

Beroepsmatige blootstelling aan sevofluraan

Tom Geens^{1*}, Geertrui Samoy^{1*}, Jan Michiels¹, Geert De Cooman¹, André Boel², Bart Lepla³ en Frank Martens³

Samenvatting

Doelstelling

Om de veiligheid en gezondheid van anesthesisten, chirurgen, verpleegkundigen en tandartsen te kunnen opvolgen, is het belangrijk dat we hun blootstelling aan anesthesiegassen correct inschatten. We willen graag de belangrijkste determinanten van sevofluraanblootstelling identificeren, een preferentiële meetmethodiek voor externe en interne blootstelling kiezen en een biologische limietwaarde afleiden.

Methoden

Er werd gemeten bij werknemers op een dienst neus-keel-oor (NKO, hoge blootstelling) en gynaecologie (GYN, lage blootstelling), zowel met persoonlijke bemonstering (Radiello®), statische bemonstering (Brüel&Kjaer) als biomonitoring (sevofluraan, hexafluoroisopropanol en fluoride in de urine). Vier anesthesisten, zes chirurgen en zes verpleegkundigen werden twee weken gevolgd. De meeste werknemers werden verschillende keren bemonsterd (22 stalen op NKO, 22 op GYN). De 44 meetreeksen statische bemonstering werden vergeleken met subselecties van 221 eerder met Brüel&Kjaer verworven sevofluraandatasets.

Resultaten

Alle concentraties (behalve fluoride) waren lager op GYN dan op NKO. Persoonlijke bemonstering met Radiello® leverde tot tienmaal hogere concentraties dan de Brüel&Kjaer. Regressie van de gemiddelde data per persoon van de persoonlijke bemonstering met Radiello® naar de biomonitoring van sevofluraan in de urine, leverde een lineair model met een determinatie van meer dan 93%. Na normalisatie van de overschatting met Radiello® aan de hand van meer accurate Brüel&Kjaer-data, besluiten we dat een gemiddelde blootstelling aan 2.0 ppm sevofluraan in de lucht tot een gemiddelde concentratie van 4.90 µg sevofluraan/l urine leidt, welke ook ons voorstel voor een biologische limietwaarde vormt.

Conclusies

In vergelijking met de andere biomonitoringstechnieken, is biomonitoring van sevofluraan als onveranderde molecule in postshift-urine het beste middel om recente blootstelling te kwantificeren. Een Brüel&Kjaer-omgevingsmonitor levert een representatief beeld van de externe blootstelling. Cross-sectioneel vinden we met dit toestel 2.61 ppm in operatiezalen (n=158) en 0.68 ppm in ontwaakzalen (n=53). Naast de aanwezigheid van een functioneel afzuigsysteem zijn de toegepaste anesthesietechnieken het centrale aandachtspunt met het oog op de verdere vermindering van de blootstelling aan anesthesiegassen in operatiezalen.

* Beide auteurs droegen evenveel bij in het tot stand komen van dit artikel

¹ Correspondentieadres: Provikmo vzw, Occupational Health Services, Dirk Martensstraat 26/1, 8200 Brugge, België; email: tom.geens@provikmo.be; tel: +32 50474747

² Departement Anesthesie, AZ Groeninge, Reepkaai 4, 8500 Kortrijk, België

³ Laboratorium voor Industriële Toxicologie, AZ Groeninge, Reepkaai 4, 8500 Kortrijk, België

Abstract

Aims

In order to be able to evaluate the safety and health of anaesthesiologists, surgeons, nurses and dentists, it is important to quantify their occupational exposure to anaesthetic vapours. We aim to identify the most important determinants of sevoflurane exposure, select a preferential method to quantify external and internal exposure and to calculate a biological limit value.

Methods

Measurements were carried out at an otorhinolaryngology (ORL, high exposure) and gynaecology (GYN, low exposure) operating theatre, as well by means of personal sampling (Radiello®), static sampling (Brüel&Kjaer) as by means of biomonitoring (urinary sevoflurane, hexafluoroisopropanol and fluoride). Four anaesthesiologists, six surgeons and six nurses were followed for two weeks. Most participants were monitored several times (22 samples at ORL, 22 at GYN). The 44 static sampling results were compared with subselections of 221 previously with Brüel&Kjaer acquired sevoflurane datasets.

Results

All concentrations (except fluoride) were lower at GYN compared to ORL. Personal sampling with Radiello® sometimes showed tenfold higher concentrations compared to Brüel&Kjaer. Regression of the mean personal data of personal sampling with Radiello® and the urinary sevoflurane biomonitoring, yielded a linear model with a determination exceeding 93%. After normalisation of the overestimate with Radiello® through more accurate Brüel&Kjaer data, we conclude that an exposure of 2.0 ppm sevoflurane in air results in a mean concentration of 4.90 µg sevoflurane/l urine, which is also our proposal for a biological exposure index.

Conclusions

Compared to the other biomonitoring techniques, sevoflurane biomonitoring in postshift urine is the best way to assess recent exposure to sevoflurane. A Brüel&Kjaer monitor yields representative results of external exposure. Cross-sectional data collected with this device show results of 2.61 ppm in operation rooms (n=158) and 0.68

ppm in recovery rooms (n=53). Besides the presence of a functional exhaust system, the applied anaesthetic techniques merit major attention in order to further decrease occupational exposure to anaesthetic gases in the operating theatres.

Inleiding

Het personeel in operatiekwartieren en ontwaakzalen van ziekenhuizen wordt blootgesteld aan wisselende concentraties anesthesiegassen en -dampen. In tegenstelling tot de patiënten, zijn deze werknemers chronisch blootgesteld aan relatief lage concentraties anesthetica. Toch zou deze chronische blootstelling aan restconcentraties kunnen leiden tot onomkeerbare schadelijke effecten bij het blootgestelde personeel. Het bewijsmateriaal hiervoor moet voorlopig gezocht worden in bekritiseerde epidemiologische studies die deze stelling niet altijd hard kunnen maken.

Over historisch belangrijke anesthetica zoals ether en chloroform alsook over het nog steeds vaak gebruikte lachgas beschikt men over heel wat data. Over de nieuwere gehalogeneerde anesthetica zoals desfluraan en sevofluraan, fluranen die vooral sinds de jaren '90 sterk in gebruik zijn toegenomen, is de hoeveelheid beschikbare informatie over het blootstellingsrisico gelimiteerd.

In de geschatte wereldproductie inhalatieanesthetica van 2000 ton/jaar [Terrell, R.C. 2008] neemt sevofluraan (fluoromethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl ether, CAS nr. 28523-86-6) omwille van zijn gunstige fysicochemische, farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen een steeds belangrijker plaats in. Werknemers worden in toenemende mate aan sevofluraandampen blootgesteld, maar over de acute en chronische effecten is echter nog weinig bekend. Acute neuropsychologische effecten bij mensen werden vastgesteld vanaf 20 minuten blootstelling aan 1000 ppm [Alkire, M.T. et al. 2008], maar voor de cancerogene, mutagene en reprotoxische (CMR) effecten ten gevolge van chronische blootstelling ligt de conclusie een stuk moeilijker. Zo zijn er geen studies beschikbaar die een eventuele carcinogeniteit van sevofluraan kunnen aantonen, wat eenvoudig kan verklaard worden door het feit dat we nog geen twintig jaar met dit anestheticum werken. Er zijn volgens onze bronnen op dit moment ook geen adequate en gecontroleerde studies uitgevoerd bij mensen met betrekking tot reprotoxiciteit. Onze conclusie voor de mogelijke CMR effecten bij mensen is dat werknemers omzichtig moeten omspringen met het gebruik van sevofluraan. Op basis van het voorzorgsprincipe lijkt het ons verstandig om zwangere vrouwen uit het operatiekwartier en de ontwaakzaal te weren. Bovendien dienen we er over te waken dat de blootstelling aan sevofluraan acceptabel is.

Omgevingsmonitoring van sevofluraan

In 1977 legde het National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) enkele recommended exposure limits (RELs) vast voor de toenmalige gehalogeneerde inhalatieanesthetica (chloroform, trichloorethyleen, halothaan, methoxyfluraan, fluroxeen en enfluraan)[Bierbaum, P.J. en Dement, J.M. 1977]. Op dat moment was er van desfluraan

en sevofluraan nog geen sprake. NIOSH raadt in dit document aan om niemand bloot te stellen aan concentraties gehalogeneerde anesthetica hoger dan 2.0 ppm (als ze als enige anestheticum gebruikt worden) of 0.5 ppm (gebruikt in combinatie met lachgas), en dit gedurende een blootstellingsperiode van maximum één uur binnen de werkschift. De gehalogeneerde anesthetica kregen in de richtlijn allen eenzelfde REL mee, terwijl de aan de patiënt toe te dienen dosissen om eenzelfde effect te bereiken sterk kunnen verschillen [Panni, M.K. en Corn, S.B. 2003]. Een factor zes is hierbij geen uitzondering, en dit verschil leidt eveneens tot uiteenlopende contaminatieconcentraties in de omgevingslucht.

In 1989 legde ook de American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) een aantal tijdsgewogen richtwaarden voor de gemiddelde werkdag vast (threshold limit value, time weighted average; TLV,TWA), maar tot op vandaag nog niet voor sevofluraan [ACGIH 2009]. Ook in Europa en in de rest van de wereld zijn de limietwaarden voor anesthetica meestal slechts richtlijnen en zijn ze zelden ondersteund door de gezondheidsautoriteiten. Tabel 1 toont een beperkt overzicht.

Sinds 1997 zijn de omstandigheden in de operatiezaal sterk veranderd. Intraveneuze anesthetica en lokale anesthetica worden steeds meer gebruikt en een afvoersysteem voor anesthesiegassen is sindsdien de regel in Canada, de Verenigde Staten en de meeste Europese landen. Deze substituties en collectieve beschermingsmaatregelen hebben er zeker toe geleid dat de concentraties anesthetica in de omgevingslucht gedaald zijn, maar er blijven nog tal van variabele factoren over die een grote impact kunnen hebben op de blootstelling. Het feit dat de anesthetica onderling verschillen in verdoovingskracht en toxiciteit, alsook de tendens van toename in gebruik van sevofluraan ten opzichte van de andere anesthetica zouden moeten aansporen tot nieuwe dosis-effectstudies om realistische limietwaarden voor blootstelling te bepalen. Tenslotte moeten er aanbevelingen worden geformuleerd met betrekking tot de best beschikbare technieken om de sevofluraanblootstelling te kwantificeren onder de huidige werkmethode en arbeidsomstandigheden.

Biomonitoring van sevofluraan

De snelle en uitgebreide pulmonaire eliminatie (95-98%) van sevofluraan minimaliseert de hoeveelheid anestheticum die beschikbaar is voor biotransformatie. Slechts 2-5% van de ingeademde hoeveelheid sevofluraan wordt in de lever door Cytochrom P450 2E1 (CYP2E1) omgezet tot hexafluoroisopropanol (HFIP), met vrijzetting van anorganische fluoriden (F⁻) en CO₂.

Eenmaal gevormd, wordt HFIP in de lever snel geconjugeerd met glucuronzuur en vervolgens uitgescheiden in de urine als glucuronideconjugaat; minder dan 15% HFIP komt in de urine als vrije molecule voor. HFIP vertoont een monocompartimentele eliminatiekinetiek, met een halfwaardetijd van ongeveer 20 uur [Kharasch, E.D. et al. 1995]. In sommige gevallen is HFIP in de dagen na de blootstelling nog gevonden in concentraties hoger dan 0.50 mg/l urine [Haufroid, V. et al. 2000].

Tabel 1: Grens- en richtwaarden (in ppm) voor anesthesiegassen in enkele landen, naar [Panni, M.K. en Corn, S.B. 2003]^a

	Lachgas	Halothaan	Enfluraan	Isofluraan	Desfluraan	Sevofluraan
België	50	50	75			
Denemarken	50	5	2			
Duitsland	100	5	20	10		
Finland	100	1	10	10	10	10
Frankrijk		2			10	
Groot-Brittannië	100	10	50	50		
Italië	100					
Nederland ^b	80	0.05	20	20		
Noorwegen	100	5	2	2	20	20
Oostenrijk	100	5	20			
Zweden	100	5	10	10	10	10
Zwitserland	100	5	10	10		
VS NIOSH ^c	25 ^d	2.0 / 0.5	2.0 / 0.5	2.0 / 0.5	2.0 / 0.5	2.0 / 0.5
VS ACGIH ^e	50	50	75			
VS OSHA ^f	50					

^a tijdsgewogen gemiddelde over een werkshift van 8 uren tenzij anders vermeld

^b deze grenswaarden zijn vervallen sinds de invoering van het private grenswaardensysteem

^c REL (recommended exposure limit) gedefinieerd als tijdsgewogen gemiddelde concentratie over een blootstellingsperiode van maximum één uur (plafondwaarde als enkel een gehalogeneerd anestheticum wordt gebruikt / plafondwaarde bij combinatie met lachgas)

^d REL gemeten als tijdsgewogen gemiddelde over de hele blootstellingsperiode

^e TLV (threshold limit value) gedefinieerd als tijdsgewogen gemiddelde concentratie voor een normale 8-uurwerkdag en een 40-uur werkweek, waaraan bijna alle werknemers herhaaldelijk kunnen worden blootgesteld, dag na dag, zonder negatief effect

^f PEL (permissible exposure limit)

Sevofluraan wordt ook ongewijzigd in de urine geëxcreteerd. Een inschatting van dit percentage werd in de literatuur niet teruggevonden, maar op basis van de huidige studie schatten we dit in op minder dan 1% van de oorspronkelijke hoeveelheid beschikbaar voor biotransformatie. De halfwaardetijd van sevofluraan in het lichaam bedraagt ongeveer 3 uren [Accorsi, A. et al. 2005].

Andere onderzoekers hebben de relatie tussen de blootstelling aan sevofluraan en de concentraties van de biomerkers ervan al bestudeerd. Een blootstelling aan 2.0 ppm sevofluraan zou leiden tot een postshift-concentratie van 0.50 mg HFIP/l urine [Haufroid, V. et al. 2000]. Voor de postshift-urine concentratie van sevofluraan als moedermolecule werden biologische indices berekend van 2.11, 2.41 en 3.60 µg sevofluraan/l [Accorsi, A. et al. 2003, Accorsi, A. et al. 2005, Gentili, A. et al. 2004] telkens bij blootstelling aan 2.0 ppm. Het Finnish Institute of Occupational Health (FIOH) raadt bij dezelfde blootstelling 6.0 µg sevofluraan/l aan als actielimiet en vermeldt tevens een maximum achtergrondconcentratie voor een niet-blootgestelde populatie van 0.3 µg sevofluraan/l [Kiilunen, M. 2007].

Doelstelling

De bedoeling van de huidige studie was enerzijds via onderzoek van een historische database een beeld te krijgen over wat de belangrijkste determinanten van blootstelling zijn om zo praktisch advies te kunnen geven naar een betere bescherming van de werknemers toe en anderzijds via een vergelijkende studie te bepalen welke omgevingsmonitoring en biomonitoring het meest geschikt is om de blootstelling aan sevofluraan te kwantificeren. Bovendien was het ook de bedoeling een biologische limietwaarde af te leiden uit de relatie tussen externe en interne blootstelling.

Materialen en methoden

Historische database sevofluraanmetingen

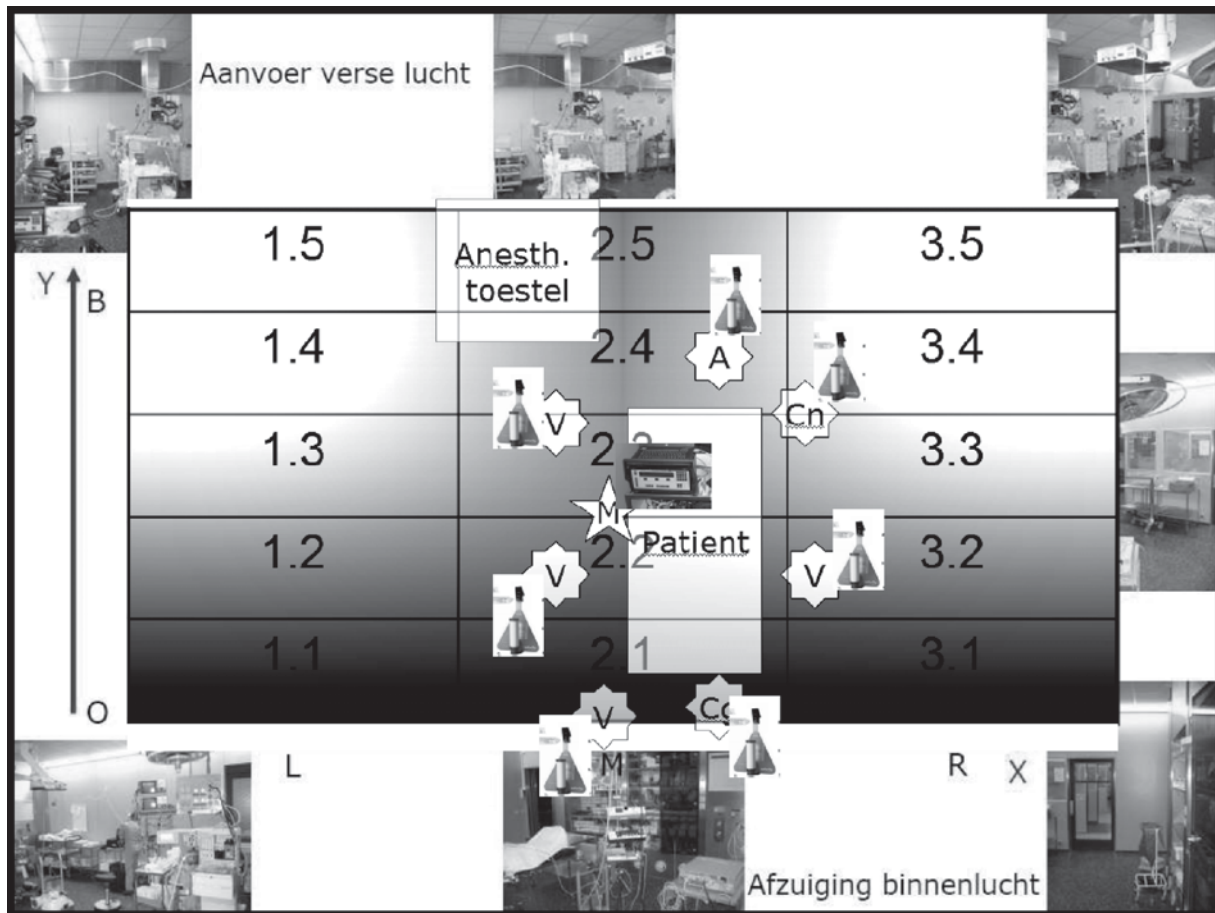
Sinds 2003 werden jaarlijks metingen verricht met de Multi-Gasmonitor Brüel&Kjaer, type 1302 (Innova AirTech Instruments, Ballerup, Denemarken). Op deze manier werden 221 meetreeksen sevofluraan verzameld (minimum 30 afzonderlijke waarden per meetreeks), over 27 verschillende ziekenhuiscampussen en in verschillende operatiezalen per ziekenhuis. De resultaten van deze metingen alsook de werkplaatsomstandigheden werden steeds volgens een standard operating procedure (SOP) genoteerd in een interventieverslag Arbeidshygiënische Metingen. De belangrijkste werkplaatsomstandigheden die werden genoteerd omvatten enerzijds het type meetplaats (operatiezaal of ontwaakzaal) en of in deze ruimte al dan niet efficiënte collectieve afzuiging aanwezig was, anderzijds werd voor de operatiezalen bijkomend genoteerd of de anesthesist een masker gebruikte bij inductie van de patiënt, of de anesthesist de patiënt intubeerde en of de anesthesist een open, halfopen/halfgesloten of gesloten systeem gebruikte (geen, partiële of maximale recuperatie van uitgeademende gassen via het anesthesietoestel).

Vergelijkende studie: meetstrategie, proefpersonen, meetplaats en blootstellingsgroepen

De blootstelling aan sevofluraan werd vooraf cross-sectioneel geschat aan de hand van de database en bijkomende gegevens uit de literatuur. Op basis hiervan werd beslist de variatie in blootstelling te maximaliseren door te werken met een lage blootstellingsgroep (gynaecologie, GYN) en een hoge blootstellingsgroep (neus-keel-oor, NKO). De storende factoren werden tot een minimum herleid door steeds te meten in éénzelfde operatiezaal en door zoveel mogelijk dezelfde proefpersonen te volgen in de twee groepen. Het project werd

goedgekeurd door het ethisch comité van het ziekenhuis. Van de 18 werknemers die de infobrochure van de studie kregen, ondertekenden er 16 de informed consent.

systeem waarmee de zaal was uitgerust, verzekerde volgens de technische dienst van het ziekenhuis 20 kamerversingingen per uur.



Figuur 1: Meetplaats. De operatiekamer mat 8 m lengte bij 8 m breedte en 3 m hoogte. De luchtinlaat bevond zich over de gehele breedte van de zaal, bovenaan (B) de muur dwars op de rechtermuur (R) met de toegang tot de zaal. De afzuiging gebeurde via enkele roosters die zich zowel bovenaan als onderaan (O) de tegenoverliggende muur bevonden, vlakbij de toegangsdeur in de rechtermuur (R). Er was geen laminaire flow. De toegang tot de operatiekamer werd steeds afgesloten tijdens de metingen. De operatietafel bevond zich in het midden van de zaal, met het hoofdeinde gericht naar de wand met verse luchttoevoer. Ter hoogte van dit hoofdeinde bevond zich links het anesthesietoestel (Aestiva 3000, Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland). De Brüel&Kjaer meetsonde (M) bevond zich centraal op ademhoogte van Anesthesisten (A), Chirurgen (Cg is gynaecoloog, Cn is neus-keel-oor arts) en Verpleegkundigen (V). De grijswaardengradiënt geeft een schematische verdeling van de gemiddelde sevofluraanconcentratie over de zaal weer: bleek zijn lagere concentraties, donker hogere. De nummering (1.1 t.e.m. 3.5) verwijst enkel naar compartimentering in lengte en breedte en geeft dus geen concentratie weer.

Alle 16 proefpersonen werkten op het operatiekwartier van het Algemeen Ziekenhuis Groeninge, Campus Onze Lieve Vrouw, Kortrijk, België). Meer bepaald ging het om 4 anesthesisten, 6 chirurgen (2 gynaecologen en 4 neus-keel-oor artsen) en 6 verpleegsters (fungerend als assistente bij de chirurg of de anesthesist, of als omloopverpleegkundige). Dezelfde anesthesisten en verpleegsters werden gevolgd in de twee blootstellingsgroepen. Niemand heeft de studie tijdens de uitvoering verlaten.

De metingen vonden plaats van 19 tot 23 maart 2007 (NKO) en van 27 tot 28 maart en op 6 april 2007 (GYN), telkens gedurende de duur van het volledige operatieprogramma (vanaf 7h30 tot minstens 11h30).

De operatiekamer (Figuur 1) werd gedurende de duur van de studie enkel gebruikt wanneer er tegelijk ook metingen in het kader van de studie plaatsgrepen. Het geforceerd ventilatie-

In de NKO-groep vonden talrijke kortdurende chirurgische ingrepen bij kinderen plaats (gemiddeld 11 per shift gedurende de studie). Bij de meeste interventies werd sevofluraan gebruikt zowel voor inductie als onderhoud van de anesthesie. De anesthesist gebruikte hierbij meestal een halfopen circuit. In de GYN-groep waren minder operaties gepland (gemiddeld 6 per shift gedurende de studie), maar deze duurden wel veel langer. Bij de meeste interventies werd sevofluraan gebruikt voor onderhoud van de anesthesie na intraveneuze inductie. De anesthesist gebruikte hierbij meestal een gesloten circuit.

Omgevingsmonitoring van sevofluraan

Statische bemonstering

De statische bemonstering werd uitgevoerd met de Multi-

Gasmonitor Brüel&Kjaer, type 1302 (Figuur 1, Figuur 2). De locatie van de aanzuigmond van de teflonslang van het toestel werd bij de start van de studie bepaald op basis van een set puntmetingen op verschillende plaatsen in de operatiekamer als de plek waar de hoogste concentraties anesthesiegassen in de buurt van de proefpersonen te verwachten waren (Figuur 1, grijze kleur). Het toestel werd vooraf gekalibreerd met verse sevofluraandampen (ENMO services bvba, Vosselaar, België). Dagelijks werd er gemeten vanaf 15 minuten vóór het starten van het operatieprogramma om de achtergrondconcentratie te bepalen. We bepaalden vervolgens de tijdsgewogen blootstellingsconcentratie door te meten tijdens de volledige duur van het operatieprogramma. Er werd ook nog minstens 15 minuten na het beëindigen van het operatieprogramma gemeten. De datalogger registreerde circa elke minuut een meetwaarde (LOD 0.006 ppm, LOQ 0.030 ppm). Voor elke proefpersoon werden de tijden van het binnenkomen en het verlaten van de operatiezaal geregistreerd. Op deze manier konden de resultaten van de omgevingsmonitor ten dele gepersonaliseerd worden, door enkel rekening te houden met de tijd die men effectief in de zaal doorbracht en de waarden van de monitor voor de verschillende personen door nulwaarden te vervangen wanneer men niet in de zaal aanwezig was. Dit laatste laat twee manieren van vergelijking van de statische bemonstering (al dan niet gepersonaliseerd) met de persoonlijke bemonstering toe.

Persoonlijke bemonstering

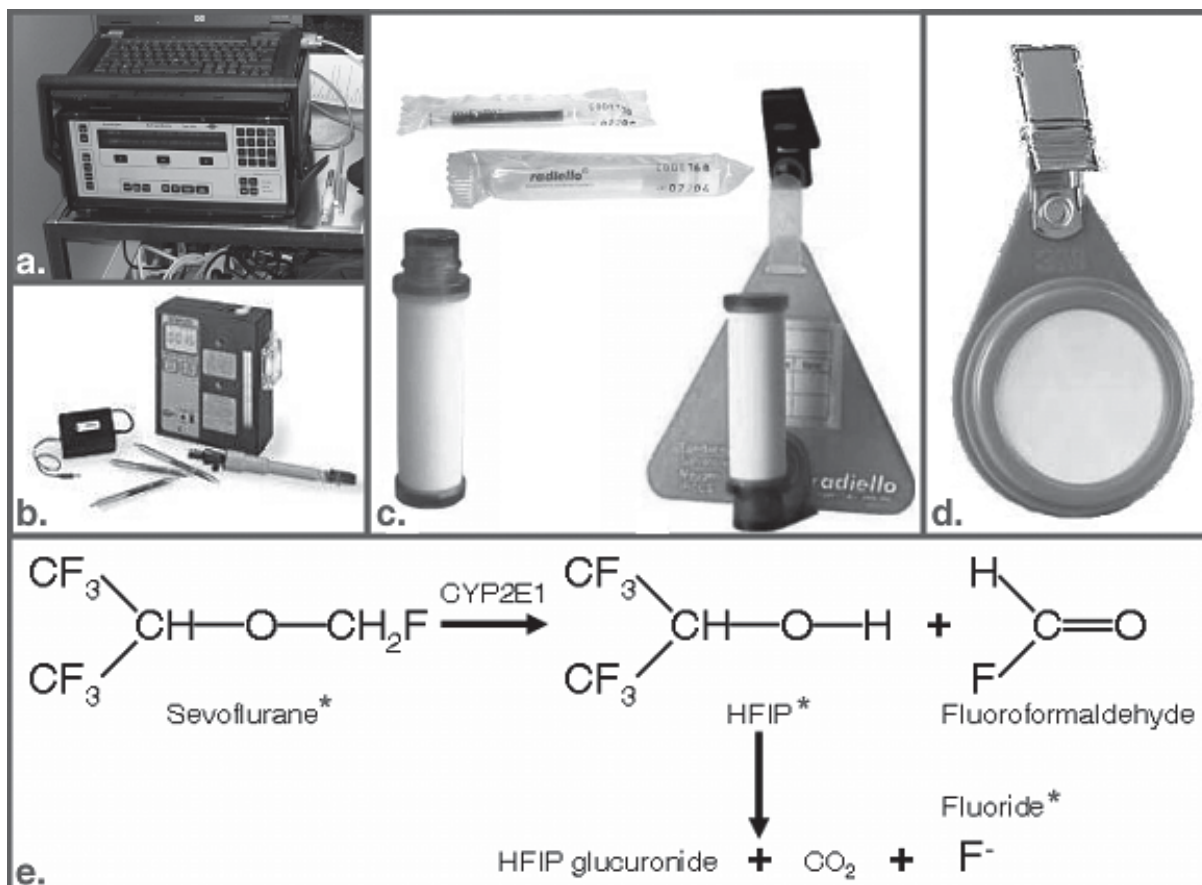
De persoonlijke bemonstering werd uitgevoerd met Radiello® (Sigma-Aldrich Corporation, Bornem, België). De Radiello®-sampler is een passieve sampler werkend op basis van diffusie. Het systeem is modulair opgebouwd en alle onderdelen ervan kunnen steriel worden aangekocht (Figuur 2).

Gedurende vier nachten werd een Radiello®-sampler geplaatst ter hoogte van het uiteinde van de meetsonde van de Brüel&Kjaer-omgevingsmonitor. Deze stalen worden gebruikt als blanco's.

Na elke monsternamedag werden de stalen bezorgd aan het laboratorium (Laboratorium voor Industriële Toxicologie, AZ Groeninge, Kortrijk, België), waar ze in afwachting van analyse in de koelkast bij 4 °C werden bewaard. Een SOP werd vooraf door het laboratorium uitgewerkt en gevalideerd. De tubes werden gedesorbeerd met een water/methanol-mengsel en het eluens werd via headspace GC-MS (HSGCMS) geanalyseerd (LOD 0.08 ppm, LOQ 0.28 ppm bij 4h blootstelling).

Bijkomende statische bemonsteringstechnieken voor kruisvalidatie

De 3M 3520 badge (3M, Diegem, België) werd enkel gebruikt bij het kruisvalidatie-experiment. Deze passieve sampler op basis van diffusie bevat een plaatje met een laagje actieve kool. De gecapteerde gassen worden in het laboratorium gedesorbeerd conform het Technical Data Bulletin van de



Figuur 2: Monitoringsmogelijkheden voor sevofluraan. a. Brüel&Kjaer (Innova Airtech) Multi-Gasmonitor type 1302 b. Persoonlijke monsternamedpomp met NIOSH-buisje en houder (SKC) c. Radiello®-systeem met centrale tube, permeabele cylinder en houder (Sigma Aldrich) d. 3M™ organic vapor monitor 3520 (3M) en e. Biotransformatie van sevofluraan. Stoffen die met een sterretje gemarkeerd, zijn werden in de huidige vergelijkende studie gekwantificeerd.

fabrikant en vervolgens geïdentificeerd en gekwantificeerd d.m.v. gaschromatografie met vlamionisatiedetectie (GCFID) (LOD 0.03 ppm, LOQ 0.10 ppm bij 4h blootstelling). Het NIOSH-buisje (400/200 mg actieve kool, SKC Limited, Dorset, Verenigd Koninkrijk) werd enkel gebruikt bij het kruisvalidatie-experiment. De buisjes werden in het laboratorium gedesorbereerd met koolstofdioxide en vervolgens geïdentificeerd en gekwantificeerd d.m.v. GCFID (LOD 0.04 ppm, LOQ 0.13 ppm bij aanzuigen van 10 l aan 0,050 l/min).

Biomonitoring van sevofluraan

Onmiddellijk voor het begin en onmiddellijk na het beëindigen van de werkzaamheden werden urinestalen verzameld, ter bepaling van de biomerkers. Strikte regels om contaminatie te vermijden werden toegepast bij het verzamelen van de urinestalen. De urine werd opgevangen in een gewone urinebeker (minimum 10 ml) en onmiddellijk daarna opgetrokken in een Vacutainer™-urinebuis (BD, Erembodegem, België), om vervluchtiging van sevofluraan te vermijden. De Vacutainer™ werd hierna naar het Laboratorium voor Industriële Toxicologie gebracht en verder bewaard bij 4 °C tot analyse. Voor elk van de analyses werden vooraf SOPs uitgewerkt en gevalideerd.

Sevofluraan werd gezien zijn korte halfwaardetijd enkel bepaald op stalen onmiddellijk na de werkshift. Per monster wordt 5 ml urine gepipetteerd in een headspace-vial (20 ml) en afgedicht. Het monster werd bij 85°C geanalyseerd met HSGCMS (LOD 0.15 µg/l, LOQ 0.5 µg/l).

HFIP werd bepaald in de urinestalen van voor en na de werkshift. Na enzymatische hydrolyse met beta-glucuronidase/sulfatase wordt het vrijgestelde HFIP kwantitatief bepaald door middel van HSGCMS met vlamionisatiedetectie (LOD 60 µg/l, LOQ 200 µg/l).

Fluoriden werden bepaald in urinestalen van voor en na de werkshift, door middel van metingen met een ion-specifieke electrode (LOD 0.1 mg/l, LOQ 0.3 mg/l).

Dataverwerking en statistiek

De invloed van de werkplaatsomstandigheden genoteerd in de historische database narcosegasmetingen en de vergelijking met de resultaten van de omgevingsmonitoring tijdens de vergelijkende studie werden bestudeerd met Mann-Whitney als er slechts twee categorieën waren, met Kruskal-Wallis indien er meer waren.

Om de gegevens uit de vergelijkende studie te kunnen verwerken en interpreteren werd aan de proefpersonen gevraagd twee types vragenlijsten in te vullen. De eerste vragenlijst, welke alle proefpersonen éénmaal dienden in te vullen, bevroeg enkele persoonsgebonden kenmerken zoals beroep, leeftijd, geslacht, gewicht, ... De tweede vragenlijst was uitsluitend bestemd voor de anesthesist en peilde naar de gebruikte anesthesietechnieken (gesloten/halfopen/open systeem, ...) en anesthesietijden (tijdstop inductie, tijdstop onderhoud, tijdstop extubatie, ...). Deze korte vragenlijst diende per patiënt te worden ingevuld.

De gegevens van de vragenlijsten alsook alle ruwe meetdata van externe en interne blootstelling werden per persoon en per shift ingevoerd in MS Excel 2003 (Microsoft, Redmond,

WA, VS). Na verificatie werd dit bestand geïmporteerd in SPSS 17.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, VS) waarmee ook alle verdere statistische analyses werden uitgevoerd.

Kolmogorov-Smirnov testen werden gebruikt om de normaliteit van de oorspronkelijke data alsook van hun logaritmische transformaties na te gaan.

Verschillen in persoonsgebonden gegevens (leeftijd, gewicht, lengte en BMI) tussen lage en hoge blootstellingsgroep werden onderzocht met de niet-parametrische Mann-Whitneytest.

Verschillen tussen de postshift- en preshift-resultaten van biomonitoring werden onderzocht met Wilcoxon's rangtoets voor gepaarde waarnemingen, verschillen in externe of interne blootstelling tussen de twee blootstellingsgroepen werden onderzocht met de Mann-Whitneytest.

Lineaire regressie (kleinste kwadratenmethode) werd gebruikt om de verbanden tussen de logaritmisch getransformeerde externe en interne blootstelling te beschrijven. Het verschil tussen de drie benaderingen van externe blootstelling (Radiello® versus al dan niet naar persoonlijke blootstelling herkende Brüel&Kjaer-data) werd eveneens onderzocht met de Mann-Whitneytest.

Resultaten

Historische database sevofluraanmetingen

Van de 221 meetreeksen sevofluraan in de database hebben er 158 betrekking op operatiezalen (rekenkundig gemiddelde of R.G. 2.61 ppm en geometrisch gemiddelde of G.G. 0.96 ppm) en 53 op ontwaakzalen (R.G. 0.68 ppm en G.G. 0.49 ppm). Hoewel significant lager dan in de operatiezalen (Mann-Whitney, $p=0.004$) is er duidelijk ook een detecteerbare blootstelling in de ontwaakzalen.

Een subselectie binnen de 158 metingen in operatiezalen voor GYN- en NKO-disciplines weerhield respectievelijk 56 en 18 meetreeksen, die we konden vergelijken met de 22 resultaten van de vergelijkende veldstudie voor dezelfde twee disciplines. De gemiddelde concentratie opgemeten met de Brüel&Kjaer monitor tijdens de vergelijkende studie ($n=44$, R.G. 1.19 ppm en G.G. 0.89 ppm) is niet significant lager (Mann-Whitney, $p=0.261$) dan de gemiddelde concentratie van metingen in vergelijkbare blootstellingsgroepen genoteerd in de database ($n=74$, R.G. 2.54 ppm en G.G. 1.17 ppm, data niet weergegeven). Voor de respectievelijke GYN en NKO subgroepen is de conclusie analoog (data niet weergegeven).

Naar preventie toe is het nuttig te weten welke parameters een significant effect hebben op de blootstelling. Hiervoor analyseren we de 158 metingen in operatiezalen. Bij 143 ervan hebben we zowel de nodige informatie over de afzuiging, het gebruik van een masker, van endotracheale tubes alsook het gebruikte anesthesiesysteem ($n=143$, R.G. 2.19 ppm, G.G. 0.90 ppm). Significante verschillen worden gevonden in functie van het gebruikte anesthesiesysteem en de aanwezigheid van een actieve afzuiging ($p<0.001$). Het verschil in gemiddelde waarden bij gebruik van een maskertje of endotracheale tubes wordt niet significant bevonden (Tabel 2).

Tabel 2: Verschillen in blootstelling op basis van de historische database sevofluraanmetingen

Parameter ^a	Waarde	Aantal metingen	R.G. ^b	R.S.	Minimum	Maximum	P ^c
Systeem	Gesloten	6	0.2	0.2	0	0.4	
	Halfopen/Halfgesloten	117	1.8	3.3	0	24.5	
	Open	20	4.8	4.8	0.2	18.2	<0.001
Intubatie	Neen	41	3.0	5.0	0	24.5	
	Ja	102	1.8	2.8	0	18.2	0.174
Masker	Neen	80	1.4	1.9	0	8.7	
	Ja	63	3.2	4.8	0	24.5	0.110
Afzuiging	Neen	10	9.3	4.3	3.5	18.2	
	Ja	133	1.6	3.0	0	24.5	<0.001
Totaal		143	2.2	3.6	0	24.5	

^a Resultaten van 143 Brüel&Kjaer-metingen in operatiezalen opgesplitst volgens enkele belangrijke blootstellingsparameters

^b R.G. en R.S. staan voor rekenkundig gemiddelde en rekenkundige standaarddeviatie

^c alle variabelen niet-normaal verdeeld, Kruskal-Wallis test voor het vergelijken van meer dan twee parameterwaarden, Mann-Whitney test voor het vergelijken van twee parameterwaarden

Als we de resultaten van de database vergelijken met de NIOSH-REL komen we tot de vaststelling dat van de 143 meetreeksen er 42 een resultaat van gemiddeld 2.0 ppm of zelfs meer hebben. Bijna 30% van de metingen voldoet dus niet aan de REL van 2.0 ppm. In 133 reeksen werd sevofluraan bovendien gebruikt in combinatie met lachgas. Binnen deze groep overschreden 85 metingen (64%) de aanbevolen REL van 0.5 ppm.

Vergelijkende studie

Studiepopulatie

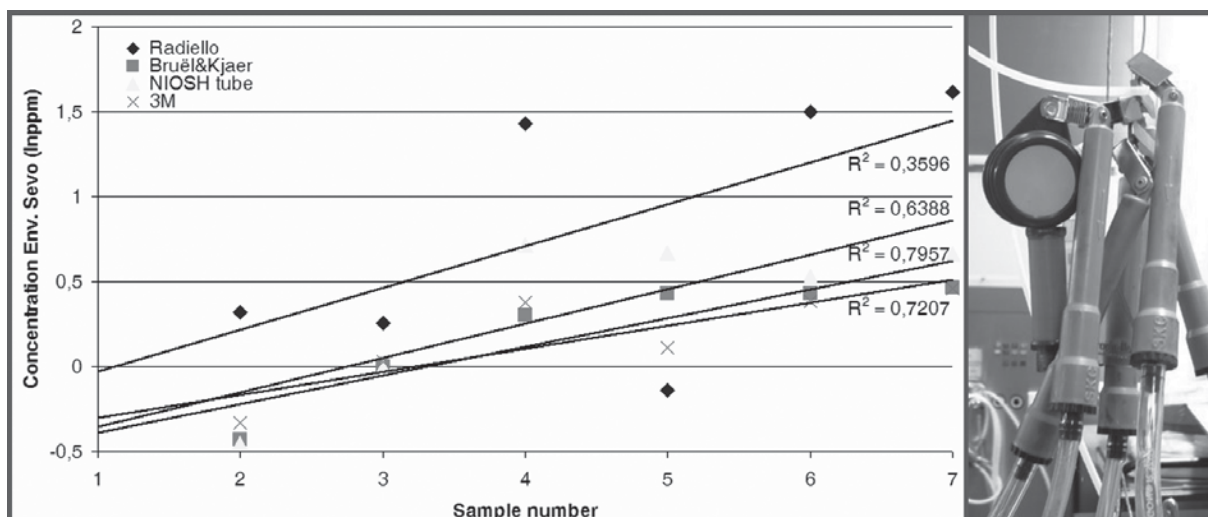
De proefpersonen (N=16) leverden in totaal 44 stalen af, sommige personen werden meerdere keren bemonsterd. Er werden evenveel stalen verzameld in de lage als in de hoge blootstellingsgroep (n=22). Op groepsniveau is er geen verschil detecteerbaar tussen de aan deze stalen gekoppelde persoonsgebonden gegevens zoals gemiddelde leeftijd, gewicht, lengte of BMI (Mann-Whitney test, alle p>0.4, data niet weergegeven).

Tabel 3: Interne en externe blootstelling volgens blootstellingsgroep

Blootstelling ^a	GYN (n=22)				NKO (n=22)				Totaal (n=44)				P ^b
	R.G.	R.S.	G.G.	G.S.	R.G.	R.S.	G.G.	G.S.	R.G.	R.S.	G.G.	G.S.	
Sevo ur. voor (µg/l)													
HFIP ur. voor (mg/l)	0.54	1.24	0.29	2.20	0.75	1.09	0.41	2.69	0.65	1.16	0.34	2.47	0.275
HFIP ur. voor (mg/g crea)	0.45	1.00	0.25	2.20	0.57	0.88	0.32	2.60	0.51	0.94	0.28	2.39	0.204
F ur. voor (mg/g crea)	1.18	0.64	1.03	1.70	1.29	0.79	1.08	1.88	1.23	0.72	1.05	1.78	0.673
Sevo ur. na (µg/l)	1.12	0.77	0.95	1.77	4.28	2.95	3.48	1.91	2.70	2.67	1.82	2.44	<0.001
HFIP ur. na (mg/l)	0.50	0.53	0.37	1.99	1.62	1.41	1.18	2.25	1.12	1.23	0.70	2.58	<0.001
HFIP ur. na (mg/g crea)	0.46	0.34	0.36	2.09	1.41	1.02	1.12	1.99	0.98	0.92	0.67	2.48	<0.001
F ur. na (mg/g crea)	1.22	0.73	1.04	1.79	1.28	0.47	1.20	1.49	1.25	0.61	1.12	1.64	0.405
Sevo ur. (µg/l)	1.12	0.77			4.28	2.95			2.70	2.67			<0.001
HFIP ur. (mg/l)	-0.17	0.89			0.86	1.92			0.39	1.61			<0.001
HFIP ur. (mg/g crea)	-0.07	0.89			0.78	1.24			0.38	1.16			0.005
F ur. (mg/g crea)	0.05	0.42			-0.01	0.77			0.02	0.61			0.690
Sevo B&K., w. (ppm)	0.71	0.47	0.53	2.42	1.67	0.76	1.50	1.63	1.19	0.79	0.89	2.41	<0.001
Sevo B&K., p. (ppm)	0.56	0.43	0.38	2.78	1.43	0.73	1.25	1.73	1.00	0.74	0.69	2.76	<0.001
Sevo Rad. (ppm)	1.58	1.13	1.24	2.09	11.69	7.02	9.25	2.20	6.64	7.13	3.38	3.55	<0.001

^a Kwantitatieve informatie met betrekking tot de biomerkers wordt gegeven voor Sevofluraan (Sevo), HFIP en fluoriden (F) in urine (ur.) onmiddellijk voor, onmiddellijk na en over de shift (verschil na min voor); kwantitatieve informatie met betrekking tot de externe blootstelling wordt gegeven door de sevofluraanmeting met Brüel&Kjaer (B&K., worst case w. en verrekend naar de tijd dat een persoon in de zaal doorbracht p.) alsook met Radiello® (Rad.); R.G. en R.S. staan voor rekenkundig gemiddelde en standaarddeviatie, G.G. en G.S. voor geometrisch gemiddelde en standaarddeviatie

^b alle variabelen niet-normaal verdeeld, Mann-Whitney test voor het vergelijken van de rekenkundige gemiddelden van de twee blootstellingsgroepen



Figuur 3: Kruisvalidatie. Vier systemen voor omgevingsmonitoring van sevofluraan (zes stuks van elk) werden uitgetest op eenzelfde monsternameplek. Op zes vaste tijdstippen werd uit elke reeks een sampler weggenomen. De Brüel&Kjaer-resultaten werden gerangschikt van laag naar hoog, en resultaten van de andere systemen werden hiertegenover uitgezet. Determinatiecoëfficiënten geven een indicatie van lineariteit. Ten opzichte van de Brüel&Kjaer wordt de beste overeenkomst gevonden met 3M™ gevolgd door de NIOSH-methode. Radiello® levert een afwijkend resultaat.

postshift $p=0.405$ en post- minus preshift $p=0.690$; Tabel 3). Dit wil zeggen dat alle parameters, behalve fluoriden in urine, geschikt zijn om de hoge blootstellingsgroep van de lage blootstellingsgroep te onderscheiden. Ofwel met één postshift-meting, ofwel met een postshift- minus preshift-meting. Een eigenaardige vaststelling is dat de gemiddelde atmosferische concentratie met Radiello® in de lage blootstellingsgroep driemaal hoger ligt dan de gemeten concentratie met Brüel&Kjaer, gecorrigeerd voor aanwezigheidstijd in de zaal. In de hoge blootstellingsgroep loopt dit verschil zelfs op tot een factor tien (Tabel 3). Nader onderzoek met de Mann-Whitneytest (data niet weergegeven) leert ons dat voor de totaalgroep ($n=44$) het verschil tussen de gemiddelde Radiello® en persoonsgebonden Brüel&Kjaer-concentraties zeer significant is ($p<0.001$) en dat de correctie voor persoonsgebonden blootstelling via de tijd doorgebracht in de zaal geen significant effect oplevert ($p=0.170$). Eenzelfde vaststelling wordt gedaan bij het analyseren van de achtergrondconcentraties (data niet weergegeven). Het R.G. van de 8 achtergrondmetingen voor de start van het operatieprogramma met Brüel&Kjaer is $>LOD=0.006$ ppm en $<LOQ=0.030$ ppm; het R.G. van de 4 achtergrondmetingen met Radiello overnacht is $>LOD=0.08$ ppm en $<LOQ=0.28$ ppm. Het verschil bedraagt dus ook hier een factor drie (<0.030 ppm en >0.08 ppm).

Bijkomende kruisvalidatie: Radiello® levert hogere resultaten

Aangezien Radiello® en Brüel&Kjaer in parallel getest werden in onze studie, werd tussen beide parameters een 1:1 relatie met een determinatiecoëfficiënt van bijna 100% verwacht ($R^2=1$). Lineaire regressieanalyse van de gelogarithmeerde waarden leverde een $R^2=0.5975$, met een helling van 3.54 in plaats van 1 (data niet weergegeven): de Radiello® resultaten lagen telkens hoger. Om uitsluitel te geven over welke methode een systematische onder- of overschatting maakte, werden gedurende een representatieve NKO-shift zes

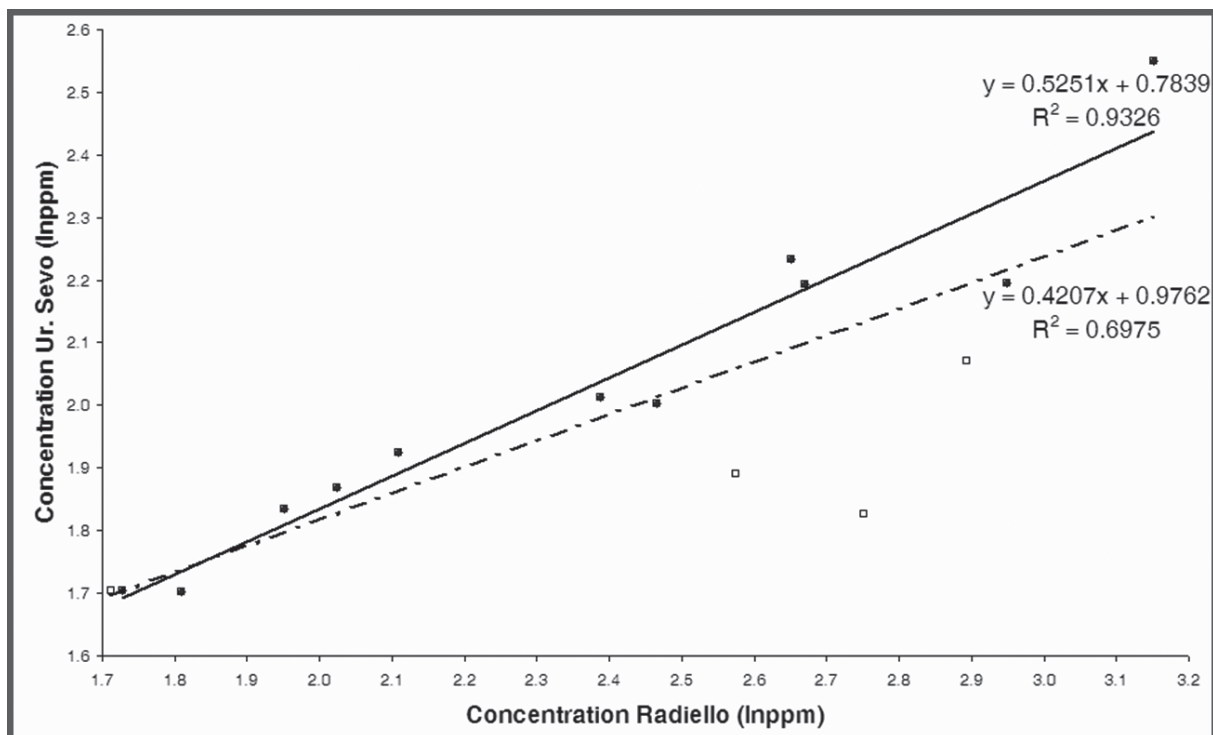
Radiello®-samplers, zes 3M™-badges en zes NIOSH-buisjes gefixeerd op eenzelfde statisch monsternamepunt op een statief op ademhoogte. Op dit punt werd ook het uiteinde van de teflonslang van de Brüel&Kjaer-omgevingsmonitor bevestigd (Figuur 3, rechts). Deze opstelling liet rechtstreekse vergelijking van alle methodes toe. Na 53, 83, 143, 203, 263 en 323 minuten werd telkens één sampler van elke reeks van zes verwijderd. De Brüel&Kjaer-waarden werden gerangschikt van laagste naar hoogste blootstelling, en de resultaten van de andere samplers werden hiertegen uitgezet (Figuur 3, links). De resultaten van 3M™-badges, NIOSH-buisjes en Brüel&Kjaer kwamen vrij goed overeen, de Radiello®-samplers vertoonden grote afwijkingen: in 5/6 meetpunten leverden ze een verhoogd resultaat ten opzichte van de andere samplers.

Biomonitoring van sevofluraan in urine is de beste biomarker voor recente blootstelling

In totaal werden 44 stalen gecollecteerd bij 16 verschillende proefpersonen. Als we voor die 16 proefpersonen de via ln-ln lineaire regressie bekomen relatie bekijken tussen de persoonlijke bemonstering met Radiello® (PSS) en de biomonitoring van sevofluraan in de urine (BMS), vinden we determinatiecoëfficiënten van 70% tot zelfs 93%, als we proefpersonen die slechts één staal afleverden niet meenemen in de analyse ($N=11$, $\ln BMS=0.5251 \cdot \ln PSS + 0.7839$, $R^2=93\%$). Zie Figuur 4. De ln-ln lineaire regressies voor de relatie tussen sevofluraan in de omgevingslucht en HFIP en fluoriden in de urine voor de 16 proefpersonen leverden determinatiecoëfficiënten van respectievelijk 28 en 5% (data niet weergegeven). Sevofluraan in de urine is dus de beste biomarker voor recente blootstelling aan sevofluraan in vergelijking met HFIP en fluoriden.

Afleiding van een biologische limietwaarde voor sevofluraan in de urine

Aangezien aangetoond werd dat Radiello® de omgevingsconcentratie sevofluraan systematisch overschat, en een Brüel&Kjaer in parallel werd gebruikt, konden we de data



Figuur 4: Lineaire relatie tussen de ln-ln getransformeerde waarden van sevofluraan in de omgevingslucht en sevofluraan in de urine. De gemiddelde data per persoon leveren een R^2 van bijna 70%. Wanneer we de proefpersonen met slechts één resultaat weglaten bekommen we zelfs een R^2 van meer dan 93%.

van de Radiello® (n=44) normaliseren. Dit gebeurt aan de hand van een lineaire regressie tussen de omgevingsmeting sevofluraan met Brüel&Kjaer (OMSGem) en de persoonlijke bemonstering gemeten met Radiello® (PSSgem). Als we alle PSSgem waarden in de regressievergelijking $\ln\text{OMSGem} = 0.6001 \cdot \ln\text{PSSgem} - 1.0125$ stoppen, bekommen we herkende Radiello®-data in de grootteorde van de Brüel&Kjaer-data. Een lineaire regressieanalyse voor deze gecorrigeerde waarden (PSSber) en de biomonitoring van sevofluraan in de urine kan ons uiteindelijk leren welke concentraties biomarker te verwachten zijn bij een bepaalde concentratie in de omgevingslucht, via de vergelijking $\ln\text{BMS} = 1.0192 \cdot \text{PSSber} + 0.8825$. Een blootstelling aan 2.0 (of 0.5) ppm sevofluraan komt zo overeen met 4.90 (of 1.19) µg sevofluraan/l urine. Zonder de normalisatie zouden we met Radiello® 17.15 (of 1.7) ppm moeten meten om deze urineconcentraties te bekomen. Als we de sensitiviteit en specificiteit van de biomonitoring van sevofluraan in urine bekijken in vergelijking met de genormaliseerde persoonlijke blootstelling boven of onder de richtwaarde van 2.0 ppm, merken we dat deze voor onze resultaten telkens 100% bedraagt (Tabel 4).

Tabel 4: Sensitiviteit en specificiteit postshift biomonitoring sevofluraan

		Blootstelling tov richtwaarde sevofluraan (omgevingsmonitoring)		
		< 2.0 ppm	> 2.0 ppm	Totaal
Blootstelling tov limietwaarde sevofluraan (biomonitoring)	< 4.9 µg/l	39	0	39
	> 4.9 µg/l	0	5	5
	Totaal	39	5	100

Discussie

Kernpunten

Evaluatie van de externe blootstelling aan sevofluraan met Radiello® [Accorsi, A. et al. 2003, Accorsi, A. et al. 2005, Gentili, A. et al. 2004] of Brüel&Kjaer [Byhahn, C. et al. 2001a, Hoerauf, K. et al. 1997, Hoerauf, K.H. et al. 1999] en van de interne blootstelling via bepaling van sevofluraan, HFIP of fluoriden [Haufroid, V. et al. 2000] in de urine zijn gangbare technieken om sevofluraanblootstellingsanalyses door te voeren. Tot op dit moment was er echter geen studie waarin al deze verschillende kwantificatiemethodes met elkaar werden vergeleken.

Na het vergelijken van de resultaten met Brüel&Kjaer en Radiello® op het niveau van de achtergrondconcentraties, de vergelijkende studie in de operatiezaal en het bijkomende statistische kruisvalidatie-experiment, concluderen we dat Radiello® een systematische overschatting van de werkelijke concentratie maakt. Brüel&Kjaer is in onze studie dus een betere keuze qua accuraatheid en precisie.

Sevofluraan in de postshift-urine is duidelijk te verkiezen boven HFIP of fluoriden voor kwantificatie van de interne blootstelling.

Toetsing aan bestaande literatuur

De resultaten van 143 meetreeksen sevofluraan uit de database (G.G. 0.90 ppm) en 44 tijdens de veldstudie (G.G. 0.89 ppm) liggen in dezelfde grootteorde als wat wordt beschreven in de literatuur. Met dezelfde meetmethodiek registreerden Byhahn et al. tijdens pediatrie ingrepen G.G. van 0.95 ppm bij chirurgen en 0.87 ppm bij anesthesisten [Byhahn, C. et al. 2001a], Hoerauf et al. bekwamen G.G. van 0.79 ppm bij anesthesisten, 0.65 ppm bij chirurgen en 0.94 ppm bij verpleegkundigen [Hoerauf, K. et al. 1997].

We kunnen ons echter niet aansluiten bij Byhahn en collega's die, eveneens op basis van Brüel&Kjaer-data, stellen dat professionele blootstelling aan sevofluraan in moderne operatiezalen vaak onder de door NIOSH aanbevolen 2.0 ppm grens valt [Byhahn, C. et al. 2001b, Byhahn, C. et al. 2001a]. Het R.G. van de 143 meetreeksmiddelen sevofluraan in een steekproef Vlaamse operatiekwartieren bedraagt 2.19 (standaardfout 0.30) ppm, 29% van de reeksen heeft een R.G. gemiddelde boven 2.0 ppm, 64% boven 0.5 ppm.

Byhahn en collega's bevestigden de teflontube van de monitor echter wel in de ademzone, wat in onze studie (simultane staalname bij verschillende personen) niet mogelijk was. De vraag rijst dus of er geen betere alternatieven zijn om de blootstelling aan sevofluraan extern via omgevingsmetingen, of intern via biomonitoring, in te schatten.

In tegenstelling tot de resultaten met Brüel&Kjaer stemmen onze resultaten met Radiello® niet overeen met eerdere literatuurgegevens. Ons G.G. resultaat van 3.38 ppm (n=44) ligt vele keren hoger dan de 0.39 (n=107) en 0.19 ppm (n=78) die Accorsi et al. terugvonden [Accorsi, A. et al. 2001, Accorsi, A. et al. 2005]. Gentili et al. vermelden een mediane waarde van 0.13 ppm (n=78), die ook beduidend lager is dan de mediaan van 2.72 ppm welke in de huidige studie werd genoteerd (n=44) [Gentili, A. et al. 2004].

Voor wat betreft de systemische blootstelling bestudeerden we de biomerkers sevofluraan, HFIP en fluoriden.

De postshift-concentratie sevofluraan in de urine bedroeg in onze studie G.G. 1.82 µg/l (n=44). Dit is hoger dan de 0.68 (n=76), 0.90 (n=107), 0.80 µg/l (n=707) en 1.2 (n=107) die Accorsi et al. eerder terugvonden [Accorsi, A. et al. 2001, Accorsi, A. et al. 2003, Accorsi, A. et al. 2005]. Onze mediane waarde van 1.74 ppm is ook bijna drie keer hoger dan deze die Gentili et al. eerder vonden [Gentili, A. et al. 2004]. De postshift-concentratie HFIP bedraagt 0.70 mg/l (G.G., n=44), wat dubbel zo hoog is als 0.34 mg/l (G.G., n=75) [Accorsi, A. et al. 2005]. Ons R.G. (1.12 mg/l, n=44) ligt dan weer vijfmaal lager dan de 6.4 mg/l (n=50) die Haufroid et al. eerder vonden [Haufroid, V. et al. 2000], maar dit kan verklaard worden doordat de gemiddelde blootstelling in zijn studie 20 keer hoger lag (19 ppm gemeten met 3M™-badges) ten opzichte van de onze (0.8 ppm gemeten met Brüel&Kjaer).

Over fluoriden zijn minder data beschikbaar: Haufroid et al. rapporteren een postshift-R.G. van 0.68 mg/g creatinine

(n=50) [Haufroid, V. et al. 2000], wat in de lijn ligt van ons eigen resultaat van 0.61 mg/g creatinine bij een 20 keer lagere gemiddelde blootstelling. De niet-lineaire kinetiek en specificiteit van deze merker kunnen een mogelijke verklaring zijn voor dit minimale verschil.

De bovengenoemde studies [Accorsi, A. et al. 2001, Accorsi, A. et al. 2003, Accorsi, A. et al. 2005, Gentili, A. et al. 2004] vonden zowel lagere omgevings- als systemische concentraties, wat zou kunnen wijzen op betere preventie en/of werkmethodeken inzake de narcosegasproblematiek in vergelijking met onze studie, of op een mogelijke onderschatting in eerdere studies (bijvoorbeeld ten gevolge van verschillende momenten van staalname).

Toch is het bijzonder moeilijk de resultaten van de aangehaalde studies te vergelijken met de onze: disciplines, werkwijzen en vaardigheden van anesthesisten, werking van de collectieve afzuiging en waste scavenging, gebruik van tubes, maskers, gasdebieten, ... lopen sterk uiteen en kunnen dus een grote invloed hebben op de resultaten. Deze confounders werden in onze studie sterk gereduceerd.

De duidelijke verschillen in externe en interne merkerconcentraties tussen de hoge (NKO) en lage (GYN) blootstellingsgroep kunnen verklaard worden door het feit dat op NKO veel kinderen op korte tijd met sevofluraan worden ingeleid met maskers en onder halfopen circuit worden geopereerd, terwijl op GYN langere operaties plaatsgrijpen na intraveneuze inleiding, en iedereen geïntubeerd wordt of een larynxmasker krijgt bij onderhoud van de anesthesie onder halfgesloten of gesloten systeem. Een formele vergelijking van deze twee disciplines werd niet teruggevonden in de literatuur.

Als we voor de totaalgroep (n=44) de determinatiecoëfficiënten bekijken voor de relatie tussen sevofluraan in de omgevingslucht (bepaald met Radiello®) en sevofluraan in de urine (HSGCMS), noteren we waarden van 58% (n=21) [Gentili, A. et al. 2004], 70% (n=76) [Accorsi, A. et al. 2005] en 71% (n=29) [Gentili, A. et al. 2004], welke goed overeenkomen met de 76% (n=44) die in de huidige studie werd gevonden (betrokken op de proefpersonen 70% N=16 of 93% N=11, afhankelijk van de benadering, Figuur 4).

Voor het verband tussen sevofluraan in de omgevingslucht en postshift HFIP in urine bekwamen we lagere determinatiecoëfficiënten van 24% (betrokken op de stalen) en 31% (betrokken op personen) dan in de literatuur: 56% en 79% [Accorsi, A. et al. 2005, Haufroid, V. et al. 2000]. We kunnen in elk geval bevestigen dat postshift sevofluraan in urine veel beter correleert met de recente blootstelling via de omgevingslucht [Accorsi, A. et al. 2005].

Het verband tussen postshift-urineconcentratie fluoriden en recente blootstelling aan sevofluraan dat eerder werd vastgesteld ($R^2=31\%$) [Haufroid, V. et al. 2000] vinden we in onze studie niet terug.

Sterke en zwakke punten van de studie

Met één Brüel&Kjaer-omgevingsmonitor kan slechts één werknemer persoonlijk bemonsterd worden. Door een doordachte plaatsing van de meetsonde onder realistische blootstellingscondities, grondige zaalkarakterisatie zoals beschreven in een nota van Innova [Rosendahl, J.], alsook het bijhouden

van de tijd doorgebracht in de zaal, kunnen we in deze studie naast een globale inschatting ook een benaderende persoonsgebonden inschatting van de blootstelling maken aan de hand van de monitor. Dit is niet eerder beschreven in de literatuur. Radiello® en Brüel&Kjaer werden niet eerder tegelijkertijd geëvalueerd, en ook sevofluraan, HFIP en fluoriden werden volgens ons nooit op dezelfde stalen bepaald en gelinkt aan recente blootstelling. Ook de benadering om zoveel mogelijk dezelfde mensen te volgen in een hoge en lage blootstellingsgroep om minimale verstoring te bekomen is nieuw. Naast het feit dat de matching onvolledig was, is ook de kleine studipopulatie een tekortkoming. Het grootste nadeel is duidelijk dat de kruisvalidatie van Radiello® met enkele andere samplers pas gebeurde na afloop van de blootstellingsstudie, bij het vaststellen van afwijkende resultaten ten opzichte van de Brüel&Kjaer-omgevingsmonitor.

Verklaring van de biomonitoringsresultaten

De mooie relatie die werd gezien tussen postshift sevofluraan in urine en sevofluraan in de omgevingslucht is te verklaren door de bijzonder korte halfwaardetijd van sevofluraan. Het is eenvoudig in te zien dat met een halfwaardetijd van drie uur, een gemiddelde postshift-urineconcentratie van 2.7 µg/l 18 uur of 6 halfwaardetijden later reeds ver onder de LOD van de gebruikte analysemethode (bij ons 0.15 µg/l) zal vallen. Als we de halfwaardetijd van HFIP van meer dan 20 uur hiertegenover zetten, is het duidelijk dat dit metabooliet wel zal accumuleren en dus de relatie met gelijkaardige blootstelling op volgende meetdagen zal verstoren. Hetzelfde geldt voor fluoriden, die nog minder geschikt zijn als merker omdat andere blootstellingsbronnen als confounders optreden (drinkwater, tandpasta,...).

Interpretatiekader en relevantie voor preventie

Naar preventie toe weerhouden we dus sevofluraanbepaling in postshift urine als best beschikbare biomonitoringstechniek. De correlatie van deze concentraties met de blootstelling in de omgevingslucht is bovendien uitstekend, wat ervoor zorgt dat biomonitoring op groepsniveau in een arbeidsgeneeskundige of arbeidshygiënische setting een goed beeld kan geven ten opzichte van bestaande richtwaarden (zoals bijvoorbeeld de NIOSH-RELS van 0.5 en 2.0 ppm). De blootstellingslimiet van 4.9 µg/l voor een blootstelling aan 2.0 ppm die we in deze studie afleiden, houdt het midden tussen nog strengere waarden van 2.1 tot 3.6 µg/l uit eerdere Italiaanse studies [Accorsi, A. et al. 2001, Accorsi, A. et al. 2003, Accorsi, A. et al. 2005, Gentili, A. et al. 2004] en de meer tolerante Finse waarde van 6.0 µg/l [Kiilunen, M. 2007]. Het feit dat onze proefopzet sterk gecontroleerd was, ondersteunt onze afleiding, de inconsistentie tussen Brüel&Kjaer-omgevingsmonitor en Radiello®-sampler ondermijnt deze dan weer. Voorzichtigheid is in elk geval geboden bij het hanteren van biologische limieten voor sevofluraan, gezien de uiteenlopende studieresultaten.

We toonden aan dat een statische meting met een monitor om de blootstelling van verschillende personen tegelijk in te schatten kan gebruikt worden als benadering bij afwezigheid van een betere persoonlijke bemonsteringstechniek.

Gezien het aantal overschrijdingen van de RELs moeten we ons ook de vraag stellen of deze situatie vergelijkbaar is met de situatie voor de andere anesthetica, of de RELs niet bijgesteld dienen te worden voor elk narcosegas afzonderlijk, en of we niet nog meer werk moeten maken van collectieve preventie en betere werkmethoden in de operatiezaal. Analyse van de databank (Tabel 2) bevestigt immers dat open systemen veel slechter scoren dan gesloten [Haufroid, V. et al. 2000]. Het is ook dit verschil dat we kunnen gebruiken in de praktische communicatie naar anesthesisten. Als deze laatste, wanneer de omstandigheden het toelaten, bereid zijn hun technieken aan te passen om te kunnen werken onder gesloten systeem, kan dit duidelijk zijn vruchten afwerpen op hun blootstelling aan sevofluraan, en op die van hun collega's.

Conclusies

Uit analyse van de historische databank metingen sevofluraan met een Brüel&Kjaer-omgevingsmonitor in Belgische ziekenhuizen over verschillende jaren, vinden we blootstellingen van gemiddeld 0.68 ppm in ontwaakzalen (R.G., 53 metingen) en 2.61 ppm in operatiezalen (R.G., 158 metingen). De aanwezigheid van een actieve afzuiging heeft een sterk verlagend effect op de blootstelling en bovendien worden er verschillen in omgevingsconcentraties sevofluraan vastgesteld naargelang het gebruikte systeem: open systemen scoren duidelijk slechter dan gesloten systemen.

Tijdens de vergelijkende studie werden met hetzelfde apparaat in gelijkaardige operatiezalen meetwaarden genoteerd die niet significant lager waren dan deze uit de historische database.

Zoals aangetoond in een bijkomend kruisvalidatie-experiment zijn de data van de Brüel&Kjaer-omgevingsmonitor meer in overeenstemming met blootstellingsinschattingen aan de hand van 3M™-badges en actieve koolbuisjes/NIOSH-pompen en lijken de Radiello®-data systematisch hoger te liggen. Radiello®-samplers lijken bijkomende validaties nodig te hebben voor hun gebruik als kwantificatiemethode voor de externe blootstelling aan sevofluraan in operatiekwartieren. Omdat het binnenbrengen van grote spectrometers of niet-steriele pompen in een operatiekwartier niet altijd kan verantwoord worden in het kader van arbeidshygiënische metingen voor anesthetica, kunnen 3M™-badges nog verder onderzocht worden als een praktisch bruikbaar alternatief om de persoonlijke blootstelling aan sevofluraan te kwantificeren. Wat betreft systemische blootstelling is het duidelijk dat HSGCMS-analyse van sevofluraan in de postshift-urine de beste techniek is om de recente blootstelling aan sevofluraan te kwantificeren, vergeleken met HFIP- of fluoriden-dosering.

Dankwoord

De auteurs willen het personeel van het operatiekwartier van het AZ Groeninge, Rudy Parmentier in het bijzonder, bedanken voor hun onbezoldigde en bereidwillige medewerking tijdens de studie. Nele Janssens, Bruno Ceunis en Eddy Coddens verdienen een welgemeend woord van dank voor

het up-to-date houden van de database narcosegasmetingen en het opleiden van de onderzoekers in het gebruik van de Brüel&Kjaer-omgevingsmonitor. Tot slot wensen de onderzoekers Sanne Van der Plaetsen te bedanken voor het nalezen en corrigeren van de tekst.

Literatuur

Accorsi, A., Barbieri, A., Raffi, G.B. en Violante, F.S. (2001). Biomonitoring of exposure to nitrous oxide, sevoflurane, isoflurane and halothane by automated GC/MS headspace urinalysis. *Int.Arch.Occup.Environ.Health* 74:541-548

Accorsi, A., Morrone, B., Domenichini, I., Valenti, S., Raffi, G.B. en Violante, F.S. (2005). Urinary sevoflurane and hexafluoro-isopropanol as biomarkers of low-level occupational exposure to sevoflurane. *Int.Arch.Occup.Environ.Health* 78:369-378

Accorsi, A., Valenti, S., Barbieri, A., Raffi, G.B. en Violante, F.S. (2003). Proposal for single and mixture biological exposure limits for sevoflurane and nitrous oxide at low occupational exposure levels. *Int.Arch.Occup.Environ.Health* 76:129-136

ACGIH (2009). TLVs and BEIs Based on the Documentation of the Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents and Biological Exposure Indices

Alkire, M.T., Gruver, R., Miller, J., McReynolds, J.R., Hahn, E.L. en Cahill, L. (2008). Neuroimaging analysis of an anesthetic gas that blocks human emotional memory. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A* 105:1722-1727

Bierbaum, P.J. en Dement, J.M. (1977). Occupational exposure to waste anesthetic gases and vapors: criteria for a recommended standard

Byhahn, C., Heller, K., Lischke, V. en Westphal, K. (2001a). Surgeon's occupational exposure to nitrous oxide and sevoflurane during pediatric surgery. *World J.Surg.* 25:1109-1112

Byhahn, C., Wilke, H.J. en Westphal, K. (2001b). Occupational exposure to volatile anaesthetics: epidemiology and approaches to reducing the problem. *CNS.Drugs* 15:197-215

Gentili, A., Accorsi, A., Pigna, A., Bachiocco, V., Domenichini, I., Baroncini, S. en Violante, F.S. (2004). Exposure of personnel to sevoflurane during paediatric anaesthesia: influence of professional role and anaesthetic procedure. *Eur.J.Anaesthesiol.* 21:638-645

Haufroid, V., Gardinal, S., Licot, C., Villalpando, M.L., Van

Obbergh, L., Clippe, A. en Lison, D. (2000). Biological monitoring of exposure to sevoflurane in operating room personnel by the measurement of hexafluoroisopropanol and fluoride in urine. *Biomarkers* 5:141-151

Hoerauf, K., Funk, W., Harth, M. en Hobbhahn, J. (1997). Occupational exposure to sevoflurane, halothane and nitrous oxide during paediatric anaesthesia. Waste gas exposure during paediatric anaesthesia. *Anaesthesia* 52:215-219

Hoerauf, K.H., Hartmann, T., Zavrski, A., Adel, S., Burger, H.J., Koinig, H. en Zimpfer, M. (1999). Occupational exposure to sevoflurane during sedation of adult patients. *Int.Arch.Occup.Environ.Health* 72:174-177

Kharasch, E.D., Karol, M.D., Lanni, C. en Sawchuk, R. (1995). Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology* 82:1369-1378

Kiilunen, M. (2007). Biomonitoring of exposure to chemicals: guideline for specimen collection 2008. Finnish Institute of Occupational Health

Panni, M.K. en Corn, S.B. (2003). Scavenging in the operating room. *Curr.Opin.Anaesthesiol.* 16:611-617

Rosendahl, J. Anaesthetic gas monitoring in operating theatres. Innova application note

Terrell, R.C. (2008). The invention and development of enflurane, isoflurane, sevoflurane, and desflurane. *Anesthesiology* 108:531-533