikation der Chemotherapie ab.

Während des Studienverlaufs zog Ang-01 die Zustimmung zur Abgabe der Urinprobe zurück. Pat-09 lebt allein, daher gibt es in dem Fall keine Urinprobe von Angehörigen. Aus gesundheitlichen Gründen konnten im Haushalt von Pat-11 keine Urinproben gesammelt werden und Pat-13 verweigerte gänzlich die Einwilligung.

47 Proben wurden auf Platin, 9 Proben auf CP und 21 Proben auf FBAL (Hauptmetabolit von 5-FU) untersucht. Pat-03 und Pat-10 erhielten eine Kombinationstherapie mit PT und 5-FU, folglich wurden diese Proben auf beide Zytostatika untersucht. Alle Urinproben von Patienten lagen erwartungsgemäß erheblich oberhalb der Nachweisgrenze für die jeweiligen Zytostatika im Urin.

Besonders hohe Zytostatika-Konzentrationen wurden im Urin von Pat-04, -06 und -09 festgestellt. Bei diesen Patienten lag die Gabe der Chemotherapie weniger als 48 Stunden zurück. Des Weiteren wies der Urin von Pat-10 ebenfalls hohe Zytostatika-Konzentrationen auf, 124 Stunden nach Einleitung der Chemotherapie.

Die PT-Konzentrationen in den Urinproben der Patienten lagen zwischen 81 und 3100 µg/l. Die FBAL-Konzentrationen variierten zwischen 445 µg/l und 20000 µg/l und die CP-Rückstände lagen zwischen 1,9 und 1865 µg/l (Tab. 59).

In den 30 untersuchten Urinproben der Angehörigen wurden für CP und FBAL keine Zytostatika-Rückständen nachgewiesen. Bei Platin lagen die meisten Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze von 2 ng/l oder knapp darüber (Tab. 59).

Von allen Patienten, mit einer Ausnahme (Pat-01, Cisplatin), wurden jeweils drei Urinproben an drei aufeinanderfolgenden Tagen gesammelt. Die Zytostatika-Konzentrationen wurden hinsichtlich der zurückliegenden Stunden seit der letzten Zytostatika-Gabe verglichen. Insgesamt konnte kein signifikanter Zusammenhang

zwischen der Zytostatika-Konzentration im Urin und der Zeitdauer seit der letzten Zytostatika-Gabe festgestellt werden (Tabelle 59).

Abbildung 18 zeigt die PT-Konzentration in den Patientenproben nach Chemotherapie-Verabreichung.

In Abbildung 19 ist die FBAL-Konzentration im Urin der mit 5-FU behandelten Patienten dargestellt. Die höchste FBAL-Konzentration von 20.000 µg/l wurde bei Pat-10 festgestellt, 124 Stunden nach Verabreichung der Chemotherapie. Die niedrigste FBAL-Konzentration von 445 µg im Urin zeigte Pat-07, 272 Stunden nach der letzten Zytostatikagabe.

Tabelle 59: Zytostatika-Konzentration (µg/l) in den Urinproben von Patienten und Angehörigen unter Angabe der Stunden seit Therapiebeginn (LODs: PT: 0,002, CP: 0,05, FBAL: 0,2 µg/l)

Zyto-Heim	Zytostatika in mg	Proben-Nr.	h seit Therapiebeginn	Pat-Urinproben (µg/l)	Ang-Urinproben (µg/l)
1	Cisplatin/90	1	381	606	-
		2	407	799	-
2	Carboplatin/650	1	154	1118	0.0021
		2	178	1487	<LOD
		3	202	115	<LOD
3 ¹	5-FU 5000 Oxaliplatin180	1	171	482/565	<LOD/<LOD ¹
		2	197	512/909	<LOD/<LOD
		3	215	1969/1093	<LOD/<LOD
4	Cisplatin/225	1	28	2380	0.0023
		2	53	2700	<LOD
		3	71	3100	<LOD
5	Carboplatin 350	1	187	187	<LOD
		2	213	81	<LOD
		3	235	162	<LOD
6	Carboplatin/320	1	9	24,460	0.0035
		2	35	1936	<LOD
		3	45	340	<LOD
7	5-FU 3400	1	272	445	<LOD
		2	298	611	<LOD
		3	320	552	<LOD
8	CP 1444	1	151	23,1	<LOD
		2	174	8,6	<LOD
		3	200	1.9	<LOD
9	CP 1000	1	30	1865	-
		2	53	113	-
		3	79	2,7	-
10 ^{1 2}	5-FU 5590 Oxaliplatin 183	1	124	20.000/2444	<LOD ²
		2	145	14.000/1390	<LOD
		3	167	2844/614	<LOD
12	Carboplatin 600	1	246	870	<LOD
		2	270	1545	<LOD
		3	296	765	<LOD

¹ Urinproben-Untersuchung auf PT und 5-FU

² Messwerte von zwei Angehörigen

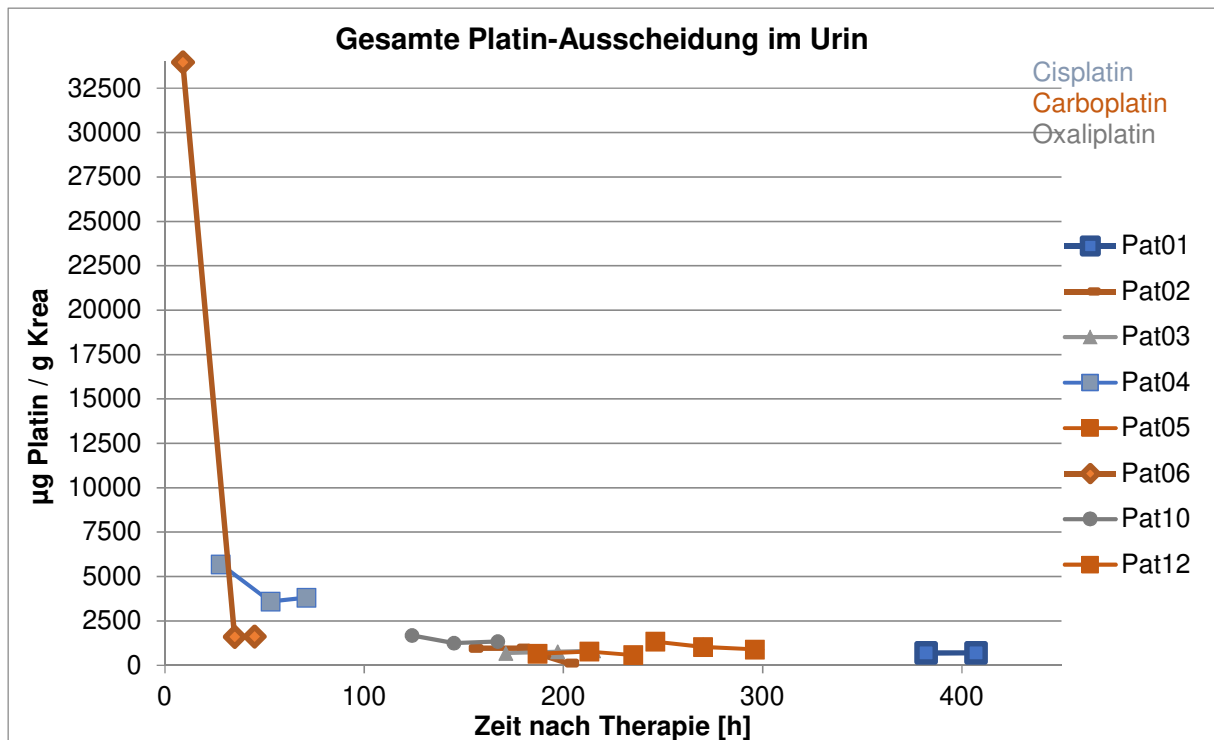


Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf der PT-Ausscheidung bei sieben Patienten seit der letzten Zytostatika-Gabe

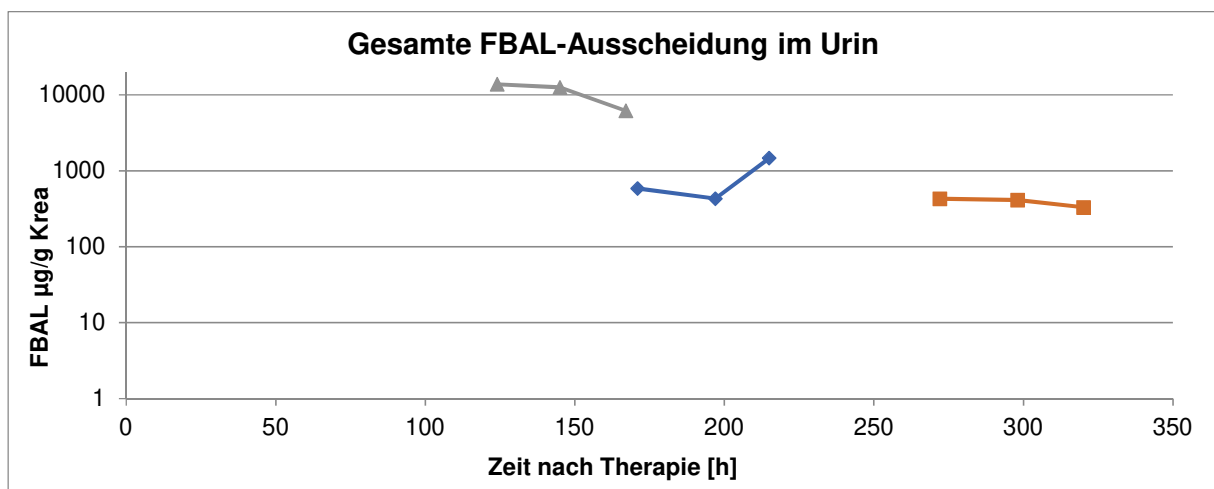


Abbildung 16: Ausscheidung von FBAL bei drei Patienten in Relation zu den vergangenen Stunden seit der letzten Zytostatika-Gabe

In Abbildung 20 ist die abfallende CP-Konzentration in den Urinproben von Pat-08 und -09 in Abhängigkeit zum zeitlichen Verlauf nach der Chemotherapie-Gabe aufgezeigt. Die höchste CP-Konzentration von 1.865 µg/l wurde bei Pat-09, 30 Stunden nach Therapiebeginn, festgestellt. Die niedrigste CP-Konzentration von 1,9 µg/l lag knapp oberhalb der Nachweisgrenze und wurde bei Pat-08 gemessen. In diesem Fall lagen zwischen der Zytostatika-Gabe und der ersten Urinabgabe 200 Stunden. Insgesamt

wiesen beide Patienten eine sinkende CP-Konzentration mit Zunahme der Stunden seit der Chemotherapie-Verabreichung auf.

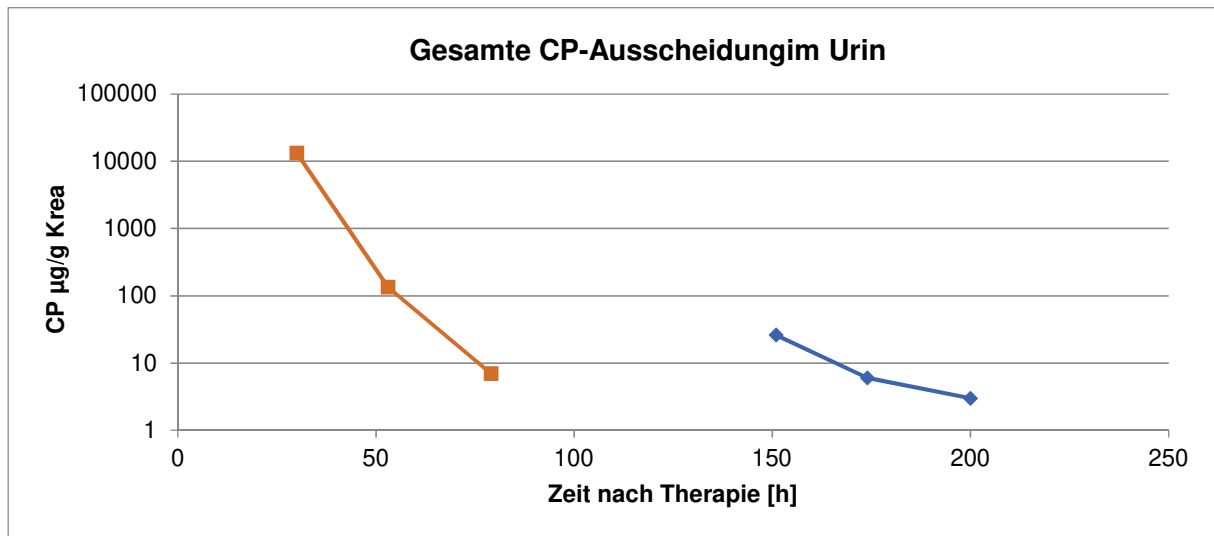


Abbildung 17: Ausscheidung von CP bei zwei Patienten in Relation zu den vergangenen Stunden seit der letzten Zytostatika-Gabe

5.6 Auswertung der Fragebögen

Durch den Fragebogen sollten die Studienteilnehmer gezielt und strukturiert zu ihrem Reinigungsverhalten befragt werden. Die Fragebögen wurden den Probanden am ersten Wischprobentermin ausgehändigt und am zweiten Termin wieder eingesammelt. Es wurden auf diese Weise Unterschiede der Putztechniken und verwendeten Reinigungsmittel erfasst und der erste Eindruck vom Haushalt bezüglich Reinigung komplementiert. Eine Fragebogenauswertung hinsichtlich Reinigung und Kontamination erschien aufgrund der unterschiedlichen Angaben und der kleinen Stichprobenanzahl nicht sinnvoll.

In Tabelle 60 sind Angaben zur Haushaltsreinigung, zu im Haushalt lebenden Haustieren sowie Angehörigen und Kindern dargestellt.

Tabelle 61 zeigt die Reinigungshäufigkeit der beprobten Wohnbereiche. Es wurden gezielt die Bereiche mit den mehrmals beprobten Oberflächen ausgesucht. Eine tägliche Reinigung der Küchenoberflächen erfolgte in 70 % der Haushalte. Eine tägliche Toilettenreinigung fand in zwölf Haushalten statt (41,6 %). Die Böden in den Haushalten der befragten Teilnehmer wurden im Durchschnitt am seltensten gereinigt. Die Reinigung des Bodens erfolgte in zehn Haushalten zweimal im Monat (40 %).

Tabelle 60: Angaben zur Haushaltsreinigung (Verwendung von Handschuhen, Reinigungsmitteln und evtl. Unterstützung durch Reinigungskraft), zu Haustieren und zur Anzahl von Angehörigen (Ang.) und Kindern pro Haushalt

Pat Nr.	Handschuhe	Reinigungsmittel	Putzhilfe	Haustiere	Ang.	Kinder
1	-	Essigreiniger, Fliesen- und Laminatreiniger, Steinreiniger	-	-	1	-
2	-	Allzweckreiniger, Essigreiniger, Entkalker	-	-	1	-
3	Ja	W5-WC-Reiniger, Meister Proper, Domol-Desinfektion	-	Vögel	1	-
4	-	Sagrotan	-	-	1	-
5	Ja	Essigreiniger, WC-Intensivgel, Geschirrspülmittel, Meister Proper, Allzweckreiniger	-	-	1	-
6	-	Essig-Allzweckreiniger, Glasreiniger	-	-	3	2
7	-	Badreiniger, WC-Reiniger	-	-	1	-
8	-	Bref Power, Pril-Reiniger, feuchte Bodentücher	-	-	1	-
9	-	WC- und Bodenreiniger, Küchenreiniger, Essigreiniger	Ja	-	-	-
10	-	Babypflegetücher, Hygiene Power, Allzweckreiniger	-	Katze	3	1
11	-	-	-	-	1	-
12	teilweise	Bodenreiniger, RAHA	-	-	1	-
13	-	keine chemischen Reinigungsstoffe	Ja	-	-	-

Tabelle 61: Reinigungshäufigkeit (%) in den Haushalten gesamt, aufgeteilt nach Wischprobenorten

Wischprobenorte	Anzahl Haushalte	Täglich (%)	2–3x pro Woche (%)	1x pro Woche (%)	2x pro Monat (%)
Badezimmer	12	25	33,3	33,3	8,3
Toilette	12	41,6	25	16,6	16,6
Boden	10	0	10	50	40
Küchenoberflächen	10	70	30	0	10

6 Diskussion

6.1 Untersuchungskollektiv und Fragebogen

Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie „Untersuchung zur Zytostatika-Belastung im häuslichen Umfeld von Chemotherapie-Patienten“ war, dass die Probanden aktuell eine Chemotherapie mit PT, 5-FU und/oder CP absolvierten. Die Zyklusdauer und die Medikamentendosis der Probanden variierten – wie für die Studie erwünscht. Dadurch war gewährleistet, dass die Studienteilnehmer unterschiedliche Zytostatika-Dosierungen erhielten und sich in verschiedenen Stadien im Zyklus der Chemotherapie befanden. Übereinstimmungen zwischen den Teilnehmern bestanden

bei der Art der Tumorerkrankung und/oder beim verabreichten Zytostatikum. Das Durchschnittsalter der teilnehmenden Patienten lag bei 61 Jahren (Tab. 6). Durch das divergente Patientenkollektiv hinsichtlich des Alters, der Zytostatika-Dosis, der Zyklusdauer und dem aktuellen Zeitpunkt der Therapie konnte ein realitätsnaher Studienquerschnitt ermöglicht werden. Außerdem konnten Einblicke in die häusliche Umgebung mit unterschiedlichen Hygieneverständnissen und Reinigungsvorgängen der Teilnehmer gewonnen werden. Das persönliche Kennenlernen der Studienteilnehmer diente dazu, einen ersten Eindruck über Wohnverhältnisse und Sauberkeit des Haushaltes zu erlangen. Beim Begehen und Betrachten der Räumlichkeiten war es möglich, erste Rückschlüsse auf mögliche Verunreinigungen zu ziehen.

Die Haushalte Zyto-Heim -04, -05 und -06 wurden nach Angaben der Probanden gründlich und täglich gereinigt. Die Ergebnisse für diese Haushalte wiesen insgesamt geringere Zytostatika-Konzentrationen auf den beprobten Oberflächen auf.

Bei Beprobung der WC-Bereiche von Zyto-Heim -03, -09, -10 und -11 wurden getrocknete Urinablagerungen festgestellt. Die Wischprobenergebnisse zeigten in diesen Haushalten höhere Zytostatika-Konzentrationen als in den Haushalten ohne sichtbare Verunreinigungen durch Exkretionen (siehe Ergebnisteil).

Zusammenfassend lassen die Wischprobenergebnisse Zusammenhänge zwischen Sauberkeit und Zytostatika-Konzentrationen erkennen. Verschmutzte und ungepflegt erscheinende Haushalte wiesen zum Teil höhere Zytostatika-Konzentrationen auf als sauber und gepflegt erscheinende Wohnungen. Die Laborergebnisse bestätigten die Beobachtungen vor Ort. Detaillierte Beschreibungen zu den Eindrücken der Haushalte sind im Ergebnisteil jedes Teilnehmers einzeln aufgeführt (siehe Kap. 4.2).

Die ausgeteilten Fragebögen dienten dazu, Informationen über die Reinigungsvorgänge in den Haushalten der Studienteilnehmer zu erlangen. Die mitunter offenen Antwortmöglichkeiten sollten Reinigungsverhalten und hygienische Standards ermitteln, wie beispielsweise Fragen zu Erneuerungen beziehungsweise Entsorgung der Putzschwämme und -lappen sowie zur Reinigungshäufigkeit der beprobten Bereiche. Nach der Analyse der Fragebögen wurden einige Unstimmigkeiten zwischen Fragebogenauswertung und Eindruck des Studienleiters bei der Begehung der vorgefundenen Haushalte festgestellt. Die Angaben zur Reinigungshäufigkeit und Entsorgung von Reinigungsutensilien stimmten nicht mit den

persönlichen Beobachtungen überein. Diese Differenz muss bei der Bewertung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Außerdem sind mögliche Selektionsverzerrungen durch die freiwillige Studienteilnahme nicht auszuschließen. Eine Änderung der Reinigungsgewohnheiten und mögliche Hygieneverstärkung vor den Wischprobenabnahmen können nicht ausgeschlossen werden. Die Teilnehmer Pat-02 und Pat-05 gaben an, die Oberflächen am Tag der Wischprobenabnahme gereinigt zu haben. Folglich ist es fraglich, inwieweit die Ergebnisse der beprobten häuslichen Bereiche mit der tatsächlichen täglichen Reinigungsroutine übereinstimmen.

Aufgrund der Beprobung im privaten Bereich und der damit verbundenen Unannehmlichkeiten für die Teilnehmer variierte der Beginn der Probenabnahme und Urinprobenabgabe in Bezug auf den Zeitpunkt der Chemotherapie. Bei Terminabsprachen wurde große Rücksicht auf die aktuelle gesundheitliche Verfassung der Teilnehmer genommen, deshalb die Zeitpunkte aus Studiensicht nicht immer optimal waren.

Nach Beprobung und Analyse von Wischproben in 10 Haushalten sollte in den restlichen Haushalten (-11, -12 und -13) eine Intervention zur Minimierung der Zytostatika-Konzentration auf Oberflächen versucht werden.

Diese beinhaltete eine Reinigung der Oberflächen mit alkoholfreien Einmal-Reinigungstüchern unmittelbar vor der ersten Wischprobenabnahme. Zudem erhielten die Probanden alkoholfreie Einmal-Reinigungstücher für den Zeitraum bis zum zweiten Wischtermin. Die Ausnahme bestand im Haushalt-11. Dort konnten nur einmalig Wischproben abgenommen werden und demnach wurde auch die Reinigung mit alkoholfreien Einmal-Reinigungstüchern nur einmal durchgeführt. Besonders stark mit Zytostatika belastete Oberflächen wie Toiletten- und WC-Bereiche sollten nach jeder Benutzung mit feuchten, geruchslosen und alkoholfreien Toilettentüchern gewischt werden. Ein Toilettentuch sollte dafür einmalig verwendet und anschließend in der Toilette entsorgt werden. Für die Intervention wurde eine kostengünstige und bequeme Lösung zur Reinigung von häuslichen Oberflächen angestrebt. Die Reinigungstücher sollten das Reinigen erleichtern und problemlos verwendet und entsorgt werden können.

Beim ersten Wischprobentermin wurden drei Pakete der feuchten, geruchslosen und alkoholfreien Toilettentücher ausgehändigt. Mit diesen sollten nach jeder

Toilettenbenutzung alle beprobten Bereiche bis zum zweiten Wischtermin gereinigt und die Tücher danach in der Toilette entsorgt werden.

Die Teilnehmerbefragung am zweiten Wischtermin ergab, dass nicht alle Teilnehmer diese Reinigungsmethode eingehalten hatten. Die Teilnehmer gaben an, gar nicht oder unregelmäßig mit den Einmal-Reinigungstüchern gewischt zu haben. Die Reinigungstücher wurden zum Teil vergessen oder die Oberflächen weiterhin wie gewohnt gereinigt. Aufgrund dieser Problematik war eine weitergehende Auswertung der Intervention nicht sinnvoll.

Es ist aber anzunehmen, dass sich durch bessere Kooperation der Studienteilnehmer die Zytostatika-Konzentrationen an Oberflächen weiter reduzieren ließen. Um das Reinigungsverhalten im Haushalt von Chemotherapie-Patienten zu optimieren, bedarf es weiterer Patientenaufklärung zur Zytostatika-Kontamination im häuslichen Umfeld und zu den möglichen Folgen für Angehörige.

6.2 Arbeitsweise

Bei der Wischprobendurchführung wurde auf ein einheitliches Vorgehen geachtet. Es wurde ein standardisiertes Verfahren zur Wischprobenabnahme und Urinprobenabgabe angewendet (45) (48), welches bereits vor Beginn der Studie festgelegt wurde. Ein wichtiger Faktor war das hygienische Arbeiten, um die Gefahr möglicher Kreuzkontaminationen zu verhindern und Fehlerquellen zu minimieren. Im Labor wurden die Wasserbehälter zum Befeuchten der Filter mit sterilem Wasser aufgefüllt. Die Filter wurden im Labor auf einer speziellen Unterlage mit Einmalhandschuhen vorbereitet und in dafür vorgesehene Behälter abgepackt. Danach wurden die Behälter eindeutig beschriftet, um Verwechslungen zu vermeiden. Jeder Teilnehmer erhielt eine eigene Styroporbox mit Sammelbehältern für die Urinproben, die deutlich und sichtbar beschriftet waren. Durch die Beschriftung sollten mögliche Kreuzkontaminationen und Verwechslungen ausgeschlossen werden. Die Handhabung für die Studienteilnehmer sollte möglichst einfach sein, um eine hohe Akzeptanz zu ermöglichen.

Beim Beprobieren der Flächen stand im Vordergrund, doppeltes Wischen an gleichen Stellen zu vermeiden. Daher wurden die beprobten Flächen zuvor mit kleinen Punkten markiert. Zur Verhinderung von Kreuzkontaminationen wurden die Einmalhandschuhe nach der Beprobung einzelner Oberflächen gewechselt.

Die Teilnehmer wurden im Vorfeld, während eines telefonischen Gesprächs, gebeten, ihr gewohntes Putzverhalten bis nach der Beprobung der Oberflächen beizubehalten. Damit sollte die tatsächliche Zytostatika-Kontamination erfasst werden. Einige Teilnehmer gaben an, aus Verunsicherung und Sorge vor möglichen sichtbaren Kontaminationen, insbesondere im WC-Bereich das Reinigungsverhalten kurz vor der Beprobung verstärkt zu haben. Dadurch wurden möglicherweise im Vergleich zur Zytostatika-Kontamination vor der Studienteilnahme geringere Rückstände gefunden. Um konkrete Rückschlüsse auf die Zytostatikabelastung zu ziehen, wurde eine möglichst zeitnahe Durchführung der Wisch- und Urinprobenabnahme eingehalten.

6.3 Wischproben

Für diese Studie wurden 256 Wischproben in der häuslichen Umgebung von Chemotherapie-Patienten abgenommen. Die untersuchten Wischproben zeigten Zytostatikarückstände in allen beprobten Bereichen der Haushalte. Dabei variierte die Zytostatika-Konzentration in Abhängigkeit der Wischorte.

Um Korrosionen sensibler Oberflächen zu umgehen, wurden in allen Haushalten die Filter mit sterilem Wasser befeuchtet. Eine Einschränkung der Löslichkeit und eine geringere Ausbeute von PT und 5-FU kann daher nicht ausgeschlossen werden (48) (36). Zur Beprobung wurden Bereiche mit potenziell hoher Belastung durch Exkretionen der Teilnehmer ausgewählt. Dazu gehörten vor allem das Badezimmer und die WC-Bereiche.

Die PT-Wischproben lagen auf allen beprobten Flächen zu 100 % oberhalb der Nachweisgrenze, davon 71 % oberhalb von $\geq 0,1$ pg/cm². Voltammetrie ist eine hochempfindliche analytische Methode zur PT-Quantifizierung, bei der der gesamte PT-Gehalt gemessen wird. Sie ist zehnmal empfindlicher als die Nachweismethoden von CP und 5-FU. Allerdings wird dabei nur der Gesamtgehalt an Platin bestimmt, so dass die jeweilige Gesamtmenge des PT-Zytostatikums über das Molekulargewicht berechnet werden muss.

Den niedrigsten Anteil positiver Wischproben zeigten die 5-FU-Proben. Er lag bei 23 %. In der 5-FU-Untersuchungsmethode für Wischproben wird, das nicht metabolisierte 5-FU bestimmt. Der Urin der Patienten hingegen enthält hauptsächlich dessen Hauptmetaboliten FBAL. Daher werden, je nach Abstand zur letzten 5-FU-Gabe,

nur geringe Mengen des nicht metabolisierten 5-FU ausgeschieden (52). Dies erklärt die niedrige 5-FU-Konzentration in den Wischproben im Vergleich zu PT und CP. Der positive Anteil der CP-Wischproben lag bei 65 %.

Besonders hohe Zytostatika-Konzentrationen waren auf WC-Deckel, -Brille, -Rand und Boden um das und unter dem WC zu verzeichnen. Diese sind durch Ausscheidungsrückstände wie beispielsweise Urin und Schweiß zu erklären. Kleinere Flächen, wie Schrankgriffe in der Küche und Türgriffe des Badezimmers/WCs oder Toilettenabzugs zeigten insgesamt etwas niedrigere Zytostatika-Konzentrationen. Es war anzunehmen, dass sich durch Oberflächenkontakt nach Toilettenbenutzung oder durch Schweißablagerungen Zytostatika-Rückstände auf diesen Flächen vorfinden werden. Die Annahme liegt nahe, dass kleine Flächen wie WC-Spültasten oder Tür- und Schrankgriffe in Badezimmer und Küche beim Reinigen übersehen werden oder möglicherweise Hände nach dem Benutzen der Toilette nicht gewaschen werden.

Pat-03 erhielt eine Kombinationstherapie aus PT und 5-FU. In diesem Haushalt wurde die höchste PT-Konzentration von 27,59 pg/cm² auf dem WC-Sitz nachgewiesen. Außerdem lag die 5-FU-Konzentration auf dem Toilettenboden um das WC herum bei 98,3 pg/cm². Nach persönlicher Wahrnehmung zeigte sich die häusliche Umgebung an beiden Wischterminen nicht optimal gereinigt. Es waren Rückstände von Exkrementen im Badezimmer/WC-Bereich mit bloßem Auge sichtbar. In der häuslichen Umgebung von Pat-09 wurde die höchste CP-Konzentration von 283,3 pg/cm² auf dem WC-Boden festgestellt.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Wischprobenanalyse deutlich, dass gründlich gereinigte und als optisch sauber eingestufte Bereiche in der Regel niedrigere Zytostatika-Kontaminationen aufweisen.

So wiesen die Haushalte von Pat-04, -05 und -06 niedrige Zytostatika-Konzentrationen auf. Wie im Ergebnisteil bereits beschrieben, wurden diese privaten Räumlichkeiten nach dem ersten Eindruck als sehr sauber und gepflegt eingestuft. In diesen Haushalten werden Putzschwämme und -lappen regelmäßig entsorgt, des Weiteren wird hier auf eine regelmäßige Reinigung des Haushaltes mehrmals die Woche geachtet. Insbesondere sanitäre Bereiche wie WC und Badezimmer werden hygienisch gereinigt.

Die Wischproben wurden an zwei unterschiedlichen Tagen in den Haushalten abgenommen. Beim Ergebnisvergleich beider Wischtermine zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede in den Zytostatika-Konzentrationen, wie z. B. deutlich im

Balkendiagramm von Pat-01 (Tab.9) oder Pat-02 (Tab.13) zu erkennen. Die Wischprobenergebnisse beider Wischtermine (siehe Tabellen der Einzelfallbeschreibungen) liegen in vergleichbaren Bereichen. PT- und 5-FU-Wischproben zeigen vergleichbare Ergebnisse zwischen beiden Wischterminen und weisen auf mögliche Zusammenhänge zwischen Reinigungsverhalten und Zytostatika-Kontamination auf Oberflächen hin. Stark voneinander abweichende CP-Werte konnten im Haushalt von Pat-09 auf dem WC-Boden festgestellt werden. Die CP-Rückstände variierten hier zwischen 278,2 pg/cm² beim ersten Wischtermin und 5,1 pg/cm² beim zweiten Wischtermin (Tab. 42).

Durch die zweimalige Beprobung wurde festgestellt, dass ohne Strategiewechsel der Reinigung keine relevanten Veränderungen erzielt werden konnten. Die durchgeführte Intervention in den drei Haushalten bietet nicht genügend Aussagekraft für eine Empfehlung zur Minimierung von Zytostatika-Konzentrationen auf Oberflächen.

Es sollten Handlungsempfehlungen im Umgang mit Exkretionen sowie Empfehlungen zur Verbesserung des Reinigungsverhaltens bei ambulant behandelten Chemotherapie-Patienten formuliert und diesen näher gebracht werden. Zudem bedarf es weiterer Aufklärung über mögliche gesundheitliche Gefahren durch Zytostatikarückstände in Haushalten.

6.4 Urinproben

Insgesamt wurden für diese Studie 62 Urinproben abgegeben, davon 32 von Patienten und 30 von Angehörigen.

Durch die gemeinsame Nutzung von sanitären Räumen kann eine mögliche Gefahr für Angehörige durch die Aufnahme von Zytostatika über Exkretionsreste von Patienten auf verschiedenen Oberflächen nicht ausgeschlossen werden. Signifikante Kontaminationsquellen konnten im Toilettenbereich festgestellt werden.

Wie zu erwarten, wiesen alle Urinproben von Patienten, bedingt durch die Zytostatika-Verabreichung während der Studie, stark erhöhte Zytostatika-Konzentrationen auf. In Abhängigkeit von der Nierenfunktion der Patienten und dem Zeitpunkt der Urinprobenabgabe variierte die Zytostatika-Konzentration im Urin stark.

Platin ist ein natürlich vorkommendes Element und kann bei Anwendung sensitiver Bestimmungsmethoden in allen Urinproben nachgewiesen werden. Auf diese Weise werden auch andere, „natürliche“ Platinquellen erfasst. Daher wurde allen

Teilnehmern vor der Urinprobenabgabe ein Fragebogen zur potentiellen Hintergrundbelastung durch Platin ausgehändigt. In diesem Fragebogen sollten explizit Angaben zu Zahnsanierungen mit Goldinlays und Goldüberkronungen gemacht werden, da oftmals platinhaltiges Gold verwendet wird. Durch Goldlegierungen oder bei Trägern von Silicon-Brustimplantaten kann Platin freigesetzt und im Urin nachgewiesen werden (32, 53, 54). Solche Hintergrundbelastungen können PT-Konzentrationen von über 10 ng/l Urin aufweisen (53), was in Deutschland als Referenzwert für die beruflich unbelastete Bevölkerung gilt (55).

Die höchste PT-Konzentration von 24.460 µg/l wurde bei Pat-06 neun Stunden nach Verabreichung der Chemotherapie gemessen. Dieser befand sich zum Zeitpunkt der Urinprobenabgabe im letzten Chemotherapie-Zyklus der angesetzten Therapie. Pat-04 und -09 zeigten ebenfalls hohe PT-Konzentrationen im Urin. Die Verabreichung der Chemotherapie lag bei beiden Teilnehmern unter 30 Stunden zurück. Interessanterweise wiesen die Wischprobenergebnisse dieser drei Haushalte keine erhöhten PT-Konzentrationen auf den Oberflächen auf. Bei allen anderen Teilnehmern konnten 124 bis 382 Stunden nach Chemotherapie-Verabreichung vergleichsweise hohe PT-Konzentrationen gemessen werden. Eine mögliche Ursache dafür liegt in der unterschiedlichen Ausscheidungskinetik und Nierenfunktion der Patienten.

Pat-05 zeigte 235 Stunden nach der Chemotherapie eine PT-Konzentration von 81 µg/l (Tab. 27) und damit die niedrigste PT-Konzentration unter den Urinproben der Studienteilnehmer. Im Ergebnisteil kann anhand der Tabellen 14 und 31 ein Abfall der PT-Konzentration in Relation zu den nach der Chemotherapie vergangenen Stunden festgestellt werden.

Die Urinuntersuchungen von drei Angehörigen zeigen PT-Konzentrationen leicht oberhalb der Nachweisgrenze. Diese Konzentrationen lagen laut deutschen Richtlinien unterhalb der PT-Referenzwertes (55). Demnach wurden alle Urinproben der Angehörigen als ungefährlich eingestuft.

In den verbleibenden Urinproben der Angehörigen waren keine FBAL- oder CP-Rückstände oberhalb der Nachweisgrenzen für das jeweilige Zytostatikum quantifizierbar.

6.5 Übergreifende Diskussion und Handlungsempfehlungen

Zahlreiche Studien belegen die krebserzeugende (56), mutagene (57) und reproduktionstoxische (58) Wirkung von Zytostatika. Besonders gefährdet sind Mitarbeiter des Gesundheitswesens, die Zytostatika herstellen oder verabreichen. Sicherheitsmaßnahmen am Arbeitsplatz sollen das gesundheitliche Risiko im Umgang mit Zytostatika minimieren.

Onkologische Patienten sind während der Chemotherapie den toxischen Wirkungen der Zytostatika direkt ausgesetzt und werden über Nebenwirkungen und Folgen von den behandelten Ärzten aufgeklärt. Dies betrifft allerdings nicht diejenigen Personen, die diesen Substanzen unwissentlich ausgesetzt sind und sich nicht ausreichend schützen können. Insbesondere Angehörige von Chemotherapie-Patienten, die im selben Haushalt leben und sich dementsprechend Räumlichkeiten wie das Badezimmer teilen, kommen indirekt mit Zytostatika in Kontakt und bedürfen eines besonderen Schutzes, um gesundheitliche Risiken zu vermeiden.

Während es in Bezug auf die häusliche Umgebung von Chemo-Patienten sehr wenige Daten gibt, wurde die Zytostatika-Exposition in Arbeitsbereichen von Krankenhauspersonal auf onkologischen Stationen, in Apotheken und in ambulanten Praxen in verschiedenen Studien auf Zytostatika Rückstände untersucht (74, 75, 76). Zentren wie das CDC (Centers for Disease Control and Prevention) dienen als Behörde zum Schutz der öffentlichen Gesundheit. Zu ihrem Aufgabenbereich gehören unter anderem der Gesundheitsschutz, der Arbeitsschutz und die Gesundheitsförderung. Als Teil des CDC ist das NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) für arbeitsmedizinische Forschung zuständig. Die US-Bundesbehörde führte 2011 eine Online-Umfrage mit Personen, die im Gesundheitswesen beschäftigt sind und Kontakt mit chemischen Arbeitsstoffen hatten, durch. Die Ergebnisse zeigten, dass die Leitlinien zum korrekten Umgang mit chemischen Arbeitsstoffen nicht immer befolgt wurden (24).

Eine frühere Studie von Sessink et al. (66) wies in Urinproben von Krankenhausmitarbeitern, die CP-Therapien vorbereiteten, Konzentrationen von 200 bis 19.400 ng/24 Stunden nach. Diese Zytostatika-Konzentration im Urin könnte eine Folge von Zytostatika-Übertragungen über die Haut oder Atemluft gewesen sein (63). Beim Umgebungsmonitoring von Apotheken, onkologischen Praxen und Tageskliniken wurden hohe Zytostatika-Kontaminationen auf verschiedenen

Oberflächen festgestellt. Bereiche, die nicht direkt den Zytostatika ausgesetzt waren, zeigten ebenfalls Rückstände. Dies könnte auf eine Kontamination durch Verschleppung hindeuten. Trotz Einhaltung der Schutzmaßnahmen konnten Zytostatika-Rückstände nicht vollständig verhindert werden (64).

Bei der Untersuchung der Arbeitsweise, den Sicherheitsstandards und der Umgebungskontaminationen während der Verabreichung von Zytostatika in onkologischen Praxen und Tageskliniken in einer vergleichbaren Studie von Kopp et al. 2012 (9), wurden Wischproben auf ähnliche Art und Weise wie in der vorliegenden Studie untersucht. Es wurden ebenfalls Rückstände auf PT, 5-FU und CP gefunden. Der positive PT-Wischprobenanteil lag bei 88,4 %, bei den 5-FU-Wischproben bei 93,5 % und bei den CP-Wischproben bei 54,8 %. Der Median für PT lag bei 1,6 pg/cm², für 5-FU bei 8,1 pg/cm² und für CP bei 0,4 pg/cm². Es wurden vergleichbar hohe Zytostatika-Konzentrationen auf WC-Böden und in Therapieräumen festgestellt (9).

Hedmer et al. (77) untersuchten in ihrer Studie die hygienischen Richtwerte für die Wischprobenabnahme antineoplastischer Medikamente in schwedischen Krankenhäusern hinsichtlich einer möglichen dermalen Exposition für das Personal. Dabei wurde eine Oberflächenkontamination von 80 % CP und 73 % IF festgestellt. Die höchste Oberflächenbelastung wurde auf den Böden festgestellt. Zur Vorbeugung und Kontrolle von Zytostatika-Rückständen im Krankenhaus bedarf es daher regelmäßigen Wischprobenkontrollen (77).

Aus der Studie von Connor et al. (2016) gehen neue Ansätze zur Wischprobenabnahme für Zytostatika und andere gefährliche Stoffe hervor. In den aktuellen Empfehlungen für Gesundheitseinrichtungen, in denen mit Zytostatika und anderen gefährlichen Arzneimitteln umgegangen wird, gehören Wischproben zur Risikotestung für berufsbedingte Hautexposition. Durch Wischproben wird die Kontrollwirksamkeit der Sicherheitsmaßnahmen im Umgang mit Zytostatika gewährleistet. Wischproben erleichtern die Kontrollverfahren, sind kostengünstig und schnell.

In einer Studie von Marie et al. (2016) wurden verschiedene Messtechniken und Ergebnisse der Wischprobenuntersuchungen an Oberflächen in Bezug auf die Zytostatika-Rückstände verglichen und mögliche gesundheitliche Risiken für das medizinische Personal abgeleitet. Trotz Einhaltung von Richtlinien im Umgang mit Zytostatika zeigten alle verglichenen Studien Zytostatika-Kontaminationen im Krankenhaus. Eine mögliche berufliche Zytostatika-Exposition kann demnach nicht

ausgeschlossen werden. Es bedarf weiterhin Untersuchungen zur Kontrolle von Zytostatika-Rückständen und zur Modifizierung von Zytostatika-Nachweisgrenzen (75).

Ein Artikel von Kibby (2017) vergleicht Studien zu Zytostatika-Rückständen auf Oberflächen und in Urinproben und testet diese auf eine mögliche Korrelation (74). Letztendlich wurden in insgesamt 21 Studien mit kombinierter Wischproben- und Urinprobenabnahme die Zytostatika-Konzentrationen untersucht. Statistisch signifikante Korrelationen zwischen Oberflächen und Urinproben konnten nicht bestätigt werden. Allerdings zeigt sich nach Einhaltung der Sicherheitsvorkehrungen und Maßnahmen zur Minimierung der Zytostatika-Rückstände ein Rückgang der Exposition.

Zusammenfassend erfolgten in der Vergangenheit zahlreiche Zytostatika-Untersuchungen in Gesundheitsbereichen zur Rekapitulation von gesundheitlichen Risiken für das Personal sowie zur Risikominimierung im Umgang mit Zytostatika.

Daten zur Zytostatika-Belastung im häuslichen Umfeld von Chemotherapie-Patienten, welche Zytostatika-Konzentrationen auf Oberflächen und im Urin von Patienten und deren Angehörigen nachweisen, liegen hingegen bisher nur sporadisch vor.

Ein wichtiger Anstoß zur Durchführung dieser Studie waren Wisch- und Urinprobenergebnisse aus der Studie von Yuki et al. (2013) (34). Die japanische Studie untersuchte Zytostatika-Konzentrationen in der häuslichen Umgebung von ambulant behandelten Chemotherapie-Patienten. Insgesamt verfügte die Studie über eine geringe Probanden- sowie Wischprobenanzahl. Es wurden fünf 5-FU- und zwölf CP-Wischproben von Oberflächen in drei Haushalten abgenommen. Die Probeentnahmen wurden 48 Stunden nach Zytostatika-Gabe in den Haushalten durchgeführt. Im 1. Fall waren vier von sechs CP-Wischproben positiv. Die höchsten Zytostatika-Konzentrationen von 3,02 ng/cm² wurden auf dem WC-Sitz festgestellt. Im 2. Fall waren vier von sechs CP-Wischproben positiv. Hier lag die höchste Zytostatika-Konzentration zwischen 0,18 und 7,34 ng/cm², ebenfalls im Bereich des WC-Sitzes. Im 3. Fall wurden fünf 5-FU Wischproben abgenommen. Diese zeigten Werte unterhalb der Nachweisgrenze. Im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit wurden in der Studie von Yuki et al. (2013) höhere CP-Konzentrationen auf Oberflächen und in den Urinproben in der häuslichen Umgebung festgestellt. Bei Ang-01 lag der CP-Gehalt im Urin bei 152.0 ng, bei Ang-02 bei 1.81 mg und die Urinproben von Ang-03 wieseneinen FBAL-Gehalt von 421.0 µg auf. Diese Zytostatika-Konzentrationen lagen deutlich oberhalb der Nachweisgrenzen (34). Vergleichbar hohe Zytostatika-Konzentrationen

wurden im Urin von medizinischem Personal auf onkologischen Stationen und Mitarbeitern in der Pharmazie gemessen (59, 63, 65). Dementsprechend können mögliche Gesundheitsrisiken für Angehörige von Chemotherapie-Patienten langfristig nicht ausgeschlossen werden.

Yuki et al. (35) führten eine zweite Studie durch, in der erneut die Zytostatika-Belastung in der häuslichen Umgebung von Chemotherapie-Patienten untersucht wurde. Dabei wurden Urinproben von acht Patienten und von zehn im Haushalt lebenden Angehörigen analysiert. Die Proben wurden alle zwischen 42 und 152 Stunden nach der Chemotherapie mit CP gesammelt. 112 von 276 Urinproben der Patienten wiesen positive CP-Werte zwischen 108,3 bis 181,5 mg, also oberhalb der Nachweisgrenze (PT: 0,002, CP: 0,05, FBAL: 0,2 µg/l) auf. Bei den getesteten Angehörigen wurden 5 von insgesamt 243 Urinproben als positiv gewertet. Der CP-Gehalt in den Urinproben der Angehörigen lag zwischen 17 und 252 ng. Diese Zytostatika-Konzentrationen im Urin sind vergleichbar mit den Belastungen von Krankenhauspersonal (59, 66).

Die Urinproben von Angehörigen dieser Studie zeigen nicht annähernd ähnlich hohe Zytostatika Belastung. Es wurden keine Zytostatika Rückstände in 30 Urinproben von Angehörigen gefunden. Die 32 Urinproben Ergebnisse von Patienten konnten in dieser Studie ähnlich hohe Werte verzeichnen.

Die deutlich erhöhten Zytostatika-Werte in den Studien von Yuki et al. (2013 und 2015) könnten auf die im Vergleich zu Deutschland unterschiedlich bedingten kulturellen Wohngegebenheiten in Japan zurückzuführen sein. Durch den geringen Wohnraum in Japan und die kleineren Wohnungen sind unzureichende Hygienebedingungen im häuslichen Umfeld der Teilnehmer anhand der Studienbeschreibung nicht auszuschließen. Des Weiteren kommen Fehlerquellen bei der Wischprobenabnahme oder Kreuzkontaminationen wie beispielsweise beim Ausziehen der Handschuhe oder eine fehlerhafte Durchführung der Beprobung infrage (6). Mögliche Gründe für die Zytostatika-Belastungen in den Urinproben der Angehörigen könnten hohe Zytostatika-Konzentrationen auf Oberflächen sein. Weitere Kontaminationen durch externe Zytostatika-Quellen, wie beispielsweise die Benutzung der Toiletten in onkologischen Praxen, konnten ebenso nicht ausgeschlossen werden. Die hohen Zytostatika-Konzentrationen in den Urinproben der Angehörigen in den beiden Studien von Yuki (2013 und 2015) könnten zudem auch durch Kreuzkontaminationen bei der Urinprobenabgabe erklärbar sein. Außerdem sind unbeabsichtigte Zytostatika-Aufnahmen von Angehörigen in onkologischen Tageskliniken bei Begleitung der

Patienten durch z.B. Speichel oder dermale Aufnahme nicht auszuschließen. Die Studienbeschreibung liefert keine Angaben zum Arbeitsumfeld der Angehörigen.

Yuki et al. (2015) stellten einen Zusammenhang zwischen Zytostatika-Belastung in Urinproben von Angehörigen und dem Benutzen von separaten Badezimmern fest. In Haushalten mit getrennten Badezimmern wiesen die Angehörigen Zytostatika-Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze auf. Diese Schlussfolgerung bietet einen Ansatz zur weiteren Untersuchung von Chemotherapie-Patienten und Angehörigen beim Benutzen separater WC-Räume in der häuslichen Umgebung. Teilnehmer der vorliegenden Studie nutzten in keinem der Haushalte separate Toilettenräume für Angehörige.

In der vorliegenden Arbeit „Untersuchung zur Zytostatika-Belastung im häuslichen Umfeld von Chemotherapie-Patienten“ wurden Daten aus 13 Haushalten durch Bio- und Umgebungsmonitoring untersucht. Zudem wurde ein Einblick in die Wohnsituation und das Reinigungsverhalten der Haushalte erlangt und diese Informationen anschließend mit den gemessenen Ergebnissen verglichen. Die Fragebögen lieferten Hinweise zu Kontaminationsquellen und Verschleppungsmustern. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass Effekte der sozialen Erwünschtheit Einfluss auf das Reinigungsverhalten der Teilnehmer genommen und die Ergebnisse somit verzerrt haben könnten. Dafür spricht, dass einige Teilnehmer angaben, die Oberflächen vor der Wischprobenabnahme gereinigt zu haben. Dadurch war es teilweise nicht möglich, die reale Zytostatika-Belastung in allen Haushalten durch Wischproben abzubilden und auf die Ergebnisse der Fragebogen-Angaben zu beziehen.

Die im Rahmen der Studie durchgeführten Interventionen sollten Zytostatika-Rückstände in den drei Haushalten Zyto-Heim -11, -12 und -03) mit möglichst einfachen Mitteln minimieren. Im Vergleich zu den vorher abgenommenen Wischproben zeigten die Interventionsergebnisse allerdings keine deutlichen Unterschiede. Ein Zusammenhang ist jedoch zwischen der Sauberkeit im Haushalt und den Zytostatika-Konzentrationen auf Oberflächen erkennbar. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wurden Exkretionsrückstände durch Urin als wichtigste Kontaminationsquelle in den Haushalten eingestuft. In allen Haushalten zeigten die WC-Bereiche die höchste Zytostatika-Kontamination, insbesondere auf dem Toiletten-Deckel und der Brille sowie dem Boden unterhalb der Toilette.

Diese Arbeit liefert erste Daten bezüglich der Untersuchung von Zytostatika-Rückständen in Haushalten von Chemotherapie-Patienten in Deutschland. Eine interne Zytostatika-Belastung bei Angehörigen konnte durch das Biomonitoring ausgeschlossen werden. Langzeitfolgen durch Zytostatika-Rückstände auf Oberflächen in Haushalten können nicht sicher ausgeschlossen werden. Für valide Ergebnisse bedarf es längeren Studienverläufen mit einer höheren Zahl an Probanden und häufigeren Wischproben.

Arbeitsschutzregeln für Mitarbeiter im Rahmen der Zubereitung, Verabreichung und des Transports von Zytostatika sind strikt gesetzlich vorgegeben. Beschäftigte in diesen Bereichen erhalten vor Arbeitsbeginn Betriebsanweisungen in Bezug auf korrekte Handhabung und Arbeitsverhalten. Es werden Informationen zur Gefährdung der Gesundheit, zu angemessenen Vorsichtsmaßnahmen und zur ordnungsgemäßen Entsorgung erläutert. Im Arbeitsbereich mit CMR-Stoffen bestehen Beschäftigungsbeschränkungen für Jugendliche, Schwangere und stillende Mütter (10).

Während der ambulanten Chemotherapie ist der Kontakt zu Kindern, Schwangeren oder stillenden Müttern, besonders zuhause nicht ausgeschlossen. Beim Besuchen von öffentlichen WCs oder bei unzureichenden Hygienemaßnahmen kann es zu Zytostatika-Kontamination durch Exkretionen auf Oberflächen kommen. Die gegenwärtige Studienlage zur Zytostatika-Belastung im häuslichen Umfeld liefert keine Daten zu Kindern, Schwangeren oder stillenden Müttern.

Ein ausführliches Informationsblatt mit kurzer, prägnanter Beschreibung der Gefahren von Zytostatika-Rückständen in häuslichen Bereichen sollte Chemotherapie-Patienten in ambulanten Einrichtungen und Krankenhäusern zu jeder Zytostatika-Therapieaufklärung ausgehändigt werden.

Eine ähnliche Informationsbroschüre mit Empfehlungen zu Verhaltensweisen für Patienten während oder nach einer Chemotherapie (Zytostatika-Therapie) im häuslichen Umfeld wird im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder in Trier ausgeteilt. Sie beinhaltet allgemeine und spezielle Verhaltensregeln im Umgang mit Zytostatika und Ausscheidungen von Chemotherapie-Patienten (68).

Die Ergebnisse dieser Studie sollen dazu beitragen, Patienten und Angehörige gründlicher und ausführlicher über die Gefahren und Folgen des Kontakts zu potentiellen Zytostatika-Rückständen während ambulanter Chemotherapien zu informieren. Handlungsempfehlungen zu Reinigungsstrategien in Haushalten können

die Zytostatika-Belastungen und mögliche Folgen für die Gesundheit minimieren. Es bedarf außerdem einer weiteren regelmäßigen Überprüfung der Zytostatika-Belastung in der häuslichen Umgebung und der dadurch möglichen Gesundheitsrisiken für Angehörige mittels Umgebungs- und Biomonitoring.

Durch regelmäßige und gründliche Reinigung besteht die Möglichkeit zur Minimierung der Zytostatika-Kontamination. Infolge dieser Erkenntnis lassen sich neue Handlungsempfehlungen zur Reinigung potentiell kontaminierter Flächen sowie zur Verbesserung der Expositionsprophylaxe formulieren. Hinsichtlich des Forschungsinteresses auf diesem Gebiet bedarf es weiterer Untersuchungen. Diese könnten die Verhaltensweisen in der häuslichen Umgebung ausführlicher darstellen. Reinigungsstrategien und Maßnahmen zur Minimierung sollten konkret formuliert und dem Patienten ausgehändigt werden. Strukturierte Informationen würden dem Patienten die Möglichkeit geben, sich in Ruhe mit der Thematik von Zytostatika-Rückständen und den dadurch entstehenden Gefahren auseinanderzusetzen und sich gegebenenfalls mit Fragen an die behandelnden Ärzte zu wenden.

7 Zusammenfassung

Die ambulante Chemotherapie mit Zytostatika bei onkologischen Erkrankungen gewinnt zunehmend an Relevanz. Sie ermöglicht Tumorpatienten durch reduzierte Hospitalisierung eine höhere Lebensqualität. Im Anschluss an die Diagnosestellung stehen für Patienten die Informationen über die Erkrankung sowie die Therapieplanung im Vordergrund. Nach Verabreichung der ambulanten Chemotherapie werden die Patienten direkt entlassen und können sich bis zum nächsten Zyklus in ihrer häuslichen und gewohnten Umgebung aufhalten. Die Zytostatika werden während dieser Zeit in Abhängigkeit der Ausscheidungskinetik des Individuums und der Halbwertszeit des jeweiligen Chemotherapeutikums über unterschiedliche Ausscheidungswege wie Haut, Atemluft, Kot oder Urin, aus dem Organismus eliminiert.

Zytostatika besitzen kanzerogene, mutagene und reproduktionstoxische Eigenschaften und können bei ungeschütztem Kontakt potenziell gesundheitliche Schäden verursachen. Bislang werden Patienten bei Therapiebeginn häufig nicht über die eigene Zytostatika-Ausscheidung und die dadurch mögliche gesundheitliche Gefährdung der Angehörigen informiert.

Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung der Zytostatika-Belastung in Haushalten von Chemotherapie-Patienten durch Bio- und Umgebungsmonitoring. Durch einen Fragebogen wurde zudem das unterschiedliche Reinigungsverhalten der Probanden beschrieben. Mittels Gewinnung von Wisch- und Urinproben von Patienten, Angehörigen und der potentiell kontaminierten Umgebung wurde die Belastung durch Zytostatika-Rückstände untersucht. Die Ergebnisse zeigten hohe Belastungen auf Oberflächen (insbesondere im sanitären Bereich) sowie in Urinproben von Patienten. Eine zweite Beprobung bestätigte meistens die Ergebnisse der ersten, sodass in weiteren Studien vermutlich eine einmalige Probenahme ausreichend sein sollte.

Den niedrigsten Anteil an positiven Wischproben zeigte 5-Fluorouracil mit 23,2 %. CP-Rückstände wurden in 65,3 % der Wischproben gefunden. Aufgrund der sensiblen Nachweismethode speziell für PT und der „normalen“ Hintergrundbelastung waren alle PT-Proben positiv. 112 Proben lagen deutlich oberhalb der Nachweisgrenze von 0,1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Die Patienten wiesen, wie nach Zytostatika-Therapie erwartet, hohe Zytostatika-Konzentrationen im Urin auf. Die PT-Konzentration in den Patienten-Urinproben lag zwischen 81 und 3100 $\mu\text{g}/\text{l}$, die FBAL-Konzentration zwischen 445 $\mu\text{g}/\text{l}$ und 20,000

µg/l. CP-Rückstände erreichten Werte zwischen 1.9 und 1865 µg/l (Tab. 62). In allen 30 untersuchten Urinproben der Angehörigen wurde mittels Biomonitoring kein Nachweis von Zytostatika-Rückständen gefunden.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit festgestellt werden, dass eine regelmäßige hygienische Oberflächenreinigung und ein häufiges Entsorgen von Reinigungsutensilien eine niedrigere Kontamination mit Zytostatika im Alltag ermöglicht.

Die vorliegende Studie verdeutlicht die Relevanz weiterer Untersuchungen bezüglich der Zytostatika-Kontamination in Haushalten von Chemotherapie-Patienten. Bereits jetzt steht fest, dass eine Aufklärung der Patienten und Handlungsempfehlungen für die Haushalte zum Schutz von Angehörigen, insbesondere von Kindern und Schwangeren, im Vordergrund stehen sollten. Durch Minimierung möglicher Expositionsrisiken für Angehörige kann ein wichtiger Beitrag zur Prävention geleistet werden.

8. Literaturverzeichnis

1. Das statistische Bundesamt: Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit.2017.unterhttps://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html (abgerufen am 02.07.2018).
2. Robert Koch-Institut: Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. 2016 unter <https://www.krebsdaten.de/krebsbericht> (abgerufen am 02.07.2018).
3. Bauer K.-H. Das Krebsproblem: Einführung in die allgemeine Geschwulstlehre. Springer 1949, unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-49659-2> (abgerufen am 02.07.2018).
4. Seegenschmiedt M.H, Müller R-P, Höffken K, Junginger T, Sauer H, Heinrich M. Dokumentation von Nebenwirkungen in der Onkologie. Deutsches Ärzteblatt 1999 (8): 489–95.
5. Wagener C, Müller O. Molekulare Onkologie: Entstehung, Progression, klinische Aspekte; 95 Tabellen (3. Aufl.). Thieme Verlag 2010.
6. Förtsch G, Meinholz H. Handbuch Betriebliches Gefahrstoffmanagement. Springer Fachmedien Wiesbaden 2016, 15–24.
7. Niemeyer C, Eggert A. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie (2. Auflage). Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2018
8. Pethran A, Schierl R, Hauff KH, Grimm CH, Boos K, Nowak D. Uptake of antineoplastic agents in pharmacy and hospital personnel. Part I: monitoring of urinary concentrations. Int Arch Occup Environ Health (2003) 76: 5–10.
9. Kopp B. Untersuchung der Arbeitsweise, Sicherheitsstandards und Umgebungskontaminationen bei der Verabreichung von Zytostatika in onkologischen Praxen und Tageskliniken. Dissertationsschrift (Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität). München 2012.
10. Heinemann A. Zytostatika im Gesundheitsdienst. Informationen zur sicheren Handhabung von Zytostatika. BGW (Hg.), Hamburg 2008, 1–49,

- unterhttps://www.bernesafety.de/media/5024/m620_zytostatika_imgesundheit_sdienst_property_pdfdownload.pdf (abgerufen am 02.07.2018).
11. Roller M, Eickmann U, Nies E. Krebsrisiko durch beruflichen Umgang mit Zytostatika – Quantitative Betrachtungen. HVBG (Hg.), Sankt Augustin 2001. unter:https://www.dguv.de/medien/ifa/de/pub/rep/pdf/rep01/biar0501/rep5_01.pdf (abgerufen am 02.07.2018).
 12. Estler C.-J, Schmidt H (Hg). Pharmakologie und Toxikologie: Für Studium und Praxis (6. Aufl.). Schattauer 2007.
 13. Henß H. Patientenratgeber Chemotherapie. Krebsverband Baden-Württemberg e. V. (Hg.), Stuttgart 2013, unter <https://www.bayerische-krebsgesellschaft.de> (abgerufen am 02.07.2018).
 14. Schuster S, Beck J.D, Calaminus G, am Zehnhoff-Dinnesen A, Langer T. Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen – Erkennen, Vermeiden und Behandeln von Spätfolgen. In: AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin (025/003), Berlin 2013, 1–26, unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025003l_S1_Nachsorge_von_krebskranken_Kindern_Jugendlichen_06-2013-abgelaufen.pdf (abgerufen am 02.07.2018).
 15. Margulies A, Kroner T, Gaisser A, Bachmann-Mettler I. Onkologische Krankenpflege (6. Aufl.). Springer 2017.
 16. Hübner J. Onkologie interdisziplinär: evidenzbasiert-integrativ-patientenzentriert. Schattauer Verlag (1. Auflage). 2013
 17. Löser A, Husselmann B, Kleist U, Löser B. Ambulante Pflege bei Tumorpatienten: Medizinische Grundlagen. Pflegeplanung. Patientenbedürfnisse. Schlütersche GmbH & Co. KG. 2000.
 18. 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), 1205-1218.
 19. Berger D.P, Engelhardt R, Mertelsmann R (Hg.). Das Rote Buch. Hämatologie und Internistische Onkologie (5. Aufl.). ecomed Medizin 2014.

20. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA): Technische Regeln für Gefahrstoffe (TRGS 525), unter https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-TechnischeRegeln/Regelwerk/TRGS/pdf/TRGS-525.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 02.07.2018).
21. Kalberlah F, Schwarz M. Karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische (CMR) und andere problematische Stoffe in Produkten. Identifikation relevanter Stoffe und Erzeugnisse, Überprüfung durch Messungen, Regelungsbedarf im Chemikalienrecht. Umweltbundesamt 2011, unter http://www.bmu.de/fileadmin/bmuimport/files/pdfs/allgemein/application/pdf/3707_61_300_bf.pdf (abgerufen am 02.07.2018).
22. Türk J. Monitoring-Effekt-Studie für Wischproben in Apotheken (MEWIP). Berufsgenossenschaft Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) 2008. unter https://www.bgw-online.de/DE/Arbeitssicherheit-Gesundheitsschutz/Grundlagen-Forschung/GPR-Medientypen/Downloads/MEWIP-Abschlussbericht_Download.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 02.07.2018).
23. Kiffmeyer T K, Tuerk J, Hahn M, Stuetzer H, Hadtstein C, Heinemann A, Eickmann U. Application and assessment of a regular environmental monitoring of the antineoplastic drug contamination level in pharmacies - the MEWIP project. In: The Annals of Occupational Hygiene 57 (4) 2013: 444–55.
25. Bender HF. Sicherer Umgang mit Gefahrstoffen: Unter Berücksichtigung von REACH und GHS. Wiley-VCH Verlag. 5. Auflage. 2018
26. International Agency for Research on Cancer: Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Some antiviral and antineoplastic drugs, and other pharmaceutical agents. Lyon 1987.
27. Stamer S. Betriebsanweisung Reinigung Applikationsbereich. BGW 2012. unter: https://www.bgwonline.de/DE/ArbeitssicherheitGesundheitsschutz/Grundlagen-Forschung/GPR-Medientypen/Downloads/Betriebsanweisung-Reinigung-Werkbank-Zytostatika-Muster.pdf?__blob=publicationFile (abgerufen am 02.07.2018).

28. Woeste C, Baitz S. Abfallmanagement in der Zytostatikaherstellung aus PTA-Sicht. *Onkologische Pharmazie*. 2011; (13 Jahrgang Nr. 2):3–12. www.dgop.org/download/op_0211.pdf.
29. Stucker I, Caillard J F, Collin R, Gout M, Poyen D, Hemon D. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scandinavian Journal of Work Environment & Health* 16(2) 1990, 102–7.
30. Eitel A, Scherrer M, Metz L, Kümmerer K. Umgang mit Zytostatika. Eine Anleitung für die Praxis (5. Aufl.). Bristol-Myers Squibb, 2004, unter [fox.leuphana.de/portal/de/publications/umgang-mit-zytostatika\(d850f795-5e44-4711-b358-a360b45e0822\).html](http://fox.leuphana.de/portal/de/publications/umgang-mit-zytostatika(d850f795-5e44-4711-b358-a360b45e0822).html) (abgerufen am 02.07.2018).
31. Ensslin A S, Pethran A, Schierl R, Fruhmann G. Urinary platinum in hospital personnel occupationally exposed to platinum-containing antineoplastic drugs. In: *Int. Arch Occup Environ Health* 65(5), 1994, 339–42.
32. Schierl R, Fries H-G, van de Weyer C, Fruhmann G. Urinary excretion of platinum from platinum industry workers. *Occup Environ Med*; 1998(55):138–40.
33. Hon C-Y, Abusitta D. Causes of Health Care Workers' Exposure to Antineoplastic Drugs: An Exploratory Study. *JCPH*; (Vol. 69, no 3 – mai-juin 2016):216–23.
34. Yuki M, Sekine S, Takase K, Ishida T, Sessink PJM. Exposure of family members to antineoplastic drugs via excreta of treated cancer patients. *J Oncol Pharm Pract* 2013; 19(3):208–17.
35. Yuki M, Ishida T, Sekine S. Secondary Exposure of Family Members to Cyclophosphamide After Chemotherapy of Outpatients With Cancer: A Pilot Study. *Oncol Nurs Forum* 2015; 42(6):665–71.
36. Böhlandt A, Sverdel Y, Schierl R. Antineoplastic drug residues inside homes of chemotherapy patients. *Int J Hyg Environ Health* 2017; 220(4):757–65.
37. Schmoll H-J, Höffken K, Possinger K, editors. *Kompodium Internistische Onkologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2006.

38. Funck S. Umgebungsmonitoring des Zytostatikums 5-Fluorouracil und Nachweis seines Hauptmetaboliten im Urin; Dissertationsschrift Universität München 2003.
39. Pea R. Pharmacokinetics of unchanged carboplatin (CBDCA) in patients with small cell lung carcinoma. *Cancer Chemother. Pharmacol.*; 1987(19):326–30.
40. Graham M A, Lockwood G F, Greenslade D, Brienza S, Bayssas M, Gamelin E. Clinical Pharmacokinetics of Oxaliplatin: A Critical Review. *Clinical Cancer Research* 2000; Vol.6; 1205–18.
41. Takimoto C H, Graham M A, Lockwood G, Ng C M, Goetz A, Greenslade D, Remick S C, Sharma S, Mani S, Ramanathan R K, Synold T W, Doroshow J H, Hamilton A, Mulkerin D L, Ivy P, Egorin M L, Grem J L. Oxaliplatin pharmacokinetics and pharmacodynamics in adult cancer patients with impaired renal function. *Clin Cancer Res* 2007; 13(16):4832–9.
42. Holzhauer P, Gröber U. Checkliste Komplementäre Onkologie. Hippokrates Verlag. 2010.
43. Karin Jordan, Timo Behlendorf, Hans-Joachim Schmoll. Nephro- und Neurotoxizität sicher beherrschen: Adäquate Supportivtherapie beim Einsatz platinhaltiger Derivate. *Focus Onkologie* 2007; (6):55–8.
44. Schierl R. Urinary platinum levels associated with dental gold alloys. *Arch Environ Health.*; 2001 May-Jun(56(3)):283–6.
45. 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; (Vol. 59): 956-961
46. Schierl R. Leitfaden zur Durchführung von Zytostatika-Wischproben. Available from: URL: www.arbmed.klinikum.uni-muenchen.de.
47. Koller M, Böhlandt A, Haberl C, Nowak D, Schierl R. Environmental and biological monitoring on an oncology ward during a complete working week. *Toxicol Lett.* 2018 May 5. pii: S0378-4274(18)30177-2
48. Mason HJ, Morton J, Garfitt SJ, Iqbal S, Jones K. Cytotoxic drug contamination on the outside of vials delivered to a hospital pharmacy. *Ann Occup Hyg*; 2003(Nov;47(8):681-5).

49. Schierl R. Nachweis von Zytostatika mit Wischproben Klinikum der Universität München Institut und Poliklinik für Arbeits- Sozial- und Umweltmedizin 2015.
50. Schierl R. Empfohlene Grenzwerte für Zytostatika-Kontaminationen. Deutsche Apotheker Zeitung 2009. Nr.8:54–6.
51. Renz H. Praktische Labordiagnostik: Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, klinischen Chemie und Hämatologie. 2.th ed.: Walter de Gruyter GmbH & Co KG; 2014.
52. Ndaw S, Denis F, Marsan P, d'Almeida A, Robert A. Biological monitoring of occupational exposure to 5-fluorouracil: Urinary α -fluoro- β -alanine assay by high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry in health care personnel. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2010; 878(27):2630–4.
53. Schierl R, Lemmer A, Böhlandt A, Friedl L, Haneder S, Nowak D. Silicone implants--a possible confounder for urinary platinum background concentrations? *Environ Res* 2014; 132:269–72.
54. Munker S, Kilo S, Röß C, Jeitner P, Schierl R, Göen T et al. Exposure of the German general population to platinum and rhodium - Urinary levels and determining factors. *Int J Hyg Environ Health*:801–10.
55. Becker K, Schulz C, Kaus S, Seiwert M, Seifert B. German Environmental Survey 1998 (GerES III): Environmental pollutants in the urine of the German population. *Int J Hyg Environ Health* 2003; 206(1):15–24.
56. Meirrow D, Schiff E. Appraisal of chemotherapy effects on reproductive outcome according to animal studies and clinical data. *J Natl Cancer Inst Monographs* 2005; (34):21–5.
57. Burgaz S, Karahalil B, Canhi Z, Terzioglu F, Ançel G, Anzion RBM et al. Assessment of genotoxic damage in nurses occupationally exposed to antineoplastics by the analysis of chromosomal aberrations; 2002. (vol 21).
58. Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, Kort W de, Kromhout H, Heederik D. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: Reproductive outcomes. *Epidemiology* 2007; 18(1):112–9.

59. Sessink PJ1, Boer KA, Scheefhals AP, Anzion RB, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 1992;64(2):105-12.:105-12.
60. Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Dermal exposure to cyclophosphamide in hospitals during preparation, nursing and cleaning activities. *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78(5):403–12.
61. Fransman W, Vermeulen R, Kromhout H. Occupational dermal exposure to cyclophosphamide in Dutch hospitals: A pilot study. *Ann Occup Hyg* 2004; 48(3):237–44.
62. Fransman W, Huizer D, Tuerk J, Kromhout H. Inhalation and dermal exposure to eight antineoplastic drugs in an industrial laundry facility. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 80(5):396–403.
63. Sessink PJ1, Van de Kerkhof MC, Anzion RB, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health*:1994 May-Jun;49(3):165–169.
64. Heise A. Zubereitung von Zytostatika in Apotheken: Untersuchungen zur Arbeitsplatzkontamination. Institut und der Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München 2006:1–80.
65. Hon C-Y, Teschke K, Shen H, Demers PA, Venners S. Antineoplastic drug contamination in the urine of Canadian healthcare workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2015; 88(7):933–41.
66. Sessink PJ1, Kroese ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health* 1995;67(5):317-23.
67. Schierl R. Empfehlungswerte für Wischproben. Klinikum der Universität München Institut und Poliklinik für Arbeits- Sozial- und Umweltmedizin; 2014.
68. Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Trier. Empfehlung zur Verhaltensweisen für Patienten während oder nach einer Chemotherapie

- (Zytostatikatherapie) im häuslichen Umfeld; 2010. unter https://www.bk-trier.de/media-bkt/docs/PIZ/PIZ_Chemo-2.pdf.
69. Schierl R, Böhlandt A, Novotná J, Nowak D. Umgebungs- und Biomonitoring von Platin-Zytostatika während Operationen mit dem HIPEC-Verfahren: Abschlussbericht BGW-Pilotstudie 2011:1–36.
 70. Koh M, Makoto K, Kazuyuki I, Wataru F, Takeshi N, Hitoshi O, Toshinori A, Nobuki Y, Kazuhiro W, Haned. 5-FU Metabolism in Cancer and Orally-Administrable 5-FU Drugs. *Cancers (Basel)*. 2010 Sep; 2(3): 1717–1730.
 71. Hull W E, Port R E, Herrmann R, Britsch B, Kunz W. Metabolites of 5-Fluorouracil in Plasma and Urine, as Monitored by ¹⁹F Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, for Patients Receiving Chemotherapy with or without Methotrexate Pretreatment. *Cancer Research*. unter 1988;48;1680-1688. <http://cancerres.aacrjournals.org/content/48/6/1680>
 72. Raida M, Schwabe W, Häusler P, Kuilenburg A B. P. Van van Gennip A H, Behnke D, Höffken K. Prevalence of a Common Point Mutation in the Dihydropyrimidine Dehydrogenase (DPD). *Clinical Cancer Research*. 2832 Vol. 7, 2832–2839, September 2001.
 73. Brouwers E E M, Huitema A D R, Bakker E N, Douma J W, Schimmel K J M, van Weringh G, Wolf P J de, Schellens J H M, Beijnen J H. Monitoring of platinum surface contamination in seven Dutch hospital pharmacies using inductively coupled plasma mass spectrometry. *Int Arch Occup Environ Health* (2007) 80:689–699.
 74. Kibby T. A review of surface wipe sampling compared to biologic monitoring for occupational exposure to antineoplastic drugs. *J Occup Environ Hyg*. 2017 Mar;14(3):159-174.
 75. Petit M, Curti C, Roche M, Montana M, Bornet C, Vanelle P. Environmental monitoring by surface sampling for cytotoxics: a review. *Environ Monit Assess* (2017) 189:52.
 76. Connor T H. Surface Wipe Sampling for Antineoplastic (Chemotherapy) and Other Hazardous Drug Residue in Healthcare Settings: Methodology and Recommendations. *J Occup Environ Hyg*. 2016 September; 13(9): 658–667.

77. Hedmer M, Wohlfart G. Hygienic guidance values for wipe sampling of antineoplastic drugs in Swedish hospitals. *J. Environ. Monit.*, 2012, 14, 1968.
78. Schierl R Masini C, Groeneveld S, Fischer E, Böhlandt A, Rosini V, Paolucci D. Environmental contamination by cyclophosphamide preparation: Comparison of conventional manual production in biological safety cabinet and robot-assisted production by APOTECACHemo. *J Oncol. Pharm. Pract.* 2016; 22(1), 37-45.
79. Böhlandt A., Schierl R. Benefits of wipe sampling; evaluation of long-term 5-fluorouracil and platinum monitoring data. *Pharm. Technol. Hosp. Pharm.* 2016 1(3).
80. Bohlandt A, Groeneveld S, Fischer E, Schierl R. Cleaning efficiencies of three cleaning agents on four different surfaces after contamination by gemcitabine and 5-fluorouracile. *J. Occup. Environ. Hyg* 2015. 12 (6), 384-392.

9. Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: WC-Bereich mit Bodenmarkierungen	24
Abbildung 2: Badezimmerbereich.....	24
Abbildung 3: Küchenbereich.....	24
Abbildung 4: Feuchte, geruchlose und alkoholfreie Einmal-Toilettentücher	27
Abbildung 5: Zeitlicher Verlauf der PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-02	34
Abbildung 6: Vergleich der PT-Ergebnisse (Pt-ng/Probe) an beiden Wischterminen von Pat-04.....	39
Abbildung 7: Zeitlicher Verlauf der PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-04	40
Abbildung 8: Zeitlicher Verlauf der PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-06	44
Abbildung 9: Zeitlicher Verlauf der CP-Konzentration in den Urinproben von Pat-08...	47
Abbildung 10: Zeitlicher Verlauf der Platin-Konzentration in den Urinproben von Pat- 10	52
Abbildung 11: Zeitlicher Verlauf der FBAL-Konzentration in den Urinproben von Pat- 10	52
Abbildung 12: Zeitlicher Verlauf der PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-12	55
Abbildung 13: Vergleich der Flächenkontamination (pg/cm ²) von PT (Cis-, Carbo- und Oxaliplatin) bei Wischproben (n=157)	59
Abbildung 14: Wischprobenergebnisse aus den Haushalten der drei Patienten mit CP- Therapie	61
Abbildung 15: Zeitlicher Verlauf der PT-Ausscheidung bei sieben Patienten seit der letzten Zytostatika-Gabe.....	64
Abbildung 16: Ausscheidung von FBAL bei drei Patienten in Relation zu den vergangenen Stunden seit der letzten Zytostatika-Gabe.....	64
Abbildung 17: Ausscheidung von CP bei zwei Patienten in Relation zu den vergangenen Stunden seit der letzten Zytostatika-Gabe.....	65

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beispiele für Gefahrenstoffe nach IARC-Einstufung beim Umgang mit Zytostatika (25) (11) (26)	11
Tabelle 2: Bereiche des Umgebungsmonitorings	23
Tabelle 3: Übersicht des Patientenkollektivs, der Zytostatika-Dosen, der Zyklen und der Wischprobenanzahl.....	25
Tabelle 4: Analyse der Wischproben	26
Tabelle 5: Übersicht über Urinproben von Patienten und Angehörigen (Zytostatika in mg, aktueller und Gesamt-Zyklus).....	29
Tabelle 6: Übersicht zu Patientenkollektiv, Geschlecht, Alter, Krebserkrankung, Medikation in mg und Anzahl der Zyklen.....	30
Tabelle 7: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-01	31
Tabelle 8: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-01	32
Tabelle 9: PT WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-01	32
Tabelle 10: PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-01	32
Tabelle 11: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-02	33
Tabelle 12: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-02	33
Tabelle 13: PT WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-02 an zwei Terminen.....	34
Tabelle 14: PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-02 und Angehörigem-02 .	34
Tabelle 15: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-03	35
Tabelle 16: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-03	36
Tabelle 17: PT-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-03 an zwei Terminen.....	36
Tabelle 18: 5-FU-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-03 am ersten Termin ...	37
Tabelle 19: PT- und FBAL-Konzentration in den Urinproben von Pat-03 und Angehörigem-03.....	37
Tabelle 20: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-04	38
Tabelle 21: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-04	38
Tabelle 22: PT-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-04 an zwei Terminen.....	39
Tabelle 23: PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-04 und Angehörigem-04 .	39
Tabelle 24: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-05	40

Tabelle 25: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-05	41
Tabelle 26: PT-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-05 an zwei Terminen.....	41
Tabelle 27: PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-05 und Angehörigem-05.	41
Tabelle 28: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probeentnahme von Pat-06	42
Tabelle 29: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-06	42
Tabelle 30: PT-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-06 an zwei Terminen.....	43
Tabelle 31: PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-06 und Ang-06.....	43
Tabelle 32: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-07	44
Tabelle 33: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-07	45
Tabelle 34: 5-FU WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-07 an zwei Terminen ...	45
Tabelle 35: PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-07	46
Tabelle 36: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-08	46
Tabelle 37: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-08	46
Tabelle 38: CP-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-08 an zwei Terminen	47
Tabelle 39: CP-Konzentration in den Urinproben von Pat-08.....	47
Tabelle 40: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-09	48
Tabelle 41: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-09	48
Tabelle 42: CP-WP-Ergebnisse der Wohnung von Pat-09 an zwei Terminen.....	49
Tabelle 43: CP-Konzentration in den Urinproben von Pat-09.....	49
Tabelle 44: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-10	49
Tabelle 45: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-10	50
Tabelle 46: PT-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-10 an zwei Terminen.....	51
Tabelle 47: 5-FU-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-10 an zwei Terminen ...	51
Tabelle 48: PT- und FBAL-Konzentration in den Urinproben von Pat-10	51
Tabelle 49: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probeentnahme von Pat-11	53
Tabelle 50: 5-FU-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-11 an einem Termin.....	53
Tabelle 51: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-12	54

Tabelle 52: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-12	54
Tabelle 53: PT-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-12 an zwei Terminen.....	54
Tabelle 54: PT-Konzentration in den Urinproben von Pat-12 und Ang-12.....	55
Tabelle 55: Zeitraum der Medikation und Durchführung der Probenahme von Pat-13	56
Tabelle 56: Angaben zum Reinigungsschema im Haushalt von Pat-13	56
Tabelle 57: CP-WP-Ergebnisse in der Wohnung von Pat-13 an zwei Terminen	56
Tabelle 58: Wischprobenergebnisse gesamt: Anzahl der Wischproben, Anteil positiver Wischproben gesamt (%), Perzentile der Flächenkontamination (25./50./75./90.) und Maximalwert (LODs: PT: 0,1; CP: 0,5; 5-FU: 0,5 pg/cm ²)	57
Tabelle 59: Zytostatika-Konzentration (µg/l) in den Urinproben von Patienten und Angehörigen unter Angabe der Stunden seit Therapiebeginn (LODs: PT: 0,002, CP: 0,05, FBAL: 0,2 µg/l).....	63
Tabelle 60: Angaben zur Haushaltsreinigung (Verwendung von Handschuhen, Reinigungsmitteln und evtl. Unterstützung durch Reinigungskraft), zu Haustieren und zur Anzahl von Angehörigen (Ang.) und Kindern pro Haushalt	66
Tabelle 61: Reinigungshäufigkeit (%) in den Haushalten gesamt, aufgeteilt nach Wischprobenorten	66

9.3 Abkürzungsverzeichnis

C°	Grad Celsius
%	Prozent
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
Abb.	Abbildung
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AS	Abfallschlüssel
AUC	area under the curve
AVV	Abfallverzeichnis-Verordnung
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CLP	Classification, Labelling and Packaging
cm ²	Quadratcentimeter
CMR-Stoffe	Cancerogen, mutagen, reproduktionstoxisch
CP	Cyclophosphamid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EAK	Europäischer Abfallkatalog
EG	Europäische Gemeinschaft
FBAL	DL-2-Fluoro-3-alanin
FOL	Folinsäure
5-FU	5-Fluorouracil
GC/MS	Gaschromatographie/Massenspektrometrie
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HCL	Chlorwasserstoff
IARC	International Agency for Research on Cancer (IARC)
iv	intravenös
IF	Ifosfocin
KOF	Körperoberfläche (KOF)
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität (LMU)
LOD	limit of detection
MDS	Myelodysplastisches Syndrom (MDS)
MESNA	2-Mercaptoethansulfonat-Natrium
mg	Milligramm
min	Minute

ml	Milliliter
n	Anzahl
NG	Nachweisgrenze
ng	Nanogramm
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
OX	Oxaliplatin
Perz.	Perzentile
pg	Pikogramm
PT	Platin
RNA	Ribonukleinsäure
Tab.	Tabelle
u. a.	unter anderem
usw.	und so weiter
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WP	Wischprobe
z. B.	zum Beispiel

9.4 Fragebogen

Basisdaten

Patient:

Datum:

Information

Sehr geehrte Damen und Herren,

ausgehend von der Medizinischen Fakultät – LMU München führen wir im Rahmen der Studie, über die Untersuchung von Zytostatika-Belastungen im häuslichen Umfeld, eine Befragung durch. Für Ihre Unterstützung durch die Beantwortung des Fragebogens wären wir Ihnen sehr dankbar.

Ziel der Untersuchung ist es eine mögliche Zytostatika-Belastung in Ihrem Haushalt festzustellen.

Wir möchten Ihnen auch an dieser Stelle zusichern, dass alle hier erhobenen Daten völlig anonymisiert und ausschließlich für universitäre Forschungszwecke eingesetzt werden. Die Weitergabe der Daten an Dritte erfolgt nicht.

Für Ihre Mühen bedanken wir uns im Voraus.

Dr. R. Schierl Yulia Sverdel

Allgemeines

Wie viele Personen leben in Ihrem Haushalt?

Leben Kinder in Ihrem Haushalt?

Ja

Nein

Besitzen Sie Haustiere (wenn ja, welche und wie viele)?

Haben Sie ein Gäste-WC?

Ja

Nein

Benutzen Dritte (Gäste) Ihre Toilette?

Ja

Nein

Wie oft wechseln Sie Ihren Putzschwamm/Putzlappen?

	Nach jedem Putzen	1×pro Woche	2-3×pro Monat	1×pro Monat	Seltener als 1×pro Monat
Badezimmer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toilette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fußboden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Küche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arbeitsfläche in der Küche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie oft werden folgende Bereiche gereinigt?

	Jeden Tag	2–3 × pro Woche	1 × pro Woche	2–3 × pro Monat	1 × pro Monat
Badezimmer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Toilette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fußboden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Küche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Arbeitsfläche in der Küche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Welche Reinigungsmittel für folgende Bereiche verwenden Sie?

...zur Reinigung der Toiletten

...zur Reinigung des Badezimmers

...zur Reinigung des Fußbodens

...zur Reinigung der Küche

Tragen Sie Handschuhe beim Putzen?

Ja

Nein

Welche Lüftungsmöglichkeiten haben Sie?

	manuell	automatisch	Fenster
Badezimmer/Toilette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gäste-WC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Sverdel, Yulia

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

Untersuchung zur Zytostatika-Belastung im häuslichen Umfeld von Chemotherapie-Patienten

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.

Düsseldorf, 29.02.2020

Ort, Datum

Yulia Sverdel

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand