

Blootstelling van medewerkers aan isofluraan en lachgas bij onderzoekopstellingen met proefdieren in vijf Universitair Medische Centra.

Zita Kolder¹ en Miriam van der Bij²

Abstract

In five Dutch University Medical Centres occupational hygienists established measurement programs from 2004-2008 to evaluate the exposure of the inhalation anaesthetics isoflurane and nitrous oxide used at various veterinary research facilities. Strikingly, the labour conditions during these years greatly improved. The main reason for this improvement is omitting the use of nitrous oxide. Besides measurement results this paper offers an overview of applied equipment to control the occupational exposure. This article focuses on the factors that affect the exposure of employees. Important factors are the number of treated animals, the effectiveness of the scavenging devices, the use of a double facemask with "doom" and activated charcoal canisters for isoflurane. Typical for veterinary research facilities are the regular modifications made for new research aims. The extent to which they are being used varies greatly during the research period. This paper emphasizes the importance of making a risk analysis when changes in the research facility occur.

Samenvatting

In vijf Universitair Medische Centra zijn in de periode 2004-2008 door arbeidshygiënisten meetprogramma's opgesteld om de blootstelling aan inhalatie anesthetica bij de diverse onderzoekopstellingen met proefdieren te beoordelen. Opvallend is dat de werkomstandigheden in de loop van deze jaren sterk zijn verbeterd. De belangrijkste reden voor deze verbetering is het niet meer toepassen van lachgas. Naast meetresultaten geeft dit artikel een overzicht van de toegepaste beheersmaatregelen bij onderzoekopstellingen in Universitair Medische Centra. Dit artikel richt zich op de factoren, die van invloed zijn op de blootstelling van medewerkers. Belangrijke factoren zijn: het aantal te behandelen dieren, de effectiviteit van bronafzuiging, het gebruik van een dubbelmasker met "doom", en isofluraan adsorbers. Kenmerkend voor onderzoekopstellingen met proefdieren is dat ze regelmatig worden gemodificeerd voor nieuwe onderzoeksdoeleinden. Ook de mate waarin met de opstellingen wordt gewerkt varieert sterk gedurende de onderzoeksperiode. Dit artikel benadrukt het belang om bij veranderingen in de onderzoekopzet of in de onderzoekopstelling een risicoanalyse te maken.

Inleiding

Naar aanleiding van het Arboconvenant Academische Ziekenhuizen hebben de Universitair Medische Centra een multigasmonitor aangeschaft. Jaarlijks zijn de meetresultaten onderling uitgewisseld en is besloten de resultaten te bundelen. In dit artikel zijn de resultaten van 35 onderzoekopstellingen samengevat. Het betreft opstellingen met muizen, ratten, cavia's en varkens, waar zowel isofluraan als lachgas is toegepast als inhalatie anesthetica. Het doel van dit artikel is om inzicht te krijgen in de toegepaste beheersmaatregelen en hun effectiviteit en niet om een oordeel te geven over de gezondheidsrisico's van medewerkers.

Hoerauf heeft in 1998 metingen bij onderzoekopstellingen met proefdieren uitgevoerd, waarbij lachgas en isofluraan wordt toegediend met open maskers bij vogels en andere kleine dieren. Het ventilatievoud op de operatiekamers is 17. De 8-uurs blootstellingen liggen onder de grenswaarden, maar de piekblootstellingen niet. Wanneer intraveneus inleiden geen mogelijkheid is, kan piekblootstelling met behulp van bronafzuiging worden voorkomen [14]. In dit artikel staan verschillende soorten bronafzuigingen beschreven.

Gezondheidsrisico's en normstelling

In 2000 heeft de Gezondheidsraad lachgas geclassificeerd in categorie 3, dit betreft stoffen, die in verband met hun mogelijk reproductietoxische effecten reden geven tot bezorgdheid. Er verschijnen nog regelmatig onderzoeken in de literatuur over biologische effecten van lachgas, zoals neurologische verschijnselen en DNA schade [1,2,3,4]. In 1991 schrijft Stimpfel over de verschillende inhalatieanesthetica bij dieren. In dit artikel wordt aangestuurd op het gebruik van isofluraan. Lachgas kan worden gemeden, omdat het niet absoluut noodzakelijk is bij de chirurgie van dieren en schadelijk voor de gezondheid van de medewerker [5].

De Gezondheidsraad heeft isofluraan niet geclassificeerd. [8] In 2003 is door Burm literatuuronderzoek uitgevoerd naar mogelijke risico's voor de gezondheid bij blootstelling aan inhalatieanesthetica. Burm concludeert dat er bij blootstelling aan lage concentraties dampvormige anesthetica, zoals isofluraan, waarschijnlijk geen negatieve gezondheidseffecten zijn. Gekeken is naar carcinogeniteit, orgaan toxiciteit, reprotoxische effecten en psychofysiologische effecten [6]. In de jaren negentig heeft de Gezondheidsraad een grenswaarde voorgesteld van 153 mg/m³ (TGG 8 uur) voor isoflu-

¹ Erasmus MC, Sector Arbo & Milieu, 's-Gravendijkwal 230, 3015 CE Rotterdam; email: z.kolder@erasmusmc.nl

² AMC

raan en 152 mg/m³ (TGG 8 uur) voor lachgas [8]. Deze zijn destijds door het ministerie van SZW overgenomen. Sinds 1 januari 2007 is in ons land een aangepast grenswaardestelsel ingevoerd, waarbij werkgevers zelf gezamenlijk private grenswaarden vaststellen. De Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra heeft voor isofluraan en lachgas de private grenswaarden van 153 mg/m³ en respectievelijk 152 mg/m³ vastgesteld en deze opgenomen in de arbocatalogus inhalatieanesthetica [1,7,8,12].

De Universitair Medische Centra hanteren naast de private grenswaarde ook een streefwaarde, die 25% van de grenswaarde bedraagt. Blootstelling aan isofluraan en lachgas is voldoende beheerst indien deze lager is dan de streefwaarde van 38 mg/m³ (TGG 8 uur). Voor kortdurende blootstelling (TGG 15 min.) is de private grenswaarde en streefwaarde van isofluraan vastgesteld op 306 mg/m³ respectievelijk 77 mg/m³. Voor kortdurende blootstelling (TGG 15 min.) is de private grenswaarde en streefwaarde van lachgas vastgesteld op 304 mg/m³ respectievelijk 76 mg/m³. Bij gecombineerde blootstelling aan lachgas en isofluraan geldt de additieregels in verband met vergelijkbare werkingsmechanismen en gezondheidskundige effecten.

Hoewel de gezondheidsrisico's van isofluraan beperkt lijken te zijn, is voorzichtigheid geboden. Hantering van het ALARA principe is daarom binnen de UMC's het uitgangspunt.

Materialen en methode

Metingen zijn uitgevoerd met een gekalibreerde 1312 Photoacoustic Multi-gas Monitor van de firma Innova. Het instrument kan tegelijkertijd isofluraan, sevofluraan en lachgas meten. Daarnaast worden ethanol, kooldioxide en waterdamp simultaan bepaald, zodat correctie voor de overlappende infraroodspectra mogelijk is. Het instrument neemt elke minuut een luchtmonster en analyseert dit direct daarna. De detectielimiet is 0,06 mg/m³ voor isofluraan en lachgas.

De arbeidshygiënist nemen in hun meetstrategie bij de diverse onderzoekopstellingen de persoonsgebonden meting van de onderzoeker of biotechnicus als uitgangspunt. Ook zijn vaak lekmetingen verricht en is het effect van een toegepaste beheersmaatregel bij een opstelling onderzocht.

Bij de beoordeling van de onderzoekopstellingen met proefdieren is gesteld, dat:

- de gemiddelde concentratie van één persoonsgebonden meting of het gemiddelde van een aantal persoonsgebonden metingen tijdens de werkzaamheden niet hoger mag liggen dan de streefwaarde voor TGG 8 uur, zodat de proefopstelling de gehele werkdag veilig gebruikt kan worden;
- een (piek)concentratie gedurende 15 minuten niet hoger mag zijn dan de streefwaarde voor kortdurende blootstelling (TGG 15 minuten);
- bij een concentratie beneden 25% van de grenswaarde de blootstelling doeltreffend beheerst is en geen herhalingsmetingen nodig zijn. De criteria om een onderzoekopstelling als

goed, kritisch of slecht te beoordelen, staan in tabel 1 en 2 [16];

- bij een concentratie tussen de 25 en 50% van de grenswaarde de blootstelling tijdens het werken met de onderzoekopstelling doeltreffend is beheerst, maar er zullen wel periodiek controlemetingen moeten worden uitgevoerd;
- bij een concentratie tussen 50% van de grenswaarde en de grenswaarde maatregelen volgens het arbeidshygiënisch principe getroffen moeten worden en het effect van deze maatregelen gemeten zal moeten worden.

Tabel 1: Deze tabel geeft aan hoe onderzoekopstellingen zijn beoordeeld voor de blootstelling aan isofluraan.

Beoordeling onderzoekopstelling	Gemiddelde concentratie bij persoonsgebonden meting isofluraan (mg/m ³)	Voorkomen van piekconcentraties (TGG 15 minuten) (mg/m ³)
Goed	0 - 38	0 - 77
Kritisch	38 - 77	77 - 153
Slecht	77 - 153 en > 153	153 - 306 en > 306

Tabel 2: Deze tabel geeft aan hoe onderzoekopstellingen zijn beoordeeld voor de blootstelling aan lachgas.

Beoordeling onderzoekopstelling	Gemiddelde concentratie bij persoonsgebonden meting lachgas (mg/m ³)	Voorkomen van piekconcentraties (TGG 15 minuten) (mg/m ³)
Goed	0 - 38	0 - 76
Kritisch	38 - 76	76 - 152
Slecht	76 - 152 en > 152	152 - 304 en > 304

Resultaten

Gebruikte anesthesietechnieken en beheersmaatregelen bij proefdieren

Het toedienen van inhalatieanesthetica vindt bij proefdieren in twee fasen plaats. Allereerst de inleiding, waarbij het dier in korte tijd onder narcose wordt gebracht. Daarna volgt de peroperatieve fase, waarin een operatie of onderzoek plaatsvindt en het dier met verschillende soorten applicatietechnieken onder narcose kan worden gehouden. Aan het eind van de peroperatieve fase wordt de toevoer van inhalatieanesthetica gestopt en het dier in zijn kooi teruggezet en volgt de medewerker het dier bij het ontwaken. Hieronder staan de aange troffen technische beheersmaatregelen tijdens de inleiding en tijdens de peroperatieve fase beschreven:

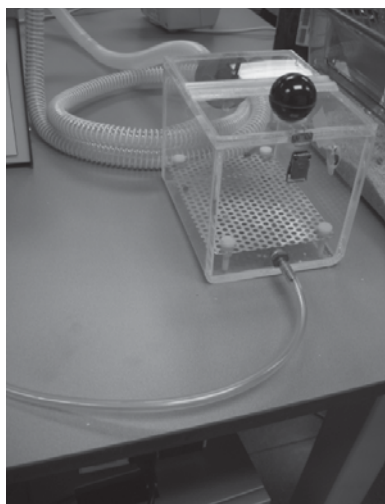
Technische beheersmaatregelen tijdens de inleiding

In een inleidbak wordt het dier onder narcose gebracht. Zodra het dier in de inleidbak is gezet wordt deze gevuld met een mengsel van lucht en inhalatieanesthetica 2-5 vol% isofluraan en/of een mengsel van 50% lachgas en 50% O₂, dat met 1 liter per minuut wordt toegevoerd. Na een aantal minuten is

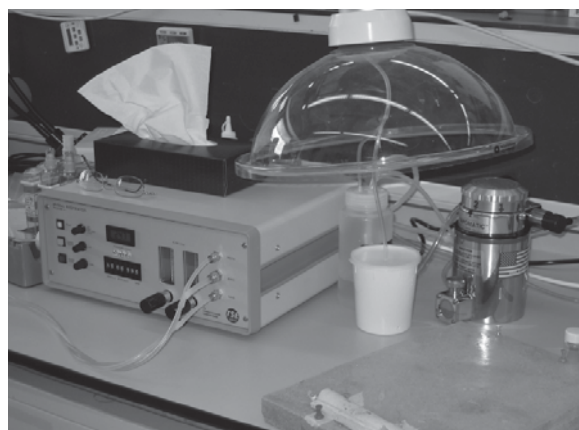
het dier onder narcose en opent de medewerker de bak, haalt het dier eruit en brengt het naar de opstelling voor verder onderzoek. Het meest eenvoudig aangetroffen middel voor de inleiding is een beker met deksel waardoor inhalatie-anesthetica via een slang wordt toegevoerd.

Bij vijf van de 35 opstellingen is tijdens de inleiding geen vorm van afzuiging aangetroffen om het vrijkomend anesthesiegas af te zuigen. Eén inleiding heeft in een andere werkruimte plaatsgevonden. De volgende technische maatregelen zijn aangetroffen om het vrijkomen van inhalatie anesthetica zoveel mogelijk te beperken:

- afzuiging op de inleidbak (60%): de inleidbak is voorzien van een afzuiging voor inhalatieanesthetica. Bij het openen van het bakje komt vaak toch inhalatie-anesthetica vrij; figuur 1;
- in zuurkast of biohazarkast (17%) de inleidbak is in een zuurkast geplaatst;
- lokale afzuiging in de buurt van de inleid "beker", bv. puntafzuiging (3%): figuur 2.



Figuur 1: Inleidbak met bronafzuiging



Figuur 2: Inleidbeker met puntafzuiging

Technische maatregelen tijdens de peroperatieve fase

In deze fase vindt een operatie of nader onderzoek plaats met echoapparaat, in een PET-scan of onder een microscoop. Zolang het dier op de onderzoekopstelling ligt, wordt het inhalatieanestheticum via een toevoerkanaal toegediend. De concentratie van de toegevoerde inhalatieanesthetica is lager dan tijdens de inleiding, maar de verblijfsduur van het dier is vaak langer en varieert van een aantal minuten tot een aantal uur. De isofluraanverdampster staat in de peroperatieve fase tussen de 2-3 vol% ingesteld en de flow van het lachgas (indien van toepassing) is ook lager. De meest eenvoudige aangetroffen vorm van toediening is via een rubberen slang, waar het dier met zijn snuit in ligt. Bij 17% van de onderzochte opstellingen is er geen sprake van afzuiging. In de andere opstellingen zijn diverse soorten afzuiging aangetroffen om de blootstelling van medewerkers aan de inhalatieanesthetica te beperken, zoals:

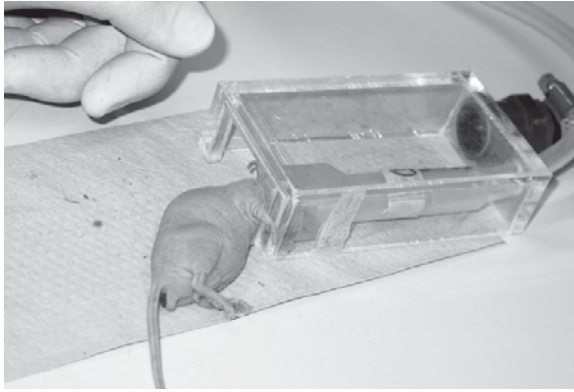
- het dier ligt in een zogenaamd dubbelmasker, waarbij zich op de rand van het masker een afzuiging bevindt (35%) figuur 3;
- over de snuit van het dier en het dubbelmasker is een zgn. "doom" geplaatst (6%) figuur 4;
- er is afzuiging bij de kop van het dier in de vorm van puntafzuiging of met een perspexbak (18%) figuur 5;
- er wordt in een biohazard-kast of zuurkast gewerkt (12%);
- er is onderafzuiging (9%);
- in een blok is voor een aantal kleine dieren een toevoerkanaal en daaromheen ook een afzuiging kanaal geplaatst (3%) figuur 6;
- een isofluraan adsorber; figuur 7.



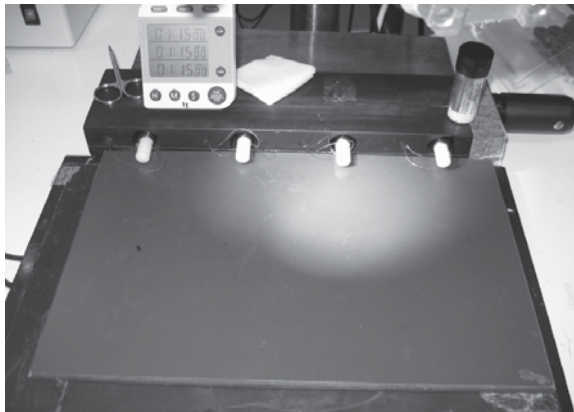
Figuur 3: Dubbelmasker voor respectievelijk muis en rat.



Figuur 4: Dubbelmasker met doom.



Figuur 5: Afzuiging, waarbij een perspex bak over het dier is geplaatst.



Figuur 6: Toevoerblok voor vier dieren, waarbij afzuiging bij de rand is.

Bij een aantal onderzoekopstellingen ontbreekt de voorziening om de afgezogen lucht rechtstreeks naar buiten af te voeren. Op deze plekken maakt een zogenaamde "isofluraan adsorber" deel uit van de opstelling. De afgezogen lucht wordt over een koolstoffilter in de "isofluraan adsorber" geleid waarbij het isofluraan uit de afgezogen lucht op het koolstof adsorbeert en de lucht vervolgens in de ruimte wordt gerecirculeerd (figuur 7).



Figuur 7: "Isofluraan adsorber", waarover de afgezogen lucht wordt geleid en het isofluraan uit de lucht aan koolstof adsorbeert.

Meetresultaten

De resultaten van de persoonsgebonden metingen bij 35 onderzoekopstellingen staan weergegeven in tabellen 3 t/m 5. Bij alle onderzoekopstellingen is isofluraan toegepast, lachgas is niet overal gebruikt. Tussen vierkante haken staat de tijdsduur van elke meting. In tabel 3 staan de meetresultaten van de 17 opstellingen, die als voldoende beheerst zijn beoordeeld. De gemiddelde concentratie was kleiner dan de streefconcentratie en er waren geen pieken boven de streefwaarde. In tabel 4 staan de meetresultaten en omstandigheden van de onderzoekopstellingen, waarbij de gemeten concentratie boven de streefwaarde voor 8 uur lag, maar er geen piekblootstellingen boven de streefwaarde waren. In tabel 5 staan de meetresultaten van 14 onderzoekopstellingen, waarbij de piekconcentraties boven 50% van de grenswaarde voor 15 minuten uitkwam en de gemiddelde concentratie isofluraan en/of lachgas de 8-uurs streefwaarde overschreed.

Effectiviteit van beheersmaatregelen en kritische factoren

Op grond van de meetresultaten is vastgesteld, dat onderstaande factoren en beheersmaatregelen van invloed zijn op de blootstelling van de medewerker:

De doorlooptijd van de te behandelen dieren

Het blijkt dat wanneer één dier per 2-6 minuten wordt behandeld, de hoge frequentie van openen van de inleidbak een kritische factor is. Alleen wanneer deze werkzaamheden in een zuurkast, biohazardkast of changing station worden uitgevoerd, waarbij de afgezogen lucht rechtstreeks naar buiten wordt afgevoerd, is er geen blootstelling voor de medewerkers. {opstelling 1 en 2} Ook het werken in een recirculerende biohazardkast met alleen isofluraan en een "isofluraan adsorber" levert een beheerste werksituatie op {opstelling 13}. Het gebruik van onderafzuiging bij een korte doorlooptijd van dieren voldoet zeker niet wanneer naast isofluraan ook lachgas wordt toegepast of wanneer er lekkages elders in de opstelling zijn {opstelling 29 en 32}. Een extra puntafzuiging op enige afstand van de inslaapbak voldoet bij een hoge frequentie aan inleidingen niet {opstelling 35}.

Gebruik dubbelmasker

Bij onderzoekopstellingen, waarbij een dubbelmasker wordt gebruikt valt op, dat slechts in drie van de zeven opstellingen {opstellingen 6,15,16} de situatie beheerst is. Het komt voor dat het gebruikte dubbelmasker niet passend is voor de betreffende diersoort. In een enkel geval werd de binnenring van het dubbelmasker verschoven met een beter resultaat. Ook blijkt het goed afstellen van de verhouding van de debieten van aanvoer van inhalatie-anesthetica en de afzuiging een belangrijke kritische factor. Als de afzuiging te sterk is afgesteld, vallen de dieren niet in slaap en komt het voor, dat medewerkers de afzuiging uit zetten. In sommige gevallen was de flow van het anesthesiegas juist te hoog afgesteld ten opzichte van de afzuiging. In beide gevallen is de blootstelling voor de medewerker ongewenst verhoogd. In andere

Tabel 3: Goed beheerste onderzoekopstellingen met proefdieren

	Inleiding	Peroperatieve fase	Aantal (soort dier)	Ventilatie-voud (mate van ventilatie)	Vastgestelde lekkages	Persoonlijke concentratie (mg/m ³) [minuten]	
						Isofluraan	Lachgas
1	Inslaapbak in zuurkast	Dubbelmasker in zuurkast	13 (muis)	zuurkast	niet gemeten	0 [21]	
2	Inslaapbak in zuurkast	Vond niet plaats	30 (rat+muis)	zuurkast	niet gemeten	0 [120]	
3	Inslaapbak (afgezogen)	Dubbelmasker ^{a)} met "doom"	1 (muis)	onbekend	niet gemeten	1 [120]	
4	Inslaapbak (zonder afzuiging)	Afzuigslang bij kop	1 (muis)	5	niet gemeten	2 [16]	
5	Perspexbak met afzuiging over inslaapbak	Perspexbak met afzuiging over dier	2 (rat)	6	Bij T-stuk en lachgasslang	0 [8] ¹⁾ 7 [5] ²⁾	0 [8] 2 [5]
6	Inslaapbak (afgezogen)	Dubbelmasker	1 (rat)	onbekend	Connectiepunt	5 [274]	
7	Inslaapbak (afzuiging)	Enkelmasker met onderafzuiging	1 (cavia) 1 (rat)	18	- T-stuk - koppelstuk verdampers - aansluiting lachgasslang	5 [29]	11 [29]
8	Elders	Geïntubeerd, gasevacuatie stond niet aan	1 (varken)	hoog	boven de kop	2 [5] ³⁾ 5 [9] ⁴⁾	10 [5] ¹⁾ 18 [9] ²⁾
9	Perspexbak met afzuiging over inslaapbak	Perspexbak met afzuiging over dier	2 (rat)	13	T-stuk (beide opstellingen) koppeling verdampers koppeling van lachgas	38 [1] ⁵⁾ 8 [7] ⁶⁾ 3 [3] ⁷⁾	55 [1] ⁵⁾ 13 [7] ⁶⁾ 3 [3] ⁷⁾
10/11	Inslaapbak met afzuiging	Dubbelmasker op de PET-scan ⁸⁾	1 (muis) 2 (muis)	5	niet gemeten	8 [106] 9 [88]	
12	Inslaapbak (afgezogen)	Dubbelmasker (4 minuten) ⁰ + intubatie	1 (muis)	onbekend	niet gemeten	9 [220]	
13	Inslaapbakje in biohazardkast	Dubbelmasker ⁸⁾ in biohazardkast	9 (muis)	Onbekend + koolstofpot	niet gemeten	12 [29]	
14	Inslaapbak (afgezogen)	Dubbelmasker + "doom"	7 (rat)	onbekend	niet gemeten	13 [120]	
15	Inslaapbak (afgezogen)	Dubbelmasker onder microscoop	1 (rat)	redelijk	connectie koolstofpot verdampers	4 [6]	20 [6]
16	Inslaapbak (zonder afzuiging)	Dubbelmasker	3 (muis)	onbekend	niet gemeten	24 [18]	
17	Inslaapbak (afgezogen)	Tube zit aan trachea vast	1 (rat)	5	aansluitpunten	2 [53]	30 [53]

Tabel 4: Kritisch beheerste onderzoekopstellingen met proefdieren

	Inleiding	Peroperatieve fase	Aantal (soort dier)	Ventilatievoud (mate van ventilatie)	Vastgestelde lekkages	Persoonlijke concentratie (mg/m ³) [minuten]	
						Isofluraan	Lachgas
18	Perspexbak met afzuiging over inslaapbak	Perspex bak ligt niet over het dier, maar 10-15 cm ervan af	1 (rat)	18	- aansluiting verdamper - aansluiting op muur	13 [17] ⁶⁾ 3 [6] 7)	40 [17] ⁶⁾ 11 [6] ⁷⁾
19	Inslaapbak met afzuiging	Dubbelm masker PET-scan	1 (rat)	5	Dubbelm masker past niet	40 [237]	
20	Elders	Aanvoer via slang	1 (rat)	onbekend	niet gemeten	1 [35]	42 [35]
21	Inslaapbak met afzuiging	Dubbelm masker alleen aanvoer, afzuiging staat uit, wel bovenafzuiging	1 (muis)	onbekend	boven kop van muis	48 [5]	

Verwijzingen in de tabellen 3,4,en 5:

Als er niets voor lachgas in de tabellen staat ingevuld, is er geen lachgas gebruikt.

a) aanpassing aan dubbelm masker, binnenring is naar binnen geplaatst

1) deur open

2) deur dicht

3) werken in de buurt van de kop

4) tijdens ontkoppelen en omdraaien van het dier

5) alleen de inleiding op werkplek 1

6) inleiding + peroperatief op werkplek 1

7) inleiding + peroperatief op werkplek 2 verderop in de ruimte

8) recirculatie via isofluraan adsorber

9) biohazardkast uitgeschakeld

10) alleen peroperatieve fase

11) tijdens het hechten zit de medewerker dicht op het dier, muis verschuift dan wel eens en ligt niet meer recht voor het gat, soms vergeet de medewerker een toevoer te sluiten.

12) tijdens maken van echo

13) werkzaamheden achter microscoop medewerker zit er dicht op

onderzoekopstellingen zorgen lekkages van het dubbelm masker, een slechte ruimteventilatie of lekkages elders in de opstelling ervoor, dat de blootstelling aan isofluraan en lachgas streefwaarden overschrijdt. Het feit dat naast isofluraan ook lachgas in een dergelijke opstelling wordt gebruikt, zorgt ervoor dat de opstelling als slecht wordt beoordeeld, omdat het percentage lachgas (50%) hoger is dan het toegepaste isofluraan (2-5%) {opstelling 22, 24, 27 en 34}.

PET-scan

Er zijn vier metingen verricht bij onderzoekopstellingen in een PET-scan {opstellingen 10/11, 19, 23 en 26}. Ook bij dit soort opstellingen wordt met een dubbelm masker gewerkt, maar de afzuiging blijkt vaak niet effectief. Bij één opstelling

met een dubbelm masker is de situatie voldoende beheerst {opstelling 10/11}. Bij de andere drie is dit niet het geval. De oorzaken zijn, dat het gebruikte dubbelm masker of niet geschikt was voor de rat of dat er een andere reden voor lekkage was {opstelling 10 en 19}. Bij twee opstellingen werden isofluraan adsorbers gebruikt, die een kritische factor kunnen zijn wanneer zij niet op tijd worden verwisseld {opstelling 23 en 26}.

Combinatie dubbelm masker en "doom"

Het toepassen van een "doom" op een dubbelm masker is ontstaan na ervaring met een slecht functionerend dubbelm masker {opstelling 27}. De "doom" is gemaakt door een vinger van een dunne handschoen af te knippen, het topje te verwijde-

Tabel 5: Slecht beheerste onderzoekopstellingen met proefdieren

	Inleiding	Peroperatieve fase	Aantal (soort dier)	Ventilatie-voud (mate van ventilatie)	Vastgestelde lekkages	Persoonlijke concentratie (mg/m ³) [minuten]	
						Isofluraan	Lachgas
22	Inslaapbak met afzuiging	dubbelmasker	2 (rat)	onbekend	Drieweg-aansluiting	1 [109]	30 [109] Piek : 1
23	Inslaapbak met afzuiging	Afzuiging op buis PET-scan	1 (rat)	onbekend	Boven buis PET-scan Achter koolstofpot	35 [6] ⁵⁾ Piek: 1 51 [4] ¹⁰⁾ 43 [4] ^{7, 10)}	
24	Inslaapbak met afzuiging	Dubbelmasker Dubbelmasker	2 (rat) 2 (rat)	koolstofpot koolstofpot	niet gemeten koppelpunt	2 [94] Piek: 1 [bij inleiden] 3 [120]	55 [94] Piek: 1 [bij inleiden] 52 [120] Piek: 1 [bij inleiden]
25	Inleiding in zuurkast	Blok met vier toevoer/afzuigpunten	9 (muis)	beperkt		13 [60] ¹⁰⁾ 22 [60] ¹⁰⁾ 77 [60] ^{10, 11)}	Piek: 2
26	Inslaapbak met afzuiging	Dubbelmasker op PET-scan	4 (rat) 2 (rat) 1 (rat)	5 en koolstofpot	niet gemeten	61 [123] Piek: 1 55 [139] Piek 1 69 [59] Piek: 1	
27	Inslaapbak met afzuiging	Dubbelmasker	2 (muis)	onbekend	dubbelmasker	104 [90]	
28	Inslaapbak zonder afzuiging	Cross-flow kast (blaast)	33 (muis)	5	niet gemeten	111 [29] Piek: 1	
29	Inslaapbak met afzuiging	Dubbelmasker + onderafzuiging	5 (rat) 14 (rat) 25 (rat) 9 (rat) (veel dieren)	onbekend	Gaasje op masker wanneer het niet werd gebruikt	36 [15] 142 [48] Piek: 1 75 [82] Piek: 1 67 [32] Piek: 1	
30	Inslaapbak in biohazardkast	Via kapje aangesloten op anesthesietoestel + biohazardkast	1 (rat)	8	T-stuk verdamp lachgasslang	8 [15]	158 [15] Piek: 1
31	Inslaapbeker op tafel zonder afzuiging	Geïntubeerd op tafel	1 (muis) 1 (muis)	beperkt	Pomp driepuntsslang	44 [7] 10 [23]	149 [7] Piek: 1 135 [23]

Tabel 5: Slecht beheerste onderzoekopstellingen met proefdieren

	Inleiding	Peroperatieve fase	Aantal (soort dier)	Ventilatie-voud (mate van ventilatie)	Vastgestelde lekkages	Persoonlijke concentratie (mg/m ³) [minuten]	
						Isofluraan	Lachgas
32	Inslaapbak met afzuiging	Dubbelsmasker	15 (muis)	Met koolstofpot (net nieuw)	niet gemeten	90 [41] Piek: 1	215 [41] Piek: 1
		Dubbelsmasker + onderafzuiging	40 (muis)	Met koolstofpot	niet gemeten	10 [77]	89 [77]
33	Inslaapbeker op tafel zonder afzuiging	Geïntubeerd op tafel	1 (muis) 3 (muis) 3 (muis)		Boven kop Verdamper 3-puntsslang pomp	42 [6] 4 [19] ¹²⁾ 9 [19] ¹³⁾	224 [6] Piek: 1 73 [19] ¹²⁾ 101 [19] ¹³⁾ Piek: 1
34	Inslaapbak in de zuurkast	Dubbelsmasker	1 (rat)	zuurkast	dubbelsmasker	8 [10] {WP1}	51 [10] {WP1}
	Na twee uur werken is de concentratie isofluraan en lachgas in de ruimte met een factor 5 gestegen.	Dubbelsmasker	1 (rat)	slecht	dubbelsmasker	na twee uur 44 [8] {WP1}	na twee uur 242 [8] {WP1} Piek: 1
		Dubbelsmasker	1 (rat)	slecht	Dubbelsmasker Verdamper	Na één uur 418 [9] {WP2} Piek: 1	Na één uur 347 [9] {WP2} Piek: 1
		Dubbelsmasker	1 (rat)	slecht	Dubbelsmasker Verdamper	Na 1,5 uur 72 [6] {WP3} Piek: 1	Na 1,5 uur 560 [6] {WP3} Piek: 1
35	Inslaapbakje met puntafzuiging op 70 cm afstand	Dubbelsmasker	21 (muis)		niet gemeten	157 [44] Piek: 2	709 [44] Piek: 2
	Inslaapbakje met puntafzuiging op 25 cm afstand	Dubbelsmasker	9 (muis)		niet gemeten	112 [16]	527 [16] Piek: 2

ren. De ene zijde zit op het dubbelsmasker en in het deel dat uitsteekt wordt de snuit van het dier geplaatst. Bij onderzoekopstellingen met een dubbelsmasker en "doom" zorgde de "doom" ervoor, dat blootstelling van de medewerker bijna volledig wordt voorkomen. De aan- en afvoer van inhalatie-anesthetica lijkt door de aanwezigheid van de "doom" beter te worden gereguleerd {opstelling 3 en 14}. In de literatuur zijn er ook goede ervaringen beschreven met een soortgelijke "doom" [9].

Effectiviteit van andere vormen van afzuiging

Twee effectieve vormen van (extra) afzuiging is afzuiging vlak

achter de kop van het dier of met behulp van een perspexbak met afzuigvoorziening (figuur 5) die ver over de kop van het dier wordt geplaatst {opstellingen 5 en 9}. Onderafzuiging is alleen afdoende als het aantal te behandelen dieren beperkt is {opstelling 7}. Wanneer er meer dieren in beperkte tijd worden ingeleid en behandeld en wanneer in deze situaties ook lachgas wordt gebruikt is onderafzuiging is niet meer effectief {opstelling 29,32}. Het werken in een "cross-flow" kast beschermt wel het dier tegen infecties, maar niet de medewerker en is dus beslist geen vorm van afzuiging {opstelling 28}.

Ontwerp van de onderzoekopstelling

Het ontwerp van de onderzoekopstelling beïnvloedt de mate van blootstelling. Het komt voor, dat in de opstelling switches ontbreken, waardoor een toevoer van inhalatie-anesthetica niet geschakeld kan worden en dus op meerdere plaatsen uitstroomt. Het gedrag van medewerkers is bepalend of dergelijke tijdelijk niet gebruikte aanvoerblijven wel of niet worden afgedicht tijdens het werk en zo ontstaan gemakkelijk lekkages, die met een technische oplossing (switch) te voorkomen zouden zijn {opstelling 25 en 29}.

Veranderingen aan de opstelling kunnen lekkage introduceren

Er zijn bij een aantal onderzoekopstellingen metingen verricht naar lekkages. De lekkages kwamen vooral voor bij verbindingstukken, boven de kop van het dier, bij de verdampers, aansluitingen en slangen van het lachgas, bij de aansluitingen en uitgang van de koolstofpotten. Lekkages kunnen ontstaan wanneer wijzigingen in opstellingen worden doorgevoerd, waarbij nieuwe verbindingstukken worden geïntroduceerd. Het is niet gebruikelijk om een opstelling daarna op lekkages te controleren.

Gebruik van isofluraan adsorber

Bij een aantal onderzoekopstellingen wordt de afgezogen lucht niet naar buiten afgezogen, maar gerecirculeerd via een isofluraan adsorber. De ervaringen hiermee zijn wisselend. Het vergt discipline om de isofluraan adsorber op tijd te vervangen. Een aantal keer is er in de uitstromende lucht van een koolstofpot, die nog niet aan vervanging toe was toch isofluraan gemeten. Dergelijke ervaringen met isofluraan adsorbers worden ook in de literatuur genoemd [10]. In dit onderzoek zijn isofluraan adsorbers getest in een ruimte met een ventilatievoud van 22 en na 75 minuten was de achtergrondconcentratie isofluraan opgelopen tot 3,8 mg/m³. In een andere studie stootte 88% van de onderzochte isofluraan adsorbers isofluraan uit, voordat ze de helft van hun gespecificeerde levensduur hadden bereikt. De verwachting is dan ook dat er bij het gebruik van adsorbers altijd een achtergrondconcentratie isofluraan zal zijn in de werkruimte. De afgezogen lucht kan beter rechtstreeks naar buiten worden afgevoerd.

Gebruik van lachgas

Opvallend is, dat bij de onderzoekopstellingen met zowel isofluraan als lachgas eerder overschrijdingen van de streefwaarden zijn dan bij opstelling met uitsluitend isofluraan. De reden hiervoor is, dat in het toegediende mengsel de concentratie lachgas veel hoger is dan isofluraan.

Ruimten met beperkte ruimteventilatie

In werkruimten met een beperkte ruimteventilatie neemt de blootstelling voor medewerkers toe wanneer experimenten

langer duren of wanneer het aantal te behandelen dieren in een bepaalde tijd toeneemt. Zeker in ruimten met een beperkte ruimteventilatie is het van belang om bij elke verandering opnieuw een risico-analyse te maken.

Gedrag van medewerkers

Ook gedrag van medewerkers heeft invloed op de blootstelling. Opvallend bij opstelling 35 is, dat puntafzuiging in de loop van de tijd steeds verder van de inslaapbak is weggedraaid, zodat deze geen effect meer heeft. Hetzelfde geldt voor opstelling 18 waarin de perspexbak met afzuiging niet ver genoeg over het dier geplaatst werd, omdat dit onhandig bleek in de praktijk. De effectiviteit van de afzuiging is hierdoor minder.

Discussie

De onderzoekopstellingen met de hoogste concentratie aan inhalatie-anesthetica zijn in de jaren 2004 en 2005 beoordeeld. Het betrof vrijwel altijd opstellingen waar naast isofluraan ook met lachgas werd gewerkt. De hoogte van de gemeten concentraties werd voornamelijk bepaald door het feit of lachgas werd gebruikt. De hoogte van de concentratie werd verder vooral bepaald door lekkages bij verbindingstukken, gebrek aan switches in het ontwerp, slecht functionerende dubbelmaskers of andere vormen van bronafzuiging en een te laag ventilatievoud in de ruimte.

Bronaanpak

Bij de slecht beheerste onderzoekopstellingen zijn onmiddellijk maatregelen getroffen. In de meeste gevallen is bronaanpak toegepast, waarbij lachgas door een mengsel van zuurstof en lucht is vervangen, zoals ook beschreven door Stimpfel [7]. Dit heeft de blootstelling van medewerkers aanzienlijk verminderd in de Universitair Medische Centra. Het blijft zinvol om de mogelijkheden van intraveneuze anesthesie bij proefdieren te onderzoeken [11]. Naast de bronaanpak hebben de Universitair Medische Centra verschillende technische en organisatorische maatregelen getroffen om blootstelling voor medewerkers te voorkomen.

Technische maatregelen

- voer bij een frequentie van 1 dier per 2-6 minuten de werkzaamheden in een zuurkast uit of in een biohazardkast, waarvan de afgezogen lucht naar buiten wordt afgevoerd;
- ontwerp een onderzoekopstelling zo, dat de medewerker tijdens het werk geen disconnecties hoeft te maken. De aanvoer van inhalatie-anesthetica is per kanaal met switches te schakelen. De gebruikte afzuiging voor de inslaapbak en die van de toepassing in de peroperatieve fase functioneert onafhankelijk van elkaar en is met switches te schakelen;
- gebruik een "doom" samen met het dubbelmasker;
- pas alleen onderafzuiging toe als de frequentie van het aantal te behandelen dieren laag is;
- gebruik voor elk dier een goed passend dubbelmasker en gebruik de binnenring om verder aan te passen aan de kop van het dier;
- voer de afgezogen lucht rechtstreeks naar buiten af en recirculeer niet via een isofluraan adsorber;

- gebruik deugdelijk verbindingsmateriaal dat goed in elkaar past om lekkages te voorkomen;
- controleer een aangepaste/gewijzigde opstelling altijd op lekkages.

Organisatorische maatregelen/gedrag

- maak altijd een risico-analyse wanneer er wijzigingen aan een proefopstelling plaatsvinden, die kritisch kunnen zijn voor de te verwachten blootstelling;
- neem nieuwe onderzoekopstellingen standaard op in het meetprogramma;
- voorzie elke nieuwe of gewijzigde opstelling van switches en controleer de connectiepunten op lekkages;
- stel een jaarlijks onderhoudsprogramma op voor de opstellingen (bv. slangen, pompen of verdamper) en zorg ervoor dat materiaal tijdig wordt vervangen;
- zorg voor een werkprotocol (ook in het Engels) met de beschrijving van de onderzoekopstelling en de getroffen beheersmaatregelen, bv. tijdig vervangen van de "isofluraan adsorber";
- houdtoezicht op basis van het werkprotocol;
- licht medewerkers (en studenten / stagiaires) voor over de risico's van inhalatieanesthetica en de manier waarop ze de blootstelling kunnen beheersen' en train ze in het veilig gebruiken van de onderzoekopstelling;
- stel een jaarlijks monitoringprogramma op voor onderzoekopstellingen die eerder als kritisch zijn beoordeeld;
- laat medewerkers bij twijfel over de werking van de opstelling en bij nieuwe plannen om de opstelling te wijzigen altijd overleg voeren met leiding en technische dienst.

Conclusie

De metingen van de afgelopen jaren hebben de Universitair Medische Centra ondersteund bij het beheersen van de blootstelling aan inhalatieanesthetica voor medewerkers bij onderzoekopstellingen.

Kritische situaties in de beginperiode van de metingen zijn verbeterd. De bronaanpak, waarbij lachgas niet meer wordt toegepast heeft voor een verbetering van de werkomstandigheden van medewerkers gezorgd. Daarnaast geven de metingen inzicht in de factoren die van invloed zijn op de uiteindelijke blootstelling van de medewerkers, zoals het aantal te behandelen dieren, juist gebruik van dubbelmaskers en effectiviteit van andere vormen van bronafzuiging. Ook het gebruik van adsorbers blijkt voor isofluraan een kritische factor te zijn. Afzuiging naar buiten heeft de voorkeur.

Tot slot is het belangrijk om bij iedere wijziging een risico-analyse te maken en indien noodzakelijk extra beheersmaatregelen te treffen en een blootstellingsmeting uit te voeren.

Literatuur

1. Health Council of the Netherlands: Committee for Compounds toxic to reproduction. Nitrous oxide; Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification, The Hague: Health Council of the Netherlands, 2000; publication no. 2000/03OSH

2. Warner S.D., Warner M.D., Sanders R.D., Biologic effects of nitrous oxide, *Anesthesiology* 2008; 109: 707-22
3. Scapellato M.L., Mastrangelo G., A longitudinal study for investigating the exposure level of anesthetics that impairs neurobehavioral performance, *NeuroToxicology* 29 (2008) 116-123
4. Wronska-Nofer T., Palus J., DNA damage induced by nitrous oxide: Study in medical personnel of operating rooms, *Mutation Research* 666 (2009) 39-43
5. Stimpfel T.M., Gershey E.L., Selecting anesthetic agents for human safety and animal recovery surgery, *FASEB J.*; 1991; 5: 2099-2104
6. Burm AGL. Occupational hazards of inhalation anaesthetics. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2003;17: 147-161
7. Health Council of the Netherlands: Committee for Compounds toxic to reproduction. Isoflurane; Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification, The Hague: Health Council of the Netherlands, 2002; publication no. 2002/13OSH
8. Gezondheidsraad, publicatie nr: 1998/16 WGD
9. Smith J.C., Bolon B., Isoflurane leakage from non-rebreathing rodent anaesthesia circuits: comparison of emissions from conventional and modified ports, *Lab. Anim.* 2006, April; 40(2), 200-9
10. Smith J.C., Bolon B., Atmospheric waste isoflurane concentrations using conventional equipment and rat anesthesia protocols, *Contemp Top Lab Anim Sci.*, 2002; 41(2): 10-7
11. Akkerdaas L.C., Inhalatieanesthesie versus TIVA (Total intraveneuze anesthesie) vanuit arboperspectief, *Tijdschrift Diergeneeskunde*, 2009 Jan 1; 134(1): 14-6
12. Arbocatalogus inhalatie anesthetica, www.dokterhoe.nl
13. Hoerauf K., Lierz M., Wiesner G., Genetic damage in operating room personnel exposed to isoflurane and nitrous oxide, *Occup. Environ. Med* 1999; 56:433-437
14. Hoerauf K., Lierz M., Occupational exposure to inhalation anesthetics at the work-place of veterinary surgery, *Zentralbl Hyg Umweltmed.*, 1998; 201 (4-5): 405-12
15. Krajewski W., Kucharska M., Occupational exposure to nitrous oxide – The role of scavenging and ventilation systems in reducing the exposure level in operating rooms, *Int. J. Hyg. Environ.-Health* 210 (2007) 133-138
16. Arbo Informatie 31, Gezondheidsrisico's voor gevaarlijke stoffen, Richtlijn voor de arbocatalogus, derde druk, Sdu Uitgevers, blz. 33

Dankwoord

Dank gaat uit naar de collega arbeidshygiënist: M. Beelen (LUMC), J.R.C. Boumans – d'Onofrio, C.C.P. Klaver, G.C. Teunissen (UMC St Radboud), F. Steenstra (UMCG), K. D. Witters (Erasmus MC) die hun gegevens voor dit onderzoek hebben gebundeld en geduldig alle vragen hebben beantwoord. Tevens bedanken we de betrokken medewerkers van de proefdiercentra voor hun medewerking en hun inzet om door middel van maatregelen de blootstelling aan inhalatieanesthetica verder te reduceren.