

SZW

Ministerie van Sociale Zaken
en Werkgelegenheid

58/
390

Reproductie-toxische effecten bij ziekenhuispersoneel

Drs. S. Peelen
Dr. ir. N. Roeleveld
Dr. ir. D. Heederik
Dr. ir. H. Kromhout
Dr. W. de Kort

Nederlands Instituut voor Arbeidsomstandigheden



NIA120534X

Reproductie-toxische effecten bij ziekenhuispersoneel

Drs. S. Peelen¹
Dr. ir. N. Roeleveld¹
Dr. ir. D. Heederik²
Dr. ir. H. Kromhout²
Dr. W. de Kort³

NR. 43911
plaats 58-390

Onderzoek verricht in opdracht van het ministerie
van Sociale Zaken en Werkgelegenheid door
¹Afdeling Epidemiologie, Katholieke Universiteit
Nijmegen
²Leerstoelgroep Gezondheidsleer, Landbouw-
universiteit Wageningen
³Divisie Arbeidstoxicologie en Voeding, TNO-
Voeding Zeist

Reproductie-cordische effecten bij ziektebuispersonnel

De auteur
van dit artikel
is de heer

Dr. J. H. J. van der
Kamp

De afdracht
van dit artikel
is de heer

Dr. J. H. J. van der
Kamp

De afdracht
van dit artikel
is de heer

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Dr. J. H. J. van der
Kamp

Verkoop

Elsevier bedrijfsinformatie bv
Postbus 16400, 2500 BK 's Gravenhage
Telefoon 070-38 19 900. telefax 070-33 38 399

VOORWOORD

Voor u ligt de eindrapportage van het onderzoek 'Reproductie-toxische effecten bij ziekenhuispersoneel'. Dit onderzoek werd in opdracht van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid in de periode 1996-1998 uitgevoerd door de afdeling Epidemiologie van de Katholieke Universiteit Nijmegen (drs. S. Peelen, drs. M. Laurant, dr.ir. N. Roeleveld), in samenwerking met de leerstoelgroep Gezondheidsleer van de Landbouwniversiteit Wageningen (dr.ir. D Heederik, dr.ir. H. Kromhout, H. Wegh), de divisie Arbeidstoxicologie en Voeding van TNO-Voeding te Zeist (dr. W. de Kort) en de vakgroep Toxicologie van de Katholieke Universiteit Nijmegen (dr. R. Bos, R. Anzion). Tevens werd aan dit onderzoek meegewerkt door studenten van de Landbouwniversiteit Wageningen (N. Bak, D. Bouwman, E. van der Maarl, B. Woltjer) en het Rijn-IJssel College te Arnhem (S. van Dooremalen, W. Stam). Vanuit het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid werd het onderzoek begeleid door ir. A.M. Bongers, drs. P. Kerklaan en dr. C. van Vliet (voorzitter begeleidingscommissie).

Het onderzoek omvat een uitgebreide literatuurstudie naar blootstelling aan chemische stoffen en effecten op de reproductie bij ziekenhuispersoneel in het algemeen, een arbeidshygiënisch onderzoek naar specifieke blootstelling aan anesthetica en cytostatica in een aantal Nederlandse ziekenhuizen en een grootschalig epidemiologisch onderzoek naar het optreden van reproductie-toxische effecten bij operatiekamerpersoneel en verpleegkundigen oncologie werkzaam in de periode 1990-1997. In totaal hebben 84 Nederlandse ziekenhuizen hun medewerking verleend aan dit onderzoek, waarvoor wij hen zeer erkentelijk zijn. Tevens gaat onze dank uit naar de contactpersonen van de ziekenhuizen die de uitvoering van het onderzoek faciliteerden en naar alle ziekenhuismedewerkers die een belangrijke bijdrage leverden aan het arbeidshygiënisch onderzoek en/of participeerden in de studie middels het invullen van de vragenlijst voor het epidemiologisch onderzoek.

Nijmegen, oktober 1998

INHOUDSOPGAVE

VOORWOORD	i
INHOUDSOPGAVE	iii
SAMENVATTING	vii
1. INLEIDING	1
2. LITERATUUROVERZICHT	3
2.1 INLEIDING	3
2.2 OPERATIEKAMERPERSONEEL	4
2.2.1 Inleiding	4
2.2.2 Blootstelling	4
2.2.3 Reproductie-toxische effecten	7
2.2.4 Conclusies	9
2.3 ZIEKENHUISAPOTHEEKMEDEWERKERS	10
2.3.1 Inleiding	10
2.3.2 Blootstelling	10
2.3.3 Reproductie-toxische effecten	13
2.3.4 Conclusies	14
2.4 VERPLEEGKUNDIGEN ONCOLOGIE	15
2.4.1 Inleiding	15
2.4.2 Blootstelling	15
2.4.3 Reproductie-toxische effecten	16
2.4.4 Conclusie	16
2.5 STERILISATIEMEDEWERKERS	16
2.5.1 Inleiding	16
2.5.2 Blootstelling	17
2.5.3 Reproductie-toxische effecten	17
2.5.4 Conclusie	18
2.6 LABORATORIUMPERSONEEL	18
2.6.1 Inleiding	18
2.6.2 Blootstelling	19
2.6.3 Reproductie-toxische effecten	20
2.6.4 Conclusies	21

2.7	SCHOONMAAKPERSONEEL	22
2.7.1	Inleiding	22
2.7.2	Blootstelling	22
2.7.3	Reproductie-toxische effecten	23
2.7.4	Conclusies	24
2.8	VERPLEEGKUNDIGEN ALGEMEEN	24
2.8.1	Inleiding	24
2.8.2	Blootstelling	25
2.8.3	Reproductie-toxische effecten	25
2.8.4	Conclusies	26
2.9	KEUZE RISICOGROEPEN	26
3.	DOEL EN OPZET VAN HET ONDERZOEK	29
4.	BLOOTSTELLING AAN ANESTHESIEGASSEN BIJ OPERATIEKAMERPERSONEEL	31
4.1	INLEIDING	31
4.2	MATERIAAL EN METHODEN	31
4.2.1	Lachgas	31
4.2.2	Halothaan, isofluraan en sevofluraan	32
4.2.3	Chronische blootstelling	33
4.2.4	Statistische aspecten	33
4.3	RESULTATEN	35
4.3.1	Lachgas	35
4.3.2	Halothaan, isofluraan en sevofluraan	38
4.3.3	Chronische blootstelling	39
4.4	DISCUSSIE EN CONCLUSIES	41
5.	BLOOTSTELLING AAN CYTOSTATICA BIJ VERPLEEGKUNDIGEN ONCOLOGIE	45
5.1	INLEIDING	45
5.2	MATERIAAL EN METHODEN	45
5.2.1	Monsternamen	45
5.2.2	Analyse methoden	48
5.2.3	Statistische aspecten	48
5.3	RESULTATEN	49
5.3.1	Urine onderzoek	49
5.3.2	Handschoenmonsters	51
5.3.3	Veegmonsters	53
5.4	DISCUSSIE EN CONCLUSIES	56

6.	EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK NAAR REPRODUCTIE-TOXISCHE EFFECTEN	59
6.1	INLEIDING	59
6.2	POPULATIE EN METHODEN	59
6.2.1	Doelpopulatie	59
6.2.2	Vragenlijst	60
6.2.3	Onderzoekspopulatie	60
6.2.4	Definitie van eindpunten	61
6.2.5	Statistische analyses	62
6.3	RESULTATEN	64
6.3.1	Respons	64
6.3.2	Onderzoekspopulatie	64
6.3.3	Risicofactoren	65
6.3.4	Eindpunten van de zwangerschap	67
6.3.5	Determinanten van blootstelling	71
6.3.6	Selectieperiode	83
6.4	DISCUSSIE EN CONCLUSIES	85
7.	CONCLUSIES	89
	LITERATUURLIJST	93
	BIJLAGEN	101

SAMENVATTING

Inleiding

Naar aanleiding van Kamervragen over mogelijke effecten op de voortplanting en/of het nageslacht als gevolg van beroepsmatige blootstelling aan chemische stoffen werd in het najaar van 1995 door het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid een onderzoek geïnitieerd naar reproductie-toxische effecten bij ziekenhuispersoneel met de volgende vraagstellingen:

1. Zijn onder het ziekenhuispersoneel bepaalde risicogroepen ten aanzien van het optreden van reproductie-toxische effecten te onderscheiden en zo ja, welke?
2. Welke reproductie-toxische effecten treden in welke mate onder deze risicogroepen op?
3. Welke stoffen zijn verantwoordelijk voor het optreden van deze reproductie-toxische effecten?

Dit onderzoek werd uitgevoerd door de afdeling Epidemiologie van de Katholieke Universiteit Nijmegen, in samenwerking met de leerstoelgroep Gezondheidsleer van de Landbouwniversiteit Wageningen, de divisie Arbeidstoxicologie en Voeding van TNO-Voeding en de vakgroep Toxicologie van de Katholieke Universiteit Nijmegen. Het onderzoek bestond uit een uitgebreide literatuurstudie naar blootstelling aan chemische stoffen en effecten op de reproductie bij ziekenhuispersoneel, een arbeidshygiënisch onderzoek naar specifieke blootstelling aan anesthesiegassen en cytostatica in een aantal Nederlandse ziekenhuizen en een grootschalig epidemiologisch onderzoek naar het optreden van reproductie-toxische effecten bij operatiekamermedewerkers en verpleegkundigen oncologie werkzaam in de periode 1990-1997.

Literatuuroverzicht

In de uitgevoerde literatuurstudie worden alle personeelscategorieën in Nederlandse ziekenhuizen belicht ten aanzien van de blootstelling aan mogelijk reproductie-toxische stoffen en te verwachten effecten op de reproductie.

Operatiekamerpersoneel wordt blootgesteld aan relatief lage tijdgewogen gemiddelde concentraties anesthesiegassen, maar enkele blootstellingsstudies wijzen op het voorkomen van kortdurende hogere concentraties die boven tweemaal de MAC-waarden voor lachgas en halothaan liggen. In de literatuur worden voor operatiekamermedewerkers verhoogde risico's gevonden voor met name spontane abortus en aangeboren afwijkingen bij het nageslacht. Ook voor ziekenhuisapotheekmedewerkers en verpleegkundigen oncologie zijn in enkele studies verhoogde risico's op spontane abortus en aangeboren afwijkingen beschreven in relatie tot blootstelling aan cytostatica. Blootstellingsonderzoek in

met name ziekenhuisapotheken wijst op het vrijkomen van cytostatica tijdens de bereiding, maar er zijn weinig gegevens bekend over blootstelling aan cytostatica van verpleegkundigen oncologie bij het uitvoeren van andere werkzaamheden. De blootstelling bij sterilisatiemedewerkers betreft voornamelijk ethyleenoxide, een als carcinogeen en mutageen geclassificeerde stof, waarvoor eveneens aanwijzingen bestaan voor reproductie-toxiciteit, zoals een verhoogde kans op spontane abortus. Laboratoriumpersoneel wordt afhankelijk van het soort laboratorium blootgesteld aan humane lichaamsvloeistoffen en weefsels, bacteriën, virussen en schimmels, kleurstoffen, organische oplosmiddelen en desinfectantia. In een aantal studies zijn associaties gevonden tussen laboratoriumwerkzaamheden en spontane abortus of aangeboren afwijkingen. Onduidelijk is welke stoffen hiervoor verantwoordelijk kunnen zijn, maar blootstelling aan formaldehyde en/of organische oplosmiddelen in pathologisch-anatomische laboratoria lijkt van belang. Ook schoonmaakpersoneel en verpleegkundigen blijken veelvuldig te worden blootgesteld aan desinfectantia zoals alcohol, formaldehyde en glutaaraldehyde, maar de blootstellingsniveau's zijn in het algemeen laag. Daarnaast kunnen verpleegkundigen ook blootstelling aan antibiotica, cytostatica en andere chemische stoffen ondervinden. Er is geen duidelijkheid over effecten op de reproductie bij schoonmaakpersoneel in ziekenhuizen of bij verpleegkundigen, met uitzondering van de beschreven effecten voor verpleegkundigen oncologie.

Keuze risicogroepen

Gelet op de blootstelling aan mogelijk reproductie-toxische stoffen in Nederlandse ziekenhuizen, de populatieomvang van blootgestelde ziekenhuismedewerkers en de uit de literatuur verkregen aanwijzingen voor reproductie-toxische effecten in de verschillende personeelscategorieën, is besloten het onderzoek te concentreren op twee potentiële risicogroepen:

- operatiekamermedewerkers, blootgesteld aan anesthesiegassen
- verpleegkundigen oncologie, blootgesteld aan cytostatica.

Voor de overige personeelscategorieën is de populatieomvang blootgestelden in de reproductieve leeftijd te klein voor een gedegen epidemiologisch onderzoek en/of is onvoldoende informatie aanwezig over effecten op de reproductie in relatie tot specifieke blootstellingen. Daar er ook weinig reproductie-toxische effecten op of via de man beschreven zijn in de literatuur en het aantal mannelijke ziekenhuismedewerkers relatief klein is, zal het onderzoek uitsluitend betrekking hebben op vrouwen. Voor operatiekamermedewerksters zijn vooral reproductie-toxische effecten gevonden in buitenlandse studies uit de jaren '70 en '80, terwijl ten aanzien van de blootstelling de laatste jaren diverse maatregelen zijn getroffen. Derhalve is het van belang te onderzoeken of in

Nederland bij de huidige blootstellingsniveau's en eventueel als gevolg van kortdurende blootstelling aan anesthesiegassen nog reproductie-toxische effecten optreden. Ten aanzien van de blootstelling aan cytostatica zijn wel gegevens bekend uit de literatuur voor ziekenhuisapothekemedewerkers, maar nauwelijks voor verpleegkundigen oncologie die tijdens een scala van verschillende werkzaamheden kunnen worden blootgesteld aan cytostatica. Onderzoek naar reproductie-toxische effecten is voor verpleegkundigen oncologie derhalve geïndiceerd. In het verdere onderzoek zijn voor deze twee potentiële risicogroepen de blootstelling aan anesthesiegassen c.q. cytostatica en de determinanten van blootstelling in kaart gebracht, alsmede het vóórkomen van reproductie-toxische effecten en de blootstellingen en/of werkzaamheden die hierbij mogelijk een rol spelen.

Blootstelling aan anesthesiegassen

In 1997 zijn in de OK-complexen van 7 Nederlandse ziekenhuizen op 3-5 dagen per ziekenhuis metingen verricht naar de blootstelling aan anesthesiegassen. De concentratie lachgas is stationair gemeten in de directe werkomgeving van anesthesiemedewerkers en OK-assistenten bij verschillende soorten operaties en tijdens sludersessies. Ook zijn achtergrondmetingen verricht in verkoevertkamers en koffiekamers. De concentraties halothaan, isofluraan en sevofluraan zijn persoonlijk gemeten in de ademzone van anesthesisten, anesthesiemedewerkers, OK-assistenten en verkoevertkamer-assistenten gedurende hele werkdagen of tijdens sludersessies. Tegelijkertijd zijn gegevens verzameld over de uitgevoerde werkzaamheden en de gebruikte anesthesiegassen.

In totaal zijn tijdens 191 operaties lachgasmetingen uitgevoerd, waarvan de geometrisch gemiddelde concentraties per ziekenhuis variëren in de range 15 - 78 mg/m³ voor anesthesiemedewerkers, 3 - 27 mg/m³ voor OK-assistenten en 19 - 128 mg/m³ voor sluderpersoneel (zie tabel A). Voor de OK-assistenten is de gemiddelde lachgasblootstelling per operatie statistisch significant lager dan voor anesthesiemedewerkers en sluderpersoneel. Tijdens 5% van alle operaties was de lachgasconcentratie hoger dan de 8-uurs TGG MAC-waarde van 152 mg/m³, waarbij de hoogste lachgasconcentratie gemeten tijdens een operatie 318 mg/m³ bedroeg. Daar de chronische lachgasblootstelling van OK-personeel over het algemeen echter lager is dan de blootstelling per operatie, zal de 8-uurs TGG MAC-waarde voor lachgas slechts incidenteel overschreden worden. Wel bleken er tijdens de metingen af en toe hoge piekblootstellingen van lachgas voor te komen, met name bij inleidingen van operaties en kortdurende operaties. De belangrijkste determinanten van lachgasblootstelling zijn: functie, soort operatie, werking van het ventilatiesysteem, flow waarmee de anesthesiegassen worden toegediend en de operatieduur.

Tabel A Gemiddelde lachgasconcentraties tijdens een operatie per functie (mg/m³)

<i>Functie</i>	<i>aantal operaties</i>	<i>geometrisch gemiddelde concentratie per ziekenhuis (range)</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>	<i>gemiddelde tijdsduur per operatie (minuten)</i>
anesthesiemedewerker	121	15 - 78	3.5	318	51
OK-assistent	63	3 - 27	0.8	200	48
sluderpersoneel	7	19 - 128	19	171	64

MIN = minimale gemiddelde lachgasconcentratie van een operatie

MAX = maximale gemiddelde lachgasconcentratie van een operatie

Van de 132 monsters voor de overige anesthesiegassen die gemeten zijn in dit onderzoek, zijn respectievelijk 90, 132 en 105 monsters geanalyseerd op halothaan, isofluraan en sevofluraan. Voor 46% van deze monsters lagen de concentraties onder de detectiegrens. De mediane concentraties van de overige monsters variëerden van 1.7 mg/m³ voor halothaan tijdens gewone operaties tot 26.6 mg/m³ voor sevofluraan bij sluderooperaties (zie tabel B). De momenteel gehanteerde 8-uurs TGG grenswaarden voor halothaan en isofluraan werden niet overschreden, maar de mediane concentraties sevofluraan tijdens operaties lagen

Tabel B Mediane concentraties halothaan, isofluraan en sevofluraan tijdens operaties (gehele werkdag) en sludersessies (mg/m³)

	<i>anesthesiegas</i>	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>mediaan</i>		<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
				<i>(N)</i>	<i>(n)</i>	<i>(n)</i>	<i>(n)</i>
<i>operatie</i>	halothaan	69	23	0.3	1.7	0.003	36
	isofluraan	107	72	2.6	7.1	0.06	120
	sevofluraan	91	30	0.3	5.1	0.4	81
<i>sluder-sessie</i>	halothaan	21	15	6.1	10.4	0.5	135
	isofluraan	25	4	1.3	9.4	0.8	29
	sevofluraan	14	10	7.6	26.6	3.5	140

N = totaal aantal metingen

n = aantal metingen boven de detectiegrens

(N) = waarde berekend voor alle concentraties

(n) = waarde berekend voor concentraties boven de detectiegrens

MIN = minimale concentratie anesthesiegas

MAX = maximale concentratie anesthesiegas

in 7% van de metingen boven de door het NIOSH vastgestelde 8-uurs TGG advieswaarde van 17 mg/m^3 .

Deze blootstellingsmetingen bevestigen de resultaten van eerder uitgevoerde Nederlandse en buitenlandse studies naar blootstelling aan lachgas en andere anesthesiegassen in operatiekamers, waaruit bleek dat anesthesie-medewerkers en operatiekamerpersoneel aanwezig bij sludersessies het hoogst worden blootgesteld. De tijdgewogen gemiddelde blootstelling aan anesthesiegassen in de bemeten ziekenhuizen in dit onderzoek is echter laag en ligt over het algemeen ruim onder de grens- of advieswaarden voor de betreffende stoffen. Wel kunnen met name inleidingen van operaties en sludersessies leiden tot kortdurende hoge blootstellingen aan anesthesiegassen. Bij de extrapolatie van deze gegevens moet in aanmerking genomen worden dat niet duidelijk is in hoeverre de ziekenhuizen waarin de metingen verricht zijn representatief zijn voor alle Nederlandse ziekenhuizen.

Blootstelling aan cytostatica

Om de blootstelling aan cytostatica in kaart te brengen hebben verpleegkundigen oncologie van verpleegafdelingen en/of poliklinieken van 7 ziekenhuizen tijdens maximaal 6 werkdagen 24 uur lang urine verzameld en een dagboekje bijgehouden over hun werkzaamheden. Een aantal verpleegkundigen verzamelde ook de handschoenen die gedragen werden bij bereiden, toedienen en afkoppelen van cytostatica en het verzamelen van urine van patiënten. Daarnaast werden op diverse plaatsen op verpleegafdelingen en poliklinieken veegmonsters genomen. Afhankelijk van het gebruik van specifieke cytostatica werden de monsters geanalyseerd op de aanwezigheid van cyclofosfamide (CF), ifosfamide (IF) en/of 5-fluorouracil (5FU), die in dit onderzoek gezien kunnen worden als tracerstoffen voor de blootstelling aan cytostatica.

In totaal werd op 144 dagen urine verzameld door 32 verpleegkundigen, waarvan 76 dagen op verpleegafdelingen en 68 dagen op poliklinieken. Op 32 dagen (30% van de op CF geanalyseerde dagen) werd CF aangetoond in de urine en op 16 dagen (40% van de op IF geanalyseerde dagen) werd IF teruggevonden. De mediane excretiesnelheid op dagen dat cytostatica in de urine werden gedetecteerd bedroeg voor CF $0.05 \mu\text{g}/24 \text{ uur}$ en voor IF $0.18 \mu\text{g}/24 \text{ uur}$ (zie tabel C). Bij verpleegkundigen van verpleegafdelingen werden statistisch significant vaker cytostatica in de urine gevonden dan bij verpleegkundigen werkzaam op poliklinieken.

Er zijn 80 handschoenparen geanalyseerd, waarvan 61% detecteerbaar besmet was met cytostatica. De hoogste waarden CF en IF werden gevonden op handschoenen gebruikt tijdens het bereiden en het toedienen en afkoppelen van cytostatica (zie tabel D). Er is geen verschil gevonden tussen poliklinieken en

verpleegafdelingen in de hoeveelheden cytostatica op de handschoenen. Van de 175 veegmonsters bleek driekwart detecteerbare hoeveelheden cytostatica te bevatten. Relatief grote hoeveelheden CF en IF werden gevonden op de tafels van flowkasten (met name wanneer cytostatica werden bereid; mediaan CF = 16.8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) en op afvalbakken, po's en vloeren bij de bedden van patiënten. Voor de poliklinieken en de verpleegafdelingen bedroegen de mediane hoeveelheden CF boven de detectiegrens respectievelijk 0.07 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ en 0.10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (zie tabel E).

Tabel C Mediane excretiesnelheden van CF en IF in urine ($\mu\text{g}/24$ uur)

<i>Cyto-statica</i>	<i>afdeling</i>	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>mediaan</i> (<i>N</i>)	<i>mediaan</i> (<i>n</i>)	<i>minimum</i> (<i>n</i>)	<i>maximum</i> (<i>n</i>)
CF	polikliniek	68	17	0	0.05	0.01	0.40
	verpleeg	39	15	0	0.06	0.01	1.25
IF	verpleeg	40	16	0	0.18	0.06	0.53

N = totaal aantal meetdagen

n = aantal dagen waarop cytostatica zijn gevonden in urine

(N) = waarde berekend voor alle meetdagen

(n) = waarde berekend voor meetdagen waarop cytostatica zijn gevonden in urine

Tabel D Mediane hoeveelheden CF en IF op handschoenen ($\mu\text{g}/\text{handschoenpaar}$)

<i>Cyto-statica</i>	<i>taken</i>	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>mediaan</i> (<i>N</i>)	<i>minimum</i> (<i>N</i>)	<i>maximum</i> (<i>N</i>)
CF	Bereiden	8	8	80.1	1.79	207.4
	Afkoppelen	15	10	0.03	0.01	329.1
	Urine verzamelen	11	7	0.16	0.01	8.45
	Toedienen + afkoppelen	2	1	13.2	0.01	26.3
IF	Toedienen	5	3	0.05	0.05	0.26
	Afkoppelen	4	3	0.05	0.05	0.05
	Urine verzamelen	2	2	0.12	0.05	0.19
	Toedienen + afkoppelen	3	3	3.56	0.05	5.72

N = aantal handschoenmonsters geanalyseerd op CF of IF

n = aantal handschoenmonsters boven de detectiegrens voor CF of IF

(N) = waarde berekend over alle handschoenmonsters met een waarde van 2/3 van de detectiegrens voor niet-detecteerbare handschoenmonsters

Tabel E Mediane hoeveelheden CF en IF in veegmonsters per afdeling ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

<i>Afdeling</i>	<i>cytostatica</i>	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>mediaan</i> <i>(n)</i>	<i>minimum</i> <i>(n)</i>	<i>maximum</i> <i>(n)</i>
polikliniek	CF	83	67	0.07	0.002	57.6
verpleeg- afdeling	CF	66	51	0.10	0.001	31.6
	IF	35	18	0.09	0.006	15.8

N = aantal veegmonsters geanalyseerd op CF of IF

n = aantal veegmonsters boven de detectiegrens voor CF of IF

(n) = waarde berekend over alle veegmonsters boven de detectiegrens

Uit dit onderzoek blijkt dat verpleegkundigen oncologie werkzaam op poliklinieken en verpleegafdelingen van Nederlandse ziekenhuizen aantoonbaar worden blootgesteld aan cytostatica, zowel op dagen dat zij wél met cytostatica werken als op dagen dat zij niét met cytostatica werken. Verpleegkundigen van verpleegafdelingen worden door hun specifieke werkzaamheden vaker blootgesteld aan cytostatica dan verpleegkundigen op poliklinieken. Bovendien treedt er zowel contaminatie van handschoenen als ruimtelijke besmetting op met name tijdens het bereiden van cytostatica, maar ook bij het toedienen en afkoppelen van cytostatica en bij het verzamelen van urine van patiënten. Eerder uitgevoerd onderzoek richtte zich vooral op blootstelling aan cytostatica tijdens de bereiding, maar het huidige onderzoek geeft aan dat eveneens blootstelling aan cytostatica kan optreden bij vele andere taken in het kader van patiëntenverzorging. Verder onderzoek naar de bronnen en mechanismen van blootstelling aan cytostatica lijkt derhalve geïndiceerd.

Reproductie-toxische effecten

In het epidemiologisch onderzoek naar reproductie-toxische effecten participeerden 83 (69%) van de Nederlandse ziekenhuizen. Uit hun personeelsbestanden werden vrouwen geselecteerd in de reproductieve leeftijd (22-37 jaar) die in de periode 1990-1997 minimaal 2 maanden werkzaam waren als OK-medewerkster of verpleegkundige oncologie (blootstellingsgroepen), dan wel als verpleegkundige op de afdelingen orthopedie, verloskunde of heekunde (referentiegroep). Deze referentiegroep is vergelijkbaar met de twee blootstellingsgroepen ten aanzien van opleidingsniveau, sociaal-economische status, fysieke en mentale belasting en chemische blootstelling in ziekenhuizen anders dan de blootstelling aan anesthesiegassen en cytostatica. In totaal kregen 5546 vrouwen via het ziekenhuis een vragenlijst toegestuurd met vragen over leeftijd

en opleiding, menstruatie, zwangerschapsverleden, leefgewoonten, werkzaamheden en blootstelling aan anesthesiegassen en/of cytostatica. De meeste vragen hadden betrekking op de laatste zwangerschap, waarop het onderzoek zich concentreerde. Als eindpunten van de zwangerschap werden geëvalueerd: verlengde tijd tot zwangerschap (>12 maanden), spontane abortus, doodgeboorte, vroeggeboorte (<37 weken), laag geboortegewicht (≤ 2500 gram) en 'major' aangeboren afwijkingen.

Volledig ingevulde vragenlijsten werden ontvangen van 4393 vrouwen (79%), waarvan 1686 vrouwen een laatste zwangerschap hadden gehad die voldeed aan de criteria voor een van de twee blootstellingsgroepen of de referentiegroep. Hiervan eindigden 98 zwangerschappen (6%) in een spontane abortus en 4 in een doodgeboorte, terwijl er 1584 levende kinderen geboren werden (zie tabel F). Bij OK-medewerksters en verpleegkundigen oncologie eindigden iets meer zwangerschappen in een spontane abortus, een vroeggeboorte of een kind met een laag geboortegewicht en/of een aangeboren afwijking dan bij de referentiegroep.

Tabel F Aantal laatste zwangerschappen met eindpunten per blootstellingsgroep

<i>Eindpunten laatste zwangerschap</i>	<i>OK-mede- werksters</i>	<i>verpleeg- kundigen oncologie</i>	<i>referentie groep</i>	<i>totaal</i>
	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N</i>
Aantal zwangerschappen	427	249	1010	1686
Tijd tot zwangerschap (>12 mnd)	31 (7)	19 (8)	81 (8)	131
Spontane abortus	28 (7)	18 (7)	52 (5)	98
Doodgeboren kind	0 (0)	2 (1)	2 (0)	4
Aantal levend geboren kinderen	399	229	956	1584
Vroeggeboorte (<37 weken)	33 (8)	13 (6)	47 (5)	93
Laag geboortegewicht (≤ 2500 gr)	23 (6)	14 (6)	36 (4)	73
Aangeboren afwijkingen	18 (5)	7 (3)	28 (3)	53

In de analyses zijn de twee blootstellingsgroepen vergeleken met de referentiegroep op bovenstaande eindpunten. Als maat voor de associatie tussen blootstelling en eindpunt werden odds ratio's (OR) berekend met 95% betrouwbaarheidsintervallen (95%BI). Een OR >1 waarbij de ondergrens van het 95%BI ≥ 1 wijst op een verhoogd risico voor het betreffende eindpunt. Deze odds

ratio's werden indien nodig gecorrigeerd voor de confounders alcoholgebruik, roken, graviditeit en prematuriteit (bij laag geboortegewicht). Andere potentiële risicofactoren zoals leeftijd en koffieconsumptie bleken de relaties tussen blootstelling en eindpunten van de zwangerschap niet te verstoren. De op deze manier verkregen odds ratio's weerspiegelen de risico's voor vrouwen werkzaam als OK-medewerksters of verpleegkundige oncologie in hun totale werksituatie. Na eventuele correctie voor relevante overige beroepsblootstellingen, zoals fysieke belasting en blootstelling aan desinfecterende middelen en/of ioniserende straling, geven de odds ratio's schattingen voor de effecten van blootstelling aan anesthesiegassen of cytostatica.

Voor OK-medewerksters wordt geen verhoogd risico gevonden voor verlengde tijd tot zwangerschap. Zij blijken wel een licht verhoogd risico te hebben op spontane abortus (OR=1.3), vooral wanneer ze aanwezig zijn bij inleidingen (OR=1.6) of sluderoperaties (OR=1.9) (zie tabel G). Ook wordt een verhoogd risico gevonden voor vroeggeboorte (OR=1.9), dat voor een groot gedeelte is toe te schrijven aan vrouwen die aanwezig zijn bij inleidingen. Na correctie voor alcoholgebruik en voor beroepsblootstelling aan sjuwen, staan, tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen, antibiotica en ioniserende straling wordt de odds ratio voor vroeggeboorte in relatie tot blootstelling aan anesthesiegassen lager (OR=1.4, 95%BI: 0.7-2.8).

Tabel G Odds ratio's voor eindpunten van de zwangerschap bij OK-medewerksters

<i>Eindpunten laatste zwangerschap</i>	<i>OK-medewerksters OR (95%BI)</i>	<i>aanwezig bij inleiding OR (95%BI)</i>	<i>aanwezig bij sluderoperaties OR (95%BI)</i>
Tijd tot zwangerschap	0.9 (0.6-1.4)	--	--
Spontane abortus	1.3 (0.8-2.1)	1.6 (0.9-2.5)	1.9 (1.1-3.6)
Vroeggeboorte	1.9 (1.2-3.0) ¹	2.0 (1.2-3.4) ²	1.6 (0.8-3.0)
Laag geboortegewicht	1.1 (0.6-2.2) ³	--	--
Aangeboren afwijkingen	1.6 (0.9-2.9)	--	--

1 = gecorrigeerd voor alcoholgebruik

2 = gecorrigeerd voor alcoholgebruik en graviditeit

3 = gecorrigeerd voor prematuriteit

-- = geen specifieke verhoogde odds ratio's voor OK-medewerksters die aanwezig waren bij inleidingen of sludersessies

Voor aangeboren afwijkingen wordt eveneens een verhoogd risico gevonden bij OK-medewerksters (OR=1.6). Dit risico blijft bestaan voor blootstelling aan anesthesiegassen na correctie voor de overige beroepsblootstellingen sjuwen,

tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen, antibiotica en soort dienst (OR = 1.8, 95%BI: 1.0-4.1). Aangeboren afwijkingen lijken met name meer voor te komen bij anesthesiemedewerkers dan bij OK-verpleegkundigen die zelf geen narcoses uitvoeren. Bij de gehele groep OK-medewerksters worden ook statistisch significant minder jongens geboren dan bij de referentiegroep (47% versus 52%) of in de algemene populatie (51%).

Bij verpleegkundigen oncologie worden geen verhoogde risico's gevonden voor verlengde tijd tot zwangerschap, vroeggeboorte of de geslachtsratio (zie tabel H). Er wordt wel een licht verhoogd risico gevonden voor spontane abortus (OR = 1.4) en een verhoogd risico voor laag geboortegewicht (OR = 1.9), met name bij verpleegkundigen oncologie werkzaam op poliklinieken (OR = 3.9, 95%BI: 0.7-22.6). Vooral het bereiden van cytostatica leidt tot een sterk verhoogd risico voor laag geboortegewicht (OR = 16.7), in het bijzonder op poliklinieken waar het aantal bereidingen hoger is dan op verpleegafdelingen. Het verrichten van schoonmaakwerkzaamheden lijkt eveneens een verhoogd risico op laag geboortegewicht met zich mee te brengen (OR = 2.9). Hoewel verpleegkundigen oncologie als groep geen verhoogd risico hebben voor aangeboren afwijkingen bij het nageslacht (OR = 1.0), zien we wel een verhoogd risico bij verpleegkundigen oncologie die cytostatica bereiden (OR = 5.1), vooral op poliklinieken (OR = 8.3, 95%BI: 0.9-76.2). Bovenstaande risico's lijken niet geassocieerd te zijn met andere beroepsblootstellingen dan cytostatica. Bij de interpretatie moet echter rekening gehouden worden met sterke correlaties tussen de verschillende taken van verpleegkundigen oncologie.

Tabel H Odds ratio's voor zwangerschapseindpunten bij verpleegkundigen oncologie

<i>Eindpunten laatste zwangerschap</i>	<i>verpleegkundigen oncologie OR (95%BI)</i>	<i>bereiden cytostatica OR (95%BI)</i>	<i>schoonmaakwerkzaamheden OR (95%BI)</i>
Tijd tot zwangerschap	0.9 (0.5-1.5)	--	--
Spontane abortus	1.4 (0.8-2.5)	--	--
Vroeggeboorte	1.2 (0.6-2.2)	--	--
Laag geboortegewicht	1.9 (0.8-4.1) ¹	16.7 (3.4-81.6) ²	2.9 (1.2-7.2) ³
Aangeboren afwijkingen	1.0 (0.4-2.4)	5.1 (1.1-23.6)	--

1 = gecorrigeerd voor prematuriteit

2 = gecorrigeerd voor prematuriteit, alcoholgebruik, roken en graviditeit

3 = gecorrigeerd voor prematuriteit, alcoholgebruik en graviditeit

-- = geen specifieke verhoogde odds ratio's voor verpleegkundigen oncologie die cytostatica bereiden of schoonmaakwerkzaamheden verrichten

De resultaten van dit epidemiologisch onderzoek komen goed overeen met de literatuur wat betreft spontane abortus en aangeboren afwijkingen bij zowel OK-medewerkers als verpleegkundigen oncologie. Het verhoogde risico voor vroeggeboorte en de verlaagde geslachtsratio bij OK-medewerkster, evenals het verhoogde risico voor laag geboortegewicht bij verpleegkundigen oncologie werden niet eerder in de literatuur beschreven.

Vanwege het restrospectieve karakter van dit onderzoek moet rekening gehouden worden met mogelijke selectiebias, recall bias en confounding, die de resultaten kunnen vertekenen. Selectie kan zijn opgetreden bij de samenstelling van de onderzoekspopulatie via de ziekenhuizen, waarbij vrouwen geselecteerd zijn uit de gehele periode 1990-1997 (cohort benadering) of uit het meest recente personeelsbestand van 1997 (dwarsdoorsnede benadering). Deze laatste benadering kan onderhevig zijn aan allerlei selectiemechanismen, zoals het selectief stoppen of doorgaan met werken afhankelijk van het eindpunt van de zwangerschap en/of de blootstellingsgroep, waardoor de verkregen onderzoekspopulatie mogelijk niet volledig representatief is voor een zuiver cohort uit de periode 1990-1997. Bij vergelijking van de twee benaderingen worden echter geen consistente verschillen gevonden in de resultaten, waaruit afgeleid kan worden dat over- of onderschatting van de odds ratio's zou zijn opgetreden. Bovendien is de referentiegroep op dezelfde manier uit dezelfde ziekenhuizen verkregen als de beide blootstellingsgroepen, hetgeen de kans op selectiebias reduceert. Vanwege de hoge respons rate (79%) zal selectiebias als gevolg van selectieve non-respons evenmin een belangrijke rol gespeeld hebben. Door de goede vergelijkbaarheid van blootstellingsgroepen en referentiegroep lijkt ook de kans op recall bias en residuele confounding gering.

Conclusies

Op basis van de literatuur zijn OK-medewerksters en verpleegkundigen oncologie onderscheiden als de belangrijkste potentiële risicogroepen ten aanzien van het optreden van reproductie-toxische effecten onder ziekenhuispersoneel in Nederland. In eerder onderzoek zijn bij hen verhoogde risico's gevonden voor met name spontane abortus en aangeboren afwijkingen bij het nageslacht. Ook in dit onderzoek zijn aanwijzingen gevonden voor een verhoogd risico op spontane abortus bij OK-medewerksters, vooral wanneer zij aanwezig zijn bij inleidingen en sluderoperaties, en voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen geassocieerd met blootstelling aan anesthesiegassen. Voor OK-medewerksters die aanwezig zijn bij het inleiden van operaties blijkt ook een verhoogd risico op vroeggeboorte te bestaan. Tevens zijn er aanwijzingen gevonden voor een verlaagde geslachtsratio bij kinderen van OK-medewerksters.

Voor verpleegkundigen oncologie suggereert dit onderzoek verhoogde risico's op spontane abortus en een laag geboortegewicht van het kind die geassocieerd zijn met blootstelling aan cytostatica. Vooral bij verpleegkundigen werkzaam op poliklinieken en/of betrokken bij het bereiden van cytostatica en bij schoonmaakwerkzaamheden wordt een verhoogd risico op een laag geboortegewicht van het kind gevonden. Voor verpleegkundigen oncologie die cytostatica bereiden blijkt eveneens een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij het nageslacht te bestaan.

Uit het blootstellingsonderzoek naar de anesthesiegassen lachgas, halothaan, isofluraan en sevofluraan in de operatiekamers van de bemeten ziekenhuizen blijkt dat de gemiddelde blootstellingsniveau's tijdens operaties relatief laag zijn en over het algemeen beneden de 8-uurs TGG grenswaarden of advieswaarden voor de betreffende anesthesiegassen liggen. Desondanks zijn uit het epidemiologisch onderzoek aanwijzingen naar voren gekomen dat beroepsmatige blootstelling aan anesthesiegassen reproductie-toxische effecten tot gevolg kan hebben bij OK-medewerksters. Deze effecten op de reproductie zijn mogelijk het gevolg van kortdurende hoge blootstellingen aan anesthesiegassen, die vooral kunnen voorkomen bij inleidingen van operaties en bij sluderoperaties. Bij de interpretatie van de resultaten van dit epidemiologisch onderzoek met behulp van de gegevens uit het arbeidshygiënisch onderzoek moet echter in ogenschouw genomen worden dat de blootstellingsmetingen slechts zijn uitgevoerd voor een beperkt aantal anesthesiegassen en cytostatica in een klein aantal ziekenhuizen, die mogelijk niet representatief zijn voor alle ziekenhuizen in Nederland. Tevens hebben de effecten op de reproductie betrekking op de periode 1990-1997, terwijl de blootstellingsgegevens zijn verzameld in 1997. Mogelijk waren de blootstellingsniveau's in het begin van de jaren '90 aanzienlijk hoger dan de huidige blootstellingsniveau's, met name in ziekenhuizen die inmiddels beheersmaatregelen hebben getroffen.

In het blootstellingsonderzoek onder verpleegkundigen oncologie is aangetoond dat ondanks beschermende maatregelen interne blootstelling aan cytostatica plaatsvindt. Hierbij worden in de urine van verpleegkundigen van verpleegafdelingen vaker cytostatica gevonden dan bij verpleegkundigen van poliklinieken. Ook blijkt tijdens verschillende werkzaamheden contaminatie van handschoenen en van de werkomgeving met cytostatica op te treden. De resultaten van het epidemiologisch onderzoek suggereren dat blootstelling aan cytostatica een rol speelt bij het risico op reproductie-toxische effecten voor verpleegkundigen oncologie. Vooral de verhoogde risico's voor verpleegkundigen die cytostatica bereiden kunnen onderbouwd worden met blootstellingsgegevens. Het huidige onderzoek suggereert tevens dat er sprake is van contaminatie van de werkomgeving, maar de blootstellingsmechanismen zijn

vooral nog onduidelijk. Om meer inzicht te krijgen in de blootstelling van verpleegkundigen oncologie aan cytostatica is het van belang de bronopsporing te verfijnen zodat specifieke maatregelen kunnen worden getroffen.

INLEIDING

Naar aanleiding van het verschijnen van het proefschrift 'On managing reproductive risks of occupational exposure to chemicals' (Stijkel, 1995) werden in september 1995 Kamervragen gesteld over mogelijke effecten op de voortplanting en/of het nageslacht als gevolg van beroepsmatige blootstelling aan chemische stoffen. In antwoord hierop zegde de Staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid toe aanvullend onderzoek te laten doen naar reproductie-toxische effecten van blootstelling aan chemische stoffen in een aantal beroepsgroepen. Door het Ministerie van SZW werd vervolgens een keuze gemaakt voor onderzoek bij ziekenhuispersoneel en een startnotitie op dit onderwerp voorbereid. Hierin werden de volgende onderzoeksvragen geformuleerd:

1. Zijn onder het ziekenhuispersoneel bepaalde risicogroepen ten aanzien van het optreden van reproductie-toxische effecten te onderscheiden en zo ja, welke?
2. Welke reproductie-toxische effecten treden in welke mate onder deze risicogroepen op?
3. Welke stoffen zijn verantwoordelijk voor het optreden van deze reproductie-toxische effecten?

Op basis van deze startnotitie werden diverse onderzoeksinstituten in Nederland uitgenodigd een offerte in te dienen voor onderzoek naar reproductie-toxische effecten bij ziekenhuispersoneel. Door de afdeling Epidemiologie van de Katholieke Universiteit Nijmegen werd in overleg met de toenmalige vakgroep Humane Epidemiologie en Gezondheidsleer van de Landbouwuniversiteit Wageningen en de divisie Arbeidstoxicologie en Voeding van TNO-Voeding te Zeist een offerte ingediend die de basis vormt van het onderhavige onderzoek.

Dit onderzoek bestaat uit 3 afzonderlijke delen, die gedeeltelijk gefaseerd uitgevoerd werden. Deel 1 betreft een uitgebreide literatuurstudie naar reproductie-toxische effecten bij ziekenhuispersoneel gevonden in eerder uitgevoerde humane studies en naar de chemische stoffen die geassocieerd zouden kunnen zijn met deze effecten. Op basis van deze literatuurstudie werd een keuze gemaakt voor de potentiële risicogroepen waarbij verder onderzoek noodzakelijk en uitvoerbaar werd geacht. De resultaten van de literatuurstudie en de daarop gebaseerde conclusies zijn beschreven in hoofdstuk 2 van dit rapport. Het tweede deel van het onderzoek betreft een arbeidshygiënisch onderzoek voor het in kaart brengen van de chemische blootstelling in de geselecteerde risicogroepen en de determinanten van blootstelling in deze groepen. Hiertoe werden in 9 Nederlandse ziekenhuizen

werkplekbezoeken afgelegd en blootstellingsmetingen uitgevoerd naar relevante indicatorstoffen voor de blootstelling in de betreffende risicogroepen. Gegevens uit het arbeidshygiënisch onderzoek konden gebruikt worden voor het ontwikkelen van blootstellings-specifieke vragenlijsten voor het epidemiologisch onderzoek dat in deel 3 werd uitgevoerd. Dit betreft een historisch cohortonderzoek onder vrouwen die vanaf 1990 werkzaam waren in een van de geselecteerde risicogroepen. Via uitgebreide vragenlijsten werd informatie verzameld over hun zwangerschappen en andere aspecten van de reproductie, alsmede over hun leef- en werkomgeving. Het arbeidshygiënisch onderzoek wordt beschreven in de hoofdstukken 4 en 5, terwijl het epidemiologisch onderzoek aan de orde komt in hoofdstuk 6. In hoofdstuk 7 worden tenslotte de belangrijkste bevindingen uit het arbeidshygiënisch onderzoek en het epidemiologisch onderzoek samengevoegd. Op basis hiervan worden conclusies geformuleerd ten aanzien van de blootstelling aan mogelijk reproductie-toxische stoffen en het voorkomen van reproductie-toxische effecten bij ziekenhuispersoneel in Nederlandse ziekenhuizen.

LITERATUUROVERZICHT

INLEIDING

Ziekenhuispersoneel is blootgesteld aan een breed scala van fysieke, biologische, psychologische en chemische risicofactoren. Het zijn vooral de operatiekamermedewerkers, ziekenhuisapothekers, verpleegkundigen oncologie en overige verpleegkundigen, sterilisatiemedewerkers, laboratoriummedewerkers en schoonmakers die chemische blootstelling kunnen onderkennen aan met name anesthesiegassen, cytostatica, ethyleenoxide, organische oplosmiddelen en desinfectantia. De risico's van chemische blootstelling in relatie tot mogelijke reproductie-toxische effecten voor de genoemde personeelscategorieën zijn nader bekeken aan de hand van een uitgebreid literatuuronderzoek. Per categorie ziekenhuismedewerkers zijn hiertoe gegevens verzameld over de populatie, over de chemische blootstelling en over de reproductie-toxische effecten die zouden kunnen optreden ten gevolge van deze blootstelling.

Informatie over de populatie, de uitgevoerde taken en het aantal werkende personen is met name verkregen uit de rapporten van MBL-TNO (Marquart, 1988a; Marquart, 1988b), waarin gegevens over de personeelssterkte in Nederlandse ziekenhuizen uit 1985 zijn opgenomen. Aangezien het aantal werkende personen en de verhouding man/vrouw per personeelscategorie na 1985 gewijzigd zijn, zijn waar mogelijk meer recente gegevens uit 1994 gebruikt (NZI, 1996). De blootstellingsgegevens zijn verkregen uit arbeidshygiënische studies met betrekking tot de relevante blootstellingen die vanaf 1980 zijn gepubliceerd. De reproductie-toxische effecten zijn weergegeven aan de hand van de resultaten van humane epidemiologische studies die na 1970 zijn gepubliceerd. Een overschatting van de effecten in deze studies kan zijn opgetreden door recall bias, terwijl een over- of onderschatting van effecten kan zijn opgetreden vanwege kleine aantallen, selectieve respons en een slechte blootstellingsschatting. Daar waar weinig of geen humane gegevens over reproductie-toxische effecten van chemische blootstelling beschikbaar waren zijn ook resultaten van dierexperimenteel onderzoek beschreven.

Aan de hand van de verzamelde gegevens uit de literatuur is voor elke personeelscategorie beoordeeld of deze gezien kan worden als een potentiële risicogroep, waarvoor verder onderzoek naar reproductie-toxische effecten ten gevolge van chemische blootstelling bij de dagelijkse werkzaamheden in het ziekenhuis geïndiceerd is.

2.2 OPERATIEKAMERPERSONEEL

2.2.1 Inleiding

Personeel werkzaam in operatiekamers kan chemische blootstelling onderkennen aan met name anesthesiegassen tijdens werkzaamheden in operatiekamers en verkoeverkamers. Deze blootstelling aan anesthesiegassen is inhalatoir. Ten gevolge van het werken met gedesinfecteerd instrumentarium in operatiekamers kan eveneens inhalatoire en dermale blootstelling aan desinfectantia (formaldehyde, glutaaraldehyde, ethyleenoxide, fenolen en peroxiden) plaatsvinden. Er zijn echter weinig gegevens bekend over blootstelling aan desinfectantia in operatiekamers. In dit overzicht wordt derhalve de meeste aandacht besteed aan de risico's voor operatiekamerpersoneel in relatie tot blootstelling aan anesthesiegassen. De meest gebruikte gassen in operatiekamers zijn lachgas en halothaan, maar ook enfluraan, isofluraan en sevofluraan worden regelmatig gebruikt. Specifieke risicogroepen ten aanzien van blootstelling aan anesthesiegassen zijn anesthesisten, anesthesiemedewerkers en OK-verpleegkundigen. Het belangrijkste gezondheidsrisico van anesthesiegassen, en in het bijzonder van lachgas, is de mogelijk verhoogde kans op spontane abortus en op aangeboren afwijkingen bij het nageslacht. In Nederlandse ziekenhuizen zijn met name het anesthesiepersoneel (anesthesisten, ca. 1500 personen (informant); anesthesiemedewerkers, ca. 2000 personen waarvan 40% vrouwen (NZI, 1996)) en in iets mindere mate de OK-verpleegkundigen (ca. 4000 personen met 90% vrouwen (Marquart, 1988a; NZI, 1996)) gedurende een belangrijk deel van hun werktijd blootgesteld aan anesthesiegassen. Hierbij hebben de anesthesiemedewerkers en OK-verpleegkundigen vaak een langere blootstellingsduur dan anesthesisten (Marquart, 1988a).

2.2.2 Blootstelling

Zowel in Nederland als in het buitenland zijn verschillende onderzoeken verricht naar de blootstellingsniveaus aan anesthesiegassen in ziekenhuizen. De gemeten concentraties van respectievelijk lachgas en halothaan zijn weergegeven in tabel 2.1 als gemiddelde blootstelling of als range van de gemiddelde blootstelling gemeten op verschillende lokaties. De gevonden concentraties lachgas en halothaan voor de verschillende beroepsgroepen en afdelingen lopen sterk uiteen. Dit komt doordat per ziekenhuis onder andere de operatiekamer grootte, opstelling, ventilatie en anesthesietoedieningsmethode verschillen en doordat over de jaren heen door beheersmaatregelen de blootstellingsniveaus mogelijk gewijzigd zijn. Ook kunnen verschillen in de locatie en wijze van monsternamen ten grondslag liggen aan de uiteenlopende

concentraties. Bovendien zijn door verschillen in en soms zelfs ontbreken van middelingstijden de gemeten concentraties slecht onderling vergelijkbaar. De gemeten waarden zijn meestal momentane concentraties in de operatiekamer en veel minder vaak tijdgewogen gemiddelde (TGG) blootstelling van het personeel. Het is echter onduidelijk of juist de tijdgewogen gemiddelde blootstelling in het kader van effecten op de reproductie van belang is of dat kortdurende blootstellingen hierbij een belangrijkere rol spelen.

Tabel 2.1 Gemiddelde concentratie lachgas en halothaan per blootstellingsgroep of afdeling in mg/m³

auteur jaar land	blootstellings- groep of afdeling	gemiddelde concentratie lachgas in mg/m ³	gemiddelde concentratie halothaan in mg/m ³	opmerkingen
Schuyt 1996 Nederland	tube operatie sluderoperatie	124 740		54-97% reductie 90-97% reductie na beheers- maatregelen
Kluck 1995 Nederland	sluderkamer ^a verkoeverkamer intubatie-narcose kap-narcose	9 - 563 12 5 - 38 146 - 153		1 - 4 uurs TGG 1 - 5 uurs TGG 1 - 3 uurs TGG 15 min TGG
Kant 1994 Nederland	anesthesist anesthesie- medewerker	43 (34) ^b 72 (30) ^b		8 uurs TGG
Sass- Kortsak 1992 Canada	anesthesisten verpleegkundigen	8 - 33 6 - 25		8 uurs TGG (GM)
WGD 1992 Nederland	OK geventileerd OK ongeventi- leerd	30 - 915 1850 - 5500		
Gouders 1991 Nederland	inleidingsfase ingreep uitleidingsfase verkoeverkamer sluderen	51 - 70 1 - 29 25 - 38 6 - 86	160 - 352	gemiddelde meet- duur inleiding en uitleiding 8 min; ingreep 70 min
Imbriani 1991 Italie	operatiekamer		10	meetduur 4 uur

Scheepers 1991 Nederland	inleiding intubatie-narcose kap-narcose sluderen verkoeverkamer	101 203 144 228 55		5 - 15 min TGG > 30 min TGG kortdurende ingrepen
Rajhans 1989 Canada	anesthesisten anesthesie- medewerkers omloopchirurg chirurg	220 377 124 111		TGG berekend uit opeen- volgende 5 - 10 minuten metingen
Gardner 1989 USA	anesthesist	130 - 386		meetduur 8 uur met afzuiging
Stollery 1988 UK	operatiekamer	110	11	8 uren TGG passieve persoon- lijke meting
Booren 1988 Nederland	operatiekamer verkoeverkamer	23 - 950 29 - 190		concentratie OK hoog door ver- keerde aansluiting apparatuur
Ericson 1985 Zweden	anesthesie- verpleegkundige		56	tijdens operatie
Trouw- borst 1984 Nederland	omgeving anesthesist verkoeverkamer	19 - 67 0.5 - 2.5		meetduur 2.5 - 4 uur meetduur 26 uur
Zwerver 1983 Nederland	OK klein ^a OK groot ^a inleidingskamer ^a verkoeverkamer sluderkamer ^c	1007 304 - 342 2280 19 - 57 380 - 29830	< 40	OK's geventileerd meetduur 10 min
Tonnaer 1980 Nederland	operatiekamer omgeving anesthesist	57	8 40 - 160	meetduur 30 min meetduur 110 en 45 - 70 min
Rejger 1980 Nederland	operatiekamer ^a verkoeverkamer	494 - 931 29 - 152	16 - 40 < 8	OK geventileerd meetduur 5 - 15 min

a = omgeving anesthesiemedewerkers

b = na introductie beheersmaatregelen

c = geen gemiddelde berekend

Met betrekking tot de concentratie lachgas in de lucht die op de werkplek toelaatbaar wordt geacht, heeft de Gezondheidsraad (Commissie Werkgroep van Deskundigen) een gezondheidskundig onderbouwde advieswaarde opgesteld van 152 mg/m^3 als 8-uurs TGG (WGD, 1992). Hierin is reproductie, i.c. ontwikkeling en fertiliteit, het kritisch effect. In Nederland geldt voor lachgas een wettelijke grenswaarde op het niveau van dit advies van de Gezondheidsraad. Deze 8-uurs TGG MAC-waarde van 152 mg/m^3 werd in de studies van Stollery et al (1988), Sass-Kortsak et al (1992) en Kant et al (1994) niet overschreden. Wanneer voor het 15-minuten gemiddelde de 8-uurs TGG met een factor 2 gehanteerd wordt (SZW, 1997), wordt deze waarde van 304 mg/m^3 in meerdere studies met een gemiddelde meetduur van 10-15 minuten overschreden.

De huidige grenswaarde voor halothaan is 40 mg/m^3 (SZW, 1997). Deze waarde is echter gezondheidskundig niet goed onderbouwd met name ten aanzien van mogelijke effecten op de reproductie. Halothaan is momenteel in behandeling voor vaststelling van een wettelijke grenswaarde, die naar verwachting veel lager zal zijn dan 40 mg/m^3 . Halothaan werd slechts in enkele studies kortdurend gemeten, waarbij overschrijdingen van 2 maal de 8-uurs TGG MAC-waarde voorkwamen.

In enkele studies zijn ook andere anesthesiegassen of chemische stoffen in operatiekamers gemeten, zoals enfluraan in de studie van Kluck & van der Woord (1995). De gemeten waarden overschreden de toenmalige 8-uurs TGG MAC-waarde voor enfluraan van 575 mg/m^3 niet. Inmiddels wordt door de Gezondheidsraad een grenswaarde van 153 mg/m^3 aanbevolen, met reproductie als kritisch effect. Sass-Kortsak et al (1992) hebben in hun studie ook de concentratie ethyleenoxide in operatiekamers gemeten, maar alle waarden lagen onder de detectielimiet van 0.03 mg/m^3 . Daaruit werd geconcludeerd dat blootstelling van operatiekamerpersoneel aan ethyleenoxide door uitdamping van gesteriliseerd materiaal verwaarloosbaar was. Onduidelijk is of dit ook voor de Nederlandse situatie geldt. Blootstelling aan formaldehyde komt in operatiekamers in Nederland niet of nauwelijks voor (Marquart, 1988a).

2.3 Reproductie-toxische effecten

In een aanzienlijk aantal retrospectieve epidemiologische studies in diverse landen zijn de effecten van anesthesiegassen op de reproductie bij ziekenhuispersoneel onderzocht (USA - Cohen, 1971; ASA, 1974; Corbett, 1974; Matte, 1993; Finland - Rosenberg, 1973; Hemminki, 1985; UK - Knill-Jones, 1975; Pharoah, 1977; Nederland - Rejger, 1980; België - Lauwerys, 1981; Zweden - Axelsson, 1982; Ericson, 1985; Canada - Guirguis, 1990; Frankrijk

- Saurel-Cubizolles, 1994). De onderzoekspopulaties in de studies bestonden uit OK-verpleegkundigen en anesthesisten, dan wel uit verpleegkundigen in ziekenhuizen blootgesteld aan anesthesiegassen. Deze blootstellingsgroepen konden zowel mannen als vrouwen omvatten. Een uitgebreid overzicht van deze onderzoeken wordt gegeven in bijlage 1.

Van de 14 studies concluderen er 3 (2x Zweden, Finland) dat blootstelling aan anesthesiegassen geen effect zou hebben op het ontstaan van spontane abortus en/of aangeboren afwijkingen. De blootstellingsgroepen in deze 3 onderzoeken waren respectievelijk verpleegkundigen van algemene ziekenhuizen, OK-verpleegkundigen en personeel werkzaam op afdelingen waar blootstelling aan anesthesiegassen had kunnen plaatsvinden (Axelsson, 1982; Ericson, 1985; Hemminki, 1985). De meerderheid van de studies suggereert echter dat vrouwen die vóór of tijdens de eerste maanden van de zwangerschap beroepsmatig zijn blootgesteld aan anesthesiegassen, een 1.5 tot 2.5 keer zo grote kans hebben op spontane abortus vergeleken met medisch personeel zonder blootstelling (Cohen, 1971; ASA, 1974; Knill-Jones, 1975; Rejger, 1980; Lauwerys, 1981; Guirguis, 1990; Saurel-Cubizolles, 1994). Verder kan worden geconcludeerd dat er waarschijnlijk geen verhoogde kans op spontane abortus bestaat voor vrouwen waarvan de man is blootgesteld aan anesthesiegassen (Knill-Jones, 1975; Rejger, 1980; Lauwerys, 1981).

De resultaten van studies met betrekking tot aangeboren afwijkingen suggereren dat er een verhoogde kans bestaat op aangeboren afwijkingen bij de kinderen van blootgestelde ouders (ASA, 1974; Corbett, 1974; Knill-Jones, 1975; Pharoah, 1977; Guirguis, 1990; Matte, 1993; Saurel-Cubizolles, 1994). In een aantal studies is dit mogelijk te verklaren door recall bias wanneer 'minor defects' worden gerapporteerd. In 4 studies (Zweden, 2x Finland, België) werd geconcludeerd dat blootstelling aan anesthesiegassen geen effect heeft op het ontstaan van aangeboren afwijkingen (Rosenberg, 1973; Lauwerys, 1981; Ericson, 1985; Hemminki, 1985).

In Nederland is één kleinschalig onderzoek uitgevoerd naar de relatie tussen blootstelling aan anesthesiegassen bij anesthesisten en effecten op de reproductie (Rejger, 1980). Bij de analyse van de gegevens werd onderscheid gemaakt tussen zwangerschappen voordat de betreffende anesthesist met de opleiding tot anesthesist begon en zwangerschappen na aanvang van de opleiding. De resultaten lieten zien dat zowel bij vrouwelijke anesthesisten als bij de echtgenoten van mannelijke anesthesisten vaker spontane abortus voorkwam als de vrouw of haar echtgenoot als anesthesist werkzaam waren. Het percentage spontane abortussen vóór het begin van de opleiding ten opzichte van dat sinds het begin van de opleiding bij vrouwelijke

anesthesisten dan wel bij de echtgenoten van mannelijke anesthesisten was respectievelijk 0% vs 20% ($p < 0.10$) en 6% vs 9% ($p > 0.10$). De verschillen waren niet statistisch significant, waaruit de auteur concludeerde dat de effecten klein waren. De onderzoekspopulatie in deze studie was echter erg klein (166 mannen, 56 vrouwen).

In enkele andere studies zijn de reproductie-toxische effecten van anesthesiegassen bij tandartsen, tandarts-assistenten en dierenartsen onderzocht (Cohen, 1980; Rowland, 1995; Steele, 1996) (zie bijlage 2). De resultaten lieten een verhoogde kans op het ontstaan van spontane abortus en aangeboren afwijkingen zien bij tandartspersoneel. Bij de studie onder dierenartsen werden deze effecten niet gevonden (Steele, 1996).

Bij de validiteit van de resultaten van de genoemde studies kunnen vele vraagtekens gezet worden. De meeste studies hebben een retrospectief design, dat mogelijk leidt tot recall bias. Zelf-gerapporteerde gegevens over effecten en blootstelling zijn over het algemeen minder valide dan geregistreerde gegevens of metingen. Bovendien werden veelal surrogaat-variabelen gebruikt als maat voor de blootstelling, zoals 'gewerkt in operatiekamer tijdens eerste trimester van de zwangerschap' of 'aantal uren per week gewerkt met anesthesiegassen'. Ook was er in sommige studies sprake van een lage response rate waardoor mogelijke selectieproblemen de resultaten moeilijk interpreteerbaar maken. In veel van de genoemde onderzoeken werd bovendien niet gecorrigeerd voor potentiële confounders zoals leeftijd, roken, alcoholconsumptie en reproductiekenmerken.

2.4 Conclusies

De reproductie-toxische effecten van anesthesiegassen bij ziekenhuispersoneel zijn reeds in diverse buitenlandse studies onderzocht. Er zijn verhoogde risico's gevonden voor met name spontane abortus en aangeboren afwijkingen bij het nageslacht van operatiekamerpersoneel. Ook is de blootstelling aan lachgas in Nederlandse ziekenhuizen al redelijk goed in kaart gebracht, maar ontbrekende meettechnische gegevens maken de interpretatie van de resultaten moeilijk. Over de blootstelling aan en effecten van meer recent geïntroduceerde anesthesiegassen zoals halothaan, enfluraan, isofluraan en sevofluraan is veel minder bekend. De laatste jaren zijn in een aanzienlijk deel van de Nederlandse ziekenhuizen maatregelen genomen om de blootstelling in operatiekamers te reduceren en bij goed gebruik en goed functioneren van de apparatuur zullen de concentraties anesthesiegassen waaraan operatiekamermedewerkers chronisch worden blootgesteld vermoedelijk erg laag zijn. De resultaten van de blootstellingsstudies wijzen er echter op dat, ondanks de genomen beheersmaatregelen, het personeel in

operatiekamers nog steeds kortdurend wordt blootgesteld aan concentraties anesthesiegassen die boven tweemaal de MAC-waarden voor lachgas en halothaan liggen. Derhalve zou het relevant zijn te onderzoeken of bij de huidige blootstellingsniveaus van anesthesiegassen in Nederland nog effecten op de reproductie optreden.

2.3 ZIEKENHUISAPOTHEEKMEDEWERKERS

2.3.1 Inleiding

Ziekenhuisapothekmedewerkers kunnen tijdens hun werkzaamheden worden blootgesteld aan een groot aantal chemische stoffen, zoals organische oplosmiddelen, cytostatica, antibiotica en andere geneesmiddelen. Blootstelling aan oplosmiddelen (bv. dichloormethaan, chloroform, hexanol) kan optreden tijdens het uitvoeren van laboratoriumonderzoek. Deze blootstelling, die inhalatoir is, zal over het algemeen laag zijn door de kleine hoeveelheden die worden gebruikt. Blootstelling aan cytostatica, antibiotica en andere geneesmiddelen kan zowel dermaal als inhalatoir zijn en treedt vooral op bij het bereiden van deze geneesmiddelen. Veelgebruikte cytostatica in Nederland zijn cyclofosfamide, ifosfamide en 5-fluorouracil. Omdat naar deze cytostatica ook het meeste onderzoek is verricht, wordt in dit literatuuroverzicht met name aandacht besteed aan blootstelling en effecten van deze stoffen. In Nederland werken ongeveer 3000 personen in ziekenhuisapotheken van voornamelijk algemene en academische ziekenhuizen (NZI, 1996). De populatie ziekenhuisapothekmedewerkers bestaat voor 55-60% uit vrouwen en 20% van het personeel werkt in deeltijd (Marquart, 1988a). Ziekenhuisapothekmedewerkers zijn onder te verdelen in de functies voorman, bediende, magazijnbediende, apotheker, apothekers-assistent en analist. Deze laatste drie functies worden voornamelijk uitgevoerd door vrouwen en zullen de meeste blootstelling ondervinden (Marquart, 1988a).

2.3.2 Blootstelling

Bij een groot deel van de taken uitgevoerd in de apotheek zal niet of nauwelijks contact met chemische stoffen optreden. Maar het bereiden van geneesmiddelen en het uitvoeren van laboratoriumonderzoek geven wel kans op blootstelling aan chemische stoffen. Blootstelling tijdens de bereiding van geneesmiddelen is meestal van korte duur en kan optreden tijdens het afwegen van grondstoffen, tijdens het tableteren en drageren waarbij vrij veel stof vrijkomt en bij het uitvullen van aangeleverde stoffen in het magazijn. Tijdens deze werkzaamheden treedt met name inhalatoire bloot-

stelling op, maar vooral bij het tableteren en drageren kan ook dermale blootstelling plaatsvinden. De inhalatoire blootstelling wordt gekenmerkt door piekconcentraties ten gevolge van bepaalde handelingen en door achtergrondsconcentraties afhankelijk van ventilatie en afzuigvoorzieningen. Daarnaast is de persoonlijke blootstelling sterk afhankelijk van de gehanteerde roulatieschema's, waarbij een sterkere roulatie met zich meebrengt dat meer mensen met chemische stoffen in contact kunnen komen, maar dat de blootstellingsduur per persoon lager is dan wanneer mensen in een vaste taak werken. Ongeveer 50% van het apotheekpersoneel zal op enigerlei wijze contact hebben met chemische stoffen. Daarbij zijn apothekers-assistenten en analisten, in het algemeen vrouwen, het meest blootgesteld. Maar ook de magazijnmedewerkers (vaak mannen) kunnen aan chemische stoffen blootgesteld worden (Marquart, 1988a).

Er zijn slechts enkele studies uitgevoerd die de blootstellingsniveaus van cytostatica tijdens de bereiding in apothekersruimten hebben gemeten (deWerk Neal 1983, McDiarmid 1986, Sessink 1992b, Sessink 1994). De resultaten van deze onderzoeken zijn weergegeven in tabel 2.2. De studies laten zien dat tijdens de bereiding van cytostatica deze stoffen vrijkomen en zich verspreiden in de omgevingslucht om uiteindelijk terecht te komen op oppervlakten en voorwerpen.

Tabel 2.2 Range van de gemiddelde hoeveelheid 5-fluorouracil (ng/m^3 of ng/cm^2) en cyclofosfamide ($\mu\text{g}/\text{m}^3$ of $\mu\text{g}/\text{m}^2$) gemeten op verschillende locaties tijdens de bereiding van cytostatica

auteur jaar land	plaats meting	hoeveelheid 5-fluorouracil in ng/m^3 of ng/cm^2	hoeveelheid cyclofosfamide in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ of $\mu\text{g}/\text{m}^2$
Sessink 1994 Nederland	lucht ^a meetijd: 9 - 80 min		< 0.5 - 10
Sessink 1992b Nederland	werkblad na bereiding vloer einde werkdag	< 0.04* - 0.5 < 0.1* - 10.7	
McDiarmid 1986 USA	lucht	< 0.2*	
deWerk Neal 1983 USA	lucht ^b meetijd: 40 - 80 uur	< 0.065* - 82.3	< 0.12 - 0.37

a = persoonlijke metingen; 5-fluorouracil werd niet gedetecteerd

b = 8 uur per dag, 5 dagen per week

* < detectielimiet

In de studie van deWerk Neal et al (1983) was in 9 van de 10 bemeten ziekenhuizen geen ventilatie aanwezig in de bereidingsruimte. In de onderzoeken van Sessink et al (1992b, 1994) werd gewerkt met een laminaire flowkast. Ook in de studie van McDiarmid et al (1986) was de bereidingskamer voorzien van een laminaire flowkast. Zij konden in hun studie geen blootstelling aan 5-fluorouracil aantonen ($<0.2 \text{ ng/m}^3$ = detectielimiet). Tijdens de monsternametijd van 56 en 96 uur werd respectievelijk 25.4 en 25.0 gram 5-fluorouracil bereid.

Tabel 2.3 Biologische monitoring van cyclofosfamide (CF) en ifosfamide (IF) bij ziekenhuisapothekemedewerkers

auteur jaar land	bloot- gestelde groep	N	d	veiligheids- maatregelen (bereiding)	gemiddelde concen- tratie cytostatica ^a (range)	
Ensslin 1994 Duitsland	ziekenhuis- apothekers en verpleeg- kundigen (bereiding)	21	?	hand- schoenen LDF-kast	11.4 $\mu\text{g}/\text{dag}$ (3.5-38) 9 $\mu\text{g}/\text{dag}$ (5-12.7) 12 en 4 dagen boven detectiegrens	CF IF
Sessink 1992a Nederland	ziekenhuis- apothekers (bereiding)	2	2	schort mondkapjes handschoen LDF-kast	$<0.1 \mu\text{g}/\text{L}^c$ alle waarden onder detectiegrens	CF
Sessink 1992b Nederland	ziekenhuis- apothekers en verpleeg- kundigen ^b (wel / geen bereiding)	25	1-2	schort mondkapje handschoen LDF-kast	0.1 $\mu\text{g}/\text{dag}$ ^{c d} (0.01-0.5) 8 dagen boven detectiegrens	CF IF
Sessink 1994 Nederland	ziekenhuis- apothekers (wel / geen bereiding)	9	1-2	kleding haarnetjes mondkapje handschoen LDF-kast	0.6 mg/dag ^{c d} (0.2-19.4) iedereen op ≥ 1 dag boven detectiegrens	CF
Sessink 1995 Nederland	ziekenhuis- apothekers	8	8- 16	?	0.18 $\mu\text{g}/\text{dag}$ ^c (0.01-0.53)	CF

N = aantal personen bemonsterd; d = aantal meetdagen per persoon

a = gemiddelde van de dagen boven de detectiegrens (24-uurs urinemonsters)

b = verpleegkundigen dragen tijdens toedienen geen handschoenen

c = gemiddelde over alle metingen (inclusief dagen onder de detectiegrens)

d = mediaan

De uiteindelijke blootstelling van ziekenhuisapothekmedewerkers zal sterk bepaald worden door de genomen beheersmaatregelen om de werknemer te beschermen tegen blootstelling aan cytostatica (flowkast, beschermende kleding, kapjes, handschoenen), alsmede door de individuele werkstijl en het hygiënisch gedrag van de medewerker. De onderzoeken in tabel 2.3, waarin urinemonsters van ziekenhuisapothekmedewerkers onderzocht zijn op aanwezigheid van cytostatica, laten zien dat ondanks beschermingsmaatregelen componenten van cytostatica worden teruggevonden in de urine (Sessink, 1992a en 1992b; Ensslin, 1994; Sessink, 1994 en 1995).

Er zijn in Nederland nog geen wettelijke grenswaarden opgesteld voor cyclofosfamide, ifosfamide of 5-fluorouracil. Het is dan ook moeilijk in te schatten of bij de huidige blootstellingsniveau's effecten op de reproductie te verwachten zijn. Van deze drie cytostatica is alleen cyclofosfamide als kankerverwekkend (klasse I) geclassificeerd door de Gezondheidsraad (SZW, 1997). Op grond van vigerende wetenschappelijke opvattingen ten aanzien van het werkingsmechanisme van genotoxische carcinogenen is het niet mogelijk een veilige drempelwaarde (no-effect level) aan te geven. Blootstelling aan deze verbindingen moet derhalve zo veel mogelijk worden voorkomen.

3.3 Reproductie-toxische effecten

De eerste aanwijzingen dat cytostatica reproductie-toxische effecten zouden kunnen veroorzaken kwamen in de jaren '70 en '80 naar voren uit epidemiologische studies bij zwangere patiënten die een therapeutische dosis cytostatica hadden ontvangen (Hoffman, 1986). Aandacht voor de effecten van cytostatica bij verpleegkundigen die omgaan met kankerpatienten of cytostatica toedienen of bereiden kwam nadat in de studie van Falck et al (1981) een verhoogde mutageniteit werd gedetecteerd in de urine van verpleegkundigen blootgesteld aan cytostatica ten opzichte van een controle-groep die niet werd blootgesteld. Een overzicht van de epidemiologische literatuur over reproductie-toxische effecten bij apothekmedewerkers en verpleegkundigen die bij de bereiding van cytostatica betrokken zijn wordt hieronder beschreven. Effecten bij verpleegkundigen oncologie die zich bezig houden met patiëntenverzorging, maar geen cytostatica bereiden, worden beschreven in paragraaf 2.4.

Analyse van de literatuur laat twijfelachtige en soms tegenstrijdige resultaten zien van de diverse onderzoeken in verschillende landen (Finland - Selevan, 1985; Taskinen, 1986 en 1994; Frankrijk - Stucker, 1990 en 1993; Denemarken - Schaumberg, 1989, 1990a, 1990b en 1991; Skov, 1992). Deze studies, die samengevat zijn in bijlage 3, zijn uitgevoerd bij algemeen

verpleegkundigen, verpleegkundigen van oncologieafdelingen en vrouwen werkzaam in de farmaceutische industrie, die allen betrokken waren bij het bereiden van cytostatica. In 4 studies wordt een verhoogd risico op spontane abortus gevonden bij blootstelling aan cytostatica voor en/of tijdens de zwangerschap (Selevan, 1985; Stucker, 1990; Taskinen, 1986 en 1994). De overige studies vertonen geen verband tussen cytostatica en spontane abortus, aangeboren afwijkingen of verlaging van het geboortegewicht. In het onderzoek van Schaumburg et al (1990a, 1990b, 1991) werd een verband gevonden tussen apotheekmedewerkers blootgesteld aan antibiotica enerzijds en spontane abortus en verlengde tijd tot zwangerschap anderzijds. De geobserveerde effecten zouden echter het resultaat kunnen zijn van gecombineerde blootstellingen.

Bij de resultaten van de beschreven epidemiologische studies kunnen een aantal vraagtekens gezet worden. De niveau's van blootstelling aan cytostatica van de werknemers zijn achterhaald via vragenlijsten; er zijn geen blootstellingsmetingen uitgevoerd. Ook hadden de meeste studies een retrospectief design waardoor de kans op recall bias ten aanzien van zowel de blootstelling als de effecten aanzienlijk is. Bovendien zijn de meeste resultaten gebaseerd op een gering aantal waarnemingen.

Uit dierexperimentele studies komen gegevens over de carcinogeniteit, mutageniteit en teratogeniteit van diverse cytostatica naar voren (Sorsa, 1985). De cytostatica omvatten alkylerende agentia, antimetaboliëten, antibiotica en hormonen. Alkylerende stoffen zijn vaak carcinogeen bevonden zowel in dieren als in de mens. Veel van de antitumor metabolieten en enkele antitumor antibiotica zijn carcinogeen in dieren. Cyclofosfamide, dat onder de alkylerende agentia valt, is carcinogeen in dieren en mensen, evenals mutageen en teratogeen in dieren (IARC, 1981). De antitumor meta-
boliet 5-fluorouracil is getest in muizen en ratten, maar de studies waren niet adequaat genoeg voor het schatten van de mogelijke carcinogeniteit van 5-fluorouracil (IARC, 1981 en 1982). Wel bleek 5-fluorouracil zowel embryo-toxisch als teratogeen te zijn in dieren en mutageen in gisten (IARC, 1982). Voor ifosfamide bestaan er beperkte aanwijzingen voor carcinogeniteit, teratogeniteit en mutageniteit in dieren (IARC, 1981).

2.3.4 Conclusies

Gegevens uit zowel dierexperimentele studies als epidemiologische onderzoeken geven sterke aanwijzingen dat blootstelling aan cytostatica reproductie-toxische effecten kan veroorzaken. Gezien deze aanwijzingen en het feit dat er geen of weinig gegevens in Nederland aanwezig zijn over de blootstellingsniveau's en de reproductie-toxische effecten van cytostatica bij

ziekenhuispersoneel, zou het relevant zijn medewerkers van de apothekersafdelingen van ziekenhuizen waar cytostatica worden bereid verder te onderzoeken, daar zij potentiëel zijn blootgesteld aan cytostatica en andere chemische stoffen tijdens hun werk.

4 VERPLEEGKUNDIGEN ONCOLOGIE

4.1 Inleiding

Naast het personeel dat werkzaam is in apotheken kunnen ook verpleegkundigen oncologie blootgesteld worden aan cytostatica tijdens de bereiding, maar vooral tijdens het toedienen van cytostatica, het wassen en verschonen van patienten, het verzamelen van urine en het schoonmaken van bedden en kamers van patienten. Blootstelling zal met name dermaal plaatsvinden. Ook kan blootstelling aan desinfectantia en antibiotica optreden. Aan deze twee groepen van stoffen wordt meer aandacht besteed in paragraaf 2.8 waarin verpleegkundigen in het algemeen behandeld worden. Het is onduidelijk hoeveel verpleegkundigen in Nederland in aanraking komen met cytostatica. Bij de Nederlandse Vereniging voor Oncologie Verpleegkundigen zijn ongeveer 1500 verpleegkundigen geregistreerd. Dit is echter maar een beperkt deel van het totaal aantal verpleegkundigen oncologie in Nederland.

4.2 Blootstelling

Er zijn weinig blootstellingsgegevens over verplegend personeel dat in aanraking komt met cytostatica. In een studie van Sessink et al (1992b) is naast blootstelling aan cytostatica bij de bereiding ook blootstelling in toedieningsruimten gemeten. De gevonden blootstellingswaarden van 5-fluorouracil op de vloer hadden een mediane range van 0.7 - 1.8 ng/cm². De hoeveelheid cyclofosfamide op de vloer was <0.02 - 4.5 µg/cm². Verder zijn er in de literatuur geen blootstellingsgegevens gevonden van cytostatica in toedieningsruimtes. Biologische monitoring van cytostatica heeft zich eveneens uitsluitend gericht op verpleegkundigen die betrokken zijn bij de bereiding van cytostatica. In 2 onderzoeken die opgenomen zijn in tabel 2.3 werden deze verpleegkundigen en apotheekmedewerkers als één blootstellingsgroep beschouwd (Ensslin, 1994; Sessink, 1992b). In een studie van Hirst et al (1894) werd in een Canadees ziekenhuis op 57 dagen urine verzameld van 2 verpleegkundigen. Op 16 dagen werden cyclofosfamideconcentraties boven de detectiegrens gevonden van gemiddeld 3.35 µg/monster. In een Nederlands onderzoek verzamelden 20 verpleegkundigen gedurende 4 dagen urine-monsters, waarin op 5 dagen detecteerbare concentraties cyclofosfamide

werden aangetroffen van gemiddeld 1.6 $\mu\text{g}/\text{dag}$ (Evelo, 1986). Deze verpleegkundigen droegen tijdens de bereiding (in een LDF-kast) mondkapjes en handschoenen. Over het algemeen wordt echter verwacht dat verpleegkundigen oncologie minder beschermingsmaatregelen nemen om blootstelling aan cytostatica te beperken dan werknemers in ziekenhuisapotheken.

2.4.3 Reproductie-toxische effecten

Ook de meeste studies waarin de reproductie-toxische effecten van cytostaticablootstelling werden onderzocht, hebben als onderzoekspopulatie vrouwen genomen die werkzaam waren bij de bereiding van cytostatica (zie bijlage 3). Alleen Skov et al (1992) hebben hun onderzoekspopulatie samengesteld uit verpleegkundigen van een oncologieafdeling die zowel cytostatica bereidden als toedienden. In bijlage 4 worden 2 studies beschreven waarin het effect van cytostaticablootstelling uitsluitend tijdens toedienen bekeken wordt (Hemminki, 1985; McDonald, 1988a en 1988b). In deze studies werd een statistisch significante associatie tussen cytostaticablootstelling en aangeboren afwijkingen gevonden. De 'positive' resultaten in de studie van Hemminki (1985) werden gevonden bij verpleegkundigen werkzaam op oncologieafdelingen waar relatief veel gewerkt werd met cytostatica. Er werd geen verband gevonden tussen cytostaticablootstelling en spontane abortus of een laag geboortegewicht.

2.4.4 Conclusie

Gezien de aanwijzingen uit de literatuur dat blootstelling aan cytostatica mogelijk reproductie-toxische effecten veroorzaakt en het niet of nauwelijks aanwezig zijn van gegevens over blootstellingsniveau's en reproductie-toxische effecten van cytostatica bij ziekenhuispersoneel in Nederland, zou het relevant zijn verplegend personeel dat potentiëel blootgesteld wordt aan cytostatica tijdens bereiding, toediening en patiëntenverzorging verder te onderzoeken, eventueel in combinatie met ziekenhuisapothekemedewerkers.

2.5 STERILISATIEMEDEWERKERS

2.5.1 Inleiding

Op de centrale sterilisatie afdeling (CSA) van een ziekenhuis kunnen personeelsleden worden blootgesteld aan een scala van chemische stoffen zoals ethyleenoxide, formaldehyde en andere desinfectantia. In Nederland worden naar schatting 100 medewerkers van CSA's incidenteel inhalatoir aan formaldehyde blootgesteld door het werken met formaldehydedamp desinfectie-

apparatuur of formaldehyde-stoomsterilisatie (Marquart, 1988a). Een deel van hen wordt ook blootgesteld aan ammoniak. Blootstelling aan desinfectantia kan tevens plaatsvinden tijdens het handmatig reinigen van instrumenten. Deze blootstelling lijkt echter gering te zijn. De mogelijke reproductie-toxische effecten van formaldehyde en andere desinfectantia worden beschreven in paragraaf 2.6. Geen enkele Nederlandse bron maakt melding van het gebruik van glutaraaldehyde in CSA's. Glutaraaldehyde wordt wel gebruikt voor het desinfecteren van instrumentarium op bv. operatiekamers en poliklinieken (zie paragraaf 2.8), maar onduidelijk is of dit ook in CSA's gebeurt (Marquart, 1988a). Effecten op de reproductie bij sterilisatiemedewerkers worden in de literatuur voornamelijk beschreven voor ethyleenoxide. Ongeveer 1150 mensen (55-75% vrouwen) werken in CSA's van ziekenhuizen in Nederland, waarvan ongeveer 70% voltijds. Naar schatting worden 400 medewerkers van CSA's blootgesteld aan ethyleenoxide (Marquart, 1988a).

5.2 Blootstelling

Blootstelling aan ethyleenoxide treedt vooral op bij het openen van de ethyleenoxidesterilisator, waarbij hoge piekconcentraties kunnen voorkomen. Deze taak wordt meestal uitgevoerd door mannen. Verder wordt blootstelling aan ethyleenoxide met name veroorzaakt door het omgaan met gesteriliseerd materiaal en niet door het sterilisatieproces zelf. Hierdoor zijn de ethyleenoxideconcentraties over het algemeen erg laag. Blootstellingsniveaus gemeten in Nederland hadden achtergrondswaarden van 1.8 - 5.5 mg/m³, afhankelijk van het soort autoclaaf (DGA, 1985). In een van deze studies werd bij geen enkele meting ethyleenoxide in de werkomgeving aangetoond. In de Nederlandse studie van Florack & Zielhuis (1990), waarin gekeken is naar blootstelling aan ethyleenoxide en reproductie-toxische effecten, lagen de persoonlijke blootstellingsniveau's gemeten bij het algemeen personeel in sterilisatieruimten voor de meerderheid onder de detectielimiet. Alleen bij personen die belast waren met het laden en uitladen van materiaal werden 8-uurs TGG's gemeten van 2 - 5 mg/m³. Deze concentraties overschreden ruim de gezondheidskundig onderbouwde 8-uurs TGG MAC-waarde van 0.84 mg/m³ (SZW, 1997; WGD, 1989).

5.3 Reproductie-toxische effecten

Ethyleenoxide is geclassificeerd als een carcinogene en mutagene stof en er zijn tevens aanwijzingen voor reproductie-toxiciteit (SZW, 1997). Een tweetal epidemiologische onderzoeken geven beperkte indicaties voor een verhoogde kans op spontane abortus bij personen die worden blootgesteld aan ethyleen-

oxide (zie bijlage 5). Hemminki et al (1982), vonden in één studie dat sterilisatiepersoneel in ziekenhuizen blootgesteld aan ethyleenoxide een 2 maal verhoogde kans had op het krijgen van een spontane abortus. In een latere studie onder verplegend personeel dat potentiëel was blootgesteld aan ethyleenoxide werd geen verhoogde frequentie spontane abortus gevonden (Hemminki, 1985). In Nederland was bij vrouwelijk sterilisatiepersoneel, waarvan ca. 20 personen gedurende een groot aantal jaren werden gevolgd, de frequentie spontane abortus niet verhoogd ten opzichte van de frequentie bij de algemene bevolking (DGA, 1985).

2.5.4 Conclusie

Hoewel er mogelijk effecten van ethyleenoxide op de reproductie te verwachten zijn, is het waarschijnlijk niet haalbaar een studie uit te voeren naar blootstelling en reproductie-toxische effecten van ethyleenoxide in Nederlandse ziekenhuizen wegens een te klein aantal blootgestelde vrouwelijke sterilisatiemedewerkers. Een studie die dergelijke effecten zou willen aantonen zou een internationaal karakter moeten dragen om een voldoende grote onderzoekspopulatie te verkrijgen (Florack & Zielhuis, 1990).

2.6 LABORATORIUMPERSONEEL

2.6.1 Inleiding

In de laboratoria van Nederlandse ziekenhuizen kan het personeel aan een breed scala van chemische stoffen worden blootgesteld zoals desinfectantia, kleurstoffen en organische oplosmiddelen. Het soort laboratorium bepaalt met welke chemische stoffen wordt gewerkt en ook de mate van blootstelling. In Nederlandse ziekenhuizen kan men de laboratoria onderscheiden in klinisch-chemische laboratoria, microbiologische laboratoria en pathologisch-anatomische (PA) laboratoria. Uit de gegevens van 1994 blijkt dat ongeveer 9000 personen werkzaam zijn in klinisch-chemische laboratoria in ziekenhuizen (NZI, 1996). Naar schatting werken 6000 medewerkers als analist, waarvan 70% vrouwen (Marquart, 1988a). De voornaamste taak in deze laboratoria is het analyseren van humaan materiaal (bloed, urine, faeces). Blootstelling aan chemische stoffen lijkt beperkt daar de analyses geautomatiseerd uitgevoerd worden en er met sterk verdunde reagentia wordt gewerkt. Ongeveer 2500 personen zijn betrokken bij werkzaamheden in microbiologische laboratoria (NZI, 1996). Dit betreft naar schatting 1800 analisten, waarvan 65% vrouwen (Marquart, 1988a). De voornaamste taak is het uitvoeren van bepalingen naar bacteriën, schimmels, virussen,

parasieten of antistoffen in bloed, urine of faeces. Dit laboratoriumpersoneel is voornamelijk blootgesteld aan antibiotica, kleurstoffen en zoutzure alcohol. Kennis over blootstellingsniveau's in deze laboratoria is gering. In de pathologisch-anatomische laboratoria zijn in totaal ongeveer 2000 personen werkzaam (NZI, 1996). Ongeveer 600 personen werken als analist (60% vrouwen) en 100 personen als patholoog-anatoom (5% vrouwen) (Marquart, 1988a). In de PA-laboratoria, die onderverdeeld kunnen worden in afdelingen histologie en cytologie, worden weefsels, celsuspensies of vochten onderzocht. Er vindt vooral blootstelling plaats aan desinfectantia (formaldehyde, glutaaraldehyde, isothiazolinen), organische oplosmiddelen (xyleen, toleen) en kleurstoffen. Deze blootstelling kan zowel dermaal als inhalatoir zijn.

6.2 Blootstelling

In een aantal studies is de blootstelling aan oplosmiddelen en desinfectantia gemeten in PA-laboratoria (Marquart, 1988b). In tabel 2.4 staan de 8-uurs gemiddelde stationair gemeten concentraties van xyleen, toluen en ethanol weergegeven voor de verschillende afdelingen. De piekconcentraties voor xyleen bereikten op de afdeling histologie waarden van 20 - 110 mg/m³ bij bepaalde werkzaamheden. De gemiddelde concentraties van deze chemische stoffen over langere tijd zijn echter niet erg hoog. De wettelijke grenswaarde voor xyleen is 210 mg/m³ en voor toluen 150 mg/m³. Voor ethanol is een bestuurlijke grenswaarde van 1000 mg/m³ vastgesteld (SZW, 1997). Deze waarden werden niet overschreden.

Tabel 2.4 Gemiddelde 8-uurs concentraties van xyleen, toluen en ethanol (mg/m³) op de afdelingen histologie en cytologie

auteur jaar	afdeling	concentratie xyleen (mg/m ³)	concentratie toluen (mg/m ³)	concentratie ethanol (mg/m ³)
Marquart 1988b	histologie	8.2 - 14.8	6.1 - 11.1	5.4 - 9.1
	cytologie	5.1 - 8.7	-----	4.2 - 5.3

In tabel 2.5 staan de 8-uurs, de 15-minuten en de week gemiddelde concentraties van formaldehyde weergegeven uit een aantal studies (NIOSH, 1981; Coldiron, 1983; Zwerver, 1983). De concentraties zijn gemeten voor patholoog-anatomen, pathologen in opleiding, assistenten en technici. De blootstellingsniveau's aan formaldehyde liggen voor pathologen en assistenten boven de huidig gehanteerde 8-uurs TGG MAC-waarde van 1.5 mg/m³. Dit

geldt ook voor de piekblootstellingen die voor patholoog-anatomen boven de 15-minuten TGG MAC-waarde van 3 mg/m^3 liggen. Deze studies zijn echter niet erg recent en geven geen inzicht in de huidige blootstellingsniveau's. De MAC-waarde voor het 8-uurs tijdgewogen gemiddelde voor formaldehyde is in heroverweging en zal waarschijnlijk drastisch worden verlaagd. Hierbij is reproductie echter geen kritisch effect.

Naast blootstelling tijdens ziekenhuiswerkzaamheden moet ook rekening gehouden worden met formaldehydeblootstelling in het algemene milieu door bv. het roken van sigaretten en het vrijkomen van formaldehyde uit spaanplaat. De afzonderlijke bijdrage van deze blootstellingen aan de totale inhalatoire formaldehyde-inname is geschat op een gemiddelde dagelijkse dosis van 1 mg/m^3 (IPCS/WHO, 1989).

Tabel 2.5 Gemiddelde concentraties formaldehyde gemeten over 8 uur, 15 minuten en een week per beroepsgroep of afdeling

auteur jaar land	beroepsgroep / afdeling	8-uurs TGG concentratie formaldehyde (mg/m^3)	15-min TGG concentratie formaldehyde (mg/m^3)	week gemid. concentratie formaldehyde (mg/m^3)
Zwerver 1983 Nederland	patholoog-anatoom assistent	1.9 - 4.2 1.4 - 2.4		
Coldiron 1983 USA	patholoog patholoog i.o. technicus			0.7 1.1 1.6
NIOSH 1981 USA	autopsie zaal		2.6 - 9.5 (gemeten tijd onduidelijk)	

2.6.3 Reproductie-toxische effecten

De epidemiologische literatuur over laboratoriumpersoneel (Zweden - Strandberg, 1978; Meirik, 1979; Hansson, 1980; Ericson 1982 en 1984; Axelsson, 1984; Denemarken - Olsen, 1983; Heidam, 1984; Finland - Lindbohm, 1984 en 1990; Taskinen, 1994) suggereert een associatie tussen blootstelling aan diverse chemische factoren bij laboratoriumpersoneel en reproductie-toxische effecten, hoewel causale relaties niet duidelijk aangetoond kunnen worden (zie bijlage 6). In 4 studies wordt een statistisch significant verband

gevonden tussen blootgesteld laboratoriumpersoneel en spontane abortus (Strandberg, 1978; Lindbohm, 1984; Axelsson, 1984; Taskinen, 1994). Een associatie met aangeboren afwijkingen werd gevonden in de studies van Meirik (1979), Hansson (1980) en Ericson (1982 en 1984). In 3 andere onderzoeken werd geen enkel effect van laboratoriumwerk op de reproductie gevonden (Olsen, 1983; Heidam, 1984; Lindbohm, 1990). De onderzoekspopulaties in de beschreven studies waren vrouwen werkzaam in ziekenhuislaboratoria, universiteitslaboratoria, chemische laboratoria en laboratoria van farmaceutische industrieën. De specifieke blootstelling in deze verschillende laboratoria kan zeer divers zijn en is in de meeste gevallen niet geïdentificeerd. Verder is de tijd waarop blootstelling heeft plaatsgevonden in relatie tot de zwangerschapsperiode meestal niet bekend. De meeste onderzoeken hadden een cross-sectionale onderzoeksopzet en waren in sterke mate afhankelijk van beschikbare registers en data verzameld via vragenlijsten, zodat er mogelijk sprake is van selectie en/of recall bias.

Over effecten van blootstelling aan formaldehyde zijn alleen gegevens uit dierexperimenteel onderzoek bekend. Formaldehyde is een sterk reactief alkylerend gas dat mutageen is in verschillende in-vitro systemen. Bij blootstellingsniveaus iets hoger dan vaak worden gemeten in werksituaties, induceert het squamous cell carcinomas in de neusholten van ratten (Halperin, 1983). Van formaldehyde is bekend dat het DNA-schade kan veroorzaken zoals genmutaties en chromosoomafwijkingen. Deze DNA-beschadigingen zouden kunnen leiden tot het optreden van aangeboren afwijkingen of spontane abortus. In 1989 concludeerde de IPCS/WHO (1989) echter uit verschillende dierexperimentele studies dat er geen aanwijzingen zijn dat embryo's overgevoelig zijn voor formaldehyde of dat formaldehyde teratogeen is in knaagdieren na orale of inhalatoire toediening. Majumber en Kumar (1995) rapporteerden effecten van formaldehyde op het reproductieve systeem van mannelijke ratten die intraperitonaal werden blootgesteld aan een dosis van 10 mg/kg lichaamsgewicht per dag formaldehyde gedurende 30 dagen. De spermaconcentratie was met 50% verlaagd in behandelde ratten en de levensvatbaarheid en beweeglijkheid van het sperma was eveneens gewijzigd.

6.4 Conclusies

Uit de epidemiologische studies kan worden geconcludeerd dat laboratoriumwerkzaamheden mogelijk reproductie-toxische effecten veroorzaken. Welke specifieke chemische stoffen hiervoor verantwoordelijk zijn is echter onduidelijk. Het zou interessant zijn om te onderzoeken wat de huidige Nederlandse blootstellingsniveaus van organische oplosmiddelen en formaldehyde zijn in

PA-laboratoria en of blootstelling aan deze stoffen effecten op de reproductie veroorzaakt. Door de heterogeniteit van de blootstelling in PA-laboratoria is dit echter moeilijk uitvoerbaar. Daarnaast lijkt het aantal vrouwen in PA-laboratoria dat potentiëel is blootgesteld aan chemische stoffen te klein om een gedegen epidemiologisch onderzoek uit te voeren.

2.7 SCHOONMAAKPERSONEEL

2.7.1 Inleiding

Het schoonmaakwerk in ziekenhuizen wordt meestal verdeeld over een eigen schoonmaakdienst en een schoonmaakbedrijf, waarbij in totaal ongeveer 10.000 schoonmakers werkzaam zijn. De schoonmakers in ziekenhuizen bestaan voor 60-90% uit vrouwen, een variabel percentage is van buitenlandse afkomst en 70-90% is part-timer. De schoonmakers worden gedurende ongeveer de helft van hun werktijd aan verschillende chemische stoffen blootgesteld zoals allesreinigers, kalkverwijderaars en desinfectantia. Daarnaast kunnen zij blootgesteld worden aan in de schoon te maken ruimten aanwezige verontreinigingen zoals anesthesiegassen en cytostatica. De gebruikte schoonmaakmiddelen en het proces tijdens de schoonmaakwerkzaamheden zijn afhankelijk van de schoon te maken ruimten. Operatiekamers worden bv. in het algemeen elke dag na de operatiesessie geheel gedesinfecteerd. Daarbij wordt vaak lyorthol, een mengsel van diverse stoffen, gebruikt. Het desinfecteren van oppervlakten wordt vooral gedaan met chloor en fenolen. Tijdens deze werkzaamheden kan het schoonmaakpersoneel zowel inhalatoir als dermaal worden blootgesteld.

2.7.2 Blootstelling

Een tweetal studies is uitgevoerd om de concentratie desinfectantia waaraan schoonmaakpersoneel is blootgesteld te meten (Bernardi, 1983; Binding, 1990). In tabel 2.6 staan de gemiddelde concentraties formaldehyde en glutaaraldehyde vermeld die gemeten zijn tijdens verschillende schoonmaakwerkzaamheden. In de studie van Bernardi et al (1983) werd de blootstelling aan formaldehyde gemeten tijdens het schoonmaken van ziekenhuisvloeren met een gemiddelde meetduur van 40-75 minuten. De blootstellingsduur van het schoonmaakpersoneel was 30-120 minuten per dag op 14 dagen per 5 weken. Binding et al (1990) hebben in hun studie blootstellingsmetingen uitgevoerd bij schoonmaakpersoneel werkzaam in operatiekamers. De blootstelling werd gemeten tijdens schoonmaakwerkzaamheden uitgevoerd tussen twee operaties door, in het geval van een aangetoonde infectie en na afloop

van de werkdag. Het gebruikte desinfectans bevatte formaldehyde en glutaaraldehyde (0.5% of 3% schoonmaakoplossing). De gemeten concentraties bij gebruik van de 3% oplossing overschreden de 8-uurs TGG MAC-waarde voor formaldehyde van 1.5 mg/m³ en de MAC-ceiling voor glutaaraldehyde van 0.25 mg/m³.

Tabel 2.6 Gemiddelde concentraties formaldehyde en glutaaraldehyde (mg/m³) tijdens schoonmaakwerkzaamheden

auteur jaar land	concentratie desinfectans	persoonlijke meting formaldehyde (mg/m ³)	stationaire meting formaldehyde (mg/m ³)	persoonlijke meting glutaar- aldehyde (mg/m ³)
Bernardi 1983 Italie	6-8% formalde- hyde en 20% zeep	0.15 - 0.22 (n = 4)	0.02 - 0.21 (n = 4)	
Binding 1990 Duitsland	0.5% schoon- maakoplossing ^a	0.28 0.2 (8-urige werkdag)		0.04 0.04 (8-urige werkdag)
	3% schoon- maakoplossing ^b	1.6 1.0 (8-urige werkdag)		0.6 0.4 (8-urige werkdag)

a = 0.5% oplossing bevat 0.038% formaldehyde en 0.025% glutaaraldehyde
b = 3% oplossing bevat 0.228% formaldehyde en 0.15% glutaaraldehyde

Marquart (1988b) heeft in zijn kwalitatieve studie gekeken naar de risico's van het toepassen van desinfectantia in ziekenhuizen. Hij concludeerde dat huidcontact met verschillende middelen bij schoonmakers bestaat gedurende 1.5-2.5 uur per dag. De meerderheid van de schoonmakers maakt dagelijks een aantal dezelfde ruimten schoon, waarbij niet gerouleerd wordt. De mid-delen die hierbij gebruikt worden zijn veelal mengsels op basis van chloor en fenolen. Het gebruik van handschoenen vindt voornamelijk plaats bij het werken met kalkverwijderaars, reinigingsmiddelen voor toiletpotten en des-infectantia. In hoeverre werkzaamheden met bepaalde stoffen leiden tot ongewenst hoge concentraties in de lucht of opname via de huid is niet duidelijk, omdat over de samenstelling van de producten zeer weinig gegevens beschikbaar zijn.

7.3 Reproductie-toxische effecten

Er is geen buitenlandse of Nederlandse literatuur gevonden over reproductie-toxische effecten van chemische blootstelling bij ziekenhuisschoonmakers.

Het reproductie epidemiologisch onderzoek van Florack (1997) geeft aan dat met name werkdruk en fysieke belasting effecten op de reproductie kunnen veroorzaken bij deze beroepsgroep.

2.7.4 Conclusies

Er zijn weinig of geen gegevens bekend over blootstelling aan chemische stoffen en reproductie-toxische effecten bij schoonmakers in ziekenhuizen. De blootstelling aan mogelijk schadelijke stoffen lijkt echter laag, daar met name doorsnee huishoudelijke schoonmaakmiddelen gebruikt worden tijdens schoonmaakwerkzaamheden en 70-90% van het schoonmaakpersoneel als part-timer werkt. Vanwege de waarschijnlijk lage en zeer variabele blootstelling van schoonmakers in ziekenhuizen lijkt het niet opportuun de mogelijke reproductie-toxische effecten van chemische blootstelling bij deze populatie te onderzoeken. Bovendien zou een epidemiologisch onderzoek moeilijk uitvoerbaar zijn, daar dit schoonmaakpersoneel een hoge turn-over kent, er veel allochtonen werkzaam zijn en een groot deel van de werkzaamheden wordt uitbesteed aan schoonmaakbedrijven.

2.8 VERPLEEGKUNDIGEN ALGEMEEN

2.8.1 Inleiding

In paragraaf 2.4 is al beschreven dat verpleegkundigen van oncologie-afdelingen blootgesteld kunnen worden aan cytostatica tijdens het bereiden en toedienen van cytostatica en bij het wassen en verschonen van patiënten en het verzamelen van urine. Alle verpleegkundigen kunnen daarnaast ook aan een scala van andere chemische stoffen worden blootgesteld. Het verplegend personeel heeft een aantal dagelijks terugkerende taken zoals het ontsmetten van de huid van patiënten bij het aanleggen van een infuus, wondverzorging en thermometers afnemen. Hierbij treedt mogelijk blootstelling op aan alcohol, chloorhexidine en jodiumtinctuur. Blootstelling aan desinfectantia kan optreden tijdens het desinfecteren van instrumenten die niet verhit of gesteriliseerd kunnen worden en bij het schoonmaken van bedden, waskommen, po's en urinalen. Voor het desinfecteren van instrumentarium worden middelen gebruikt op basis van glutaraldehyde, formaldehyde, peroxiden en fenolen. Met name personeel werkzaam op operatiekamers, poliklinieken en CSA's zal hier mee te maken kunnen krijgen. Verder kan verplegend personeel tijdens haar werkzaamheden ook blootstelling aan antibiotica ondervinden. Bij de meeste taken gaat het om potentiële huidblootstelling van de handen. Bij schoonmaakwerkzaamheden en het

desinfecteren van instrumenten kan ook inhalatoire blootstelling optreden. Het totale aantal gediplomeerd verpleegkundigen in Nederland is ongeveer 50.000 (NZI, 1996). Hiervan is waarschijnlijk het merendeel vrouw.

8.2 Blootstelling

Er zijn in de literatuur niet veel gegevens bekend over chemische blootstelling bij verpleegkundig personeel, alleen over glutaraaldehyde en ribavirin, een antiviraal middel dat wordt toegediend aan jonge kinderen met respiratoir syncytial virus (RSV). Bij het desinfecteren van medische en chirurgische instrumenten om te voorkomen dat van de ene patient bacteriën en virussen worden overgedragen naar andere patiënten wordt glutaraaldehyde gebruikt. Glutaraaldehyde reageert met celeiwitten, waaraan het zijn antimicrobiële werking voor bacteriën, virussen, schimmelsporen en tuberculosebacillen ontleent. Het desinfecteren van instrumenten met glutaraaldehyde wordt meestal gedaan in wasmachines. Blootstelling zal met name optreden tijdens het openen van de machine en bij het verwisselen van containers glutaraaldehyde-oplossing. Van Amersfoort en Leutscher (1996) hebben de blootstelling aan glutaraaldehyde gemeten op de poliklinieken interne en urologie van een ziekenhuis in Nederland. De gemiddelde waarden van de persoonlijke 8-uurs metingen waren voor de beide afdelingen respectievelijk 0.01 en 0.03 mg/m³. De gemeten piekwaarden lagen beneden de MAC-ceiling voor glutaraaldehyde van 0.25 mg/m³.

Verpleegkundigen kunnen tijdens hun werkzaamheden ook worden blootgesteld aan antibiotica. Enkele onderzoekers hebben de blootstelling aan ribavirin gemeten bij verschillende toepassingsystemen (Ito, 1993). Bij toediening van ribavirin met behulp van een semi-gesloten systeem van ventilatoren werden concentratieniveaus van 1.5 - 4.7 µg/m³ gevonden. Toediening van ribavirin via een oxygen hood met scavenging systeem in een geventileerde kamer vertoonde concentraties van 7 - 15 µg/m³. Wanneer de ventilatie niet gebruikt werd liepen de concentraties op tot 200 µg/m³.

8.3 Reproductie-toxische effecten

In een aantal studies is onderzoek gedaan naar de effecten van blootstelling aan hexachlorofoen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap bij verpleegkundigen en anesthesisten (Stijkel, 1983). Deze studies lieten zwakke aanwijzingen zien voor een verhoogde frequentie aangeboren afwijkingen. Verder zijn er geen specifieke studies bekend over reproductie-toxische effecten ten gevolge van chemische blootstelling bij verpleegkundigen, met uitzondering van de reeds eerder beschreven studies voor verpleegkundigen oncologie. Wel zijn er een aantal dierexperimentele studies verricht waarin

gekeken werd naar effecten van blootstelling aan ribavirin (Prows, 1993). Uit deze studies is gebleken dat ribavirin embryoletaal is in konijnen en aangeboren afwijkingen veroorzaakt in hamsters, ratten en muizen. De gebruikte doses waren niet toxisch voor de zwangere dieren en lagen in de range van de doses die worden toegediend aan kinderen met RSV.

2.8.4 Conclusies

Afhankelijk van de afdeling waar verpleegkundigen werken, zullen ze tijdens hun werkzaamheden kortdurend maar frequent in aanraking komen met chemische stoffen. Vanwege de heterogeniteit van blootstelling en werkzaamheden van verpleegkundigen zal het echter moeilijk zijn de reproductie-toxische effecten ten gevolge van specifieke chemische blootstelling voor deze beroepsgroep te bepalen.

2.9 KEUZE RISICOGROEPEN

Uit bovenstaand literatuuronderzoek komen een aantal beroepsgroepen naar voren die gezien kunnen worden als potentiële risicogroepen ten aanzien van reproductie-toxische effecten ten gevolge van chemische blootstelling tijdens ziekenhuiswerkzaamheden. Bij enkele van deze groepen zou verder onderzoek in Nederland kunnen worden aanbevolen, wanneer er duidelijk sprake is van:

- blootstelling aan mogelijke reproductie-toxische stoffen
- voldoende omvang van de populatie blootgestelden
- aanwijzingen voor reproductie-toxisch effecten

In het kader van dit onderzoek zal het niet haalbaar zijn de reproductie-toxische effecten ten gevolge van chemische blootstelling voor een bepaalde risicogroep te onderzoeken als niet reeds informatie aanwezig is vanuit de literatuur over de te verwachten specifieke effecten op de reproductie. Bovendien moeten er indicaties bestaan voor een zekere mate van blootstelling aan de te onderzoeken stoffen in Nederlandse ziekenhuizen bij een voldoende grote groep personeelsleden. Ter ondersteuning van de keuze van de potentiële risicogroepen voor verder onderzoek zijn de belangrijkste bevindingen uit de literatuur ten aanzien van deze aspecten nogmaals samengevat in tabel 2.7. Daar er weinig effecten op de mannelijke vruchtbaarheid of effecten op de reproductie via de man beschreven zijn in de literatuur, de populatieomvang van mannelijke ziekenhuismedewerkers in de meeste beroepsgroepen relatief klein is en onderzoek naar mannelijke vruchtbaarheid vaak te kampen heeft met ernstige responsproblematiek, zal het onderzoek zich moeten richten op vrouwelijke ziekenhuismedewerkers.

Tabel 2.7 Matrix van blootstelling en effecten per potentiële risicogroep

risicogroepen (aantal vrouwen) chemische stof	spontane abortus	aan- geboren afwij- kingen	blootstelling		MAC gebaseerd op repro- toxiciteit
			> MAC (8 uur)	> MAC (15 min)	
operatiekamermede- werkers (ca 1400) anesthesiegassen	+	+	nee	ja	ja
ziekenhuisapotheek- medewerkers (800-900) cytostatica	+	-	geen MAC-waarden		
verpleegkundigen oncologie (> 1500) cytostatica	-	+	geen MAC-waarden		
sterilisatiemedewerkers (200-300) ethyleenoxide	+		ja (sporadisch)		ja
laboratoriumpersoneel (PA: 365) oplosmiddelen formaldehyde	+	+	nee ja	ja	nee
schoonmaakpersoneel (6000-9000) desinfectantia: formaldehyde glutaaraldehyde	niet bekend	niet bekend	nee nee	ja ja	nee
verpleegkundigen (> 50.000) glutaaraldehyde	niet bekend	niet bekend	nee		

+ = associaties blootstelling - effect gevonden in een of meerdere studies

- = geen associaties blootstelling - effect gevonden in onderzoek

Met behulp van powerberekeningen is geschat hoe groot het aantal vrouwen per potentiële risicogroep zou moeten zijn om verder onderzoek mogelijk te maken. Bij deze berekening zijn de volgende aannamen gedaan: het aantal zwangerschappen per 1000 vrouwen in de vruchtbare leeftijd is ongeveer 90 per jaar, spontane abortus is een van de belangrijkste reproductie-toxische

effecten bij ziekenhuispersoneel, de frequentie van het voorkomen van spontane abortus in de niet-blootgestelde populatie wordt geschat op 10%, het relatief risico (RR) voor spontane abortus ligt in de orde van grootte van 1.5 - 2.0, de power om een RR van deze omvang te ontdekken moet minimaal 80% zijn en de te verwachten respons zal ongeveer 67% bedragen. Uit berekeningen volgens deze aannamen blijkt dat via een steekproef van Nederlandse ziekenhuizen 500-1500 vrouwen in de leeftijdsgroep van 20-30 jaar benaderd zouden moeten worden per te onderzoeken blootstellingsgroep bij een follow-up duur van 6 jaar.

Rekening houdend met bovenstaande kan worden geconcludeerd dat het op dit moment niet zinvol en/of niet haalbaar is verder onderzoek te doen bij sterilisatiemedewerkers, laboratoriummedewerkers, schoonmaakpersoneel en algemeen verpleegkundigen. De eerste twee potentiële risicogroepen bestaan uit een te klein aantal blootgestelde vrouwen en voor de laatste twee groepen is tot op heden te weinig specifieke informatie aanwezig over effecten op de reproductie en over specifieke blootstellingen. Bovendien zijn schoonmaaksters in veel gevallen geen ziekenhuismedewerkers, maar werknemers van schoonmaakbedrijven.

Voor operatiekamermedewerkers geldt dat ten aanzien van zowel blootstelling als effecten al relatief veel informatie aanwezig is. Effecten zijn vooral gevonden in buitenlandse studies uit de jaren '70 en '80. Derhalve wordt het van belang geacht te onderzoeken of in Nederland bij de huidige blootstellingsniveau's en eventueel als gevolg van kortdurende blootstelling aan anesthesiegassen nog reproductie-toxische effecten optreden. Ook lijkt het zinvol en uitvoerbaar om de reproductie-toxische effecten van blootstelling aan cytostatica bij ziekenhuispersoneel verder te onderzoeken. Er zijn voldoende aanwijzingen dat cytostatica effecten op de reproductie kunnen veroorzaken en bovendien zijn er gevalideerde meetmethoden beschikbaar om de blootstelling aan cytostatica te meten. Vanwege het kleine aantal vrouwelijke ziekenhuisapotheekmedewerkers dat regelmatig in aanraking komt met cytostatica en het beperkte aantal gecontroleerde taken waarbij dit gebeurt, zou verder onderzoek met name moeten plaatsvinden bij verpleegkundigen oncologie, die tijdens een range van verschillende werkzaamheden potentiëel worden blootgesteld aan cytostatica.

DOEL EN OPZET VAN HET ONDERZOEK

Op grond van het in hoofdstuk 2 beschreven literatuuroverzicht wordt voor het verdere onderzoek de aandacht gericht op 2 specifieke groepen ziekenhuispersoneel:

- operatiekamermedewerkers, blootgesteld aan anesthesiegassen
- verpleegkundigen oncologie, blootgesteld aan cytostatica.

Bij beide groepen ziekenhuispersoneel plus een referentiegroep is een arbeidshygiënisch onderzoek en een epidemiologisch onderzoek uitgevoerd met als doel:

- het in kaart brengen van de blootstelling aan anesthesiegassen en cytostatica in Nederlandse ziekenhuizen en de determinanten voor blootstelling aan deze mogelijk reproductie-toxische stoffen
- het verkrijgen van inzicht in het vóórkomen van reproductie-toxische effecten bij operatiekamermedewerkers en verpleegkundigen oncologie en de blootstellingen en/of werkzaamheden die hierbij mogelijk een rol spelen.

Het arbeidshygiënisch onderzoek is uitgevoerd in 9 Nederlandse ziekenhuizen in de periode januari t/m december 1997. In 5 ziekenhuizen werden zowel de blootstelling aan anesthesiegassen als de blootstelling aan cytostatica gemeten, terwijl in 4 ziekenhuizen óf anesthesiegassen óf cytostatica gemeten werden. Door de grote verschillen tussen de chemische stoffen die gebruikt worden op operatiekamers en op oncologieafdelingen is het arbeidshygiënisch onderzoek opgedeeld in twee deelstudies met een verschillende onderzoeksopzet en meetmethode. In de eerste deelstudie zoals beschreven in hoofdstuk 4 zijn blootstellingsmetingen uitgevoerd naar anesthesiegassen in operatiekamers. In hoofdstuk 5 staat het arbeidshygiënisch onderzoek naar blootstelling aan cytostatica bij verpleegkundigen oncologie beschreven. Met behulp van vragenlijsten of dagboekjes en tijdens de metingen ingevulde formulieren zijn in beide deelstudies de mogelijke determinanten van blootstelling in kaart gebracht.

Aan het epidemiologisch onderzoek hebben 83 Nederlandse ziekenhuizen meegewerkt door het maken van een selectie uit hun personeelsbestand en het aanschrijven van de geselecteerde medewerkers. Het betreft hier vrouwen werkzaam in de genoemde risicogroepen voor reproductie-toxische effecten plus vrouwen werkzaam op andere afdelingen in het ziekenhuis als referentiegroep. Informatie over blootstelling en effecten is bij deze vrouwen nagevraagd via een vragenlijst die betrekking had op gewenste of doorgemaakte zwangerschappen in de periode 1990-1997. Dit deel van het onderzoek is uitgebreid beschreven in hoofdstuk 6 van dit rapport. In het

laatste hoofdstuk wordt een synthese gegeven van de verschillende deelstudies, met terugkoppeling naar de in hoofdstuk 1 geformuleerde onderzoeksvragen.

BLOOTSTELLING AAN ANESTHESIEGASSEN

BIJ OPERATIEKAMERPERSONEEL

1 INLEIDING

In de operatiekamer-complexen van 7 Nederlandse ziekenhuizen zijn in 1997 metingen verricht naar de blootstelling aan anesthesiegassen. In deze 3 academische ziekenhuizen (3, 4 en 7) en 4 perifere ziekenhuizen (1, 2, 5 en 6), zijn tijdens diverse operaties metingen uitgevoerd naar lachgas, halothaan, isofluraan en sevofluraan. Voor deze anesthesiegassen is gekozen, omdat zij in Nederland het meest gebruikt worden en met reeds bestaande methoden gemeten en geanalyseerd kunnen worden. Met de verkregen gegevens is getracht een beeld te krijgen van de blootstelling aan anesthesiegassen in Nederlandse operatiekamers onder verschillende omstandigheden en van de mogelijke determinanten van blootstelling aan anesthesiegassen.

2 MATERIAAL EN METHODEN

2.1 Lachgas

Omdat het onmogelijk bleek tijdens operaties persoonlijke monitoring uit te voeren met continu registrerende en analyserende apparatuur, is de concentratie lachgas stationair gemeten met een infrarood spectrofotometer, type Miran 1A. Voor het onderzoek waren twee exemplaren van de Miran 1A beschikbaar. De metingen zijn uitgevoerd in de directe omgeving van de anesthesiemedewerker en de omlopende OK-assistent op ongeveer 1.5 meter hoogte. Tijdens sludersessies is met een spectrofotometer in de omgeving van de anesthesiemedewerker gemeten. De metingen zijn gestart bij binnenkomst van de patiënt in de operatiekamer en zijn beëindigd op het moment dat de patiënt naar de verkoeverkamer werd gebracht. De metingen vonden voornamelijk plaats tijdens gyneacologische operaties en KNO-ingrepen, waarbij afhankelijk van soort en duur van de operatie kap-anesthesie, tube-anesthesie of een larynxmasker werden toegepast. Ook op verkoeverkamers en in de koffiekamer van de ziekenhuizen 4 t/m 7 zijn lachgasmetingen uitgevoerd gedurende ongeveer 60 minuten om de mate van blootstelling in deze ruimten te bepalen. Per ziekenhuis zijn op 3 - 5 dagen blootstellingsmetingen uitgevoerd.

Een aantal instellingen van de Miran 1A zijn tijdens de metingen constant gehouden. De slit is ingesteld op 1 mm, de 'function switch' op 1 absorptie, de responsietijd op 1 seconde en de weglengte op 20.25 m. De

lachgasconcentraties zijn gemeten bij een absorptiemaximum van $4.5 \mu\text{m}$. Aan het begin van elke meetdag is de golflengte van lachgas ingesteld door een hoeveelheid lachgas in de Miran 1A te spuiten. Nadat het ingespoten lachgas uit de meetcel was vervangen door schone lucht is de Miran 1A op nul gesteld. Ter controle zijn enkele bekende hoeveelheden lachgas ingespoten. Gedurende de metingen zijn een schrijver en datalogger type DL-3200 op de Miran 1A aangesloten. De opgeslagen waarden bevatten 30 seconden gemiddelde lachgasconcentraties uitgedrukt in absorptie. Deze zijn overgezet met behulp van het computerprogramma Metrosoft 3200. De concentraties zijn vervolgens in het computerprogramma Excel omgerekend in mg/m^3 met behulp van bijbehorende ijklijnen. Tijdens de metingen zijn gegevens over de werkzaamheden van de anesthesiemedewerker en de omlopende OK-assistent opgeschreven en zijn gegevens over de gebruikte anesthesiegassen genoteerd (zie bijlage 7).

Uit vergelijkingsmetingen tussen de twee spectrofotometers blijkt dat het verschil in gemeten lachgasconcentratie tussen de apparaten kleiner is dan 10%. De gegevens van ziekenhuis 1 t/m 3 bleken 25% negatieve absorptiewaarden te bevatten. Hiervoor is gecorrigeerd door per dag bij alle waarden de laagst gevonden waarde van die dag op te tellen.

4.2.2 Halothaan, isofluraan en sevofluraan

De anesthesiegassen halothaan, isofluraan en sevofluraan zijn persoonlijk gemeten bij anesthesisten, anesthesiemedewerkers, OK-assistenten en verkoeverkamer-assistenten van 6 ziekenhuizen. Hierbij is onderscheid gemaakt tussen sludersessies en operaties. Personen die aan een sludersessie deelnamen zijn alleen tijdens deze sludersessie bemeten. De tijdsduur van een sludersessie is gemiddeld anderhalf uur. Personen die niet aan sludersessies deelnamen zijn gedurende 8 uur durende werkdagen bemeten. De metingen zijn uitgevoerd met behulp van DuPont pompen type p200a, waaraan een slang met een koolbuisje is gekoppeld (type NIOSH, 100 mg kool), dat in de ademzone werd bevestigd. De pompen zijn aan het begin van de dag ingesteld op een flow van ongeveer 50 ml/min met behulp van een zeepvliesmeter. Aan het einde van de meting is de flow wederom bepaald. Van deze twee waarden is de gemiddelde flow berekend. Indien het verschil tussen de beginflow en de eindflow meer dan 20% bedroeg is de meting buiten beschouwing gelaten. De bemeten personen hebben gegevens over hun werkzaamheden van die dag bijgehouden (zie bijlage 8).

Alle koolbuisjes zijn tot opwerking in de koelkast bewaard. Afhankelijk van het anesthesiegasgebruik in een ziekenhuis zijn de koolbuisjes geanalyseerd op halothaan, isofluraan en/of sevofluraan. Hiervoor is het eerste

actieve kool compartiment in een gc-vial gegoten, gedesorbeerd in 1 ml CS₂ en geanalyseerd met een gaschromatograaf type HP 5890 (kolom RSL-160 30 m, I.D. 0.32 mm, filmdikte 5 µm en injectievolume 1 µl). Als in het eerste compartiment van het koolbuisje een hoge concentratie gas werd gevonden is ook het tweede compartiment geanalyseerd. Als detector is de Flame Ionisatie Detector gebruikt (FID). De detectielimieten (FID) bedragen voor halothaan, isofluraan en sevofluraan respectievelijk 1 µg/l, 7 µg/l en 7 µg/l. Alleen de concentraties isofluraan en halothaan gemeten in ziekenhuis 3 zijn geanalyseerd met een Electron Capture Detector (ECD). Hiervoor is het actieve kool gedesorbeerd in 1 ml toluen en geanalyseerd met een gaschromatograaf type HP 5880 (kolom HP-1 30m, I.D. 0.32 mm, filmdikte 4 µm en injectievolume 1 µl). De detectielimieten (ECD) voor halothaan en isofluraan voor ziekenhuis 3 zijn respectievelijk 0.03 µg/l en 0.3 µg/l. De concentratie anesthesiegas is berekend met de volgende formule:

$$C_i = \frac{M_i}{DA * V}$$

- waarbij: C_i = concentratie van het anesthesiegas in mg/m³
M_i = massa van het anesthesiegas in µg
DA = desorptiefactor uit documentatie leverancier (0.97)
V = totaal afgezogen volume in liters

2.3 Chronische blootstelling

Om een schatting te maken van de chronische blootstelling hebben een aantal anesthesiemedewerkers en OK-assistenten van ziekenhuis 4 t/m 7 een formulier ingevuld met vragen over hun tijdsbesteding op het werk over een periode van een week. Vragen zijn gesteld over de gemiddelde tijd die wordt besteed aan operaties met lachgas, operaties zonder lachgas, sludersessies, werkzaamheden op de verkoeverkamer en pauzes tijdens een werkweek (zie bijlage 9). Met behulp van deze gegevens en de in die ziekenhuizen gemeten gemiddelde lachgasconcentraties is een schatting gemaakt van de lange termijn blootstelling.

2.4 Statistische aspecten

De gegevens over anesthesiegasblootstelling zijn verzameld over twee meetperioden. In periode 1 zijn ziekenhuis 1 t/m 3 bemeaten en in periode 2 zijn ziekenhuis 4 t/m 7 bemeaten. De resultaten voor de lachgasblootstelling zijn per periode weergegeven. Omdat in meetperiode 2 ten aanzien van lachgas meer uitgebreide gegevens zijn verzameld, zijn alleen de data uit deze meet-

periode gebruikt om de determinanten van blootstelling aan lachgas in kaart te brengen en de chronische lachgasblootstelling te schatten. De gegevens over de blootstelling aan halothaan, isofluraan en sevofluraan zijn voor beide meetperioden samengevoegd.

De blootstelling aan lachgas is continu gemeten voor de duur van een operatie en is uitgedrukt per operatie door een gemiddelde lachgasblootstelling te berekenen over inleiding, ingreep en uitleiding. De blootstelling aan halothaan, isofluraan en sevofluraan is gemeten en geanalyseerd per 8-urige werkdag indien operaties uitgevoerd werden of per sludersessie. Indien de hoeveelheid halothaan, isofluraan of sevofluraan niet detecteerbaar was, is deze vastgesteld op 2/3 van de detectielimiet. De gemeten concentraties anesthesiegassen zijn gekoppeld aan de gegevens die per operatie, per werkdag of per sludersessie zijn genoteerd.

De concentraties lachgas bleken bij benadering lognormaal verdeeld, zodat alle berekeningen zijn uitgevoerd met de log-getransformeerde waarden. Verschillen in blootstelling tussen medewerkers met verschillende functies en tussen verschillende ziekenhuizen zijn onderzocht met behulp van Student t-toetsen en variantieanalyses. Met behulp van multiple lineaire regressieanalyse is geëvalueerd welke van onderstaande variabelen als determinanten voor lachgasblootstelling naar voren komen:

- functie (1 - 3)
- ziekenhuis (4 - 7)
- soort operatie (1 - 8)
- werking van het ventilatiesysteem / afzuigsysteem (ja/nee)
- sludersessie (ja/nee)
- lachgas dat aan patiënt is toegediend (% van de flow)
- flow waarmee anesthesiegassen aan patiënt zijn toegediend (l/min)
- gemeten ventilatievoud per operatiekamer (uur⁻¹)
- gemiddelde ventilatievoud voor meerdere operatiekamers (uur⁻¹)
- theoretische ventilatievoud volgens opgave technische dienst (uur⁻¹)
- duur van de operatie (uur)
- toedieningsvorm van de anesthesiegassen (1 - 3)

De concentraties halothaan, isofluraan en sevofluraan bleken niet duidelijk normaal of log-normaal verdeeld te zijn, zodat mediane concentraties zijn weer gegeven. Statistische analyses zijn uitgevoerd met non-parametrische toetsen. Met behulp van de toets van Wilcoxon zijn verschillen in concentratie bekeken tussen de functies. De kans op blootstelling boven de detectiegrens voor de verschillende functies is berekend middels logistische regressieanalyse. Hierbij hebben de niet-detecteerbare concentraties de waarde 0 gekregen en concentraties boven de detectiegrens de waarde 1. Alle statistische analyses zijn

uitgevoerd met SAS software, versie 6.12. Hierbij zijn p-waarden <0.05 als statistisch significant beschouwd.

RESULTATEN

3.1 Lachgas

In totaal zijn 77 lachgasmetingen uitgevoerd tijdens de eerste meetperiode en 114 lachgasmetingen tijdens meetperiode 2. In tabel 4.1 staat de gemiddelde lachgasblootstelling weergegeven voor anesthesiemedewerkers, OK-assistenten en sluderpersoneel voor beide meetperioden. De geometrisch gemiddelde lachgasblootstelling voor OK-assistenten is lager dan voor anesthesiemedewerkers en sluderpersoneel (t-toets; $p < 0.05$).

Tabel 4.1 Gemiddelde lachgasconcentraties tijdens een operatie per functie en per meetperiode (mg/m^3)

Functie	N	AM	GM	GSD	MIN	MAX	gem tijd
meetperiode 1							
anesthesiemedewerker	58	38	24	3.0	3.5	258	62
OK-assistent	17	11	7.5	2.5	1.9	29	65
sluderpersoneel	2	32	29	1.8	19	45	40
meetperiode 2							
anesthesiemedewerker	63	77	53	2.5	3.5	318	41
OK-assistent	46	33	20	3.1	0.8	200	42
sluderpersoneel	5	102	92	1.7	42	171	73

N = aantal operaties

AM = rekenkundig gemiddelde

GM = geometrisch gemiddelde

GSD = geometrische standaard deviatie

MIN = minimale gemiddelde lachgasconcentratie van een operatie

MAX = maximale gemiddelde lachgasconcentratie van een operatie

gem tijd = gemiddelde tijd per operatie in minuten

Een indeling van de gemiddelde lachgasconcentratie naar functie en ziekenhuis laat voor meetperiode 1 een significant verschil zien tussen de ziekenhuizen voor de blootstelling van de anesthesiemedewerkers en de OK-assistenten (tabel 4.2). De gemiddelde lachgasconcentratie voor de anesthesiemedewerkers van ziekenhuis 2 is significant hoger dan de concentraties in ziekenhuis 1 en ziekenhuis 3 (t-toets; $p < 0.05$). De gemiddelde lachgasblootstelling voor de OK-assistenten

van ziekenhuis 3 is lager dan die van ziekenhuis 1 en ziekenhuis 2 (t-toets; $p < 0.05$). Voor meetperiode 2 verschillen de vier ziekenhuizen niet in lachgasblootstelling, ook niet als de gemiddelde lachgasconcentratie wordt opgedeeld naar functie en ziekenhuis (F-toets; $p > 0.05$). Tevens verschilt de gemiddelde lachgasconcentratie per soort operatie niet tussen de ziekenhuizen voor meetperiode 2 (F-toets; $p > 0.05$).

Tabel 4.2 Gemiddelde lachgasconcentratie tijdens een operatie per functie per ziekenhuis (mg/m^3)

<i>Functie</i>	<i>ziekenhuis</i>	<i>N</i>	<i>AM</i>	<i>GM</i>	<i>GSD</i>	<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
<i>anesthesie-medewerker</i>	1	10	22	15	2.7	3.5	69
	2	15	46	40	1.7	15	99
	3	33	39	22	3.5	5.0	258
	4	8	70	45	3.1	6.6	160
	5	14	83	58	2.9	3.5	175
	6	19	106	78	2.3	12	318
	7	22	49	39	2.0	16	165
<i>omlopende OK-assistent</i>	1	6	12	9.7	2.0	4.3	22
	2	5	19	16	1.8	9.2	29
	3	6	3.2	2.9	1.5	1.9	6.5
	4	7	41	20	5.1	0.8	112
	5	13	47	27	3.6	1.1	200
	6	16	22	14	3.0	1.4	94
	7	10	26	23	1.6	14	62
<i>sluderpersoneel</i>	1	1	19	19	.	19	19
	2	1	45	45	.	45	45
	4	2	134	128	1.5	96	171
	5	1	42	42	.	42	42
	6	2	101	99	1.4	79	124

N = aantal operaties

AM = rekenkundig gemiddelde

GM = geometrisch gemiddelde

GSD = geometrische standaard deviatie

MIN = minimale gemiddelde lachgasconcentratie van een operatie

MAX = maximale gemiddelde lachgasconcentratie van een operatie

Met de lachgasgegevens van meetperiode 2 is via multiple lineaire regressie-analyse geëvalueerd welke variabelen de belangrijkste determinanten van blootstelling zijn. De variabelen functie, soort operatie, werking van het ventilatiesysteem, flow waarmee anesthesiegassen worden toegediend en duur

van de operatie blijken samen in totaal 69% van de variatie in de blootstelling van lachgas te verklaren. De bijdrage van elke variabele apart staat weergegeven in tabel 4.3. De toedieningswijze van anesthesiegassen (kap / tube / larynx-masker) was in de univariate analyses wel geassocieerd met de lachgasblootstelling, maar in de multiple regressieanalyses bleken soort en duur van de operatie van groter belang voor de hoogte van de blootstelling.

Tabel 4.3 Multiple lineaire regressieanalyse van de determinanten gerelateerd aan de lachgasconcentratie (mg/m^3)

Determinanten	β	se (β)	p-waarde
intercept	1.50	0.42	0.0006
anesthesiemedewerker	0.89	0.14	0.0001
gynaecologie	2.41	0.30	0.0001
kno	2.48	0.31	0.0001
oogheelkunde	1.56	0.41	0.0002
orthopedie	1.73	0.56	0.0024
werking van ventilatiesysteem	-1.02	0.25	0.0001
flow toediening anesthesiegassen	0.12	0.04	0.0042
duur van de operatie	-0.49	0.11	0.0001

β = regressiecoëfficiënt

se (β) = standaard fout van regressiecoëfficiënt

p-waarde = statistische significantie van samenhang tussen lachgasconcentratie (log-getransformeerd) en determinant

Met de gegevens uit tabel 4.3 kan bv. een schatting worden gemaakt van de lachgasblootstelling tijdens een 45 minuten durende KNO ingreep waarbij de anesthesiegassen met een flow van 2 l/min worden toegediend, het ventilatiesysteem aan staat en de afzuigslangen van het anesthesie-apparaat goed zijn bevestigd. Omrekening van de log-getransformeerde gegevens naar de blootstelling aan lachgas in mg/m^3 voor een anesthesiemedewerker en een omlopende OK-assistent tijdens deze operatie laat zien dat de anesthesiemedewerker ongeveer 2 keer zo hoog wordt blootgesteld als de omlopende OK-assistent:

$$\text{anesthesiemedewerker: } e^{(1,50 + 0,89 + 2,48 - 1,02 + 0,12 \cdot 2 - 0,49 \cdot 0,75)} = e^{3,72} = 41 \text{ mg}/\text{m}^3$$

$$\text{omlopende ok-assistent: } e^{(1,50 + 2,48 - 1,02 + 0,12 \cdot 2 - 0,49 \cdot 0,75)} = e^{2,69} = 17 \text{ mg}/\text{m}^3$$

Als een anesthesiemedewerker tijdens een 8-urige werkdag zes van bovenstaande operaties uitvoert en de resterende uren zonder lachgas werkt, bedraagt de 8-urs TGG blootstelling aan lachgas $31 \text{ mg}/\text{m}^3$, ruim onder de MAC-waarde

van 152 mg/m³. Dit is bovendien een schatting van de blootstelling in een worst-case situatie. De blootstelling zou alleen hoger zijn bij het niet-functioneren van het ventilatiesysteem, maar aangezien dit niet de hele dag onopgemerkt zal blijven, is deze situatie niet aannemelijk.

4.3.2 Halothaan, isofluraan en sevofluraan

Van de in totaal 132 verzamelde monsters zijn 90 monsters geanalyseerd op halothaan, alle monsters zijn geanalyseerd op isofluraan en 105 monsters zijn geanalyseerd op sevofluraan. Hiervan waren voor halothaan, isofluraan en sevofluraan respectievelijk 42%, 58% en 38% van de metingen boven de detectiegrens. De mediane concentraties van deze anesthesiegassen, onderverdeeld in operaties en sludersessies, zijn voor alle gassen laag (tabel 4.4). Alleen de concentraties sevofluraan tijdens operaties overschrijden in 7% van de metingen de door het NIOSH vastgestelde 8-uurs TGG advieswaarde van 17 mg/m³ (NIOSH, 1994). Verrekening van de 1.5 uurs metingen bij sluderoperaties naar een 8-uurs TGG laat zien dat de concentraties halothaan, isofluraan en sevofluraan de 8-uurs TGG MAC-waarden c.q. advieswaarden van respectievelijk 40 mg/m³, 153 mg/m³ en 17 mg/m³ niet overschrijden. Hierbij is aangenomen dat op een dag gedurende 1.5 uur een sludersessie is uitgevoerd en de overige 6.5 uur aan andere operaties zijn besteed. De blootstelling aan halothaan, berekend met behulp van mediane concentraties boven de detectiegrens, bedraagt dan 3.3 mg/m³. Voor sevofluraan zou de 8-uurs TGG blootstelling 9.1 mg/m³ zijn.

Tabel 4.4 Mediane concentraties halothaan, isofluraan en sevofluraan tijdens operaties (gehele werkdag) en sludersessies (mg/m³)

	<i>anesthesiegas</i>	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>mediaan</i>		<i>MIN</i>	<i>MAX</i>
				<i>(N)</i>	<i>(n)</i>	<i>(n)</i>	<i>(n)</i>
<i>operatie</i>	halothaan	69	23	0.3	1.7	0.003	36
	isofluraan	107	72	2.6	7.1	0.06	120
	sevofluraan	91	30	0.3	5.1	0.4	81
<i>sluder-sessie</i>	halothaan	21	15	6.1	10.4	0.5	135
	isofluraan	25	4	1.3	9.4	0.8	29
	sevofluraan	14	10	7.6	26.6	3.5	140

N = totaal aantal metingen

n = aantal metingen boven de detectiegrens

(N) = waarde berekend voor alle concentraties

(n) = waarde berekend voor concentraties boven de detectiegrens

MIN = minimale concentratie anesthesiegas

MAX = maximale concentratie anesthesiegas

Sludersessies zijn uitsluitend met halothaan of sevofluraan uitgevoerd, maar desondanks is in 4 monsters isofluraan gedetecteerd. Voor de metingen uitgevoerd tijdens operaties is geen statistisch significant verschil tussen de anesthesiemedewerkers en de omlopende OK-assistenten aangetoond in blootstelling aan halothaan, isofluraan en sevofluraan (χ^2 -toets; $p > 0.05$). Met behulp van logistische regressie is de kans op blootstelling boven de detectiegrens berekend per anesthesiegas voor de verschillende functies ten opzichte van de anesthesiemedewerkers (tabel 4.5). De kans op blootstelling boven de detectiegrens aan respectievelijk halothaan, isofluraan en sevofluraan tijdens een werkdag met operaties laat geen significante verschillen zien voor de verschillende functies (Z-waarde; $p > 0.05$). De anesthesisten en de verkoever-assistenten lijken wel vaker blootgesteld te worden aan concentraties boven de detectiegrens dan de anesthesiemedewerkers.

Tabel 4.5 Odds ratio's voor blootstelling aan anesthesiegassen boven de detectiegrens tijdens werkdagen met operaties voor anesthesisten, OK-assistenten en verkoeverkamer-assistenten ten opzichte van anesthesiemedewerkers

Anesthesiegas	anesthesist		OK-assistent		verkoeverkamer-assistent	
	OR	BI 95%	OR	BI 95%	OR	BI 95%
halothaan	5.4	0.5 - 59.0	0.6	0.2 - 2.0	0.8	0.2 - 3.3
isofluraan	2.2	0.4 - 11.8	0.8	0.3 - 1.9	2.4	0.5 - 11.6
sevofluraan	1.8	0.4 - 8.3	0.4	0.1 - 1.4	2.0	0.6 - 6.7

3.3 Chronische blootstelling

Aan de hand van de gemiddelde lachgasconcentratie per operatie, de gemiddelde lachgasconcentraties in de koffiekamer en de verkoeverkamer en de gemiddelde tijdsbesteding aan verschillende taken zijn voor de ziekenhuizen 4 t/m 7 de 40-uurs TGG's berekend ((lachgasconcentratie * tijd in uren)/40). In de tabellen 4.6a en 4.6b staat de chronische blootstelling voor anesthesiemedewerkers en OK-assistenten weergegeven voor een 40-urige werkweek. Ook het aantal uren per taak en de standaarddeviatie van de determinant met de hoogste blootstelling zijn weergegeven. De chronische lachgasblootstelling is lager dan de lachgasblootstelling tijdens operaties daar anesthesiemedewerkers en OK-assistenten niet gedurende de gehele werkdag en de gehele week met lachgas werken. Het percentage operaties waarbij lachgas wordt gebruikt is ongeveer 65%. Voor de anesthesiemedewerkers geldt dat de chronische blootstelling

ongeveer de helft is van de lachgasconcentratie per operatie. Voor de OK-assistent is het verschil tussen chronische blootstelling en lachgasblootstelling per operatie minder groot.

Tabel 4.6a Chronische blootstelling aan lachgas in mg/m³ per ziekenhuis voor een 40-urige werkweek voor anesthesiemedewerkers

Ziekenhuis	operatie zonder lachgas	operatie met lachgas	sludersessie	koffie	verkoeverkamer	buiten OK	cumulatieve blootstelling voor 40 uur	TGG mg/m ³
4 N=2	0 (10)	1820 (26) [11.0]	27 (0.2)	4 (2)	- (-)	0 (2)	1851	46
5 N=4	0 (8)	1826 (22) [7.4]	42 (1)	40 (4)	18 (1)	0 (4)	1926	48
6 N=5	0 (14)	1590 (15) [3.9]	152 (1.5)	15 (3)	135 (5)	0 (0.7)	1892	47
7 N=5	0 (8)	1323 (27) [9.1]	-	16 (4)	11 (0.5)	0 (0.3)	1350	34

() = tijd in uren [] = standaarddeviatie

Tabel 4.6b Chronische blootstelling aan lachgas in mg/m³ per ziekenhuis voor een 40-urige werkweek voor OK-assistenten

Ziekenhuis	operatie zonder lachgas	operatie met lachgas	sludersessie	koffie	kan-toor	buiten OK	cumulatieve blootstelling voor 40 uur	TGG mg/m ³
4 N=4	0 (9)	1025 (25) [1.9]	134 (1)	10 (5)	-	-	1169	29
5 N=5	0 (8)	940 (20) [3.9]	-	60 (6)	0 (1)	0 (6)	1000	25
6 N=5	0 (13)	308 (14) [7.4]	404 (4)	25 (5)	0 (4)	-	737	18
7 N=6	0 (7)	624 (24) [4.5]	-	20 (5)	0 (2)	0 (2)	644	16

() = tijd in uren [] = standaarddeviatie

DISCUSSIE EN CONCLUSIES

Uit dit onderzoek kan worden geconcludeerd dat operatiekamermedewerkers worden blootgesteld aan anesthesiegassen tijdens hun werkzaamheden in operatiekamers. De in dit onderzoek gemeten concentraties lachgas tijdens operaties en sludersessies zijn echter relatief laag. Tijdens 5% van de operaties is de lachgasconcentratie gemeten voor de duur van de operatie hoger dan de 8-uurs TGG MAC-waarde van 152 mg/m^3 . Uit de schatting van de chronische blootstelling aan lachgas voor een 40-urige werkweek blijkt echter dat de chronische lachgasblootstelling over het algemeen lager is dan de gemeten lachgasblootstelling tijdens een operatie, omdat slechts een gedeelte van de tijd geopereerd wordt met lachgas. De 8-uurs TGG MAC-waarde voor lachgas zal dan ook maar zeer incidenteel overschreden worden. Wel laat de continue registratie van de lachgasblootstelling tijdens operaties zien dat er hoge piekblootstellingen van lachgas voorkomen, met name bij inleidingen en kortdurende operaties. Er is geen wettelijke 15-minuten TGG MAC-waarde voorgeschreven voor lachgas.

Ook de in dit onderzoek gedurende hele werkdagen gemeten concentraties halothaan, isofluraan en sevofluraan bij operaties zijn laag. Tijdens sludersessies worden hogere blootstellingen gevonden, maar deze vinden slechts gedurende een beperkt deel van de werktijd plaats. Van alle monsters voor deze anesthesiegassen lag 46% beneden de detectiegrens. De momenteel gehanteerde 8-uurs TGG grenswaarden voor halothaan en isofluraan werden niet overschreden; alleen de 8-uurs TGG NIOSH advieswaarde van 17 mg/m^3 voor sevofluraan werd incidenteel overschreden. Ondanks de overschrijding van de advieswaarde in 7% van alle sevofluraanmetingen is sprake van een gering blootstellingsrisico gezien het grote aantal metingen beneden de detectiegrens.

Er zijn verschillen aangetoond in lachgasblootstelling tijdens operaties tussen ziekenhuizen en tussen de functies anesthesiemedewerker en omlopende OK-assistent. De anesthesiemedewerkers zijn ongeveer 2 keer zo hoog blootgesteld als de OK-assistenten. Bij de metingen naar halothaan, isofluraan en sevofluraan is geen verschil in blootstelling tussen de anesthesiemedewerkers en omlopende OK-assistenten geconstateerd. Bij de anesthesisten en verkoeverkamer-assistenten zijn wel vaker blootstellingsniveau's van halothaan, isofluraan en sevofluraan boven de detectiegrens aangetoond dan bij anesthesiemedewerkers. Determinanten van de lachgasconcentratie tijdens operaties zijn: functie, soort operatie, werking van het ventilatiesysteem, flow waarmee anesthesiegassen worden toegediend en operatieduur. Een schatting van de lachgasblootstelling met behulp van deze

determinanten laat zien dat ook in een worst-case situatie de 8-uurs TGG MAC-waarde voor lachgas niet wordt overschreden.

In tegenstelling tot de blootstellingen aan halothaan, isofluraan en sevofluraan die persoonlijk gemeten werden met behulp van badges, zijn de lachgasconcentraties stationair gemeten in de directe omgeving van de anesthesiemedewerker of de omlopende OK-assistent, omdat persoonlijke monsternamen met continu registrerende apparatuur tijdens operaties niet mogelijk was. Hierdoor kan de gemeten lachgasblootstelling een vertekend beeld geven van de werkelijke persoonlijke blootstelling via een onder- of overschatting. Over het algemeen zullen de metingen voor de anesthesiemedewerkers redelijk representatief zijn geweest daar zij hun werkzaamheden gedurende een operatie met name op één plaats uitvoeren en er op die plaats gemeten is. Daarentegen waren de OK-assistenten tijdens hun werkzaamheden als omlopende OK-assistent niet tijdens de gehele operatie aanwezig in de operatiekamer en voerden zij gedurende een deel van de dag werkzaamheden als chirurg-assistent uit. Hierdoor overschatten de gemeten lachgasblootstellingswaarden voor de OK-assistenten waarschijnlijk de werkelijke blootstelling.

Deze studie bevestigt eerdere resultaten van buitenlandse en Nederlandse studies naar lachgasblootstelling in operatiekamers: met name de anesthesiemedewerkers en omlopende OK-assistenten worden blootgesteld aan anesthesiegassen, waarbij de anesthesiemedewerker het hoogst wordt blootgesteld (Rajhans, 1989; Sass-Kortsak, 1992; Kant, 1994). Voor lachgas wordt in dit onderzoek, maar ook in de meeste eerder uitgevoerde studies, de MAC-waarde niet overschreden door de 8-uurs TGG's, maar wel door de gemiddelde concentraties gemeten per operatie. Tijdens inleiding en uitleiding van operaties worden kortdurend hogere blootstellingen gemeten dan tijdens de ingreep zelf (Gouders, 1991; Schuyt, 1996). Bovendien worden ook in andere studies de hoogste concentraties lachgas gevonden tijdens sludersessies (Zwerver, 1983; Scheepers, 1991; Kluck, 1995; Schuyt, 1996). De invloed van deze sluderoperaties op de 8-urige of 40-urige blootstelling is over het algemeen klein vanwege het beperkte aantal uren per week dat sluderoperaties worden uitgevoerd. Wel leiden deze operaties soms tot kortdurende hoge blootstellingen.

Ook voor halothaan, isofluraan en sevofluraan zijn kortdurende hoge concentraties waargenomen tijdens sludersessies. De 8-uurs TGG blootstellingen blijken zowel in deze als in andere studies laag te zijn, waarbij de MAC-waarden of advieswaarden meestal niet worden overschreden (Rejger, 1980; Zwerver, 1983; Imbriani, 1991). De in dit onderzoek gemeten concentraties halothaan, isofluraan en sevofluraan zijn lager dan de gemeten

lachgasconcentraties omdat het volumepercentage lachgas dat wordt toegediend tijdens operaties veel hoger ligt dan het volumepercentage van de andere anesthesiegassen.

Ondanks de relatief lage lachgasblootstellingsniveau's blijken de determinanten flow en werking van het ventilatiesysteem toch te kunnen bijdragen aan een verlaging van de blootstelling met respectievelijk een factor 2 en 3. Een aantal variabelen zoals de toedieningsvorm van anesthesiegassen en het ventilatievoud blijken in deze studie geen significante bijdrage te leveren aan de blootstelling. Dit komt vermoedelijk door de onderlinge samenhang van verschillende variabelen: bij kortdurende operaties wordt met name kap-anesthesie gebruikt, waarbij de kans op weglekken van anesthesiegassen groter wordt geacht dan bv. bij tube-anesthesie die tijdens langdurende operaties wordt toegepast. Door de rol van het soort operatie en de operatieduur als verklarende variabelen, vervalt de bijdrage van de toedieningsvorm. Ventilatievoud blijkt in het model ook geen verklarende factor te zijn voor lachgasblootstelling daar het adequaat functioneren van het ventilatiesysteem een belangrijkere rol speelt bij de hoogte van de blootstelling. Uit eerdere studies is gebleken dat door het nemen van beheersmaatregelen zoals instelling van het juiste ventilatievoud, vervanging van recirculerende systemen door toevoer van 100% schone lucht of gebruik van dubbele kapsystemen, de blootstellingsniveau's met 60%-90% kunnen worden gereduceerd (Kant, 1994; Kluck & van der Woord, 1995; Schuyt, 1996). Daar deze technische zaken veelal door een extern bedrijf geregeld worden, bleek het onmogelijk om in alle ziekenhuizen in dit onderzoek valide informatie te verkrijgen over het ventilatievoud, het gebruikte systeem en de eventueel genomen beheersmaatregelen, zodat de invloed hiervan op de hoogte van de blootstelling niet bepaald kon worden.

Samenvattend kan gezegd worden dat de blootstelling aan anesthesiegassen op de operatiekamers van de in dit onderzoek bemeeten Nederlandse ziekenhuizen relatief laag is en over het algemeen beneden de 8-uurs TGG grenswaarden of advieswaarden voor de betreffende stoffen ligt. Wel komen kortdurende hogere blootstellingen voor bv. bij inleidingen van operaties en tijdens sludersessies. Het soort en de duur van de operatie, de flow waarmee de anesthesiegassen aan de patient worden toegediend en de werking van het ventilatiesysteem blijken van invloed te zijn op de hoogte van de blootstelling. Bij extrapolatie van deze gegevens moet in aanmerking genomen worden dat niet duidelijk is in hoeverre de bemeeten ziekenhuizen representatief zijn voor alle Nederlandse ziekenhuizen. Ook moet rekening gehouden worden met gecombineerde blootstellingen in operatiekamers vanwege meerdere soorten anesthesiegassen die tegelijkertijd gebruikt worden, maar

ook vanwege het gebruik van bv. botcement en desinfectantia zoals formaldehyde, glutaraaldehyde en ethyleenoxide. In deze situatie zal de additieregulering van toepassing moeten zijn op de gehanteerde MAC-waarden.

BLOOTSTELLING AAN CYTOSTATICA BIJ VERPLEEGKUNDIGEN ONCOLOGIE

INLEIDING

Op de poliklinieken en/of verpleegafdelingen oncologie van 7 Nederlandse ziekenhuizen zijn metingen verricht naar de blootstelling aan cytostatica. In deze ziekenhuizen, bestaande uit 3 academische ziekenhuizen (3, 4 en 7), 2 perifere ziekenhuizen (1 en 5) en 2 categorale ziekenhuizen (8 en 9), zijn urinemonsters en handschoenmonsters verzameld van verplegend personeel. Daarnaast zijn op een aantal plaatsen veegmonsters genomen. De verzamelde monsters zijn geanalyseerd op de aanwezigheid van enkele frequent gebruikte cytostatica waarvoor reeds gevalideerde analysemethoden beschikbaar waren. Het betreft de stoffen cyclofosfamide (CF), ifosfamide (IF) en 5-fluorouracil (5FU), die in dit onderzoek beschouwd kunnen worden als tracerstoffen voor blootstelling aan cytostatica. Omdat dermale blootstelling gezien wordt als de belangrijkste blootstellingsroute en de inhalatoire blootstelling aan cytostatica gering is, zijn geen omgevingsmetingen gedaan anders dan het nemen van veegmonsters. Aan de hand van de resultaten van de urinemonsters worden uitspraken gedaan over de interne blootstelling van het verplegend personeel aan cytostatica. Met behulp van de handschoenmonsters en veegmonsters is getracht een beeld te krijgen van de ruimtelijke besmetting met cytostatica en de kans op blootstelling voor verpleegkundigen oncologie.

MATERIAAL EN METHODEN

2.1 Monsternamen

Urinemonsters

De verpleegkundigen oncologie hebben tijdens maximaal 6 werkdagen, gedurende 24 uur urine in aparte fracties verzameld en een dagboekje bijgehouden over hun werkzaamheden. Op tenminste enkele meetdagen, die begonnen op het moment van aanvang van de dienst tot 24 uur daarna, is door de betreffende verpleegkundigen gewerkt met CF of IF. De verpleegkundigen hebben per keer hun urine opgevangen in een maatbeker, de totale hoeveelheid urine en het tijdstip van verzamelen in het dagboekje genoteerd en een gedeelte van de urine in een glazen potje gegoten. Afhankelijk van de praktische mogelijkheden ter plaatse zijn de verzamelde urinemonsters in een koelkast van het ziekenhuis bewaard en daarna tot verder onderzoek in een

vriezer opgeslagen (ziekenhuis 1, 3, 4 en 7) of direct in een vriezer opgeslagen (ziekenhuis 5, 8 en 9).

Op dagen dat urine werd verzameld hebben de verpleegkundigen een dagboekje ingevuld (zie bijlage 10). Hierin zijn algemene vragen gesteld en vragen over de werkzaamheden, zoals het toedienen van cytostatica en het afkoppelen van cytostatica-infusen, patiëntenverzorging, het verzamelen van urine en schoonmaakwerkzaamheden. Het dagboekje werd door de verpleegkundigen van ziekenhuis 1 t/m 4 bij elk urinemonster ingevuld. Vanwege de hoge belasting hiervan hebben de verpleegkundigen van de andere ziekenhuizen alleen halverwege de werkdag en aan het einde van de werkdag de vragen over hun werkzaamheden ingevuld.

Afhankelijk van het gebruik van specifieke cytostatica op een afdeling zijn de urinemonsters op CF en/of IF geanalyseerd. De urinemonsters verzameld op de verpleegafdelingen van ziekenhuis 1 t/m 4 zijn geanalyseerd op IF. Alle monsters afkomstig van de poliklinieken en van de verpleegafdelingen van ziekenhuis 5 t/m 9 zijn geanalyseerd op CF. Op dagen dat zowel met CF als IF is gewerkt, zijn de monsters op beide cytostatica geanalyseerd.

Handschoenmonsters

Verpleegkundigen oncologie gebruiken tijdens bepaalde werkzaamheden latex handschoenen. Deze handschoenen zijn per paar door verpleegkundigen die eveneens meewerkten aan het urineonderzoek verzameld na het verrichten van de volgende werkzaamheden: bereiden van cytostatica, toedienen van cytostatica, afkoppelen van infuus en urine verzamelen. De handschoenen zijn over het algemeen verzameld op dagen dat ook urinemonsters werden verzameld. Bij elk verzameld handschoenpaar is een formulier ingevuld met gegevens over de taken die zijn verricht met deze handschoenen (zie bijlage 11). De handschoenmonsters zijn in een glazen pot bewaard in de vriezer bij $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. De handschoenmonsters verzameld in ziekenhuis 1 t/m 4 zijn eerst 3 maanden in een koude kamer bewaard en daarna 1 maand in de vriezer. Een houdbaarheidsproef (Stam, 1998) waarbij de handschoenmonsters 1 maand zijn bewaard in een koude kamer en daarna 1 maand in de vriezer, heeft aangetoond dat hierdoor de hoeveelheden CF en IF op de handschoenmonsters met een gemiddelde factor 2.1 voor CF en 1.5 voor IF afnemen, inclusief een correctiefactor voor onvolledige recovery van 58%. Voor deze afname is gecorrigeerd in de analyses.

Veegmonsters

Op de verpleegafdelingen en poliklinieken zijn veegmonsters genomen op plaatsen waar werkzaamheden worden verricht door verpleegkundigen en op

materialen waar verpleegkundigen mee werken. De veegmonsters zijn verzameld op de volgende plaatsen: bureau/koffietafel, aanrecht/tafel waar cytostatica worden weggelegd, tafel van de flowkast waar cytostatica worden bereid, vloer bij bed patiënt, afvalbak en pospoeler. Daarnaast zijn nog enkele monsters genomen op de vervoerbak, de infuuspaa en infuuszak, een kastje bij bed van de patiënt, het bed van de patiënt en de deur van de toedieningsruimte. Verzameling van de monsters heeft gedeeltelijk plaatsgevonden op dagen dat de verpleegkundigen ook urinemonsters verzamelden. Het veegmonster is genomen door op twee tissues 5 ml NaOH-oplossing (0.03 M) te pipetteren, waarna de monitoringsplaats met de tissues werd afgeveegd. Het gemiddelde geveegde oppervlak per monitoringsplaats staat vermeld in tabel 5.1. De tissues zijn in glazen potten bewaard in de vriezer. De monsters verzameld in ziekenhuis 1 t/m 4 zijn eerst 3 maanden bewaard in een koude kamer en daarna 1 maand in de vriezer. In een houdbaarheidsproef (Stam, 1998) is aangetoond dat hierdoor de hoeveelheid CF is afgenomen met een gemiddelde factor 1.4 en de hoeveelheid IF met een gemiddelde factor 2.3. Hiervoor is gecorrigeerd in de analyses. Afhankelijk van het gebruik van specifieke cytostatica op een bepaalde afdeling zijn de veegmonsters op CF en/of IF geanalyseerd volgens dezelfde strategie als bij de analyses van de urinemonsters. De veegmonsters afkomstig van de poliklinieken van ziekenhuis 5 t/m 9 zijn daarnaast ook op 5FU geanalyseerd.

Tabel 5.1 Oppervlak (cm²) per geveegde monitoringsplaats

<i>Monitoringsplaats</i>	<i>oppervlak (cm²)</i>
Bureau/koffietafel	5200
Aanrecht/tafel waar cytostatica wordt weggelegd	3600
Tafel flowkast	3500
Afvalbak zonder pedaal	1700
Afvalbak met pedaal	1400
Pospoeler	1800
Vervoerbak	2600
Infuuspaa	1800
Infuuszak	3000
Bed patient	2300
Vloer bij bed patiënt	5000
Kastje bij bed patiënt	2000
Deur	1500
Po (schoon)	1000

5.2.2 Analyse methoden

In de urinemonsters zijn CF en IF onder basische condities met diëthylether uit de urine geëxtraheerd. Na droogdampen van de etherlaag wordt gederiviseerd met ethylacetaat en TFAA (trifluorazijnzuuranhydride). Aan het drooggedampte residu wordt toluen toegevoegd waarvan 1 microliter geïnjecteerd wordt in het GC-MSMS systeem. Beoordeling van de resultaten vindt plaats door te relateren aan vers bereide standaarden van CF en IF in blanco urine (Sessink, 1992b en 1993; zie bijlage 12). De detectielimiet voor CF is hierbij 0.1 $\mu\text{g/l}$ urine en voor IF 0.3 $\mu\text{g/l}$ urine.

De verzamelde handschoenparen zijn voorafgaand aan de analyse opgewerkt door 100 ml NaOH-oplossing (0.03 M) toe te voegen en vervolgens 2 uur te schudden. De extracten zijn op dezelfde manier geanalyseerd als de urinemonsters. Bij de berekening van de hoeveelheden CF en IF die zijn gedetecteerd is uitgegaan van een recovery van 58% (Sessink, 1992a). De detectiegrenzen voor CF en IF zijn dan respectievelijk 0.02 μg en 0.05 μg per handschoenpaar.

Aan elk genomen veegmonster is 95 ml NaOH-oplossing toegevoegd (0.03 M), waarna deze gedurende 90 minuten zijn geëxtraheerd. De verkregen extracten zijn voor de CF en IF bepalingen op dezelfde manier geanalyseerd als de urinemonsters. 5-FU werd rechtstreeks in de extracten bepaald met behulp van HPLC-UV (Bos, 1998). Bij de berekening van de hoeveelheden CF en IF die zijn gedetecteerd is uitgegaan van een recovery van 95% en voor 5-FU van een recovery van 100% (Sessink, 1992a). De detectiegrenzen voor CF, IF en 5-FU zijn respectievelijk 0.01 μg , 0.03 μg en 0.07 μg per veegmonster.

5.2.3 Statistische aspecten

Per dag is de excretiesnelheid van CF of IF over alle urinemonsters berekend. Hierbij zijn vanwege het hoge aantal niet-detecteerbare urinemonsters per dag de hoeveelheden cytostatica onder de detectiegrens op nul gesteld. Dagen waarop wel en geen cytostatica is teruggevonden in een of meer van de urinemonsters zijn respectievelijk geteld als positieve en negatieve dagen. Bij de berekening van de mediane hoeveelheden cytostatica op de handschoenmonsters is voor de niet-detecteerbare monsters zoals gebruikelijk een waarde van 2/3 van de detectielimiet gehanteerd. Bij de veegmonsters zijn de niet-detecteerbare monsters niet in de mediane berekeningen meegenomen, omdat substitueren met een waarde van 2/3 van de detectielimiet bij niet-detecteerbare monsters zou kunnen leiden tot onterecht grote berekende hoeveelheden cytostatica bij verrekening met het geveegde oppervlak, dat sterk variëerde van monster tot monster.

Met behulp van de gegevens uit de dagboekjes zijn de verzamelde urinemonsters verdeeld in 4 blootstellingsgroepen. Hierbij is allereerst een indeling gemaakt naar verpleegafdeling en polikliniek. Daarna zijn de dagen waarop urine is verzameld ingedeeld naar dagen waarop wel of niet is gewerkt met CF en/of IF. De dagen waarop de verpleegkundige tenminste een van de volgende taken verrichtte werden geclassificeerd als dagen gewerkt met CF en/of IF:

- bereiden van CF en/of IF
- toedienen en/of afkoppelen van CF en/of IF
- verschonen van patiënten behandeld met CF en/of IF
- urine verzamelen van patiënten behandeld met CF en/of IF
- aanwezig zijn bij calamiteiten waarbij CF en/of IF betrokken zijn.

De verdeling van de excretiesnelheden van de urinemonsters en de verdelingen van de hoeveelheden cytostatica gevonden op handschoenmonsters en veegmonsters bleken niet duidelijk normale of log-normale verdelingen te zijn, zodat de medianen en de minima en maxima van de gemeten waarden zijn weergegeven. De statistische analyses zijn uitgevoerd met parameter-vrije toetsen (SAS software, versie 6.12). Met behulp van de toetsen van Wilcoxon en Kruskal-Wallis zijn de verschillen in de gevonden hoeveelheden cytostatica geëvalueerd tussen polikliniek en verpleegafdeling, tussen de verschillende taken die zijn uitgevoerd met handschoenen en tussen de monitoringsplaatsen voor de veegmonsters. Logistische regressie is gebruikt om verschillen in de kans op blootstelling tussen de blootstellingsgroepen te bepalen. Hierbij zijn p-waarden <0.05 als statistisch significant beschouwd.

5.3 RESULTATEN

5.3.1 Urine onderzoek

In totaal hebben 32 verpleegkundigen meegewerkt aan het urine onderzoek, waarvan 18 verpleegkundigen werkzaam waren op een verpleegafdeling en 14 op een polikliniek. Zij hebben tesamen 898 urinemonsters verzameld, waarmee informatie is verkregen over 144 meetdagen. Op de verpleegafdelingen zijn over 76 dagen gegevens verzameld en op de poliklinieken over 68 dagen (tabel 5.2). Van de 144 meetdagen zijn 104 dagen geanalyseerd op aanwezigheid van CF, 37 dagen zijn geanalyseerd op IF en 3 dagen zijn zowel op CF als op IF geanalyseerd. In totaal is op 32 dagen (30%) CF en op 16 dagen (40%) IF teruggevonden in de urinemonsters. Berekend over de dagen dat cytostatica in de urine werden aangetroffen, bedroegen de mediane excretiesnelheden van CF in de urine van de verpleegkundigen van

de poliklinieken en van de verpleegafdelingen respectievelijk 0.05 en 0.06 $\mu\text{g}/24$ uur (tabel 5.3). Deze excretiesnelheden verschillen niet significant van elkaar (Z-waarde; $p > 0.05$). De mediane excretiesnelheid voor IF op de dagen dat IF werd teruggevonden in de urine van verpleegkundigen op verpleegafdelingen was 0.18 $\mu\text{g}/24$ uur.

Tabel 5.2 Aantal verpleegkundigen waarbij en aantal dagen waarop urine is verzameld per afdeling en per ziekenhuis

Ziekenhuis	verpleegafdeling		polikliniek	
	# verpleegkundigen	# verzamelde dagen	# verpleegkundigen	# verzamelde dagen
1	-	-	1	4
3	4	13	3	12
4	4	20	2	11
5	1	5	2	11
7	3	14	3	14
8	2	9	1	6
9	4	15	2	10
Totaal	18	76	14	68

Tabel 5.3 Mediane excretiesnelheden van CF en IF in urine ($\mu\text{g}/24$ uur)

Cyto-statica	afdeling	N	n	mediaan (N)	mediaan (n)	MIN (n)	MAX (n)
CF	polikliniek	68	17	0	0.05	0.01	0.40
	verpleeg	39	15	0	0.06	0.01	1.25
IF	verpleeg	40	16	0	0.18	0.06	0.53

N = totaal aantal meetdagen

n = aantal meetdagen waarop cytostatica zijn gevonden in urine

(N) = waarde berekend voor alle meetdagen

(n) = waarde berekend voor meetdagen waarop cytostatica zijn gevonden in urine

MIN = minimale excretiesnelheid

MAX = maximale excretiesnelheid

Een indeling van de meetdagen naar positieve en negatieve dagen ten aanzien van cytostatica in urine per blootstellingsgroep is te zien in tabel 5.4.

Hierbij zijn de dagen waarvan de urinemonsters op zowel CF als IF zijn geanalyseerd als 1 dag in de analyses meegenomen. Bij verpleegkundigen van verpleegafdelingen die niet hebben gewerkt met CF en/of IF zijn minder vaak cytostatica teruggevonden in de urine dan bij verpleegkundigen van verpleegafdelingen die wel met CF en/of IF hebben gewerkt (groep 1 vs 2; OR=0.5, 95%BI: 0.2-1.3). Het verschil in kans op een positieve dag tussen verpleegkundigen van de polikliniek is minder groot (groep 3 vs 4; OR=0.8, 95%BI: 0.3-2.4). Bij verpleegkundigen van verpleegafdelingen komen statistisch significant meer positieve dagen voor dan bij verpleegkundigen van de polikliniek (groep 1 + 2 vs groep 3 + 4; OR=2.1, 95%BI: 1.0-4.2).

Tabel 5.4 Positieve en negatieve dagen ten aanzien van CF en/of IF in de urine per blootstellingsgroep

<i>Blootstellingsgroep</i>	<i>meet-dagen</i>	<i>positieve dagen</i>		<i>negatieve dagen</i>	
		<i>N</i>	<i>(%)</i>	<i>N</i>	<i>(%)</i>
1: verpleegafdeling, gewerkt met CF en/of IF	39	19	(49%)	20	(51%)
2: verpleegafdeling, niet gewerkt met CF en/of IF	37	12	(32%)	25	(68%)
3: polikliniek, gewerkt met CF en/of IF	37	10	(27%)	27	(73%)
4: polikliniek, niet gewerkt met CF en/of IF	31	7	(23%)	24	(77%)

Een indeling naar blootstellingsgroepen per ziekenhuis laat voor ziekenhuis 4 een significant verlaagd aantal positieve dagen zien voor verpleegkundigen van verpleegafdelingen die niet hebben gewerkt met CF en/of IF ten opzichte van verpleegkundigen van verpleegafdelingen die wel met deze cytostatica hebben gewerkt (Z-waarde; $p < 0.05$). Ziekenhuis 3 laat een statistisch significant verhoogd aantal positieve dagen zien voor meetdagen van de verpleegafdelingen ten opzichte van de poliklinieken (Z-waarde; $p < 0.05$).

3.2 Handschoenmonsters

In totaal zijn 80 handschoenparen geanalyseerd, waarvan er 52 zijn verzameld door verpleegkundigen van verpleegafdelingen en 28 door verpleegkundigen van de polikliniek. Met deze handschoenen zijn de volgende taken uitgevoerd: bereiden van cytostatica, toedienen van cytostatica, afkoppelen

infuus, toedienen en afkoppelen, urine verzamelen en overige taken zoals bijspuiten en controleren van infuus. Op 38 (58%) van 66 handschoenmonsters is CF teruggevonden en op 11 (79%) van 14 handschoenmonsters is IF teruggevonden. De mediane hoeveelheden cytostatica per taak staan vermeld in tabel 5.5. De mediane hoeveelheden CF en IF zijn het hoogst voor de taken bereiden, toedienen en afkoppelen en urine verzamelen. Hierbij is de hoeveelheid CF op handschoenen bij het bereiden statistisch significant hoger dan bij alle andere taken (Z-waarde; $p < 0.05$).

Tabel 5.5 Mediane hoeveelheden CF en IF op handschoenen (μg /handschoenpaar)

<i>Cyto-statica</i>	<i>taken</i>	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>mediaan</i> (<i>N</i>)	<i>minimum</i> (<i>N</i>)	<i>maximum</i> (<i>N</i>)
CF	Bereiden	8	8	80.1	1.79	207.4
	Afkoppelen	15	10	0.03	0.01	329.1
	Urine verzamelen	11	7	0.16	0.01	8.45
	Toedienen + afkoppelen	2	1	13.2	0.01	26.3
	Overige	4	2	0.01	0.01	0.16
IF	Toedienen	5	3	0.05	0.05	0.26
	Afkoppelen	4	3	0.05	0.05	0.05
	Urine verzamelen	2	2	0.12	0.05	0.19
	Toedienen + afkoppelen	3	3	3.56	0.05	5.72

N = aantal handschoenmonsters geanalyseerd op CF of IF

n = aantal handschoenmonsters boven de detectiegrens voor CF of IF

(N) = waarde berekend over alle handschoenmonsters met een waarde van 2/3 van de detectiegrens voor niet-detecteerbare handschoenmonsters

Tabel 5.6 laat zien dat de mediane hoeveelheden CF op de handschoenparen van de ziekenhuizen 1, 3, 4 en 9 hoger liggen dan de mediane hoeveelheden van de overige ziekenhuizen. Deze verschillen kunnen gedeeltelijk verklaard worden uit de uitgevoerde werkzaamheden. In ziekenhuis 3 is met 2 van de 3 handschoenparen de taak toedienen + afkoppelen uitgevoerd. In ziekenhuis 1 is op een handschoenpaar waarmee is afgekoppeld een erg grote hoeveelheid CF teruggevonden. In ziekenhuis 4 en 9 werden door de verpleegkundigen cytostatica bereid waarbij handschoenen gedragen werden. Er is

geen verschil gevonden in de hoeveelheden CF op de handschoenen tussen de poliklinieken en verpleegafdelingen (Z-waarde; $p > 0.05$). De mediane hoeveelheid voor beide afdelingen was $0.03 \mu\text{g}$ per handschoenpaar. De mediane hoeveelheid IF voor de verpleegafdelingen was $0.05 \mu\text{g}$ per handschoenpaar. Het percentage handschoenen met hoeveelheden cytostatica boven de detectiegrens was voor de verpleegafdelingen iets hoger dan voor de polikliniek, respectievelijk 71% en 57%.

Tabel 5.6 Mediane hoeveelheden CF op handschoenparen per ziekenhuis ($\mu\text{g}/\text{handschoenpaar}$)

Ziekenhuis	<i>N</i>	<i>n</i>	mediaan (<i>N</i>)	minimum (<i>N</i>)	maximum (<i>N</i>)
1	4	3	0.91	0.02	329.1
3	3	3	0.20	0.20	2.56
4	6	5	3.20	0.02	207.4
5	4	-	0.01	0.01	0.01
7	15	6	0.01	0.01	2.93
8	20	8	0.01	0.01	16.9
9	14	13	2.28	0.01	108.4

N = aantal handschoenmonsters geanalyseerd op CF

n = aantal handschoenmonsters boven de detectiegrens voor CF

(*N*) = waarde berekend over alle handschoenmonsters met een waarde van 2/3 van de detectiegrens voor niet-detecteerbare handschoenmonsters

5.3.3 Veegmonsters

Van de in totaal 175 verzamelde veegmonsters zijn 67 monsters verzameld op poliklinieken en 108 op verpleegafdelingen in alle 7 ziekenhuizen. De veegmonsters zijn op 14 verschillende plaatsen genomen. Van de 175 veegmonsters zijn 149 monsters geanalyseerd op CF, 35 monsters zijn geanalyseerd op IF en 39 monsters zijn geanalyseerd op 5FU. Er bleken respectievelijk 79%, 51% en 26% van de monsters detecteerbare hoeveelheden cytostatica te bevatten. Op alle plaatsen waar een monster is genomen zijn cytostatica teruggevonden (tabel 5.7). Met name op tafels van flowkasten, afvalbakken met pedaal, po's en vloeren bij bedden van patiënten zijn relatief grote hoeveelheden CF of IF gevonden. Hierbij zijn de hoeveelheden CF op de tafels van de flowkasten waar cytostatica worden bereid statistisch significant hoger dan de hoeveelheden CF op de andere monitoringsplaatsen (Z-waarde; $p < 0.05$).

Tabel 5.7 Mediane hoeveelheden CF en IF per monitoringsplaats ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

<i>Cyto- sta- tica</i>	<i>monitoringsplaats</i>	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>mediaan (n)</i>	<i>minimum (n)</i>	<i>maximum (n)</i>
CF	Bureau/koffietafel	20	15	0.01	0.001	0.63
	Aanrecht/tafel waar cyto- statica worden weggelegd	28	18	0.05	0.002	0.46
	Tafel flowkast	6	6	16.83	3.60	57.58
	Afvalbak zonder pedaal	22	18	0.09	0.02	29.55
	Afvalbak met pedaal	9	6	0.25	0.01	12.00
	Pospoeler	11	7	0.16	0.01	4.00
	Vervoerbak	6	4	0.07	0.04	0.14
	Infuuspaal	1	1	0.13	0.13	0.13
	Infuuszak	1	1	0.005	0.005	0.005
	Bed patiënt	3	1	0.10	0.10	0.10
	Vloer bij bed patiënt	37	36	0.11	0.001	20.62
	Kastje bij bed patiënt	4	4	0.11	0.06	0.15
	Deur	1	1	0.13	0.13	0.13
IF	Bureau/koffietafel	6	2	0.08	0.06	0.10
	Aanrecht/tafel waar cyto- statica worden weggelegd	10	4	0.06	0.05	0.10
	Afvalbak zonder pedaal	1	0	-	-	-
	Afvalbak met pedaal	2	2	0.12	0.07	0.17
	Pospoeler	3	3	0.16	0.02	0.21
	Infuuspaal	1	0	-	-	-
	Po (schoon)	2	1	15.76	15.76	15.76
	Bed patiënt	1	1	0.01	0.01	0.01
	Vloer bij bed patiënt	8	5	0.18	0.007	2.29
Kastje bij bed patiënt	1	0	-	-	-	
5FU	Bureau/koffietafel	10	2	0.36	0.33	0.39
	Aanrecht/tafel waar cyto- statica worden weggelegd	7	1	0.66	0.66	0.66
	Tafel flowkast	2	1	1.75	1.75	1.75
	Afvalbak zonder pedaal	7	0	-	-	-
	Afvalbak met pedaal	3	0	-	-	-
	Vloer bij bed patiënt	10	6	1.80	0.39	20.75

N = aantal veegmonsters geanalyseerd op CF, IF of 5FU

n = aantal veegmonsters boven de detectiegrens voor CF, IF of 5FU

(n) = waarde berekend over alle veegmonsters boven de detectiegrens

Tabel 5.8 Mediane hoeveelheden CF en IF in veegmonsters per afdeling ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

Afdeling	cytostatica	N	n	mediaan (n)	minimum (n)	maximum (n)
polikliniek	CF	83	67	0.07	0.002	57.6
verpleeg- afdeling	CF	66	51	0.10	0.001	31.6
	IF	35	18	0.09	0.006	15.8

N = aantal veegmonsters geanalyseerd op CF of IF

n = aantal veegmonsters boven de detectiegrens voor CF of IF

(n) = waarde berekend over alle veegmonsters boven de detectiegrens

Tabel 5.9 Mediane hoeveelheden CF in veegmonsters per ziekenhuis ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

Ziekenhuis	N	n	mediaan (n)	minimum (n)	maximum (n)
1	16	9	0.09	0.005	0.15
3	9	9	0.07	0.001	0.57
4	17	16	0.13	0.04	12.0
5	25	13	0.02	0.002	0.21
7	24	22	0.04	0.001	0.51
8	29	27	0.53	0.02	57.6
9	29	22	0.05	0.002	1.90

N = aantal veegmonsters geanalyseerd op CF

n = aantal veegmonsters boven de detectiegrens voor CF

(n) = waarde berekend over alle veegmonsters boven de detectiegrens

De percentages detecteerbare veegmonsters voor de polikliniek en de verpleegafdelingen zijn respectievelijk 81% en 73%. De mediane hoeveelheden CF voor de detecteerbare veegmonsters van de polikliniek en de verpleegafdelingen zijn respectievelijk 0.07 en 0.10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (tabel 5.8). Deze hoeveelheden verschillen echter niet statistisch significant van elkaar (Z-waarde; $p > 0.05$). Wel is er een statistisch significant verschil tussen de ziekenhuizen in de hoeveelheden CF op de veegmonsters (tabel 5.9). Hierbij worden met name in ziekenhuis 4 en 8 verhoogde hoeveelheden gevonden, die waarschijnlijk verklaard kunnen worden doordat een aantal veegmonsters

genomen is van tafels van flowkasten besmet met cytostatica. Gezien het kleine aantal monsters en het grote aantal monsterplaatsen was het niet mogelijk deze bevindingen ten aanzien van de ruimtelijke besmetting middels multiple regressie analyse te bevestigen.

5.4 DISCUSSIE EN CONCLUSIES

Uit dit onderzoek kan worden geconcludeerd dat verpleegkundigen van poliklinieken en verpleegafdelingen oncologie aantoonbaar worden blootgesteld aan cytostatica. Hierbij worden in de urine van verpleegkundigen van verpleegafdelingen statistisch significant vaker cytostatica teruggevonden dan in de urine van verpleegkundigen van poliklinieken. De gemeten hoeveelheden verschillen echter niet tussen de afdelingen. Overigens blijkt ook dat zowel verpleegkundigen die hebben gewerkt met cytostatica als verpleegkundigen die niet hebben gewerkt met cytostatica zijn blootgesteld aan deze stoffen, daar bij beide groepen cytostatica in urine worden teruggevonden. De in dit onderzoek gevonden excretiesnelheden voor CF en IF in de urine liggen in de range van de waarden die gevonden zijn in eerder onderzoek bij verplegend personeel (Sessink, 1992b) en met name bij ziekenhuisapothekers (Sessink, 1994). Er werd niet bij alle personen en op alle dagen dat urine verzameld werd CF en IF gedetecteerd, hetgeen eveneens gevonden is in de studies van Sessink (1992b, 1994).

Ook blijkt uit dit onderzoek dat er contaminatie van handschoenen optreedt tijdens verschillende werkzaamheden van verpleegkundigen oncologie. Hoge mediane hoeveelheden zijn gevonden op handschoenen waarmee cytostatica zijn bereid, maar ook op handschoenen waarmee cytostatica worden toegediend en afgekoppeld en waarmee urine wordt verzameld. Een verschil in hoeveelheden cytostatica op handschoenen tussen poliklinieken en verpleegafdelingen kan niet worden aangetoond. Er zijn geen eerdere studies bekend waarin de contaminatie van handschoenen tijdens verschillende werkzaamheden van verpleegkundigen zijn onderzocht. Op handschoenen waarmee bereidingswerkzaamheden zijn uitgevoerd zijn hogere maximale hoeveelheden cytostatica gevonden in deze studie dan in eerder vergelijkbaar onderzoek bij ziekenhuisapothekers (Sessink, 1994). In datzelfde onderzoek is aangetoond dat CF en IF door latex handschoenen kunnen dringen, zodat cytostatica in het lichaam kunnen worden opgenomen. Dit geeft aan dat cytostaticabesmetting op handschoenen kan bijdragen aan de interne blootstelling. Verder blijkt uit de huidige studie dat er sprake is van ruimtelijke besmetting van cytostatica op zowel poliklinieken als verpleegafdelingen. Op

alle monitoringsplaatsen zijn cytostatica teruggevonden, waarbij de hoeveelheden sterk varieerden per geveegde plaats. Met name op de tafels van de flowkasten waar bereidingen worden uitgevoerd en soms cytostatica worden weggelegd tot gebruik zijn hoge hoeveelheden gevonden. Door het lang bewaren van de handschoen- en veegmonsters van ziekenhuis 1 t/m 4 in een koude kamer zouden de gevonden waarden nog een onderschatting kunnen zijn, indien de werkelijke afname van cytostatica in deze monsters groter is dan in de houdbaarheidsproef is aangetoond.

Verpleegkundigen die op dagen van urineverzameling hebben aangegeven niet te hebben gewerkt met CF en/of IF blijken in dit onderzoek toch intern te zijn blootgesteld. Ook Sessink beschrijft het voorkomen van CF en IF in urine van apothekerspersoneel dat niet met CF of IF heeft gewerkt (Sessink, 1994). Hiervoor zijn drie verklaringen denkbaar. Ten eerste zou er blootstelling kunnen optreden door ruimtelijke besmetting. De resultaten van de veegmonsters geven aan dat de werkomgeving op poliklinieken en verpleegafdelingen besmet is met cytostatica. Onduidelijk is echter welke bijdrage deze ruimtelijke besmetting levert aan de interne blootstelling van verpleegkundigen oncologie. Uit enkele studies uitgevoerd onder apothekers blijkt dat inhalatoire blootstelling kan optreden tijdens bereidingswerkzaamheden (deWerk Neal, 1983; McDiarmid, 1986; Sessink, 1994). Met behulp van stationaire en persoonlijke luchtmetingen is in deze studies aangetoond dat aerosolen kunnen voorkomen in de werkruimten op dagen dat wel en niet is gewerkt met cytostatica. Er zijn echter geen studies bekend waarin de inhalatoire blootstelling bij verplegend personeel van poliklinieken en verpleegafdelingen is onderzocht, maar het is niet uit te sluiten dat incidenteel aerosolvorming optreedt. Onduidelijk is of inhalatoire blootstelling het gevolg kan zijn van resuspensie vanaf gecontamineerde oppervlakken zoals tafels, vloeren en beddengoed.

Een tweede verklaring is dat cytostatica niet binnen 24 uur worden uitgescheiden, zodat op de dag nadat ermee is gewerkt nog cytostatica in de urine kunnen worden aangetoond. De resultaten van Sessink et al (1992b) laten zien dat de excretie van CF in de urine, gerekend vanaf het begin van de werkdag, 2-24 uur kan duren. De verschillen in excretiesnelheid kunnen worden verklaard door verschillen in tijd van blootstelling, verschillende blootstellingsroutes en interindividuele verschillen in biotransformatie en/of uitscheiding van CF of IF. Hierbij wordt CF opgenomen via inhalatie sneller uitgescheiden dan CF opgenomen via de huid (Sessink, 1991). De resultaten van deze studies sluiten niet uit dat 24 uur na het begin van een werkdag nog CF-uitscheiding zou kunnen plaatsvinden.

Een derde verklaring voor het terugvinden van cytostatica in urine van verpleegkundigen die zeggen niet te hebben gewerkt met CF of IF is, dat niet alle taken waarbij blootstelling aan CF en/of IF optreedt in het dagboekje zijn nagevraagd. Anderzijds blijkt bij verpleegkundigen die aangeven wel met CF en/of IF te hebben gewerkt niet altijd blootstelling te kunnen worden aangetoond. Hierbij zullen factoren zoals het gebruik van beschermingsmiddelen, de manier van werken, de cytostaticadosering en/of de concentratie die wordt toegediend een rol kunnen spelen.

De indeling in blootstellingsgroepen laat zien dat verpleegkundigen van verpleegafdelingen vaker worden blootgesteld aan cytostatica dan verpleegkundigen van poliklinieken. Een mogelijke verklaring hiervoor is het verschil in werkzaamheden tussen deze afdelingen. Verpleegkundigen oncologie van verpleegafdelingen zullen naast het toedienen en afkoppelen van cytostatica ook taken rond patiëntenverzorging uitvoeren en urine verzamelen. De resultaten van de handschoenmonsters geven een indicatie dat het verzamelen van urine een bron van besmetting kan zijn. Bovendien worden veel werkzaamheden op verpleegafdelingen die met patiëntenverzorging te maken hebben niet met handschoenen uitgevoerd. Deze werkzaamheden kunnen derhalve in belangrijke mate bijdragen aan de blootstelling. Met behulp van de indeling in blootstellingsgroepen kan echter geen verschil in blootstelling tussen bepaalde taken worden aangetoond. Het onderzoek had hiervoor een te explorerend karakter en de verdeling van de uitgevoerde metingen over de combinaties van ziekenhuis, handelingen en afdelingen was zodanig dat gedetailleerde analyses met multiple regressietechnieken niet mogelijk waren. Het onderzoek van van Hoorn (1996), uitgevoerd bij 6 verpleegkundigen, kon ook geen onderscheid maken in blootstellingsniveau's tussen verschillende taken.

Samenvattend kan worden gezegd dat verpleegkundigen oncologie werkzaam op poliklinieken en verpleegafdelingen van Nederlandse ziekenhuizen aantoonbaar worden blootgesteld aan cytostatica. Eerder onderzoek naar blootstelling aan cytostatica was met name uitgevoerd bij ziekenhuis-apothekers belast met de bereiding van cytostatica, maar dit onderzoek laat zien dat ook blootstelling aan cytostatica kan optreden bij vele andere werkzaamheden. Naast bereiden, toedienen en afkoppelen van cytostatica, kunnen vooral op verpleegafdelingen taken in het kader van patiëntenverzorging bijdragen aan de blootstelling van verpleegkundigen oncologie. De contaminatie van handschoenen en van de werkomgeving speelt daarbij waarschijnlijk een belangrijke rol. Verder onderzoek naar de bronnen en mechanismen van blootstelling aan cytostatica lijkt geïndiceerd.

EPIDEMIOLOGISCH ONDERZOEK NAAR REPRODUCTIE-TOXISCHE EFFECTEN

INLEIDING

Meer dan tweederde van alle Nederlandse ziekenhuizen participeerde in een uitgebreid epidemiologisch onderzoek naar reproductie-toxische effecten bij operatiekamerpersoneel en verpleegkundigen oncologie in vergelijking tot verpleegkundigen zonder blootstelling aan anesthesiegassen en cytostatica. In dit onderzoek werd door middel van vragenlijsten bij ruim 5500 vrouwen informatie verzameld over hun werkomstandigheden, zwangerschappen en leefgewoonten in de periode 1990 - 1997. De resultaten geven inzicht in het optreden van effecten op de reproductie bij vrouwen werkzaam in bovengenoemde personeelscategorieën in Nederlandse ziekenhuizen in relatie tot relatief recente (1990 - 1997) blootstellingsniveau's van anesthesiegassen en cytostatica.

POPULATIE EN METHODEN

Doelpopulatie

Via de adressenlijsten van de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuizen (NVZ) en de Vereniging voor Academische Ziekenhuizen (VAZ) zijn alle 121 Nederlandse ziekenhuizen benaderd voor deelname aan het onderzoek. De ziekenhuizen werden verzocht uit hun personeelsbestand een selectie te maken van vrouwen in de reproductieve leeftijd van 22 - 37 jaar, die in de periode 1990 - 1997 minimaal 2 maanden werkzaam waren geweest in het ziekenhuis in een van onderstaande functiegroepen:

- operatiekamerpersoneel: anesthesisten, anesthesiemedewerkers en operatiekamer-verpleegkundigen
- oncologieverpleegkundigen van zowel verpleegafdeling als polikliniek
- verpleegkundigen van de afdelingen orthopedie, verloskunde of heilkunde.

Deze laatste groep is gekozen als referentiegroep, omdat deze verpleegkundigen eenzelfde opleidingsniveau en sociaal-economische status en een grotendeels vergelijkbare fysieke en mentale belasting hebben als de vrouwen werkzaam in operatiekamers of als verpleegkundigen oncologie. Bovendien zijn zij blootgesteld aan dezelfde in ziekenhuizen veel gebruikte chemische stoffen als het operatiekamerpersoneel en de verpleegkundigen oncologie, met uitzondering van anesthesiegassen en cytostatica.

6.2.2 Vragenlijst

De geselecteerde vrouwen kregen een vragenlijst (zie bijlage 13) toegestuurd via het ziekenhuis of direct door de onderzoekers, afhankelijk van de wensen van het ziekenhuis. Slechts een klein gedeelte van de vrouwen werd eerst benaderd met een brief plus antwoordkaart en kreeg pas na opgave voor deelname een vragenlijst toegestuurd. Om de respons te verhogen werd na 2 weken aan elke vrouw een brief verzonden waarin ze bedankt werd voor c.q. herinnerd werd aan het invullen en opsturen van de vragenlijst. Na ongeveer 6 weken werd nogmaals een reminder met een copie van de vragenlijst gestuurd aan de vrouwen die nog niet gereageerd hadden. Om selective non-respons en informatie bias te vermijden werd de studie naar de deelneemsters gepresenteerd als een studie naar arbeidsomstandigheden en zwangerschap bij ziekenhuispersoneel in het algemeen.

De vragenlijst was onderverdeeld in 4 categorieën: (i) algemene vragen zoals leeftijd en opleiding; (ii) vragen over de menstruatie en het zwangerschapsverleden, met name de laatste zwangerschap; (iii) vragen over leefgewoonten (roken, alcohol-, koffie-, en vitaminengebruik); (iv) vragen over het werk (chemische blootstelling tijdens het werk, lichamelijke belasting, werktijden, en specifieke gegevens over blootstelling aan anesthesiegassen en cytostatica). Voor de vrouwen die ooit zwanger waren geweest hadden de vragen over leefgewoonten en werk betrekking op de eerste maand van de laatste zwangerschap. Voor de vrouwen die op het moment van het invullen van de vragenlijst voor de eerste keer zwanger waren en voor vrouwen die nooit zwanger waren geweest, maar wel geprobeerd hadden zwanger te worden, verwezen de vragen over leefgewoonten en werk naar het begin van de periode waarin de vrouwen hadden geprobeerd zwanger te worden.

6.2.3 Onderzoekspopulatie

Op basis van de vragen over functie en afdeling en over het regelmatig werken met anesthesiegassen en/of cytostatica tijdens de laatste zwangerschap of in de periode waarin men zwanger probeerde te worden werd de onderzoekspopulatie samengesteld. De onderzoekspopulatie bestaat uit twee blootgestelde groepen en een referentiegroep. Eén blootstellingsgroep bestaat uit medewerkers van operatiekamers die regelmatig werkten met anesthesiegassen en niet of nauwelijks werden blootgesteld aan cytostatica tijdens of vóór de laatste zwangerschap. Deze groep omvat operatiekamerpersoneel in de functies: anesthesist, anesthesiemedewerker, OK-verpleegkundige en hoofd operatiekamer. De andere blootstellingsgroep bestaat uit vrouwelijke verpleegkundigen die regelmatig werkten met cytostatica en niet

of nauwelijks werden blootgesteld aan anesthesiegassen tijdens of vóór de laatste zwangerschap. Deze blootstellingsgroep omvat (oncologie)verpleegkundigen van de afdelingen: polikliniek (oncologie), oncologie, interne, gastero-enterologie, urologie, chirurgie, longziekten, functieonderzoek en de kinderafdeling. De referentiegroep bestaat voornamelijk uit verpleegkundigen van de afdelingen heelkunde, orthopedie, neurologie, cardiologie en verloskunde, die tijdens of vóór hun laatste zwangerschap niet regelmatig in aanraking kwamen met cytostatica of anesthesiegassen.

Voor alle vrouwen in de onderzoekspopulatie is alleen de laatste zwangerschap, die geëindigd is tussen 1 januari 1990 en 1 augustus 1997 in een levend geboren kind, een doodgeboren kind of een spontane abortus en waarbij gewerkt is in een ziekenhuis, meegenomen in de statistische analyses. Voor deze laatste zwangerschap zijn gedetailleerde gegevens verzameld over leefgewoonten en werkzaamheden. Het opnemen van meerdere zwangerschappen per vrouw in standaard analyses zou vanwege afhankelijkheid tussen de zwangerschappen kunnen leiden tot foutieve uitspraken. Omdat uitgegaan werd van vrouwen met een bekend eindpunt van de zwangerschap zijn gegevens van vrouwen die voor de eerste keer zwanger waren of nooit zwanger zijn geweest niet meegenomen in de analyses.

6.2.4 Definitie van eindpunten

Het begin van elke zwangerschap is gedefiniëerd als de eerste dag van de laatste menstruatie vóór deze zwangerschap. De eindpunten van de zwangerschap die geëvalueerd worden in dit onderzoek zijn:

- verlengde tijd tot zwangerschap (TTP)
- spontane abortus
- doodgeboorte
- vroeggeboorte (prematuuriteit)
- laag geboortegewicht
- aangeboren afwijkingen

Verlengde tijd tot zwangerschap is gedefiniëerd als een tijd tot zwangerschap (TTP) van meer dan 12 maanden. Spontane abortus is gedefiniëerd als een miskraam vóór de 20e week van de zwangerschap. Spontane abortussen als gevolg van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap of een mola zwangerschap, samen met zwangerschappen die niet waren bevestigd door een zwangerschapstest of door de huisarts, werden uitgesloten van de analyses voor spontane abortus. Doodgeboorte is gedefiniëerd als een doodgeboren vrucht na een zwangerschapsduur van meer dan 19 weken, gerekend vanaf de eerste dag van de laatste menstruatie. Vroeggeboorte is gedefiniëerd als een levend geborene vóór de 37e week van de zwangerschap. Een laag

6.2.2 geboortegewicht is gedefiniëerd als een geboortegewicht van kleiner of gelijk aan 2500 gram. De aangeboren afwijkingen zijn geclassificeerd volgens de European Registration of Congenital Anomalies (EUROCAT), waarin alleen 'major' aangeboren afwijkingen zijn opgenomen. Een indeling is gemaakt in 12 subgroepen van aangeboren afwijkingen naar orgaansysteem: centraal zenuwstelsel, ogen, oren, hart, respiratoir systeem, lip/gehemelte, spijsverteringskanaal, urinewegen/genitaliën, spieren en skelet, endocriene systeem, syndromen en andere afwijkingen. Omdat het aantal aangeboren afwijkingen per subgroep erg klein was, zijn deze eindpunten als één groep geanalyseerd. Aangeboren afwijkingen met een monogenetische oorzaak (dystrofia myotonica, thalassemia, syndroom van Williams-Beuren, tubereuze sclerose) of een chromosomale oorzaak (Down syndroom) zijn uitgesloten van de analyses (n = 6). 'Minor' afwijkingen zoals een hartruis of scheelzien zijn niet geclassificeerd als aangeboren afwijkingen.

6.2.5 Statistische analyses

De analyses zijn uitgevoerd voor alle hierboven genoemde eindpunten van de laatste zwangerschap waarbij gewerkt is in een ziekenhuis. De twee blootstellingsgroepen zijn vergeleken met de referentiegroep door middel van univariate en multiple logistische regressie analyses, waarbij odds ratio's (OR) met 95% betrouwbaarheidsintervallen (95%BI) berekend werden. De odds ratio geeft een maat voor de associatie tussen de blootstelling en het onderzochte eindpunt, terwijl het betrouwbaarheidsinterval de precisie weerspiegelt waarmee deze associatie geschat kan worden. Een OR > 1 waarbij de ondergrens van het 95%BI ≥ 1 wijst op een verhoogd risico voor het betreffende eindpunt.

De risicofactoren die gezien kunnen worden als potentiële confounders, zoals leeftijd bij conceptie, graviditeit (1 kind / >1 kind), roken en alcoholgebruik in de laatste drie maanden vóór de zwangerschap (aantal sigaretten per dag; aantal glazen per week), koffiegebruik in de eerste 3 maanden van de zwangerschap (aantal koppen per dag), en het gebruik van multi-vitaminen, foliumzuur of beide (ja/nee), werden geëvalueerd door eerst de frequentieverdelingen van deze risicofactoren voor de beide blootstellingsgroepen en de referentiegroep met elkaar te vergelijken. Vervolgens zijn de potentiële confounders één voor één in het logistische model opgenomen met blootstellingsgroep als onafhankelijke variabele. Die risicofactoren waarbij de gecorrigeerde odds ratio's afweken van de ongecorrigeerde odds ratio's (richtlijn 10% of meer), plus de variabelen waarvoor een verschil in verdeling gevonden werd tussen blootstellingsgroep en referentiegroep zonder een verandering in odds ratio's te veroorzaken, werden opgenomen als potentiële

confounders in de multiple logistische regressie modellen. Bij de analyses van geboortegewicht werd tevens prematuriteit meegenomen. Alleen voor de variabelen die werkelijk een confounder bleken te zijn werd gecorrigeerd in de uiteindelijke analyses.

Dezelfde strategie werd toegepast voor de risicofactoren in het beroep anders dan de blootstelling aan cytostatica en anesthesiegassen. Dit betrof verschillende chemische blootstellingen tijdens het werk (regelmatig / soms of nooit), blootstelling aan ioniserende en niet-ioniserende straling (regelmatig / soms of nooit), lichamelijke belasting zoals tillen van > 10 kg; sjouwen van zware apparaten; staan > 2 uur achter elkaar (ja/nee), hoge werkdruk (ja/nee), en soort dienst (dagdienst / dag-, avond- en bereikbaarheidsdienst / dag-, avond- en nachtdienst). Indien noodzakelijk werden de odds ratio's voor de relaties tussen blootstellingsgroepen en zwangerschapseindpunten gecorrigeerd voor confounders, evenals voor relevante overige beroepsblootstellingen. Hierbij moet in aanmerking genomen worden dat in een aantal gevallen 'overcorrectie' kan optreden door een sterke koppeling tussen blootstelling aan anesthesiegassen of cytostatica en een of meerdere overige beroepsblootstellingen.

In meer gedetailleerde analyses naar determinanten van blootstelling bij operatiekamerpersoneel en verpleegkundigen oncologie zijn de vrouwen van elke blootstellingsgroep verdeeld in een groep met en een groep zonder een bepaalde determinant. Voor de OK-medewerksters zijn twee blootstellingsdeterminanten nader bekeken: aanwezig zijn bij het inleiden van operaties (ja/nee) en aanwezig zijn bij sludersessies (ja/nee). Voor verpleegkundigen oncologie zijn de determinanten van blootstelling die in de analyses zijn betrokken: bereiden van cytostatica (ja/nee), toedienen van cytostatica (ja/nee), verschonen en verzorgen van patiënten (ja/nee), beddengoed met besmet materiaal opruimen (ja/nee), urine verzamelen (ja/nee), schoonmaakwerkzaamheden (ja/nee). In eerste instantie zijn de blootstellingsgroepen met en zonder een bepaalde determinant vergeleken met de referentiegroep voor alle eindpunten door middel van univariate analyses. Vervolgens zijn de potentiële confounders graviditeit, roken, alcohol- en koffiegebruik en prematuriteit bij laag geboortegewicht geëvalueerd voor alle zwangerschapseindpunten door middel van multiple logistische regressie analyses. Indien noodzakelijk worden de voor deze confounders gecorrigeerde odds ratio's gepresenteerd. In deze analyses is niet apart gecorrigeerd voor de overige beroepsblootstellingen, omdat de determinanten van blootstelling veelal betrekking hebben op taken waarbij zowel blootstelling aan anesthesiegassen of cytostatica als blootstelling aan overige risicofactoren in het beroep een rol kunnen spelen.

6.3 RESULTATEN

6.3.1 Respons

Van de 121 benaderde Nederlandse ziekenhuizen hebben 83 ziekenhuizen (69%) hun medewerking verleend aan het onderzoek: 22 ziekenhuizen verstrekten de adressen van de geselecteerde vrouwelijke personeelsleden aan de onderzoekers, 49 ziekenhuizen verstuurden de vragenlijsten via het ziekenhuis en 12 ziekenhuizen benaderden de potentiële deelnemers met een brief met antwoordkaart voor deelname aan het onderzoek. In totaal hebben 5546 vrouwen die behoren tot de doelpopulatie een vragenlijst toegestuurd gekregen, waarvan 4626 vrouwen de vragenlijst (al dan niet ingevuld) hebben teruggestuurd. Volledig ingevulde vragenlijsten werden ontvangen van 4393 vrouwen die wilden meewerken aan het onderzoek. De respons bedraagt hiermee 79%.

6.3.2 Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie is ingedeeld in twee blootstellingsgroepen en een referentiegroep. Van de 2188 vrouwen die voldeden aan de criteria voor de blootstellings- en referentiegroepen zijn 1829 vrouwen een of meerdere keren zwanger geweest, 167 vrouwen waren op het moment van invullen van de vragenlijst voor de eerste keer zwanger en 192 vrouwen hadden geprobeerd zwanger te worden zonder resultaat. Deze aantallen verdeeld over de verschillende blootstellingsgroepen zijn weergegeven in tabel 6.1.

Tabel 6.1 Aantal vrouwen per zwangerschaps- en blootstellingsgroep

<i>Zwangerschapsgroep</i>	<i>totaal aantal vrouwen</i>	<i>OK-mede- werksters</i>		<i>verpleeg- kundigen oncologie</i>		<i>referentie- groep</i>	
		<i>N</i>	<i>(%)</i>	<i>N</i>	<i>(%)</i>	<i>N</i>	<i>(%)</i>
Vrouwen die 1 of meerdere keren zwanger zijn geweest	1829	467	(83)	270	(81)	1092	(84)
Vrouwen die bij invullen vragenlijst voor de eerste keer zwanger waren	167	44	(8)	26	(8)	97	(8)
Vrouwen die geprobeerd hebben zwanger te worden zonder resultaat	192	49	(9)	38	(11)	105	(8)
TOTAAL	2188	560		334		1294	

Van de 1829 vrouwen met een of meerdere zwangerschappen, hadden 1686 vrouwen een laatste zwangerschap die voldeed aan de gestelde criteria voor de eindpunten van de zwangerschap (werken in ziekenhuis en bevestigde zwangerschap geëindigd in levendgeboren kind, doodgeboren kind of spontane abortus in gedefinieerde periode). Dit betrof 427 OK-medewerksters, 249 verpleegkundigen oncologie en 1010 vrouwen die behoren tot de referentiegroep (tabel 6.2). Vrouwen die voor de eerste keer zwanger waren of geprobeerd hadden zwanger te worden zonder resultaat voldeden niet aan de bovengenoemde criteria en werden niet meegenomen in de analyses. Er werden in totaal 1584 levende kinderen geboren, terwijl 4 zwangerschappen eindigden in een doodgeboren kind en 98 zwangerschappen in een spontane abortus. Met deze 1686 laatste zwangerschappen zijn alle verdere analyses uitgevoerd. Vanwege de kleine aantallen zijn doodgeboren kinderen echter niet als apart eindpunt geanalyseerd.

Tabel 6.2 Aantal levend geboren kinderen, doodgeboren kinderen en spontane abortussen als eindpunt van de laatste zwangerschap per blootstellingsgroep

<i>Eindpunten laatste zwangerschap</i>	<i>OK-mede werksters</i>		<i>verpleegkundigen oncologie</i>		<i>referentie groep</i>		<i>TOTAAL N</i>
	<i>N</i>	<i>(%)</i>	<i>N</i>	<i>(%)</i>	<i>N</i>	<i>(%)</i>	
Levend geboren kind	399	(93)	229	(92)	956	(94)	1584
Doodgeboren kind	0		2		2		4
Spontane abortus	28	(7)	18	(7)	52	(5)	98
Totaal aantal eindpunten van laatste zwangerschap	427		249		1010		1686

6.3.3 Risicofactoren

Allereerst zijn de verdelingen van de risicofactoren voor de blootstellingsgroepen vergeleken met de referentiegroep (tabel 6.3). Ongelijk verdeelde risicofactoren zijn meegenomen als potentiële confounders of als relevante beroepsblootstellingen in de multiple logistische regressie analyses. Leeftijd bij conceptie is hoger voor OK-medewerksters dan voor de referentiegroep. Leeftijd is in deze onderzoekspopulatie evenwel geen confounder, vanwege de kleine leeftijdsrange (>90% van de vrouwen is 26-35 jaar oud), waarbinnen geen verschillen in risico's voor de reproductie te verwachten zijn. Hoewel graviditeit gelijk verdeeld is in de blootstellingsgroepen en de

referentiegroep, speelt deze factor een rol als confounder in enkele analyses op het niveau van determinanten van blootstelling. Wat betreft leefgewoonten is het gebruik van multivitaminen en/of foliumzuur enigszins verhoogd onder OK-medewerksters, maar het blijkt geen confounder te zijn.

Tabel 6.3 Verdelingen van de risicofactoren voor OK-medewerksters en verpleegkundigen oncologie vergeleken met de referentiegroep

<i>Risicofactoren</i>	<i>OK-medewerksters</i> %	<i>referentie-groep</i> %	<i>verpleegkundigen oncologie</i> %
Leeftijd bij conceptie			
≤ 25	2	5	4
26 - 30	31	44	42
31 - 35	62	48	53
> 35	5	3	1
Graviditeit			
1 kind	36	35	38
> 1 kind	64	65	62
Leefgewoonten			
Roken	21	24	25
Alcoholgebruik	72	58	68
Koffie	76	76	79
Multivitaminen	11	9	8
Foliumzuur	25	24	23
Multivitaminen/ foliumzuur	9	5	4
Beroepsblootstellingen			
Tillen	88	88	91
Sjouwen	73	47	33
Staan > 2 uur achtereen	31	2	2
Tijdsdruk	74	90	93
Alcohol	73	73	77
Sterilliserende/desinfecterende middelen	73	39	43
Desinfecterende schoonmaakmiddelen	49	31	31
Oplosmiddelen	3	2	2
Ioniserende straling	54	3	9
Niet-ioniserende straling	6	8	7
Antibiotica	59	90	87
Botcement	66	1	0
Dagdiensten	18	7	18
Dag- en avonddiensten	52	17	14
Dag-, avond- en nachtdiensten	30	77	68

Het percentage vrouwen dat alcohol gebruikt vóór de zwangerschap is voor beide blootstellingsgroepen hoger dan dit percentage in de referentiegroep. Deze factor uitgedrukt in aantal glazen alcohol per week verstoort bij OK-medewerksters de ruwe odds ratio voor vroeggeboorte en blijkt voor beide beroepsgroepen een confounder te zijn in enkele analyses op determinanten van blootstelling. Dit laatste geldt ook voor rookgedrag.

Van de beroepsblootstellingen zijn de variabelen sjouwen, staan, tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen, desinfecterende schoonmaakmiddelen, ioniserende straling, antibiotica, botcement en soort dienst ongelijk verdeeld voor de OK-medewerksters en de referentiegroep. Voor verpleegkundigen oncologie en de referentiegroep zijn de variabelen sjouwen, werken met alcohol, steriliserende/desinfecterende middelen, ioniserende straling en soort dienst enigzins ongelijk verdeeld. In de logistische regressie analyses bleken sjouwen, staan, tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen, antibiotica, ioniserende straling en soort dienst voor diverse eindpunten relevante beroepsblootstellingen te zijn die de odds ratio's beïnvloedden. Botcement is niet opgenomen als beroepsblootstelling in de logistische regressie modellen daar het gebruik hiervan uitsluitend voorkomt bij OK-medewerksters.

6.3.4 Eindpunten van de zwangerschap

De vergelijkingen van de blootstellingsgroepen met de referentiegroep voor het risico op verlengde tijd tot zwangerschap en spontane abortus zijn uitgevoerd voor het totaal aantal laatste zwangerschappen met een gedefinieerd eindpunt. Voor OK-medewerksters, verpleegkundigen oncologie en de referentiegroep waren dit respectievelijk 427, 249 en 1010 laatste zwangerschappen. De analyses voor vroeggeboorte, laag geboortegewicht en aangeboren afwijkingen zijn uitgevoerd met het totaal aantal levend geboren kinderen, respectievelijk 399, 229 en 956 kinderen. Dit aantal varieerde echter sterk per eindpunt vanwege het niet altijd aanwezig zijn van informatie over deze zwangerschapseindpunten. In de tabellen 6.4 en 6.5 staan de resultaten weergegeven van de vergelijkingen tussen de OK-medewerksters en de referentiegroep, respectievelijk de verpleegkundigen oncologie en de referentiegroep voor alle genoemde eindpunten, indien nodig gecorrigeerd voor confounders en relevante overige beroepsblootstellingen. De ruwe en/of alleen voor confounders gecorrigeerde odds ratio's weerspiegelen de risico's voor vrouwen werkzaam als OK-medewerkster of verpleegkundige oncologie, uitgaande van hun totale werksituatie. De voor de overige beroepsblootstellingen gecorrigeerde odds ratio's geven schattingen voor de effecten van blootstelling aan anesthesiegassen en cytostatica.

Tabel 6.4 Odds ratio's voor verlengde tijd tot zwangerschap, spontane abortus, vroeggeboorte, laag geboortegewicht, en aangeboren afwijkingen voor OK-medewerksters

<i>Eindpunten laatste zwangerschap</i>	<i>OK-medewerksters N (%)</i>	<i>referentie-groep N (%)</i>	<i>OR (95%BI)</i>	<i>OR gecorrigeerd voor confounders (95%BI)</i>	<i>OR gecorrigeerd voor confounders en beroepsblootstelling (95%BI)</i>
Aantal zwangerschappen	401	938			
Tijd tot zwangerschap (> 12 maanden)	31 (8)	81 (9)	0.9 (0.6-1.4)	---	0.7 (0.4-1.0) ¹
Aantal zwangerschappen	427	1010			
Spontane abortus	28 (7)	52 (5)	1.3 (0.8-2.1)	---	1.0 (0.6-1.8) ²
Aantal levend geborenen	389	918			
Vroeggeboorte (< 37 weken)	33 (8)	47 (5)	1.7 (1.1-2.7)	1.9 (1.2-3.0) ³	1.4 (0.7-2.8) ⁴
Aantal levend geborenen	373	894			
Laag geboortegewicht (≤ 2500 gram)	23 (6)	36 (4)	1.6 (0.9-2.7)	1.1 (0.6-2.2) ⁵	1.3 (0.6-2.9) ⁶
Aantal levend geborenen	397	952			
Aangeboren afwijkingen	18 (5)	28 (3)	1.6 (0.9-2.9)	---	1.8 (1.0-4.1) ⁷

--- = gecorrigeerde OR is gelijk aan de ruwe OR (geen confounding)

1 = gecorrigeerd voor sjuouwen, tijdsdruk en steriliserende/desinfecterende middelen

2 = gecorrigeerd voor sjuouwen, tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen en soort dienst

3 = gecorrigeerd voor alcoholgebruik

4 = gecorrigeerd voor alcoholgebruik, sjuouwen, staan, tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen, antibiotica en ioniserende straling

5 = gecorrigeerd voor prematuriteit

6 = gecorrigeerd voor prematuriteit, sjuouwen, tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen en antibiotica

7 = gecorrigeerd voor sjuouwen, tijdsdruk, steriliserende/desinfecterende middelen, antibiotica en soort dienst

Tabel 6.5 Odds ratio's voor verlengde tijd tot zwangerschap, spontane abortus, vroeggeboorte, laag geboortegewicht, en aangeboren afwijkingen voor verpleegkundigen oncologie

Eindpunten laatste zwangerschap	verpleegkundigen oncologie		referentie-groep	OR (95%BI)	OR gecorrigeerd voor confounders (95%BI)	OR gecorrigeerd voor confounders en beroepsblootstelling (95%BI)
	N	(%)				
Aantal zwangerschappen	243		938			
Tijd tot zwangerschap (> 12 maanden)	19	(8)	81	(9)	0.9 (0.5-1.5)	---
Aantal zwangerschappen	249		1010			
Spontane abortus	18	(7)	52	(5)	1.4 (0.8-2.5)	---
Aantal levend geboren	221		918			
Vroeggeboorte (< 37 weken)	13	(6)	47	(5)	1.2 (0.6-2.2)	---
Aantal levend geboren	216		894			
Laag geboortegewicht (≤ 2500 gram)	14	(6)	36	(4)	1.7 (0.9-3.1)	1.9 (0.8-4.1) ¹
Aantal levend geboren	229		952			
Aangeboren afwijkingen	7	(3)	28	(3)	1.0 (0.4-2.4)	---

--- = gecorrigeerde OR is gelijk aan de ruwe OR (geen confounding en/of invloed van beroepsblootstelling)

1 = gecorrigeerd voor prematuriteit

2 = gecorrigeerd voor prematuriteit en soort dienst

Voor OK-medewerksters (tabel 6.4) wordt geen verhoogd risico gevonden voor verlengde tijd tot zwangerschap: OR=0.9 (95%BI: 0.6-1.4). Na correctie voor relevante beroepsblootstellingen lijkt het risico zelfs verlaagd te zijn: OR=0.7 (95%BI: 0.4-1.0). Een licht verhoogd risico wordt gezien voor spontane abortus: OR=1.3 (95%BI: 0.8-2.1), maar dit verdwijnt bij correctie voor overige beroepsblootstellingen: OR=1.0 (95%BI: 0.6-1.8). De OK-medewerksters laten een duidelijker verhoogd risico zien voor vroeggeboorte en laag geboortegewicht: OR=1.7 (95%BI: 1.1-2.7) en OR=1.6 (95% BI: 0.9-2.7). Voor laag geboortegewicht lijkt dit risico echter te verdwijnen als gecorrigeerd wordt voor prematuriteit: OR=1.1 (95%BI: 0.6-2.2) en voor relevante beroepsblootstellingen: OR=1.3 (95%BI: 0.6-2.9). Voor vroeggeboorte daartegen blijft een verhoogd risico bestaan bij correctie voor de confounder alcoholgebruik: OR=1.9 (95%BI: 1.2-3.0). Na correctie voor relevante beroepsblootstellingen wordt de odds ratio voor vroeggeboorte OR=1.4 (95%BI: 0.7-2.8).

Bij kinderen van OK-medewerksters lijken meer aangeboren afwijkingen voor te komen dan bij kinderen in de referentiegroep: OR=1.6 (95%BI: 0.9-2.9). Dit verhoogde risico blijft bestaan en wordt zelfs sterker bij correctie van relevante beroepsblootstellingen: OR=1.8 (95%BI: 1.0-4.1). De meeste aangeboren afwijkingen waren afwijkingen aan spieren en skelet (4 kinderen van OK-medewerksters versus 6 referentiekinderen) en aan urinewegen en genitaliën (5 versus 9 kinderen). Analyses naar de geslachtsverdeling van de kinderen laten een enigzins verlaagd aantal levend geboren jongens zien bij de OK-medewerksters: 47% jongens in vergelijking tot 52% jongens in de referentiegroep ($p=0.095$), terwijl normaliter ongeveer 51% jongens geboren worden. Dit zou kunnen wijzen op een selectief verminderde kans op bevruchting door mannelijke spermacellen of op een verhoogde kans op vroege spontane abortus voor jongens.

In tabel 6.5 staan de resultaten van de vergelijking tussen de verpleegkundigen oncologie en de referentiegroep voor alle eindpunten. Een licht verhoogd risico is gevonden voor spontane abortus bij verpleegkundigen oncologie: OR=1.4 (95%BI: 0.8-2.5). Geen enkele potentiële confounder of overige beroepsblootstelling bleek op deze odds ratio van invloed te zijn. Er is geen verhoogd risico gevonden voor verlengde tijd tot zwangerschap en vroeggeboorte bij verpleegkundigen oncologie: OR=0.9 (95%BI: 0.5-1.5) en OR=1.2 (95%BI: 0.6-2.2), maar wel voor laag geboortegewicht: OR=1.7 (95%BI: 0.9-3.1). Na correctie voor prematuriteit wordt deze odds ratio OR=1.9 (95%BI: 0.8-4.1). Wanneer bovendien voor de overige beroepsblootstelling 'soort dienst' wordt gecorrigeerd is OR=1.5 (95%BI: 0.7-3.4). De overige potentiële confounders en beroepsblootstellingen hebben geen

invloed op de genoemde odds ratio's. Er is ook geen verschil in het voorkomen van aangeboren afwijking tussen de verpleegkundigen oncologie en de referentiegroep: OR = 1.0 (95%BI: 0.5-2.4). De meeste aangeboren afwijking waren afwijkingen aan spieren en skelet (3 versus 9 kinderen). Analyses naar de geslachtsverdeling bij kinderen van verpleegkundigen oncologie ten opzichte van kinderen in de referentiegroep laten eveneens een gelijke verdeling zien: 51% versus 52% jongens.

Naast vergelijking van de blootstellingsgroepen met de referentiegroep voor de verschillende eindpunten zijn ook binnen de blootstellinggroepen vergelijkingen gemaakt (tabel 6.6a en 6.6b). Door de betere vergelijkbaarheid van vrouwen werkzaam in dezelfde blootstellingsgroep, zal de invloed van confounders en overige beroepsblootstellingen in deze vergelijkingen gering zijn. De OK-medewerksters zijn opgedeeld in anesthesiemedewerkers en OK-verpleegkundigen, terwijl de verpleegkundigen oncologie zijn verdeeld in verpleegkundigen van polikliniek en verpleegkundigen van verpleegafdelingen. Alleen het risico voor laag geboortegewicht lijkt hoger bij anesthesiemedewerkers dan bij OK-verpleegkundigen (OR = 1.8, 95%BI: 0.5-6.1) en bij verpleegkundigen oncologie werkzaam op de polikliniek ten opzichte van verpleegkundigen werkzaam op de afdelingen: OR = 3.9 (95%BI: 0.7-22.6). Voor de andere eindpunten van de zwangerschap is geen duidelijk verschil in risico tussen de groepen te zien.

6.3.5 Determinanten van blootstelling

Om te onderzoeken welke werkplekarakteristieken van belang zijn bij de gevonden verhoogde risico's (tabellen 6.4 en 6.5) is elke blootstellingsgroep op geleide van het arbeidshygiënisch onderzoek verdeeld in een groep met een bepaalde determinant van blootstelling en een groep zonder deze determinant. De OK-medewerksters zijn verdeeld in groepen op basis van het wel of niet aanwezig zijn bij het inleiden van operaties en bij sludersessies in de eerste maand van de zwangerschap. De verpleegkundigen oncologie zijn ingedeeld op basis van het wel of niet verrichten van de volgende werkzaamheden tijdens de eerste maand van de zwangerschap: bereiden van cytostatica, toedienen van cytostatica, verschonen/verzorgen van patienten, beddengoed met besmet materiaal opruimen, urine verzamelen van patienten en het verrichten van schoonmaakwerkzaamheden. Om problemen met kleine aantallen te voorkomen zijn de groepen met de determinant en de groepen zonder determinant beide vergeleken met de referentiegroep. In de tabellen 6.7a t/m 6.7e en de tabellen 6.8a t/m 6.8e staan de risico's voor de groepen met / zonder determinant per eindpunt weergegeven, indien nodig gecorrigeerd voor confounders.

Tabel 6.6a Odds ratio's voor verlengde tijd tot zwangerschap, spontane abortus, vroeggeboorte, laag geboortegewicht en aangeboren afwijkingen voor anesthesiemedewerkers ten opzichte van OK-verpleegkundigen

<i>Eindpunten laatste zwangerschap</i>	<i>anesthesie-assistenten</i> N n	<i>OK-verpleegkundigen</i> N n	<i>OR (95%BI)</i>
Tijd tot zwangerschap (> 12 maanden)	86 9	271 20	1.4 (0.6-3.2)
Spontane abortus	96 6	312 20	1.0 (0.4-2.5)
Vroeggeboorte (< 37 weken)	90 6	283 27	0.7 (0.3-1.7)
Laag geboortegewicht (≤ 2500 gram)	87 6	270 17	1.8 (0.5-6.1) gecorrigeerd voor prematuriteit
Aangeboren afwijkingen	90 5	291 12	1.4 (0.5-4.0)

Tabel 6.6b Odds ratio's voor verlengde tijd tot zwangerschap, spontane abortus, vroeggeboorte, laag geboortegewicht en aangeboren afwijkingen voor verpleegkundigen oncologie van poliklinieken ten opzichte van verpleegkundigen oncologie van verpleegafdelingen

<i>Eindpunten laatste zwangerschap</i>	<i>verpleegkundigen polikliniek</i> N n	<i>verpleegkundigen verpleegafdelingen</i> N n	<i>OR (95%BI)</i>
Tijd tot zwangerschap (> 12 maanden)	35 3	189 16	1.0 (0.3-3.7)
Spontane abortus	38 3	211 15	1.1 (0.3-4.1)
Vroeggeboorte (< 37 weken)	34 1	187 12	0.4 (0.1-3.5)
Laag geboortegewicht (≤ 2500 gram)	38 3	182 11	3.9 (0.7-22.6) gecorrigeerd voor prematuriteit
Aangeboren afwijkingen	35 1	196 6	0.9 (0.1-7.9)

Tabel 6.7a Odds ratio's voor verlengde tijd tot zwangerschap voor OK-medewerksters per determinant van blootstelling

Determinanten van blootstelling	OK-medewerksters met determinant versus referentiegroep *		OK-medewerksters zonder determinant versus referentiegroep *	
	N	n OR (95%BI)	N	n OR (95%BI)
Aanwezig bij inleiden	307	28 1.1 (0.7-1.7)	85	3 0.4 (0.1-1.3)
Aanwezig bij sluderoperaties	134	14 1.2 (0.7-2.2)	258	3 0.7 (0.4-1.3)

N = aantal laatste zwangerschappen van OK-medewerksters
 n = aantal verlengde tijd tot zwangerschap van OK-medewerksters
 * = 938 laatste zwangerschappen in referentiegroep, waarvan 81 met een verlengde tijd tot zwangerschap

Tabel 6.7b Odds ratio's voor spontane abortus voor OK-medewerksters per determinant van blootstelling

Determinanten van blootstelling	OK-medewerksters met determinant versus referentiegroep *		OK-medewerksters zonder determinant versus referentiegroep *	
	N	n OR (95%BI)	N	n OR (95%BI)
Aanwezig bij inleiden	323	25 1.6 (0.9-2.5)	95	3 0.6 (0.2-2.0)
Aanwezig bij sluderoperaties	147	14 1.9 (1.1-3.6)	271	14 1.0 (0.6-1.8)

N = aantal laatste zwangerschappen van OK-medewerksters
 n = aantal spontane abortussen van OK-medewerksters
 * = 1010 laatste zwangerschappen in referentiegroep, waarvan 52 eindigden in een spontane abortus

Tabel 6.7c Odds ratio's voor vroeggeboorte voor OK-medewerksters per determinant van blootstelling

<i>Determinanten van blootstelling</i>	<i>OK-medewerksters met determinant versus referentiegroep*</i>		<i>OR gecorrigeerd (95%BI)</i>	<i>OK-medewerksters zonder determinant versus referentiegroep*</i>			
	<i>N</i>	<i>n</i>		<i>OR (95%BI)</i>	<i>N</i>	<i>n</i>	
Aanwezig bij inleiden	292	26	1.8 (1.1-3.0)	2.0 (1.2-3.4) ¹	88	6	1.4 (0.6-3.3)
Aanwezig bij sluderoperaties	128	10	1.6 (0.8-3.2)		252	22	1.8 (1.1-3.0)

N = aantal levend geboren kinderen van OK-medewerksters

n = aantal vroeggeboorten van OK-medewerksters

* = 918 levend geboren kinderen in referentiegroep, waarvan 47 vroeggeboorten

1 = gecorrigeerd voor alcoholgebruik en graviditeit

Tabel 6.7d Odds ratio's voor laag geboortegewicht voor OK-medewerksters per determinant van blootstelling

<i>Determinanten van blootstelling</i>	<i>OK-medewerksters met determinant versus referentiegroep*</i>		<i>OR (95%BI)</i>	<i>OK-medewerksters zonder determinant versus referentiegroep*</i>			
	<i>N</i>	<i>n</i>		<i>OR (95%BI)</i>	<i>N</i>	<i>n</i>	
Aanwezig bij inleiden	280	18	1.1 (0.6-2.3) ¹		85	5	1.3 (0.4-4.4) ¹
Aanwezig bij sluderoperaties	125	8	1.4 (0.5-3.6) ¹		240	15	1.1 (0.5-2.4) ¹

N = aantal levend geboren kinderen van OK-medewerksters

n = aantal kinderen met laag geboortegewicht van OK-medewerksters

* = 894 levend geboren kinderen in referentiegroep, waarvan 36 kinderen met laag geboortegewicht

1 = gecorrigeerd voor prematuriteit

Tabel 6.7e Odds ratio's voor aangeboren afwijkingen voor OK-medewerksters per determinant van blootstelling

Determinanten van blootstelling	OK-medewerksters met determinant versus referentiegroep*		OK-medewerksters zonder determinant versus referentiegroep*		OR gecorrigeerd (95%BI)
	N	n OR (95%BI)	N	n OR (95%BI)	
Aanwezig bij inleiden	296	11 1.3 (0.6-2.6)	92	6 2.3 (0.9-5.7)	1.9 (0.7-5.0) ¹
Aanwezig bij sluderoperaties	133	5 1.3 (0.5-3.4)	225	12 1.6 (0.8-3.3)	

N = aantal levend geboren kinderen van OK-medewerksters

n = aantal kinderen met aangeboren afwijkingen van OK-medewerksters

* = 952 levend geboren kinderen in referentiegroep, waarvan 28 kinderen met een aangeboren afwijking

1 = gecorrigeerd voor alcoholgebruik en graviditeit

Tabel 6.8a Odds ratio's voor verlengde tijd tot zwangerschap voor verpleegkundigen oncologie per determinant van blootstelling

<i>Determinanten van blootstelling</i>	<i>verpleegkundigen met determinant versus referentiegroep*</i>			<i>verpleegkundigen zonder determinant versus referentiegroep*</i>		
	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>OR (95%BI)</i>	<i>N</i>	<i>n</i>	<i>OR (95%BI)</i>
Bereiden cytostatica	16	0	0.7 (0.1-5.0)#	225	19	1.0 (0.6-1.6)
Toedienen cytostatica	191	17	1.0 (0.6-1.8)	50	2	0.4 (0.1-1.8)
Verschonon / verzorgen patiënten	189	13	0.8 (0.4-1.4)	51	6	1.4 (0.6-3.4)
Besmet beddegoed opruimen	178	13	0.8 (0.5-1.5)	61	5	0.9 (0.4-2.4)
Urine verzamelen	161	13	0.9 (0.5-1.7)	79	6	0.9 (0.4-2.1)
Schoonmaakwerkzaamheden	179	13	0.8 (0.5-1.5)	61	5	1.2 (0.5-2.8)

N = aantal laatste zwangerschappen van verpleegkundigen oncologie

n = aantal verlengde tijd tot zwangerschap van verpleegkundigen oncologie

* = 938 laatste zwangerschappen in referentiegroep, waarvan 81 met een verlengde tijd tot zwangerschap

= OR is berekend door de cellen die een 0 bevatten te corrigeren met 1

Tabel 6.8b Odds ratio's voor spontane abortus voor verpleegkundigen oncologie per determinant van blootstelling

Determinanten van blootstelling	verpleegkundigen met determinant versus referentiegroep*		verpleegkundigen zonder determinant versus referentiegroep*		OR gecorrigeerd (95%BI)
	N	n OR (95%BI)	N	n OR (95%BI)	
Bereiden cytostatica	16	0 1.2 (0.1-8.8)#	231	18 1.6 (0.9-2.7)	1.8 (0.6-5.1) ¹
Toedienen cytostatica	197	14 1.4 (0.8-2.6)	50	4 1.6 (0.6-4.6)	
Verschonon / verzorgen patiënten	195	14 1.4 (0.8-2.6)	51	4 1.6 (0.5-4.5)	
Besmet beddegoed opruimen	183	11 1.2 (0.6-2.3)	62	7 2.3 (1.0-5.4)	
Urine verzamelen	166	13 1.6 (0.8-2.9)	80	5 1.2 (0.5-3.2)	
Schoonmaakwerkzaamheden	185	12 1.3 (0.7-2.4)	60	6 2.0 (0.8-5.0)	

N = aantal laatste zwangerschappen van verpleegkundigen oncologie

n = aantal spontane abortussen van verpleegkundigen oncologie

* = 1010 laatste zwangerschappen in referentiegroep, waarvan 52 spontane abortussen

= OR is berekend door de cellen die een 0 bevatten te corrigeren met 1

1 = gecorrigeerd voor alcoholgebruik

Tabel 6.8c Odds ratio's voor vroeggeboorte voor verpleegkundigen oncologie per determinant van blootstelling

Determinanten van blootstelling	verpleegkundigen met determinant versus referentiegroep*		OR		verpleegkundigen zonder determinant versus referentiegroep*		
	N	n	OR (95%BI)	gecorrigeerd (95%BI)	N	n	OR (95%BI)
Bereiden cytostatica	15	1	1.3 (0.2-10.2)	1.5 (0.2-11.9) ¹	204	12	1.2 (0.6-2.2)
Toedienen cytostatica	175	10	1.1 (0.6-2.3)		44	3	1.4 (0.4-4.5)
Verschonen / verzorgen patiënten	173	9	1.0 (0.5-2.1)		45	4	1.8 (0.6-5.3)
Besmet beddegoed opruimen	164	12	1.5 (0.8-2.8)		53	1	0.4 (0.1-2.6)
Urine verzamelen	144	9	1.2 (0.6-2.6)		74	4	1.1 (0.4-3.0)
Schoonmaakwerkzaamheden	164	10	1.2 (0.6-2.4)		53	3	1.1 (0.3-3.7)

N = aantal levend geboren kinderen van verpleegkundigen oncologie

n = aantal vroeggeboorten van verpleegkundigen oncologie

* = 918 levend geboren kinderen in referentiegroep, waarvan 47 vroeggeboorten

1 = gecorrigeerd voor alcoholgebruik

Tabel 6.8d Odds ratio's voor laag geboortegewicht voor verpleegkundigen oncologie per determinant van blootstelling

Determinanten van blootstelling	verpleegkundigen met determinant versus referentiegroep*		OR gecorrigeerd (95%BI)		verpleegkundigen zonder determinant versus referentiegroep*		OR gecorrigeerd (95%BI)	
	N	n	OR ¹	(95%BI)	N	n	OR ¹	(95%BI)
Bereiden cytostatica	14	3	12.3	(2.6-57.6)	200	10	1.2	(0.5-3.0)
Toedienen cytostatica	171	9	1.4	(0.5-3.5)	43	4	3.0	(0.8-11.6)
Verschonen / verzorgen patiënten	170	10	1.8	(0.7-4.3)	43	3	1.3	(0.3-6.1)
Besmet beddegoed opruimen	159	11	1.7	(0.7-4.0)	53	2	1.8	(0.3-9.2)
Urine verzamelen	140	9	1.7	(0.7-4.5)	73	4	1.5	(0.4-5.5)
Schoonmaakwerkzaamheden	161	13	2.7	(1.2-6.5)	51	0	0.5	(0.1-3.4)#

N = aantal levend geboren kinderen van verpleegkundigen oncologie

n = aantal kinderen met laag geboortegewicht van verpleegkundigen oncologie

* = 894 levend geboren kinderen in referentiegroep, waarvan 36 kinderen met laag geboortegewicht

= OR is berekend door de cellen die een 0 bevatten te corrigeren met 1

1 = gecorrigeerd voor prematuriteit

2 = gecorrigeerd voor prematuriteit, alcoholgebruik, roken en graviditeit

3 = gecorrigeerd voor prematuriteit, alcoholgebruik en graviditeit

Tabel 6.8e Odds ratio's voor aangeboren afwijkingen voor verpleegkundigen oncologie per determinant van blootstelling

<i>Determinanten van blootstelling</i>	<i>verpleegkundigen met determinant versus referentiegroep*</i>		<i>verpleegkundigen zonder determinant versus referentiegroep*</i>	
	<i>N</i>	<i>n</i> OR (95%BI)	<i>N</i>	<i>n</i> OR (95%BI)
Bereiden cytostatica	15	2 5.1 (1.1-23.6)	212	5 0.8 (0.3-2.1)
Toedienen cytostatica	182	7 1.3 (0.6-3.1)	45	0 0.7 (0.1-5.5)#
Verschonen / verzorgen patiënten	179	5 1.0 (0.4-2.5)	47	2 1.5 (0.3-6.4)
Besmet beddegoed opruimen	171	6 1.2 (0.5-2.9)	54	1 0.6 (0.1-4.7)
Urine verzamelen	152	7 1.6 (0.7-3.7)	74	0 0.4 (0.1-3.3)#
Schoonmaakwerkzaamheden	171	6 1.2 (0.5-2.9)	54	1 0.6 (0.1-4.7)

N = aantal levend geboren kinderen van verpleegkundigen oncologie

n = aantal kinderen met aangeboren afwijking van verpleegkundigen oncologie

* = 952 levend geboren kinderen in referentiegroep, waarvan 28 kinderen met aangeboren afwijking

= OR is berekend door de cellen die een 0 bevatten te corrigeren met 1

Binnen de OK-medewerksters zijn geen duidelijke verschillen in risico's gevonden tussen de groepen met de determinant en de groepen zonder de determinant voor verlengde tijd tot zwangerschap en laag geboortegewicht (tabellen 6.7a en 6.7d). Wel wordt een verhoogd risico op spontane abortus gevonden voor OK-medewerksters die aanwezig zijn bij het inleiden van operaties (OR = 1.6, 95%BI: 0.9-2.5) of bij sluderoperaties (OR = 1.9, 95%BI: 1.1-3.6), terwijl voor de groep zonder deze determinanten van blootstelling geen verhoogde odds ratio's gevonden worden (tabel 6.7b). Een verdere uitsplitsing naar functie (anesthesiemedewerker en OK-verpleegkundige) bij de OK-medewerksters die aanwezig zijn bij inleiding en sludersessies laat geen verschillen in risico's voor spontane abortus zien tussen de functies. Wat betreft vroeggeboorte (tabel 6.7c) lijken OK-medewerksters die aanwezig zijn bij het inleiden een hoger risico te hebben dan OK-medewerksters die hierbij niet aanwezig zijn: OR = 2.0 (95%BI: 1.2-3.4) versus OR = 1.4 (95%BI: 0.6-3.3). Het al dan niet aanwezig zijn bij sluderoperaties brengt geen verschil in risico voor vroeggeboorte met zich mee.

Voor aangeboren afwijkingen lijken juist OK-medewerksters die niet aanwezig zijn bij het inleiden (uitsluitend OK-verpleegkundigen) of bij sludersessies een hoger risico te hebben dan de groep die deze taken wel uitvoert (OR = 1.9, 95%BI: 0.7-5.0 en OR = 1.6, 95%BI: 0.8-3.3) (tabel 6.7e). Deze bevindingen zijn echter gebaseerd op kleine aantallen en moeten voorzichtig geïnterpreteerd worden. Mogelijk voeren deze vrouwen andere werkzaamheden uit met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen of is er sprake van een inverse dosis-respons relatie (Selevan, 1987). Een uitsplitsing naar functie bij OK-medewerksters die wel bij het inleiden aanwezig zijn laat een effect van functie zien bij het risico op aangeboren afwijkingen. Anesthesiemedewerkers en OK-verpleegkundigen hebben een risico van respectievelijk OR = 1.9 (95%BI: 0.7-5.1) en OR = 0.9 (95%BI: 0.3-2.2). De anesthesiemedewerker voert vaak de narcose uit en bevindt zich dicht bij de bron van blootstelling dan de OK-verpleegkundige, die wel in de ruimte aanwezig kan zijn tijdens het inleiden.

In de tabellen 6.8a t/m 6.8e staan de risico's voor de verschillende eindpunten voor verpleegkundigen oncologie per determinant van blootstelling weergegeven. Voor verlengde tijd tot zwangerschap, spontane abortus en vroeggeboorte worden geen verhoogde risico's gevonden voor de verpleegkundigen met een bepaalde determinant van blootstelling ten opzichte van de verpleegkundigen zonder deze determinant. Verpleegkundigen oncologie die cytostatica bereiden laten evenwel duidelijk verhoogde risico's zien voor laag geboortegewicht en aangeboren afwijkingen in vergelijking met de verpleegkundigen die geen cytostatica bereiden:

OR = 16.7 (95%BI: 3.4-81.6) en OR = 5.1 (95%BI: 1.1-23.6) (tabel 6.8d en 6.8e). Deze hoge odds ratio's zouden gedeeltelijk verklaard kunnen worden door de kleine aantallen verpleegkundigen die cytostatica bereiden, maar de odds ratios zijn wel statistisch significant verhoogd. Een opdeling van verpleegkundigen die cytostatica bereiden naar verpleegafdeling en polikliniek laat zien dat de verhoogde risico's met name gevonden worden voor de verpleegkundigen van de polikliniek. De ruwe odds ratio's voor laag geboortegewicht en aangeboren afwijkingen voor verpleegkundigen van verpleegafdelingen zijn respectievelijk OR = 3.0 (95%BI: 0.4-24.5) en OR = 3.7 (95%BI: 0.4-29.9). Voor verpleegkundigen van poliklinieken zijn deze odds ratio's OR = 16.0 (95%BI: 2.6-98.1) en OR = 8.3 (95%BI: 0.9-76.2) voor laag geboortegewicht en aangeboren afwijkingen. Een mogelijke verklaring voor dit verschil in risico is het aantal cytostatica bereidingen. Verpleegkundigen van verpleegafdelingen voerden gemiddeld 5 bereidingen per week uit vergeleken met gemiddeld 13 bereidingen per week uitgevoerd door de verpleegkundigen van poliklinieken.

Bij verpleegkundigen die schoonmaakwerkzaamheden verrichtten is eveneens een verhoogd risico voor laag geboortegewicht gevonden: OR = 2.9 (95%BI: 1.2-7.2). Ook bij deze groep blijkt dat verpleegkundigen van poliklinieken die schoonmaakwerkzaamheden verrichtten een hogere odds ratio hebben dan de verpleegkundigen van verpleegafdelingen: OR = 4.0 (95%BI: 1.1-14.1) en OR = 1.8 (95%BI: 0.9-3.8). Dit verschil in risico kan niet worden onderbouwd met gegevens over de frequentie van schoonmaken en het gebruik van beschermingsmiddelen. Verpleegkundigen van verpleegafdelingen voeren gemiddeld 4 keer per week schoonmaakwerkzaamheden uit en verpleegkundigen van poliklinieken 2.5 keer. Hierbij dragen de verpleegkundigen van verpleegafdelingen minder vaak handschoenen: 33% ten opzicht van 50%.

Bij een aantal determinanten van blootstelling lijkt juist de groep verpleegkundigen zonder de determinant een hoger risico te hebben dan de groep met de determinant van blootstelling. Een verhoogd risico op spontane abortus is gevonden voor verpleegkundigen oncologie die geen beddengoed met besmet materiaal opruimen: OR = 2.3 (95%BI: 1.0-5.4) en voor verpleegkundigen die geen schoonmaakwerkzaamheden verrichten: OR = 2.0 (95%BI: 0.8-5.0) (tabel 6.8b). Voor laag geboortegewicht is de odds ratio verhoogd bij de groep verpleegkundigen die geen toedieningen verrichten: OR = 3.2 (95%BI: 0.8-12.7). Waarschijnlijk speelt het uitvoeren van andere werkzaamheden met een verhoogd risico een rol bij deze groepen verpleegkundigen evenals de sterke correlatie tussen bepaalde taken en determinanten van blootstelling onderling.

6.3.6 Selectieperiode

Hoewel het onderzoek oorspronkelijk was opgezet als een historisch cohort-onderzoek, bleken vele ziekenhuizen die hun medewerking verleenden niet de mogelijkheden te hebben om een selectie van verpleegkundigen te maken over de periode 1990-1997. Het grootste gedeelte van de ziekenhuizen ($n=67$) heeft derhalve de selectie van verpleegkundigen samengesteld uit het meest recente personeelsbestand ten tijde van de start van het onderzoek in de eerste maanden van 1997. Slechts 12 ziekenhuizen hebben een selectie gemaakt uit hun personeel over de gehele periode 1990-1997. Twee ziekenhuizen selecteerden personeelsleden uit de periode 1993-1997 en twee andere ziekenhuizen uit de periode 1995-1997. Dit betekent dat de uiteindelijke onderzoekspopulatie geen zuiver retrospectief cohort is maar voor een deel is samengesteld uit een dwarsdoorsnedepopulatie. De mogelijke invloed van deze wijzigingen in selectieperiode op de uiteindelijke resultaten is geëvalueerd door odds ratio's voor de verschillende eindpunten te berekenen voor ziekenhuispersoneel uit de selectieperioden 1990-1997 plus 1993-1997 (cohort benadering) en voor ziekenhuispersoneel geselecteerd uit het meest recente personeelsbestand plus de periode 1995-1997 (dwarsdoorsnede benadering).

In tabel 6.9 staan de resultaten van deze analyses weergegeven. Deze resultaten laten geen consistent beeld zien. Voor OK-medewerkers zijn de odds ratio's voor spontane abortus en laag geboortegewicht berekend via de cohort benadering hoger dan de odds ratio's van de dwarsdoorsnede benadering: spontane abortus $OR=2.6$ versus $OR=1.0$; laag geboortegewicht $OR=2.8$ versus $OR=0.9$. De eindpunten verlengde tijd tot zwangerschap, vroeggeboorte en aangeboren afwijkingen laten voor deze blootstellingsgroep het tegenovergestelde beeld zien. De odds ratio's van de cohort benadering liggen in dezelfde orde van grootte of zijn lager dan die van de dwarsdoorsnede benadering: tijd tot zwangerschap $OR=0.7$ versus $OR=1.0$; vroeggeboorte $OR=1.5$ versus $OR=1.9$; aangeboren afwijkingen $OR=1.1$ versus $OR=1.8$. Voor verpleegkundigen oncologie is voor laag geboortegewicht juist een verlaagde odds ratio te zien in de onderzoekspopulatie verkregen via de cohort benadering vergeleken met de dwarsdoorsnede benadering ($OR=0.4$ versus $OR=2.2$), terwijl voor vroeggeboorte en aangeboren afwijkingen verhoogde odds ratio's gevonden worden: vroeggeboorte $OR=1.9$ versus $OR=1.1$; aangeboren afwijkingen $OR=2.0$ versus $OR=0.8$. De odds ratio's voor verlengde tijd tot zwangerschap en spontane abortus voor verpleegkundigen oncologie zijn ongeveer vergelijkbaar tussen de twee benaderingen: verlengde tijd tot zwangerschap $OR=0.9$ (beiden); spontane abortus $OR=1.6$ versus $OR=1.5$.

Tabel 6.9 Eindpunten laatste zwangerschap per blootstellingsgroep voor cohort benadering [selectieperioden 1990-1997 (N=12) en 1993-1997 (N=2)] en dwarsdoorsnede benadering [selectie uit meest recente personeelsbestand 1997 (N=67) en uit 1995-1997 (N=2)]

<i>Eindpunten laatste zwangerschap cohort benadering (1990-1997)</i>	<i>OK-medewerkers</i>		<i>verpleegkundigen oncologie</i>		<i>referentie</i>	
	<i>N</i>	<i>(%) OR (95%BI)</i>	<i>N</i>	<i>(%) OR (95%BI)</i>	<i>N</i>	<i>(%)</i>
Zwangerschappen / levend geboren kinderen	130 / 118		54 / 51		273 / 260	
Tijd tot zwangerschap (> 12 maanden)	8 (7)	0.7 (0.3-1.6)	4 (8)	0.9 (0.3-2.6)	23 (9)	
Spontane abortus	12 (9)	2.6 (1.1-6.1) ¹	3 (6)	1.6 (0.4-5.9) ³	13 (5)	
Vroeggeboorte (< 37 weken)	6 (5)	1.5 (0.5-4.3) ¹	3 (6)	1.9 (0.5-7.5) ³	11 (4)	
Laag geboortegewicht (≤ 2500 gram)	6 (6)	2.8 (0.6-12.0) ²	1 (2)	0.4 (0.0-7.0) ⁴	7 (3)	
Aangeboren afwijkingen	4 (3)	1.1 (0.3-3.8)	3 (6)	2.0 (0.5-7.7)	8 (3)	
<hr/>						
<i>Eindpunten laatste zwangerschap dwarsdoorsnede benadering (1997)</i>	<i>OK-medewerkers</i>		<i>verpleegkundigen oncologie</i>		<i>referentie</i>	
	<i>N</i>	<i>(%) OR (95%BI)</i>	<i>N</i>	<i>(%) OR (95% BI)</i>	<i>N</i>	<i>(%)</i>
Zwangerschappen / levend geboren kinderen	297 / 281		195 / 178		737 / 696	
Tijd tot zwangerschap (> 12 maanden)	23 (8)	1.0 (0.6-1.6)	15 (8)	0.9 (0.5-1.5)	58 (8)	
Spontane abortus	16 (5)	1.0 (0.6-1.9)	15 (8)	1.5 (0.8-2.7)	39 (5)	
Vroeggeboorte (< 37 weken)	27 (10)	1.9 (1.1-3.2)	10 (6)	1.1 (0.5-2.2)	36 (5)	
Laag geboortegewicht (≤ 2500 gram)	17 (6)	0.9 (0.4-2.0) ⁵	13 (8)	2.2 (1.0-5.1) ⁵	29 (5)	
Aangeboren afwijkingen	14 (5)	1.8 (0.9-3.5)	4 (2)	0.8 (0.3-2.3)	20 (3)	

1 = gecorrigeerd voor alcoholgebruik

2 = gecorrigeerd voor prematuriteit en alcoholgebruik

3 = gecorrigeerd voor alcoholgebruik en roken

4 = gecorrigeerd voor prematuriteit, alcoholgebruik en roken

5 = gecorrigeerd voor prematuriteit

6.4 DISCUSSIE EN CONCLUSIES

Uit dit epidemiologisch onderzoek komt naar voren dat OK-medewerksters een enigzins verhoogd risico hebben voor spontane abortus en een duidelijk verhoogd risico voor vroeggeboorte en aangeboren afwijkingen. Als deze risico's worden gecorrigeerd voor relevante beroepsblootstellingen zodat de odds ratio's een indicatie geven van de effecten van blootstelling aan anesthesiegassen alleen, blijft het risico voor aangeboren afwijkingen bestaan. Dit risico lijkt het hoogst bij anesthesiemedewerksters die rechtstreeks betrokken zijn bij het inleiden van operaties en bij OK-medewerksters die niet aanwezig zijn bij inleidingen of bij sludersessies. Deze ogenschijnlijke inconsistentie zou te wijten kunnen zijn aan statistische fluctuaties vanwege kleine aantallen, aan sterke correlaties tussen verschillende werkzaamheden met en zonder verhoogde risico's of aan een inverse dosis-respons relatie (Selevan, 1987). OK-medewerksters die wel aanwezig zijn bij inleidingen of sludersessies zouden door mogelijk hoge blootstellingen een grotere kans kunnen hebben op een embryotoxisch effect leidend tot spontane abortus, terwijl blootstelling aan lagere concentraties anesthesiegassen zou kunnen leiden tot een teratogeen effect dat resulteert in een aangeboren afwijking. Voor vroeggeboorte blijken met name OK-medewerksters die aanwezig zijn bij het inleiden een hoger risico te hebben dan OK-medewerksters die hierbij niet aanwezig zijn. Ditzelfde geldt voor spontane abortus, waarvoor ook OK-medewerksters die aanwezig zijn sludersessies een verhoogd risico lijken te hebben. Het aantal levend geboren jongens bij OK-medewerksters is in deze studie verlaagd ten opzichte van het aantal in de referentiegroep, hetgeen zou kunnen wijzen op een selectief verminderde kans op bevruchting of op een verhoogde kans op vroege spontane abortus.

Voor de verpleegkundigen oncologie is een licht verhoogd risico gevonden voor spontane abortus en voor een laag geboortegewicht. Na correctie voor andere relevante beroepsblootstellingen waardoor een schatting wordt verkregen van het effect van cytostaticablootstelling, blijven deze risico's grotendeels bestaan. Met name het uitvoeren van cytostaticabereidingen blijkt verhoogde risico's voor een laag geboortegewicht en voor aangeboren afwijkingen te veroorzaken, vooral bij verpleegkundigen oncologie werkzaam op poliklinieken waar frequenter cytostatica bereid worden dan op verpleegafdelingen. Verhoogde risico's op een kind met een laag geboortegewicht worden ook gevonden bij verpleegkundigen oncologie die schoonmaakwerkzaamheden verrichten en bij verpleegkundigen die geen cytostatica toedienen. Bij de interpretatie hiervan moet rekening gehouden worden met sterke correlaties tussen verschillende taken.

Deze resultaten komen goed overeen met de literatuur, waarin met name het risico op spontane abortus zowel voor OK-medewerksters als voor verpleegkundigen oncologie naar voren komt (Cohen, 1971; ASA ad hoc committee, 1974; Knill-Jones, 1975; Rejger, 1980; Lauwerys, 1981; Selevan, 1985; Taskinen, 1986 en 1994; Guirguis, 1990; Stucker, 1990; Saurel-Cubizolles, 1994), evenals het risico op aangeboren afwijkingen (ASA, 1974; Corbett, 1974; Knill-Jones, 1975; Pharaoh, 1977; Hemminki, 1985; McDonald, 1988a, 1988b; Guirguis, 1990; Matte, 1993; Saurel-Cubizolles, 1994). Het verhoogde risico voor vroeggeboorte en de verlaagde geslachtsratio bij OK-medewerksters worden niet in de literatuur beschreven, evenmin als het in dit onderzoek gevonden verhoogde risico voor een laag geboortegewicht bij cytostaticablootstelling.

Noch in de literatuur, noch in dit onderzoek is er een verhoogd risico gevonden voor verlengde tijd tot zwangerschap bij OK-medewerksters en verpleegkundigen oncologie. De resultaten ten aanzien van tijd tot zwangerschap moeten echter voorzichtig worden geïnterpreteerd, omdat alleen naar tijd tot zwangerschap > 12 maanden als dichotome variabele gekeken is. Wanneer tijd tot zwangerschap als continue maat geanalyseerd zou worden en eventueel ook de gegevens van vrouwen die geprobeerd hebben zwanger te worden zonder resultaat en/of vrouwen die voor de eerste keer zwanger waren in de analyses zouden worden betrokken, kan meer inzicht verkregen worden in het risico op een verlengde tijd tot zwangerschap bij de bestudeerde blootstellingsgroepen.

Vanwege het retrospectieve karakter van dit epidemiologisch onderzoek moeten de resultaten in het licht gezien worden van mogelijk optredende selectiebias, recall bias en/of confounding. Selectie kan zijn opgetreden bij de samenstelling van de onderzoekspopulatie via de ziekenhuizen, waarbij in een gedeelte van de ziekenhuizen een dwarsdoorsnede benadering is gehanteerd in plaats van de oorspronkelijk voorgestelde cohort benadering. De verschillen in resultaten die gevonden worden voor de twee benaderingen (zie tabel 6.9) zijn gedeeltelijk te verklaren door statistische fluctuaties vanwege de kleine aantallen OK-medewerksters en verpleegkundigen oncologie met specifieke eindpunten, met name in de cohort benadering. Er is geen verschil tussen de twee benaderingen in het aantal eerste zwangerschappen en de kalendertijd waarop de eindpunten plaatsvonden (voornamelijk vanaf 1993). Andere selectiemechanismen, zoals selectief stoppen of doorgaan met werken afhankelijk van het eindpunt van de zwangerschap en/of de blootstellingsgroep, zouden echter een rol gespeeld kunnen hebben in de samenstelling van het meest recente personeelsbestand. Daardoor is de populatie verkregen via de dwarsdoorsnede

benadering mogelijk niet volledig vergelijkbaar met de populatie verkregen via de cohort benadering en kunnen de odds ratio's berekend voor de totale onderzoekspopulatie onder- of overschat zijn. Ook zou het soort ziekenhuis en het verschil in arbeidsomstandigheden tussen ziekenhuizen van invloed kunnen zijn op de resultaten in de verschillende selectieperioden. Met name de grotere ziekenhuizen zijn in staat geweest een selectie te maken over de periode 1990-1997, terwijl het merendeel van de kleine tot middelgrote ziekenhuizen de dwarsdoorsnede benadering heeft toegepast. Het is echter onduidelijk of bovenstaande verschillen in selectie van de onderzoekspopulatie geleid hebben tot ernstige selectiebias en in welke richting deze bias dan zou werken (onder- of overschatting van risico's). Het feit dat de referentiegroep uit dezelfde ziekenhuizen is verkregen op dezelfde manier als de blootstellingsgroepen en eveneens bestaat uit verpleegkundigen, reduceert de kans op selectiebias.

Ook selectieve non-respons zou kunnen leiden tot selectiebias, maar vanwege de relatief hoge respons rate (79%) is de kans hierop gering. Wel bestaat de mogelijkheid dat een selectief gedeelte van de Nederlandse ziekenhuizen (31%) niet aan het onderzoek heeft deelgenomen, waardoor de externe validiteit aangetast zou kunnen zijn en voorzichtigheid betracht moet worden bij de extrapolatie van de resultaten.

Omdat zowel de gegevens over de eindpunten van de zwangerschap als de gegevens over werkzaamheden en blootstelling tijdens de zwangerschap verkregen zijn via vragenlijsten, zou recall bias kunnen zijn opgetreden ten aanzien van blootstelling en/of reproductie-toxische effecten, wanneer de antwoorden ten aanzien van de blootstelling 'gekleurd' zouden zijn door het opgetreden eindpunt of de rapportage van eindpunten door de blootstellingsstatus. Om de kans hierop te reduceren is het onderzoek naar de potentiële deelnemers toe gepresenteerd als een onderzoek naar arbeidsomstandigheden en zwangerschap bij ziekenhuispersoneel in het algemeen. Bovendien bestonden zowel de blootstellingsgroepen als de referentiegroep voor het grootste gedeelte uit verpleegkundigen, zodat de kans op differentiële recall gering is. Er zijn geen aanwijzingen gevonden dat recall bias in dit onderzoek de resultaten ernstig heeft beïnvloed.

Indien de analyses daar aanleiding toe gaven werden de odds ratio's voor de relaties tussen de blootstellingsgroepen en de zwangerschapseindpunten gecorrigeerd voor de confounders graviditeit, roken, alcohol- en koffiegebruik en prematuriteit bij laag geboortegewicht. De overige leefgewoonten (zie tabel 6.3) en leeftijd bij conceptie bleken de resultaten in dit onderzoek niet te beïnvloeden. Eventueel zou residuele confounding door potentiële risicofactoren die niet gemeten zijn nog een rol kunnen spelen,

7.

maar vanwege de homogeniteit van de blootstellingsgroepen en de referentiegroep is dit niet te verwachten. De resultaten werden tevens veelal gecorrigeerd voor relevante overige beroepsblootstellingen om een indicatie te krijgen van het effect van blootstelling aan anesthesiegassen of cytostatica alleen, in plaats van effectschattingen voor de gehele werksituatie van OK-medewerksters en verpleegkundigen oncologie. Hierbij moet in aanmerking genomen worden dat in een aantal gevallen 'overcorrectie' kan zijn opgetreden door een sterke koppeling tussen blootstelling aan anesthesiegassen of cytostatica en een of meerdere overige beroepsblootstellingen waarvoor werd gecorrigeerd.

Samenvattend kan geconcludeerd worden dat dit epidemiologisch onderzoek onder ziekenhuispersoneel in Nederland aanwijzingen geeft voor het bestaan van verhoogde risico's voor spontane abortus, vroeggeboorte en aangeboren afwijkingen bij kinderen van OK-medewerksters blootgesteld aan anesthesiegassen. Eveneens werden verhoogde risico's gevonden voor spontane abortus, een laag geboortegewicht en aangeboren afwijkingen bij kinderen van verpleegkundigen oncologie blootgesteld aan cytostatica in diverse werksituaties, maar met name tijdens het bereiden van cytostatica.

CONCLUSIES

Op basis van de literatuur zijn operatiekamermedewerksters die zijn blootgesteld aan anesthesiegassen en verpleegkundigen oncologie blootgesteld aan cytostatica onderscheiden als de belangrijkste potentiële risicogroepen ten aanzien van het optreden van reproductie-toxische effecten onder ziekenhuispersoneel in Nederland. Bij deze ziekenhuismedewerkers zijn in eerder onderzoek verhoogde risico's gevonden voor met name spontane abortus en aangeboren afwijkingen. Ook in dit onderzoek zijn aanwijzingen gevonden voor een verhoogd risico op spontane abortus bij OK-medewerksters, vooral wanneer zij aanwezig zijn bij inleidingen en sluderoperaties, en voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen dat mogelijk is geassocieerd met blootstelling aan anesthesiegassen. Voor OK-medewerksters die aanwezig zijn bij het inleiden van operaties en/of zijn blootgesteld aan andere beroepsfactoren blijkt ook een verhoogd risico op vroeggeboorte te bestaan. Tevens zijn er aanwijzingen gevonden voor een verlaagde geslachtsratio bij kinderen van OK-medewerksters.

Voor verpleegkundigen oncologie suggereert dit onderzoek verhoogde risico's op spontane abortus en een laag geboortegewicht geassocieerd met blootstelling aan cytostatica. Vooral bij verpleegkundigen werkzaam op poliklinieken en/of betrokken bij het bereiden van cytostatica en bij schoonmaakwerkzaamheden wordt een verhoogd risico op het krijgen van een kind met een laag geboortegewicht gevonden. Voor verpleegkundigen oncologie die cytostatica bereiden blijkt ook een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij het nageslacht te bestaan. Noch voor verpleegkundigen oncologie, noch voor OK-medewerksters zijn verhoogde risico's gevonden voor een verlengde tijd tot zwangerschap.

Middels arbeidshygiënisch onderzoek zijn de blootstellingsniveau's van verschillende anesthesiegassen en cytostatica bij respectievelijk OK-medewerksters en verpleegkundigen oncologie in kaart gebracht en zijn de factoren die een rol zouden kunnen spelen bij de blootstelling aan deze stoffen onderzocht ter onderbouwing van de in het epidemiologisch onderzoek gevonden reproductie-toxische effecten. Bij de interpretatie van de resultaten van het epidemiologisch onderzoek in het licht van de gegevens uit het arbeidshygiënisch onderzoek moet echter in ogenschouw genomen worden dat er slechts in een beperkt aantal ziekenhuizen blootstellingsmetingen zijn uitgevoerd en dat er een duidelijk verschil bestaat in onderzoeksperiode tussen het epidemiologisch en het arbeidshygiënisch onderzoek. De effecten op de reproductie hebben betrekking op de periode 1990-1997, terwijl de blootstellingsgegevens zijn verzameld in 1997. Uit de literatuur over

anesthesiegasblootstelling wordt duidelijk dat vanaf 1990 de blootstelling aan anesthesiegassen in Nederlandse ziekenhuizen sterk is gereduceerd. Het is echter niet uit te sluiten dat in het begin van de jaren '90 de blootstellingsniveau's aanzienlijk hoger waren dan de huidige blootstellingsniveau's, met name in ziekenhuizen die inmiddels beheersmaatregelen hebben getroffen. Daarnaast zouden in een aantal ziekenhuizen waarin geen blootstellingsmetingen zijn verricht in het kader van dit onderzoek ook nu nog hogere blootstellingsniveau's van bepaalde anesthesiegassen kunnen voorkomen. Vanwege de aandacht voor anesthesiegasblootstelling in het algemeen wordt echter niet verwacht dat er in Nederland nog veel ziekenhuizen zijn met blootstelling aan anesthesiegassen boven de wettelijke grenswaarden of de door de WGD voorgestelde advieswaarden.

Voor cytostatica bestaat er geen duidelijk beeld over de verschillen in blootstellingsniveau's tussen 1990 en nu. Sinds 1992 zijn er vele richtlijnen verschenen voor het werken met cytostatica, waardoor onder andere meer aandacht is ontstaan voor het gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen, maar het is onduidelijk in hoeverre deze richtlijnen strikt worden toegepast in de praktijk en wat het effect is op de uiteindelijke blootstelling aan cytostatica. In dit onderzoek zijn slechts blootstellingsmetingen uitgevoerd in een beperkt aantal ziekenhuizen naar enkele tracerstoffen voor de blootstelling aan cytostatica in het algemeen. Bij de interpretatie van de gevonden relaties tussen cytostaticablootstelling en reproductie-toxische effecten moet derhalve in gedachten gehouden worden dat de blootstellingsgegevens geen volledig beeld geven van de kwantitatieve blootstelling aan cytostatica in Nederlandse ziekenhuizen.

Uit het blootstellingsonderzoek naar de anesthesiegassen lachgas, halothaan, isofluraan en sevofluraan in de operatiekamers van de bemeaten ziekenhuizen blijkt dat de gemiddelde blootstellingsniveau's tijdens operaties relatief laag zijn en over het algemeen beneden de 8-uurs TGG grenswaarden of advieswaarden voor de betreffende anesthesiegassen liggen. Desondanks zijn uit het epidemiologisch onderzoek aanwijzingen naar voren gekomen dat beroepsmatige blootstelling aan anesthesiegassen, al dan niet gecombineerd met andere beroepsblootstellingen tijdens werkzaamheden in operatiekamers, een negatieve invloed kan hebben op aspecten van de reproductie, resulterend in verhoogde risico's voor spontane abortus, vroeggeboorte en aangeboren afwijkingen en een verlaagde geslachtsratio bij kinderen van OK-medewerksters. Deze effecten op de reproductie zijn mogelijk het gevolg van kortdurende hoge blootstellingen aan anesthesiegassen, die vooral kunnen voorkomen bij inleidingen van operaties en bij sluderoperaties, of van

gecombineerde blootstelling aan anesthesiegassen en andere chemische stoffen waarmee gewerkt wordt in operatiekamers.

In het blootstellingsonderzoek onder verpleegkundigen oncologie van verpleegafdelingen en poliklinieken in Nederlandse ziekenhuizen is aangetoond dat ondanks beschermende maatregelen interne blootstelling aan cytostatica optreedt zowel op dagen dat met cytostatica wordt gewerkt als op dagen dat hier niet mee wordt gewerkt. In de urine van verpleegkundigen van verpleegafdelingen worden vaker cytostatica gevonden dan bij verpleegkundigen van de polikliniek, maar er is geen verschil in excretiesnelheden. Naast de interne blootstelling blijkt tijdens verschillende werkzaamheden contaminatie van handschoenen en van de werkomgeving met cytostatica op te treden. De resultaten van het epidemiologisch onderzoek suggereren dat cytostaticablootstelling een rol speelt bij het risico op reproductie-toxische effecten, met name spontane abortus, aangeboren afwijkingen en een laag geboortegewicht bij kinderen van verpleegkundigen oncologie. Vooral de verhoogde risico's voor verpleegkundigen die cytostatica bereiden kunnen onderbouwd worden met blootstellingsgegevens, die aangeven dat grote hoeveelheden cytostatica aanwezig waren op handschoenen waarmee bereidingswerkzaamheden werden verricht en op tafels van flowkasten waar bereidingen werden uitgevoerd. Dit onderzoek suggereert dat er sprake is van contaminatie van de werkomgeving, maar de blootstellingsmechanismen zijn vooralsnog onduidelijk. Om meer inzicht te krijgen in de bronnen van blootstelling is het van belang kritisch te kijken naar de arbeidsomstandigheden van verpleegkundigen oncologie en de bronopsporing te verfijnen zodat vervolgens specifieke maatregelen kunnen worden getroffen.

LITERATUURLIJST

- ASA. American Society of Anesthesiologists ad hoc Committee. Occupational disease among operating room personnel: A national study. *Anesthesiology* 1974;41:321-340.
- Amersfoort C van, Leutscher M. Blootstelling aan glutaaraldehyde tijdens de desinfectie van endoscopen, Sint Franciscus gasthuis Rotterdam: Meet- en analysemethode voor het kwantificeren van glutaaraldehyde in binnenlucht. Wageningen: Vakgroep Luchtkwaliteit en Gezondheidsleer, 1996.
- Axelsson G, Rylander R. Exposure to anaesthetic gases and spontaneous abortion: response bias in a postal questionnaire study. *Int J Epidemiol* 1982;11:250-256.
- Axelsson G, Lutz C, Rylander R. Exposure to solvents and outcome of pregnancy in university laboratory employees. *Br J Ind Med* 1984;41:305-312.
- Bernardi P, Carelli G, Rimatori V, Contegiacomo P. Health hazard for hospital workers from exposure to formaldehyde. *Med Lavoro* 1983;74:106-110.
- Binding N, Witting U. Exposure to formaldehyde and glutardialdehyde in operating theatres. *Int Arch Occup Environ Health* 1990;62:233-238.
- Booren D van den, Fleuren MCHM. Blootstelling van het operatiekamerpersoneel aan gasvormige anesthetica. *Nederlands Tijdschrift voor Anesthesiemedewerkers* 1988;6:15-20.
- Bos RP, Weissenberger BFJ, Anzion RBM. α -Fluoro- β -alanine in urine of workers occupationally exposed to 5-fluorouracil in a 5-fluorouracil-producing factory. *Biomarkers* 1998;3:81-87.
- Cohen EN, Bellville JW, Brown BW, Jr. Anesthesia, pregnancy, and miscarriage: a study of operating room nurses and anesthesiologists. *Anesthesiology* 1971; 35:343-7.
- Cohen EN, Gift HC, Brown BW, Greenfield W, Wu ML, Jones TW, Whitcher CE, Driscoll EJ, Brodsky JB. Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *J Am Dent Assoc* 1980;101:21-31.
- Coldiron VR, Ward JB, Trieff NM, Janssen HE, Smith JH. Occupational exposure to formaldehyde in a medical center autopsy service. *J Occup Med* 1983;25:544-548.
- Corbett TH, Cornell RG, Endres JL, Lieding K. Birth defects among children of nurse-anesthetists. *Anesthesiology* 1974;41:341-344.

deWerk Neal A, Wadden RA, Chiou WL. Exposure of hospital workers to airborne antineoplastic agents. *Am J Hosp Pharm* 1983;40:597-601.

DGA. Directoraat Generaal van de Arbeid. Arbeidssituaties en bedrijfsgezondheidszorg in ziekenhuizen (S14). Voorburg: Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, 1985.

Dräger. Dräger-tube handbook: Soil, water and air investigations as well as technical gas analysis. Lübeck: Drägerwerk AG, 1996.

Ensslin AS, Stoll Y, Pethran A, Pfaller A, Römmelt H, Fruhmann G. Biological monitoring of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of hospital personnel occupationally exposed to cytostatic drugs. *Occ Environ Med* 1994;51:229-233.

Ericson A, Kallen B, Meirik O, Westerholm P. Gastrointestinal atresia and maternal occupation during pregnancy. *J Occup Med* 1982;24:515-518.

Ericson A, Eriksson M, Kallen B, Westerholm P, Zetterstrom R. Delivery outcome of women working in laboratories during pregnancy. *Arch Environ Health* 1984;39: 5-10.

Ericson HA, Kallen AJ. Hospitalization for miscarriage and delivery outcome among Swedish nurses working in operating rooms 1973-1978. *Anesth Analg* 1985;64: 981-988.

Evelo CTA, Bos RP, Peters JGP, Henderson Pth. Urinary cyclophosphamide assay as a method for biological monitoring of occupational exposure to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health* 1986;58:151-155.

Falck K, Sorsa M, Vainio H. Use of the bacterial fluctuation test to detect mutagenicity in nurses handling cytostatic drugs. *Mutat Res* 1981;85:236-237.

Florack EIM. Occupational reproductive hazards of female support staff at hospitals (proefschrift). Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1997.

Florack EIM, Zielhuis GA. Occupational ethylene oxide exposure and reproduction. *Int Arch Occup Environ Health* 1990;62:273-277.

Gardner RJ. Inhalation anaesthetics-exposure and control: a statistical comparison of personal exposure in operating theatres with and without anaesthetic gas scavenging. *Annals of Occupational Hygiene* 1989;33:159-173.

Gouders B. Arbeidshygiënisch onderzoek uitgevoerd op operatiekamers. *Wageningen: Vakgroep Luchthygiëne en -verontreiniging*, 1991.

Guirguis SS, Pelmeur PL, Roy ML, Wong L. Health effects associated with exposure to anaesthetic gases in Ontario hospital personnel. *Br J Ind Med* 1990; 47:490-7.

- Halperin W, Goodman M, Stayner L, Elliott LJ, Keenlyside RA, Landrigan PJ. Nasal cancer in a worker exposed to formaldehyde. *JAMA* 1983;249:510-512.
- Hansson E, Jansa S, Wande H, Kallen B, Ostlund E. Pregnancy outcome for women working in laboratories in some of the pharmaceutical industries in Sweden. *Scand J Work Environ Health* 1980;6:131-134.
- Heidam LZ. Spontaneous abortions among laboratory workers: a follow up study. *J Epidemiol Community Health* 1984;38:36-41.
- Hemminki K, Mutanen P, Saloniemä I, Niemi ML, Vainio H. Spontaneous abortions in hospital staff engaged in sterilising instruments with chemical agents. *Br Med J Clin Res Ed* 1982;285:1461-1463.
- Hemminki K, Kyyronen P, Lindbohm ML. Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Community Health* 1985;39:141-147.
- Hirst M, Tse S, Mills DG, Levin L, White DF. Occupational exposure to cyclophosphamide. *Lancet* 1984;1:186-188.
- Hoffman DM. Reproductive risks associated with exposure to antineoplastic agents: a review of the literature. *Hosp Pharm* 1986;21:930-940.
- Hoorn-Vos HLY. Gezondheidsrisico door cyclofosfamide bij verpleegkundigen: een pilotonderzoek (onderzoeksverslag). Amsterdam: Corvu, 1996.
- IARC. Some antineoplastic and immunosuppressive agents. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1981;26:441.
- IARC. Chemicals, industrial processes and industries associated with cancer in humans. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1982;1-29:292.
- Imbriani M, Ghittori S, Zadra P, Imberti R. Biological monitoring of the occupational exposure to halothane (fluothane) in operating room personnel. *Am J Ind Med* 1991;20:103-112.
- IPCS/WHO. Environmental Health Criteria 89. Formaldehyde. Geneva: World Health Organisation, 1989.
- Ito S, Koren G. Exposure of pregnant women to ribavirin-contaminated air: risk assessment and recommendations. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:2-5.
- Kant IJ. Evaluation and control of occupational health risks. An integrated strategy applied to chemical, physical and ergonomic stressors. Maastricht: Universitaire Pers, 1994.

Kluck Y, Woord van der M. Blootstelling aan anesthesiegassen in het operatie-complex. Wageningen: Vakgroep Luchtqualiteit, 1995.

Knill-Jones RP, Newman BJ, Spence AA. Anesthetic practice and pregnancy. Controlled survey of male anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet* 1975;2:807-809.

Lauwerys R, Siddons M, Misson CB, Borlee I, Bouckaert A, Lechat MF, De Temmerman P. Anaesthetic health hazards among Belgian nurses and physicians. *Int Arch Occup Environ Health* 1981;48:195-203.

Lindbohm ML, Hemminki K, Kyyronen P. Parental occupational exposure and spontaneous abortions in Finland. *Am J Epidemiol* 1984;120:370-378.

Lindbohm ML, Taskinen H, SallmJn M, Hemminki K. Spontaneous abortion among women exposed to organic solvents. *Am J Ind Med* 1990;17:449-463.

Majumber PK, Kumar VL. Inhibitory effects of formaldehyde on the reproductive system of male rats. *Indian J Physiol Pharmacol* 1995;39:224-231.

Marquart J. Inventarisatie van belastende factoren bij en mogelijke schadelijke effecten van het werk in ziekenhuizen, met nadruk op blootstelling aan chemische stoffen. Rijswijk: MBL-TNO (MBL 1988-20), 1988a.

Marquart J. Inventarisatie van belastende factoren bij en mogelijke schadelijke effecten van het werk in ziekenhuizen. Deel 2. Werkplekbezoeken schoonmakers en PA-laboratoria. Rijswijk: MBL-TNO (MBL 1988-24), 1988b.

Matte TD, Mulinare J, Erickson JD. Case-control study of congenital defects and parental employment in health care. *Am J Ind Med* 1993;24:11-23.

McDiarmid MA, Egan T, Furio M, Bonacci M, Watts SR. Sampling for airborne fluorouracil in a hospital drug preparation area. *Am J Hosp Pharm* 1986;43:1942-1945.

McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, Cherry NM, Cote R, Lavoie J, Nolin AD, Robert D. Fetal death and work in pregnancy. *Br J Ind Med* 1988a;45:148-157.

McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, Cherry NM, Cote R, Lavoie J, Nolin AD, Robert D. Congenital defects and work in pregnancy. *Br J Ind Med* 1988b;45: 581-588.

Meirik O, Kallen B, Gauffin U, Ericson A. Major malformations in infants born of women who worked in laboratories while pregnant [letter]. *Lancet* 1979;2:91.

NIOSH. National Institute for Occupational Safety and Health. Formaldehyde: Evidence of carcinogenicity. Current Intelligence Bulletin. Cincinnati: NIOSH Publications, 1981.

- NIOSH. National Institute for Occupational Safety and Health. Pocket guide to chemical hazards. Cincinnati: NIOSH Publications, 1994.
- NZI. Statistiek personeelssterkte 1994. Inclusief ziekteverzuim en personeelsverloop. Landelijke tabellen. Utrecht: Nationaal Ziekenhuisinstituut, 1996.
- Olsen J. Risk of exposure to teratogens amongst laboratory staff and painters. *Dan Med Bull* 1983;30:24-28.
- Pharoah PO, Alberman E, Doyle P, Chamberlain G. Outcome of pregnancy among women in anaesthetic practice. *Lancet* 1977;1:34-36.
- Prows CA, Shortridge L, Kenner C, Lemasters G. Nature and prevalence of ribavirin aerosol administration in US pediatric hospitals. *J Pediatr Nurs* 1993;8:370-375.
- Rajhans GS, Brown DA, Whaley D, Wong L, Guirguis SS. Hygiene aspects of occupational exposure to waste anaesthetic gases in Ontario hospitals. *Ann Occup Hyg* 1989;33:27-45.
- Rejger VS. Een studie naar de betekenis van luchtverontreiniging met anesthesiegassen in het operatiekamercomplex. Oestgeest: Drukkerij De Kempenaar, 1980.
- Rosenberg P, Kirves A. Miscarriages among operating theatre staff. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1973;53:MB.
- Rowland AS, Baird DD, Shore DL, Weinberg CR, Savitz DA, Wilcox AJ. Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *Am J Epidemiol* 1995; 141:531-538.
- Sass-Kortsak AM, Purdham JT, Bozek PR, Murphy JH. Exposure of hospital operating room personnel to potentially harmful environmental agents. *Am Ind Hyg Assoc J* 1992;53:203-209.
- Saurel-Cubizolles MJ, Hays M, Estryn Behar M. Work in operating rooms and pregnancy outcome among nurses. *Int Arch Occup Environ Health* 1994;66: 235-241.
- Schaumburg I, Olsen J. Time to pregnancy among Danish pharmacy assistants. *Scand J Work Environ Health* 1989;15:222-226.
- Schaumburg I, Olsen J. Risk of spontaneous abortion among Danish pharmacy assistants. *Scand J Work Environ Health* 1990a;16:169-174.
- Schaumburg I, Olsen J. Congenital malformations and death among the offspring of Danish pharmacy assistants. *Am J Ind Med* 1990b;18:555-564.

Schaumburg I, Olsen J. Birth weight and gestational age among children of Danish pharmacy assistants. *J Epidemiol Community Health* 1991;45:49-51.

Scheepers PTJ, Ruigewaard PWG. Emissiebronnen van lachgas op operatieafdelingen. *Nederlands Tijdschrift voor Anaesthesiemedewerkers* 1991;9:18-24.

Schuyt HC, Verberk MM. Measurement and reduction of nitrous oxide in operating rooms. *J Occup Environ Med* 1996;38:1036-1040.

Selevan SG, Lindbohm ML, Hornung RW, Hemminki K. A study of occupational exposure to antineoplastic drugs and fetal loss in nurses. *N Engl J Med* 1985;313:1173-1178.

Selevan SG, Lemasters GK. The dose-response fallacy in human reproductive studies of toxic exposures. *J Occup Med* 1987;29:451-454.

Sessink PJM, van den Broek PHH, Bos RP. Urinary cyclophosphamide excretion in rats after intratracheal, dermal, oral and intravenous administration of cyclophosphamide. *J Applied Tox* 1991;11:125-128.

Sessink PJM, Anzion RBM, van den Broek PHH, Bos RP. Detection of contamination with antineoplastic agents in a hospital pharmacy department. *Pharm Weekbl Scientific Edition* 1992a;14:16-22.

Sessink PJM, Boer KA, Scheefhals AP, Anzion RB, Bos RP. Occupational exposure to antineoplastic agents at several departments in a hospital. Environmental contamination and excretion of cyclophosphamide and ifosfamide in urine of exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1992b;64:105-112.

Sessink PJM, Scholter MM, Anzion RBM, Bos RP. Determination of cyclophosphamide in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chrom Biom Appl* 1993;616:333-337.

Sessink PJM, van de Kerkhof MCA, Anzion RBM, Noordhoek J, Bos RP. Environmental contamination and assessment of exposure to antineoplastic agents by determination of cyclophosphamide in urine of exposed pharmacy technicians: Is skin absorption an important exposure route? *Arch Environ Health* 1994;49:165-169.

Sessink PJM, Kroesse ED, van Kranen HJ, Bos RP. Cancer risk assessment for health care workers occupationally exposed to cyclophosphamide. *Int Arch Occup Environ Health* 1995;67:317-323.

Skov T, Maarup B, Olsen J, Rorth M, Winthereik H, Lyng E. Leukaemia and reproductive outcome among nurses handling antineoplastic drugs. *Br J Ind Med* 1992;49:855-861.

Sorsa M, Hemminki K, Vainio H. Occupational exposure to anticancer drug - potential and real hazards. *Mutat Res* 1985;154:135-149.

- Stam W. Cyclophosphamide bepalingen met behulp van GCMS/MS. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1998.
- Steele LL, Wilkins JR. Occupational exposures and risks of spontaneous abortion among female veterinarians. *Int J Occup Environ Health* 1996;2:26-36.
- Stijkel A. Risico's van chemische stoffen voor vrouwen in het beroep. Literatuurstudie. 's Gravenhage: Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, 1983.
- Stijkel A. On managing reproductive risks of occupational exposure to chemicals (proefschrift). Amsterdam: Universiteit van Amsterdam, 1995.
- Stollery BT, Broadbent DE, Lee WR, Keen RI, Healy TE, Beatty P. Mood and cognitive functions in anaesthetists working in actively scavenged operating theatres. *Br J Anaesth* 1988;61:446-455.
- Strandberg M, Sandback K, Axelson O, Sundell L. Spontaneous abortions among women in hospital laboratory [letter]. *Lancet* 1978;1:384-385.
- Stucker I, Caillard JF, Collin R, Gout M, Poyen D, Hemon D. Risk of spontaneous abortion among nurses handling antineoplastic drugs. *Scand J Work Environ Health* 1990;16:102-107.
- Stucker I, Mandereau L, Hemon D. Relationship between birthweight and occupational exposure to cytostatic drugs during or before pregnancy. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:148-153.
- SZW. Nationale MAC-lijst 1997-1998. Den Haag: Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, 1997.
- Taskinen H, Kyyronen P, Hemminki K, Hoikkala M, Lajunen K, Lindbohm ML. Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occup Med* 1994;36:311-319.
- Taskinen H, Lindbohm ML, Hemminki K. Spontaneous abortions among women working in the pharmaceutical industry [published erratum appears in *Br J Ind Med* 1986;43:199-205].
- Tonnaer L. Narcosegassen in operatiekamers. Een oriënterend onderzoek naar expositie aan narcosegassen van operatiepersoneel in het Sint Radboudziekenhuis. Nijmegen: Sint Radboudziekenhuis, 1980.
- Trouwborst A, Poorten JF, Schepp R. Mutagene en teratogene factoren op de operatie-afdeling. *T Soc Gezondheidsz* 1984;62:139-141.
- WGD. Werkgroep van Deskundigen van de Nationale MAC-Commissie. Rapport inzake grenswaarde lachgas (RA 2/92). Voorburg: Directoraat-Generaal van de Arbeid, 1992.

WGD. Werkgroep van Deskundigen. Rapport inzake grenswaarde ethyleenoxide. Gezondheidskundig advies van de Werkgroep van Deskundigen ter vaststelling van de MAC-waarden (RA 6/89). Voorburg: Directoraat-Generaal van de Arbeid, 1989.

Zwerver C, Jansen E. Bedrijfshygiënisch onderzoek in het Ignatiusziekenhuis te Breda. Wageningen: Vakgroep Gezondheidsleer en Vakgroep Luchthygiëne en -verontreiniging, 1983.

BIJLAGEN

Bijlage 1	Operating room personnel and reproductive effects	103
Bijlage 2	Dentists and veterinarians and reproductive effects	109
Bijlage 3	Pharmacy workers and reproductive effects	111
Bijlage 4	Nurses working in oncology departments and reproductive effects	115
Bijlage 5	Sterilization workers and reproductive effects	117
Bijlage 6	Laboratory personnel and reproductive effects	119
Bijlage 7	Stationair operatieformulier	123
Bijlage 8	Persoonlijk operatieformulier	127
Bijlage 9	Algemeen tijdbestedingsformulier	129
Bijlage 10	Dagboekje urineonderzoek	133
Bijlage 11	Formulier voor latex handschoenen	137
Bijlage 12	Gas chromatographic-mass spectrometric analysis	139
Bijlage 13	Vragenlijst over arbeidsomstandigheden, leefgewoonten en zwangerschap bij ziekenhuispersoneel	141

BIJLAGE 1: OPERATING ROOM PERSONNEL AND REPRODUCTIVE EFFECTS

reference	exposed workers or cases	unexposed workers or controls	definition of exposure and methods	RR / OR (CI)	outcome: SA = spontaneous abortion; MAL = malformations	remarks
Saurel-Cubizolles et al, 1994 (France) retrospective cohort	all operating theatre female nurses from 17 hospitals in Paris (n=418)	nurses of other departments in same hospital, matched on age at time of survey and duration of service (n=418)	worked in OR at time of pregnancy; exposed to anaesthetic gasses, formal and ionizing radiation during the 1st trimester of pregnancy cases interviewed; controls received questionnaire at annual visit to doctor	1.9 1.1-3.5 2.6 1.3-5.2 3.5 1.2-10.2 4.1 1.0-16.7	SA anaesthetic gasses SA 3 exposures MAL (all) 3 exposures MAL (major) 3 exposures	- less than 10% exposed to anaesthetic gasses only - controlled for confounders: age, number and outcome previous pregnancies, tobacco use, exposure to antineoplastic drugs, and rate SA positive SA, MAL
Matte et al, 1993 (USA) case-control	4915 case babies with congenital defects registered during 1968-1980	3027 control babies born without defects during 1969-1980 matched on year and quarter of birth, race, hospital of birth	mothers employed in nursing occupations + exposure to anaesthetic gasses telephone interview	1.4 0.6-3.7 6.3 1.5-25.5	MAL (all) spina bifida (3 cases)	- no confounding by maternal age, education, or alcohol consumption - possibility for detection bias as nurses' offspring receive more thorough physical examinations - no association between paternal health care employment and defects positive MAL

<p>Guirguis et al, 1990 (Canada) retrospective cohort</p>	<p>persons exposed to anaesthetic gases from 75 hospitals in Ontario (n = 8032) response rate 79%</p>	<p>non-exposed hospital staff from other departments (n = 2525) response rate 87%</p>	<p>exposure estimated from self-reported data on occupation and years of exposure and from an environmental study on average weekly duration of exposure for various occupations mailed questionnaire</p>	<p>2.0 1.5-2.6 2.2 1.7-3.0 2.3 1.7-3.1 1.5 1.0-2.1</p>	<p><u>female workers</u> SA MAL <u>spouses of male workers</u> SA MAL</p>	<p>- high proportion of reported minor MAL - possibility for recall and reporting bias - controlled for confounders: birth order, mothers age, smoking, alcohol, and previous SA positive SA, MAL</p>
<p>Hemminki et al, 1985 (Finland) case-control</p>	<p>nurses working in general hospitals who had a SA (n = 217) or a MAL child (n = 46)</p>	<p>3 nurses with normal birth for each case, matched on age and hospital employment</p>	<p>information on exposure in 1st trimester of pregnancy was sought through head nurse of hospital</p>	<p>1.2 0.7-2.4 1.2 0.3-4.6</p>	<p>SA MAL</p>	<p>- cases from register on health personnel Finland, hospital discharge registry, and congenital malformation registry - number of malformed births too few to give stable estimates of effects <u>no effect</u></p>
<p>Ericson et al, 1985 (Sweden) registry linkage</p>	<p>infants born in 1973 - 1978 to nurses working in anaesthesiology or as operating room nurse (n = 1323)</p>	<p>infants from nurses working in medical ward (n = 1382)</p>	<p>registry of births linked with registry of nurses</p>	<p>4 vs 6 % 4 vs 3 %</p>	<p>MAL lower birthweight</p>	<p>- no confounders taken into account - perinatal death 0.7 vs 0.3 % <u>no effect</u></p>

<p>Axelsson et al, 1982 (Sweden)</p> <p>retrospective cohort</p>	<p>women who worked or had previously worked in a department of a hospital where exposure to anaesthetic gasses could have taken place</p> <p>response rate 85%</p>	<p>medical personnel not exposed to anaesthetic gasses</p>	<p>high exposure: operating and anaesthesia departments</p> <p>low exposure: other departments</p> <p>no exposure: work outside hospital or not worked during pregnancy</p> <p>mailed questionnaire</p>	<p>1.4 p = 0.6</p> <p>1.7 p = 0.1</p>	<p>SA / high and low exposure</p> <p>SA / high exposure</p>	<p>- controlled for confounders: smoking habits and age during first trimester</p> <p>- selective non-response regarding work site during pregnancy and outcome of pregnancy; one third of all miscarriages occurring to women who were not exposed during pregnancy were not reported in the questionnaire</p> <p><u>no effect</u></p>
<p>Lauwerys et al, 1981 (Belgium)</p> <p>retrospective cohort</p>	<p>1) Belgian society of anaesthetists</p> <p>2) operating theatre nurses</p> <p>male / female physicians & nurses (n = 2639)</p> <p>response rate 47%</p>	<p>1) society of dermatologists & society of occupational physicians</p> <p>2) intensive care nurses & social nurses</p> <p>response rate similar to cases</p>	<p>exposure to anaesthetic gasses of one or both parents the year before or during pregnancy</p>	<p>1.1 0.7-1.8 1.0 0.4-2.5</p> <p>1.6 0.9-2.5 1.4 0.5-3.6</p>	<p><u>paternal exposure</u></p> <p>SA MAL</p> <p><u>maternal exposure</u></p> <p>SA MAL</p>	<p>- 10 exposure groups</p> <p>- no differences in smoking habits between cases and controls</p> <p>- prevalence radiographic examination, illnesses of mother during pregnancy, and contraceptive use in 12 months preceding pregnancy significantly higher in some exposure groups than in controls</p> <p>- small sample size</p> <p><u>positive SA</u></p>

Reiger, 1980 (The Netherlands) retrospective cohort	male and female anaesthetists in Dutch society of pregnancy during training; response rate 73%	pregnancy before training as anaesthetist	pregnancy before or during training as anaesthetist mailed questionnaire	20 vs 0% p < 0.1 9 vs 6% (NS)	female anaesthetist SA male anaesthetist SA	- no confounders taken into account - small sample size - 8 of 40 pregnancies (20%) ended in SA; 4 SA were from one person positive SA
Pharoah et al, 1977 (UK) retrospective cohort	female doctors who worked as anaesthetists at time of conception (n = 5700) response rate 72%	female doctors who worked in other medical jobs or had no medical job at time of conception	exposed: in anaesthetic appointment at time of conception; anaesthetists mailed questionnaire	1.1 (NS) 2.0 (NS) 1.5 p < 0.01 3.8 p < 0.05 1.2 p < 0.05	anaesthetist vs other medical: SA stillbirths low birthweight MAL (heart & great vessel) anaesthetist vs none: SA	- low BW independent of length of gestation and persisted after exclusion of stillbirths and MAL; controlled for parity and medical appointment. - effect of age on SA rate - no information on length of exposure positive MAL, BW
Knill-Jones et al, 1975 (UK) retrospective cohort	OR personnel (anaesthetists, surgeons, hospital doctor & staff) (n = 7947) response rate 70%	doctors matched on maternal age, smoking habits, and birth order	worked in OR in 1st trimester mailed questionnaire	1.1 0.7-1.7 1.4 p < 0.01 2.7 p < 0.001 3.7 p < 0.01	father exposed SA MAL (all) mother exposed SA MAL (minor)	- malformations caused by exposure father mainly due to minor abnormalities - increased risk of SA associated with maternal but not with paternal exposure positive SA, MAL

Corbett et al, 1974 (USA)	retrospective cohort	female nurse anaesthetists with at least one birth, employed during pregnancy (n = 621) response rate 84.5%	female nurse anaesthetists with at least one birth, not employed during pregnancy	comparison of pregnancies during which mother was employed or not employed mailed questionnaire	2.9 p < 0.005	MAL (all)	- small sample size - no confounders taken into account - excess anomalies tend to be those that are minor positive MAL (all)
American Society of Anaesthesiologists, 1974 (US)	retrospective cohort	49585 OR personnel from 3 societies: 1) 1059 anaesthesiologists 2) 7136 nurse anaesthesiologists 3) 12272 OR nurses and technicians response rate 76% (1), 59% (2), 55% (3)	23911 unexposed individuals in societies serving as comparison group: 4) 639 pediatricians 5) 6560 nurses response rate 72% (4), 42% (5)	worked in OR at time of pregnancy; exposure during 1st trimester of pregnancy and worked in OR during calendar year prior to the event mailed questionnaire	1.3 p < 0.01 1.0 p = 0.47 1.9 p < 0.01 2.0 p = 0.07 1.1 p = 0.07 1.3 p = 0.03	3 vs 5 (female respondents) SA MAL 1 vs 4 SA MAL 2 vs 5 SA MAL	- controlled for confounders: age and smoking - no increased risk of SA for wives of exposed males - increased risk of MAL among liveborn babies of exposed females and of unexposed females with exposed males positive SA, MAL

Rosenberg and Kires, 1973 (Finland) retrospective cohort	182 Finnish nurses: 1) 124 scrub nurses 2) 58 anaesthesia nurses response rate 70-75%	118 Finnish nurses: 1) 75 casualty nurses 2) 43 intensive care unit nurses response rate 70-75%	worked in OR (scrub and anaesthesia nurses); pregnancies occurring before or during employment mailed questionnaire	1.2 p < 0.05 1.1 NS	SA / during employment SA / before employment	- no increased rate of malformations - increased rate of SA interpreted as caused by stress since rate among nurses in intensive care is similar to rate in OR positive SA
Cohen et al, 1971 (USA) retrospective cohort	1) 67 nurses working in OR any time last 5 years 2) 50 anaesthesiologists working in OR any time last 6 years response rate 77% (2)	1) 92 general duty nurses working in OR any time last 5 years 2) 81 physicians working in OR any time last 6 years	worked in OR at any time in last 5 or 6 years 1) interview 2) mailed questionnaire	3.5 p = 0.05 3.7 p = 0.004	SA (1) SA (2)	- both exposure groups older than unexposed but no correction for age - rates of SA low in unexposed groups positive SA

BILLAGE 2: DENTISTS AND VETERINARIANS AND REPRODUCTIVE EFFECTS

reference	exposed workers or cases	unexposed workers or controls	definition of exposure and methods	RR / OR (CI)	outcome: SA = spontaneous abortion; MAL = malformations	remarks
Steele et al, 1996 (USA) retrospective cohort	all women graduating from US veterinary college during 1970-1980 (n = 2997) response rate 85%	1) unemployed veterinarians at start pregnancy 2) pregnancies of employed women reporting no exposure to specific agents during pregnancy	type of clinical practice during pregnancy; self-reported occupational exposures to 13 agents mailed questionnaire	1.5 0.5-4.3 2.1 0.6-7.4 0.8 0.6-1.1	SA / large animal, all SA / large animal, equine SA non-halothane anaesthetics	- controlled for confounders: maternal age, gravidity, previous SA, smoking and drinking behaviour - no information on duration and intensity of exposure, protective equipment, or exposure spouse - exposure control group questionable <u>no effect</u>
Rowland et al, 1995 (USA) retrospective cohort	dental assistants in California, working full time (exposed to N ₂ O) when most recent pregnancy was conceived (n = 7000) response rate 69%	dental assistants in California, working full time (not exposed to N ₂ O) when most recent pregnancy was conceived	hours worked with N ₂ O per week during pregnancy; scavenged / unscavenged system mailed questionnaire	2.6 1.3-5.0	SA N ₂ O > 3 hr/wk, unscavenged system	- no relation SA - N ₂ O with scavenged equipment - controlled for confounders: age, smoking, and number of amalgams prepared per week <u>positive SA</u>

Cohen et al, 1980 (USA) retrospective cohort	male dentists and female chairside assistants using inhalation anaesthetics in dental OR (n = 107771 and n = 150000) response rate 73% and 70%	male dentists and female chairside assistant not using inhalation anaesthetics in dental OR	anaesthetic exposure 6 months before date of conception and in year preceding the pregnancy; hours per week worked with anaesthetics: 1-8 hours (light) > 8 hours (heavy) mailed questionnaire	1.1 1.0-1.4 1.5 1.3-1.8 1.8 p<0.01 2.4 p<0.01 1.6 p<0.01 1.4 p=0.12	wives of dentists SA / light users SA / heavy users female chairside assistants SA / light users SA / heavy users MAL / light users MAL / heavy users	- controlled for confounders: maternal age, smoking history, and previous SA or MAL - paternal exposure seems not to be associated with higher rate of MAL - nitrous oxide is principal anaesthetic used - no adjustment for mercury exposure; higher in users of anaesthesia positive SA, MAL
--	--	---	--	--	--	--

BIJLAGE 3: PHARMACY WORKERS AND REPRODUCTIVE EFFECTS

reference	exposed workers or cases	unexposed workers or controls	definition of exposure and methods	RR / OR (CI)	outcome: SA = spontaneous abortion; MIAL = malformations	remarks
Taskinen et al, 1994 (Finland) case-control	N = 9186 female employees from registers 1) 206 female laboratory workers treated for SA at hospital or outpatient clinic 2) 36 female laboratory workers with a child in Finnish register of Congenital Malformations	1) 2 women per case who gave birth to a baby without registered SA (n = 329) 2) 4 women per case, matched on age at time of conception and year of end of pregnancy (n = 105)	frequency of cytostatic use; at least 3 days per week = frequent mailed questionnaire	4.0 0.8-19.3	SA	- controlled for confounders: smoking, alcohol, employment status, parity, previous miscarriages, febrile diseases during pregnancy, contraception at beginning of pregnancy - frequent exposure to several solvents and chemicals simultaneously <u>positive SA</u>
Stucker et al, 1993 (France) retrospective cohort	nurses from oncology department preparing at least 10 cytostatic drug perfusions per week (n = 535) response rate 87%	nurses working in units where no cytostatic drug perfusions were prepared	exposure to cytostatic drugs, anaesthetic gasses or formaldehyde before or during pregnancy interview questionnaire	-56 g -155-43	lower birthweight	- BW also related to parity, gender, and mother's height and weight - controlled for confounders: gestational age, BMI, mothers age at delivery, parity, smoking, and gender no effect

Skov et al, 1992 (Denmark) record linkage	nurses from oncology departments potentially exposed to anti-neoplastic drugs 286 children born	internal control group employed in same hospital but other department 770 children born	preparation or administration of antineoplastic drugs data from head nurses; semiquantitatively in 4 categories	0.8 0.4-1.4 1.0 0.5-2.0 1.1 0.4-2.6	SA MAL low birthweight	- controlled for age mother - no relation for different exposure categories - no information on smoking and alcohol - by linking datasets, recall and selection bias reduced <u>no effect</u>
Schaumburg et al, 1989, 1990, 1991 (Denmark) retrospective cohort	all female members of the union of pharmacy assistants employed during 1979-1984 (n = 4939) response rate 93%	Danish population	exposure: women worked > 1 week during pregnancy exposure data via mailed questionnaire; data on birthweight and gestational age from birth register	-200g (NS) -9 (NS) 3.2 1.7-6.1 1.3 1.0-1.8	cytostatics lower birthweight antibiotics lower birthweight SA time to pregnancy	- controlled for confounders: age mother, parity, smoking, and alcohol - range of exposures very broad; exposure data may be too crude and imprecise - no clear association with type of work or exposure <u>no effect cytostatics</u> <u>positive SA antibiotics</u>
Stucker et al, 1990 (France) retrospective cohort	nurses from oncology department preparing at least 10 cytostatic drug perfusions per week (n = 535) response rate 87%	nurses working in units where no cytostatic drug perfusions were prepared	any pregnancy occurring after or during a period of exposure to cytostatics interview questionnaire	1.7 1.0-2.8	SA	- controlled for confounders: age at pregnancy, pregnancy order, and smoking during pregnancy <u>positive SA</u>

Taskinen et al, 1986 (Finland) case-control	records of 8 pharmaceutical factories linked with data on workers' pregnancies from registers; all women treated for SA response rate 93%	women with normal birth of child during employment; case matched with 3 controls on age at time of conception within 2.5 year	employed for at least one week during the 1st trimester of pregnancy information on exposure via mailed questionnaires, completed by factory physicians	2.8 0.6-14.0 1.2 0.7-4.2	<u>antineoplastic agents</u> SA <u>antibiotics</u> SA	- exposure to cytostatics was not common: only 3 cases and 3 controls were exposed, all were exposed less than once a week except laboratory assistant <u>positive SA?</u>
Selevan et al, 1985 (Finland) case-referent	registered nurses from oncology departments that reported high usage of anti-neoplastic drugs (register info) (n = 650) response rate 87%	case matched with 3 control nurses (exposed less than once per week) who gave birth	exposure; 1st trimester exposure information on exposure via mailed questionnaires	2.3 1.2-4.4	fetal loss (SA)	- no detailed record of exposure - events up to 10 years previous (recall bias) - no relation between fetal loss and cumulative exposure (years before last menstrual period) - no safety measures taken during preparations <u>positive SA</u>

BULAGE 4: NURSES WORKING IN ONCOLOGY DEPARTMENTS AND REPRODUCTIVE EFFECTS

reference	exposed workers or cases	unexposed workers or controls	definition of exposure and methods	RR / OR (CI)	outcome: SA = spontaneous abortion; MAL = malformations	remarks
McDonald et al, 1988a, 1988b (Canada) retrospective cohort	56067 women who delivered or were treated for SA in 11 hospitals, interviewed after delivery 1) risk of SA examined in 63 pregnancies of women employed >30 hr/wk at time of conception 2) risk of MAL examined in 152 pregnancies of women employed > 15 hr/wk at conception	all working women in the study	observed / expected fetal deaths at four stages of pregnancy in 60 occupational groups and six main sectors for women whose work entailed physical demands, environmental conditions and exposure to chemicals, assessed from occupational history nurses or doctors administering anti-neoplastic drugs in 1st month	0.95 0.6-1.5 8/4.05 = 2.0 p = 0.05	SA MAL	- selected population of people interviewed in hospital: early abortions poorly represented and education and occupation probably affect hospital treatment. - controlled for confounders: age, gravidity, previous SA, ethnic group, education, smoking, and alcohol positive MAL

<p>Hemminki et al, 1985 (Finland)</p> <p>case-control</p>	<p>nurses working in general hospitals who had a SA (n = 217) or a MAL child (n = 46)</p>	<p>3 nurses with normal birth for each case, matched on age and hospital and employment</p>	<p>information on exposure in 1st trimester of pregnancy was sought through head nurse of hospital</p>	<p>1.1 0.6-1.8</p> <p>0.8 0.3-1.7</p> <p>2.0 0.7-5.3</p> <p>4.7 1.2-18.1</p>	<p>SA / cytostatic drugs < weekly</p> <p>SA / cytostatic drugs > weekly</p> <p>MAL / cytostatic drugs < weekly</p> <p>MAL / cytostatic drugs > weekly</p>	<p>- study on MAL extended to department of extensive cancer treatment with higher exposure; results based on small numbers</p> <p>- nurses mostly working in departments where cytostatic drug use was relative uncommon</p> <p>- events up to 10 years previous (recall bias); records on exposure to cytostatic drugs were rarely available</p> <p>- no confounders besides maternal age and other exposures</p> <p><u>positive MAL</u></p>
---	---	---	--	--	---	--

BIJLAGE 5: STERILIZATION WORKERS AND REPRODUCTIVE EFFECTS

reference	exposed workers or cases	unexposed workers or controls	definition of exposure and methods	RR / OR (CI)	outcome: SA = spontaneous abortion; MAL = malformations	remarks
Hemminki et al, 1985 (Finland) case control	nurses working in general hospitals (n = 217) or a MAL child (n = 46)	3 nurses with normal birth for each case, matched on age and hospital and employment	sterilizing agents used > weekly information on exposure in 1st trimester of pregnancy was sought through head nurse of hospital	0.7 0.4-1.3 1.6 0.4-7.5	SA MAL	- no distinction between sterilizing work and use of instruments sterilized by ethylene oxide - only one nurse could be ascertained to be involved in sterilization no effect
Hemminki et al, 1982 (Finland) retrospective cohort	all sterilizing staff employed in Finnish hospitals response rate 91%	sterilizing staff not exposed during pregnancy	information about exposure to chemical sterilizing agents obtained from supervising nurses	2.1 p < 0.01 1.2 (NS)	SA ethylene oxide SA glutaaraldehyde	- controlled for confounders: age, parity, decade of reported pregnancy, coffee, alcohol, and smoking habits positive SA

<p>1.1 2.1 3.1 4.1 5.1 6.1 7.1 8.1 9.1 10.1 11.1 12.1 13.1 14.1 15.1 16.1 17.1 18.1 19.1 20.1</p>	<p>2.1 3.1 4.1 5.1 6.1 7.1 8.1 9.1 10.1 11.1 12.1 13.1 14.1 15.1 16.1 17.1 18.1 19.1 20.1</p>	<p>2.1 3.1 4.1 5.1 6.1 7.1 8.1 9.1 10.1 11.1 12.1 13.1 14.1 15.1 16.1 17.1 18.1 19.1 20.1</p>	<p>2.1 3.1 4.1 5.1 6.1 7.1 8.1 9.1 10.1 11.1 12.1 13.1 14.1 15.1 16.1 17.1 18.1 19.1 20.1</p>	<p>2.1 3.1 4.1 5.1 6.1 7.1 8.1 9.1 10.1 11.1 12.1 13.1 14.1 15.1 16.1 17.1 18.1 19.1 20.1</p>	<p>2.1 3.1 4.1 5.1 6.1 7.1 8.1 9.1 10.1 11.1 12.1 13.1 14.1 15.1 16.1 17.1 18.1 19.1 20.1</p>	<p>2.1 3.1 4.1 5.1 6.1 7.1 8.1 9.1 10.1 11.1 12.1 13.1 14.1 15.1 16.1 17.1 18.1 19.1 20.1</p>
---	---	---	---	---	---	---

BIJLAGE 6: LABORATORY PERSONNEL AND REPRODUCTIVE EFFECTS

reference	exposed workers or cases	unexposed workers or controls	definition of exposure and methods	RR / OR (CI)	outcome: SA = spontaneous abortion; MAL = malformations	remarks
Taskinen et al, 1994 (Finland) case-referent	N = 9186 female employees from registers 1) 206 women treated for SA at hospital or outpatient clinic 2) 36 women with a child in Finnish register of Congenital Malformations	1) 2 women per case who gave birth to a baby without registered SA (n = 329) 2) 4 women per case, matched on age at time of conception and year of end of pregnancy (n = 105)	frequency of chemical use; at least 3 days per week = frequent mailed questionnaire	4.7 1.4-15.9 3.2 1.3-7.5 3.5 1.1-11.2 4.0 0.8-19.3 1.1 0.3-5.3 0.7 0.2-3.0	SA for toluene SA for xylene SA for formalin SA for cytostatics MAL for organic solvents MAL for carcinogens	- controlled for confounders: smoking, alcohol, employment status, parity, previous miscarriages, febrile diseases during pregnancy, contraception at beginning of pregnancy - frequent exposure to several solvents and chemicals simultaneously - sample size in MAL study too small to draw conclusions positive SA
Lindbohm et al, 1990 (Finland) case-control	women monitored for solvents exposure; data base on pregnancies in Finland; women with SA (n = 456) response rate 85%	3 women per case who gave birth to a child with no SA or MAL, matched on age at time of conception	measured toluene exposure in blood; 3 exposure levels: high, low, none mailed questionnaire	0.9 0.2-5.5	SA	- the model of exposure to toluene during laboratory work and SA also included exposures to other solvents no effect

Ericson et al, 1984 (Sweden) record link-age	1) 1161 infants of women coded laboratory worker 2) 26 singleton infants who died or had malformations	1) 98354 infants born in Sweden in 1976 2) 2 controls for each case	working in laboratory during pregnancy exposed to specific chemicals mailed questionnaire	2.4 vs 1.6 % (stat. sign)	MAL (1)	- no confounders taken into account - no specific type of laboratory work or specified exposures were more common among cases than controls (2) <u>positive MAL</u>
Axselsson et al, 1984 (Sweden) retrospective cohort	persons employed in laboratory work in University of Gothenburg (n = 745); female employees exposed to organic solvents during 1968-1979 response rate 95%	female employees of University not exposed to organic solvents during laboratory work	worked with solvents during 1st trimester of pregnancy questionnaire on outcome and exposure during pregnancy	1.3 0.9-1.9 3.2 1.4-7.5	SA solvents SA shift work	- controlled for confounders: shift work, age, pregnancy number, year of pregnancy, previous SA - no differences in perinatal death rates or previous malformations between infants whose mothers were exposed and those who were not <u>positive SA</u>
Lindbohm et al, 1984 (Finland) case-control	women who had been treated for SA	pregnancies of all women	records; occupations were grouped in 7 exposure categories	1.3 1.1-1.5	SA / laboratory assistants	- controlled for confounders: age, parity, marital status, place of residence <u>positive SA</u>

Heidam et al, 1984 (Denmark) retrospective survey	laboratory workers from hospitals, universities, public laboratories, and industries response rate 90%	physiotherapists, occupational therapists, office workers, designers, technical assistants	laboratory workers who worked in different types of labs during pregnancy exposed to specific chemicals postal questionnaire hospital records	0.5 0.1-1.7	SA / pathology hospital workers	- controlled for confounders: gravidity, pregnancy order, and age - control group also exposed to chemicals - neither occupational category nor exposure to any chemical during pregnancy showed a significant increase in the OR for SA <u>no effect</u>
Olsen, 1983 (Denmark) case-control	parents of children with congenital malformations or effects of one or more obstetric complications	parents of children with one or more diagnoses included in the register, excluding malformations	occupational information from birth certificate; information on children from register of congenital anomalies and birth certificates	1.3 0.5-3.4	MAL	- effect found for females working as laboratory staff - occupation at time of delivery, not time of pregnancy - control for confounders to a limited extent <u>no effect</u>
Ericson et al, 1982 (Sweden) case-control	201 mothers of infants with gastrointestinal atresia response rate 82%	402 mothers of infants without that malformation, matched on age, parity and time of year at delivery response rate 91%	maternal exposure: occupation ascertained by interviews (cases) and mailed questionnaires (controls)	3.5 vs 1.2 % (NS)	MAL	- no detailed information on exposure - very small sample size <u>positive MAL2</u>

Hansson et al, 1980 (Sweden) cross-sectional	110 women working in chemical laboratories of pharmaceutical industry and university	625 women with other employment in the pharmaceutical industry	working in chemical laboratories of industry or university interviews mailed questionnaires registers on pregnancy outcome	18 vs 10 % p = 0.05 12 vs 1 % p = 0.01	SA MAL	- no confounders taken into account <u>positive MAL</u>
Meirik et al, 1979 (Sweden) retrospective cohort	245 females employed in university laboratories	65 females not working in laboratories	working in laboratories of universities	29 / 17 p < 0.01 11 / 4 p < 0.01	MAL (all) MAL (major)	- 29 infants with congenital malformations among laboratory workers versus 17 expected based on rates from the Swedish register of Congenital Malformations - controlled for confounders: age and parity <u>positive MAL</u>
Strandberg et al, 1978 (Sweden) cross-sectional	56 women currently employed in hospital laboratory; 24 pregnancies of women 'exposed' to laboratory work	47 pregnancies of women not exposed to laboratory work	laboratory work during pregnancy	8 / 24 vs 9 / 47 p = 0.05	SA	- not controlled for confounding due to small numbers of pregnancies - age and smoking habits were different for the 2 groups <u>positive SA</u>

BIJLAGE 7: STATIONAIR OPERATIEFORMULIER

STATIONAIR OPERATIEFORMULIER ANESTHESIEASSISTENT

Ziekenhuis: filenr:
 Datum: Miran:
 OK nummer:
 Ingreep:
 Plaats Miran:

INLEIDING

Begintijd:..... Eindtijd:..... Tijdsduur:.....

- * Inleiding in inleidingskamer: ja/nee
- * Toegediend: lachgas conc:.....% flow:.....l/min
 sevofluraan conc:.....%
 isofluraan conc:.....%
 enfluraan conc:.....%
 halothaan conc:.....%
 anders:..... conc:.....%
- * Wijze van toediening: kap / tube / dubbelkap / larynxmasker
 anders.....
- * Soort anesthesiesysteem: volledig open / half open /
 half gesloten / volledig gesloten

OPERATIE

Begintijd:..... Eindtijd:..... Tijdsduur(min):.....

- * Toegediend: lachgas conc:.....% flow:.....l/min
 sevofluraan conc:.....%
 isofluraan conc:.....%
 enfluraan conc:.....%
 halothaan conc:.....%
 anders:.... conc:.....%
- * Wijze van toediening: kap / tube / dubbelkap / larynxmasker
 anders.....
- * soort anesthesiesysteem: volledig open / half open /
 half gesloten / volledig gesloten
- * Geassisteerd bij toediening: ja/nee
- * Patiëntbewaking: ja/nee
- * Aanwezig bij uitleiding: ja/nee
- * Patiënt naar verkoeverkamer gebracht: ja/nee
- * Overige werkzaamheden tijdens de operatie:.....

BIJLAGE 7: STATIONAIR OPERATIEFORMULIER (vervolg)**STATIONAIR OPERATIEFORMULIER OMLOOPASSISTENT**

Ziekenhuis:
 Datum:
 Ok nummer:
 Ingrep:
 Plaats Miran:

Miran:
 filen:

VOORBEREIDING

* Patiënt operatie klaarmaken ja/nee

INLEIDING

Begintijd:..... Eindtijd:..... Tijdsduur:.....

* Aanwezig bij inleiding ja/nee
 zo ja, inleiding mbv enkel/dubbelkap/larynx ja/nee
 inleiding anders..... ja/nee

* Toegediend: lachgas conc:.....% flow:.....l/min
 sevofluraan conc:.....%
 isofluraan conc:.....%
 enfluraan conc:.....%
 halothaan conc:.....%
 anders:..... conc:.....%

OPERATIE

Begintijd:..... Eindtijd:..... Tijdsduur:.....

* Toegediend: lachgas conc:.....% flow:.....l/min
 sevofluraan conc:.....%
 isofluraan conc:.....%
 enfluraan conc:.....%
 halothaan conc:.....%
 anders:.... conc:.....%

* Wijze van toediening: kap / tube / dubbelkap / larynxmasker
 anders.....

* Soort anesthesiesysteem: volledig open / half open /
 half gesloten / volledig gesloten

* Aanwezig bij uitleiding: ja/nee
 * Patiënt naar verkoeverkamer gebracht ja/nee

* Overige werkzaamheden tijdens de operatie:.....

BIJLAGE 8: PERSOONLIJK OPERATIEFORMULIER

Persoonlijk operatieformulier ANESTHESIST / ANESTHESIE-ASSISTENT

Ziekenhuis:.....
 Naam:.....
 Badgenr:.....
 Pompnr:.....

Datum:.....
 Functie:.....
 Buisnr:.....

Vandaag wordt uw persoonlijke blootstelling aan narcosegassen gemeten met behulp van een pompje en een badge. Wij proberen hiermee een beeld te vormen van de factoren die leiden tot blootstelling aan narcosegassen. Ook willen wij weten wat voor werkzaamheden u vandaag uitvoert. Wij vragen u een schatting te maken van de tijd die bepaalde werkzaamheden in beslag nemen. Bij voorbaat dank voor uw medewerking.

In de volgende tabel kunt u de gegevens van de operaties, waarbij u vandaag aanwezig bent geweest, per operatie noteren.

	OK nr	soort ingreep	duur (min)	gebruikte anesthetica	concentratie + totale flow	(dubbel)kap / tube / larynxmasker
inleiding						
operatie						
inleiding						
operatie						
inleiding						
operatie						
inleiding						
operatie						
inleiding						
operatie						

In onderstaande tabel wordt u verzocht van elke beschreven handeling aan te geven hoe vaak u deze handeling per dag verricht en de totale tijd die u aan deze handelingen **per dag** besteedt.

	aantal/dag	min/dag
Vorbereiden operatie
Bijvullen van anesthetica
Aanwezig op verkoeverkamer
Kantoorwerkzaamheden
Opruimen OK na operatie
Pauzes in koffiekamer
Pauzes buiten OK-complex

BIJLAGE 8: PERSOONLIJK OPERATIEFORMULIER (vervolg)

Persoonlijk operatieformulier OK-ASSISTENT

Ziekenhuis:.....

Datum:.....

Naam:.....

Functie:.....

Badgenr:.....

Pomprnr:.....

Buisnr:.....

Vandaag wordt uw persoonlijke blootstelling aan narcosegassen gemeten met behulp van een pompje en een badge. Wij proberen hiermee een beeld te vormen van de factoren die leiden tot blootstelling aan narcosegassen. Ook willen wij weten wat voor werkzaamheden u vandaag uitvoert. Wij vragen u een schatting te maken van de tijd die bepaalde werkzaamheden in beslag nemen. Bij voorbaat dank voor u medewerking.

In de volgende tabel kunt u de gegevens van de operaties, waarbij u vandaag aanwezig bent geweest, per operatie noteren.

	OK nr	soort ingreep	duur (min)	gebruikte anestheticum	concentratie + totale flow	(dubbel)kap / tube / larynxmasker	chirurg / omloop
inleiding							
operatie							
inleiding							
operatie							
inleiding							
operatie							
inleiding							
operatie							
inleiding							
operatie							

In onderstaande tabel wordt u verzocht van elke beschreven handeling aan te geven hoe vaak u deze handeling per dag verricht en de totale tijd die u aan deze handelingen **per dag** besteedt.

	aantal/dag	min/dag
Voorbereiden operatie
Bijvullen van de dampen
Aanwezig op verkoeverkamer
Kantoorwerkzaamheden
Opruimen OK na operatie
Pauzes in koffiekamer
Pauzes buiten OK-complex

BIJLAGE 9: ALGEMEEN TIJDBESTEDINGSFORMULIER

Algemeen tijdbestedingsformulier ANESTHESIE-ASSISTENT

Naam:..... Datum:

Ziekenhuis:..... Functie:.....

In de OK's waarin u werkt worden op het moment metingen gedaan naar blootstelling aan lachgas. Voor het bepalen van de chronische blootstelling aan lachgas is het voor ons zeer belangrijk om te weten wat u gedurende een gemiddelde werkweek aan taken verricht en hoeveel tijd deze u per week kosten. Wij vragen u dus om een schatting te maken van de gemiddelde tijdsbesteding aan taken per week. Na invullen van dit formulier kunt u het in de koffiekamer achterlaten en wordt het door ons verwerkt. Bij voorbaat dank voor u medewerking!

Hoeveel uur werkt u gemiddeld per dag
 Hoeveel uur werkt u gemiddeld per week

Bij hoeveel operaties bent u per week aanwezig
 Bij hoeveel operaties wordt per week lachgas gebruikt

Inleiding:

	Aantal/wk	uur/wk
Ass. inleiden zonder lachgas
Ass. inleiden met lachgas (enkelkap)
Ass. inleiden met lachgas (dubbelkap)

Ingreep:

Ingreep zonder lachgas
Kapnarcose onderhouden (enkelkap)
Kapnarcose onderhouden (dubbelkap)
Tube narcose onderhouden

Verkoeverkamer:

Wegbrengen patiënt naar verkoever
Patiëntbewaking

Sluderkamer:

Ass. uitvoering sludersessie
Patiënt begeleiding in verkoever

Kantoor:

Kantoorwerkzaamheden
----------------------	-------	-------

Pauzes:

Koffiekamer
Buiten OK complex

BIJLAGE 9: ALGEMEEN TIJDBESTEDINGSFORMULIER (vervolg)

Algemeen tijdbestedingsformulier ANESTHESIST

Naam:.....

Datum:

Ziekenhuis:.....

Functie:.....

In de OK's waarin u werkt worden op het moment metingen gedaan naar blootstelling aan lachgas. Voor het bepalen van de chronische blootstelling aan lachgas is het voor ons zeer belangrijk om te weten wat u gedurende een gemiddelde werkweek aan taken verricht en hoeveel tijd deze u per week kosten. Wij vragen u dus om een schatting te maken van de gemiddelde tijdsbesteding aan taken per week. Na invullen van dit formulier kunt u het in de koffiekamer achterlaten en wordt het door ons verwerkt. Bij voorbaat dank voor u medewerking!

Hoeveel uur werkt u gemiddeld per dag

Hoeveel uur werkt u gemiddeld per week

Bij hoeveel operaties bent u per week aanwezig

Bij hoeveel operaties wordt per week lachgas gebruikt

Aantal/wk

uur/wk

Inleiding:

Inleiden zonder lachgas

Inleiden met lachgas (enkelkap)

Inleiden met lachgas (dubbelkap)

Ingrep:

Ingrep zonder lachgas

Kapnarcose onderhouden (enkelkap)

Kapnarcose onderhouden (dubbelkap)

Tube narcose onderhouden

Verkoeverkamer:

Wegbrengen patiënt naar verkoever

Patiëntbewaking

Sluderkamer:

Uitvoering anesthesie sludersessie

Kantoor:

Kantoorwerkzaamheden

Patiënten bezoek

Pauzes:

Koffiekamer

Buiten OK complex

BIJLAGE 9: ALGEMEEN TIJDBESTEDINGSFORMULIER (vervolg)

Algemeen tijdbestedingsformulier OMLOOPASSISTENT

Naam:..... Datum:

Ziekenhuis:..... Functie:.....

In de OK's waarin u werkt worden op het moment metingen gedaan naar blootstelling aan lachgas. Voor het bepalen van de chronische blootstelling aan lachgas is het voor ons zeer belangrijk om te weten wat u gedurende een gemiddelde werkweek aan taken verricht en hoeveel tijd deze u per week kosten. Wij vragen u dus om een schatting te maken van de gemiddelde tijdsbesteding aan taken per week. Na invullen van dit formulier kunt u het in de koffiekamer achterlaten en wordt het door ons verwerkt. Bij voorbaat dank voor u medewerking!

	Totaal volume	Aantal/wk	uur/wk
Hoeveel uur werkt u gemiddeld per dag		
Hoeveel uur werkt u gemiddeld per week		
Bij hoeveel operaties bent u per week aanwezig		
Bij hoeveel operaties wordt per week lachgas gebruikt		
<u>OK</u>			
Hoeveel tijd brengt u in de operatiekamers door?		
		
<u>Sluderkamer:</u>			
Assisteren bij sludersessie		
		
<u>Kantoor:</u>			
Kantoorwerkzaamheden		
		
<u>Pauses:</u>			
Koffiekamer		
Buiten OK complex		
		
		
		
		

BIJLAGE 10: DAGBOEKJE URINEONDERZOEK

Urine registratie
Dag 1

Datum:.....-.....-19.....

Welke dienst werkt u vandaag?: dagdienst / avonddienst / nachtdienst
Van:.....uur tot:.....uur

Tijd	Urinepot nummer	Totaal volume (ml)

Vergeet niet halverwege de werkdag en aan het einde van de werkdag de vragen onder taak-analyse in te vullen!!

BIJLAGE 10: DAGBOEKJE URINEONDERZOEK (vervolg)

Dag 1 eerste dagdeel

TAAK-ANALYSE verpleegkundigen

Deze vragen hebben betrekking op de taken die u op het eerste dagdeel van deze werkdag heeft verricht. Graag zo nauwkeurig mogelijk invullen!!

Tijdstip van invullen:.....

Tijdsbesteding

- | | | |
|----|---|---------------------------|
| 1) | Hoeveel tijd heeft u dit dagdeel besteed aan onderstaande taken?
TAKEN | TIJD
uren / kwartieren |
| | - toedieningen/afkoppelen cytostatica | |
| | - verzorging patiënten | |
| | - schoonmaak werkzaamheden | |
| | - administratieve taken | |
| | - andere taken zoals; | |
| | | |
| 2) | Heeft u gerookt?
Zo ja, hoeveel sigaretten; | ja/nee |
| 3) | Heeft u op de afdeling gegeten?
Zo ja, waar;..... | ja/nee |
| 4) | Heeft u de afgelopen 24 uur alcohol gebruikt?
Zo ja, hoeveel glazen; | ja/nee |

Toediening

- | | | |
|----|--|------------------|
| 1) | Heeft u dit dagdeel bij een of meerdere patiënten cytostatica toegediend of heeft u de arts geholpen tijdens het toedienen?
Zo ja, vul dan onderstaande vragen in.
Zo nee, ga verder naar Afkoppelen | ja/nee |
| 2) | Bij hoeveel patiënten heeft u zelf cytostatica toegediend:
Bij hoeveel patiënten heeft u de arts geholpen tijdens het toedienen: | |
| 3) | Droeg u tijdens het toedienen beschermende kleding?
Zo ja, welke?
handschoenen / schort met lange/korte mouwen /
mondkapje / veiligheidsbril / anders..... | ja/nee |
| | * doorhalen wat niet van toepassing is | |
| 4) | Indien u heeft toegediend met handschoenen aan, wanneer heeft u de handschoenen uitgedaan?
* direct na het toedienen
* nadat nog enkele andere taken waren uitgevoerd:
zoals..... | ja/nee
ja/nee |
| 5) | Welk cytostaticum is gebruikt en hoe heeft u deze toegediend (oraal/ dermaal/ intraveneus/ intra-arterieel/ anders)?
Welk systeem is daarbij gebruikt (systeem met spike / systeem zonder spike / bolus injectie / anders)? | |

soort cytostaticum	concentratie	toediening	systeem	# patiënten
1)
2)
3)
4)
5)
6)
7)
8)

9)
 10)

- 6) Zijn er tijdens het toedienen calamiteiten opgetreden? ja/nee
 Zo ja, wat is er gebeurd?.....
 Zo nee, ga verder naar **Afkoppelen**
- 7) Welk cytostaticum was aanwezig toen die calamiteit optrad?
 * cyclofosfamide ja/nee
 * ifosfamide ja/nee
- 8) Droeg u beschermende kleding toen de calamiteit optrad? ja/nee
 Zo ja, welke?
 handschoenen / schort met lange/korte mouwen /
 mondkapje / veiligheidsbril / anders.....

* doorhalen wat niet van toepassing is

Afkoppelen

- 1) Heeft u dit dagdeel tijdens uw werkzaamheden spuiten of andere toedieningsystemen afgekoppeld? ja/nee
 Zo ja, vul dan onderstaande vragen in.
 Zo nee, ga verder naar **Patiënt verzorging**
- 2) Bij hoeveel patienten heeft u een toedieningssysteem afgekoppeld?
- 3) Welk cytostaticum en welk systeem (systeem met spike / systeem zonder spike / bolus injectie / anders) heeft u afgekoppeld?

soort cytostaticum	concentratie	systeem	# patienten
1)
2)
3)
4)
5)
6)
7)
8)
9)
10)

- 4) Droeg u beschermende kleding tijdens het afkoppelen? ja/nee
 Zo ja, welke?
 handschoenen / schort met lange/korte mouwen /
 mondkapje / veiligheidsbril / anders.....
- 5) Indien u heeft afgekoppeld met handschoenen aan, wanneer heeft u de handschoenen uitgedaan?
 * direct na het afkoppelen ja/nee
 * nadat nog enkele andere taken waren uitgevoerd: ja/nee
 zoals.....

Patiënt verzorging

- 1) Heeft u patient(en) verschoond en/of excreta van patienten opgeruimd en/of urine van patienten verzameld? ja/nee
 Zo ja, vul dan onderstaande vragen in.
 Zo nee, ga dan verder naar **Schoonmaak werkzaamheden**
- 2) Heeft u patient(en) gewassen en/of verschoond? ja/nee
 Zo ja, hoeveel patienten heeft u gewassen of verschoond?

- 3) Hoeveel van deze patienten waren behandeld met cyclofosfamide of ifosfamide?
patienten
* cyclofosfamide
* ifosfamide
- 4) Was er bij het verschonen een van onderstaande excreta aanwezig?
patienten
- urine ja/nee
- faeces ja/nee
- braaksel ja/nee
- 5) Droeg u tijdens het verschonen/ wassen van de patient beschermende kleding? ja/nee
Zo ja, welke?
handschoenen / schort met lange/korte* mouwen /
mondkapje / veiligheidsbril / anders.....
- 6) Zijn er tijdens het verzorgen van patienten calamiteiten (bijv. plotseling overgeven, losraken infuus) opgetreden? ja/nee
Zo ja, welke.....
.....
Zo nee, ga verder naar vraag 9
- 7) Was de patient die u tijdens de calamiteit verzorgde recent behandeld met
* cyclofosfamide ja/nee
* ifosfamide ja/nee
- 8) Droeg u beschermende kleding tijdens deze calamiteit? ja/nee
Zo ja, welke?
handschoenen / schort lange/korte* mouwen /
mondkapje / veiligheidsbril / anders.....
* doorhalen wat niet van toepassing is
- 9) Heeft u vandaag urine van patient(en) verzameld? ja/nee
Zo ja, ga verder met vraag 10
Zo nee, ga verder naar Schoonmaak werkzaamheden
- 10) Heeft u deze urine moeten wegen of omgieten? ja/nee
* omgieten ja/nee
* wegen ja/nee
- 11) Droeg u tijdens het verzamelen, wegen en/of omgieten beschermende kleding? ja/nee
Zo ja, welke?
handschoenen / schort met lange/korte mouwen* /
mondkapje / veiligheidsbril / anders.....
- 12) Was de patient waarvan u urine heeft verzameld recent behandeld met
* cyclofosfamide ja/nee
* ifosfamide ja/nee

Schoonmaak werkzaamheden

- 1) Heeft u dit dagdeel schoonmaak werkzaamheden verricht? ja/nee
Zo ja, vul dan onderstaande vragen in
Zo nee, dan bent u klaar met het invullen van de vragen van dit dagdeel.
- 2) Heeft u een van onderstaande voorwerpen schoongemaakt? ja/nee
bedden (geen lakens verschonen) ja/nee
kastjes ja/nee
infuuspalen ja/nee
patienten toiletten ja/nee
pospoeler ja/nee
anders.....
- 3) Zo ja, droeg u tijdens het schoonmaken beschermende kleding? ja/nee
Zo ja, welke?
handschoenen / schort met lange/korte mouwen* /
mondkapje / veiligheidsbril / anders.....

Vergeet niet aan het einde van de werkdag de vragen ook weer in te vullen.

BIJLAGE 11: FORMULIER VOOR LATEX HANDSCHOENEN

Procedure verzamelen latex handschoenen

Nadat u een een van onderstaande taken heeft verricht trekt u beide handschoen uit en doet deze in één potje. LET OP: bij het uittrekken van de handschoenen is het van belang dat de handschoenen NIET binnenste buiten worden uitgedaan. Nadat u de handschoenen heeft verzameld plakt u een etiket op het potje en noteer bijbehorende code op een formulier. Vul daarna het verdere formulier in.

PERSOONSCODE:.....

Tijd:.....

Datum:.....

Handschoennummer:.....

Vragen

1) Welke taken heeft u verricht met deze handschoenen?

- toediening? ja/nee

 Zoja, * welk cytostaticum is toegediend.....

 * wat was de concentratie.....

 * welke toedieningsvorm.....

 * welk toedieningssysteem.....

- afkoppelen toedieningssysteem? ja/nee

 Zoja, * welk toedieningssysteem.....

 * welke cytostatica wa(s)ren toegediend?.....

 * wat was de concentratie.....

- bereiden? ja/nee

 Zoja, * welk cytostaticum heeft u bereid?.....

 * wat was de concentratie.....

- urine verzamelen patient(en)? ja/nee

 Zoja, * weet u met welke cytostatica de patient(en)

 behandeld waren.....

- andere taken

BIJLAGE 12: GAS CHROMATOGRAPHIC-MASS SPECTROMETRIC ANALYSIS

Introduction

El ionisation with the reconstructed ($m/z = 307$) ion chromatogram is specific for CP and IP. However, specificity is increased by using MSMS. Thereto, the parent ion mass $m/z = 307$ is stored in the ion-trap and further split in a so called daughter ion with $m/z = 212$ which is very specific for CP and IP. This new application has resulted in some changes in the method which are briefly discussed below.

Gas chromatographic-mass spectrometric analysis

The samples were analysed on a Varian Saturn 4D GC/MS/MS ion-trap system with a Varian 8200 autosampler, which was controlled by a Compaq Prolinea 4/50 personal computer (software version 5.2). The initial injector temperature was $110\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 1 min, the temperature was increased by $180\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ to $280\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 5 min at $280\text{ }^{\circ}\text{C}$, the temperature was decreased to the initial temperature by cooling with compressed air. The initial oven temperature was $110\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 1 min, the temperature was increased by $15\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ to $290\text{ }^{\circ}\text{C}$, where it remained constant for 7 min. The interface temperature was $290\text{ }^{\circ}\text{C}$. Daughter-ion $m/z = 212$ was produced at an excitation amplitude of 43V (IP) and 46V (CP) (nonresonant) and an excitation RF of 500 dac. By using a high background mass ($m/z = 95$), the unwanted matrix ions were eliminated. Consequently background noise is further reduced and the sensitivity is improved. Quantification was performed on the daughter ion mass $m/z = 212$.

Results and discussion

It is shown that the daughter ion mass $m/z = 212$ obtained by MSMS further increased the specificity and the selectivity of the method. Retention times of derivatized IP and CP were 8.6 and 9.3 min, respectively. CP and IP were completely seperated, and no interference with other compounds was observed. The limit of detection is 0.1 ng/ml urine.

...with the recorded (m/z = 307) for identification is specific for ... However, specificity is increased by using TMSMS. Therefore, the ... m/z = 307 is noted in the literature and further split in a ... m/z = 312 which is very specific for CP and W. This ... has shown in some studies at the method which are clearly ...

... chromatographic mass spectrometric analysis ... was analyzed on a Varian Saturn-5 GC/MS/MS ion-trap system ... which was controlled by a Compas software ... version 5.34. The initial injection temperature ... was increased by 100 °C/min to 280 ... the temperature was decreased to the final ... 280 °C. The injection temperature was ... by cooling with compressed air. The initial oven temperature was ... was increased by 10 °C/min to 280 °C. ... The initial temperature was 200 °C ... at an eluting gradient of 50V (10 ... and an excitation RF of 200 dB. By using a high ... the scattered matrix ions were eliminated ... is further reduced and the sensitivity is ... on O-4 daughter ion mass m/z = 312 ...

... the daughter ion mass m/z = 312 obtained by MS/MS further ... the specificity and the sensitivity of the method. Retention times of ... and CP were 5.5 and 9.3 min, respectively, and 10 were ... and no interference with other compounds was observed ... of detection is 0.1 ng/ml.

Vragenlijst over arbeidsomstandigheden, leefgewoonten en zwangerschap bij ziekenhuispersoneel



Epidemiologie van Voortplanting
en Arbeidsmilieu
Katholieke Universiteit Nijmegen

RESPONDENTNUMMER:

**VRAGENLIJST OVER ARBEIDSOMSTANDIGHEDEN, LEEFGEWOONTEN EN ZWANGERSCHAP
BIJ ZIEKENHUISPERSONEEL.**

Hoe kunt u de vragenlijst invullen?

Wij verzoeken u vriendelijk deze vragenlijst zo volledig mogelijk in te vullen volgens de onderstaande aanwijzingen:

- Leest u de vragen rustig en aandachtig door alvorens ze te beantwoorden. Lees ook steeds de inleidende tekst bij een nieuw hoofdstukje.
- Kruis het antwoord aan dat u wilt geven.
Voorbeeld: Als u vrouw bent beantwoordt u deze vraag als volgt:
Wat is uw geslacht? vrouw
 man
- Slechts één antwoord aankruisen, tenzij bij de vraag staat dat meerdere antwoorden mogelijk zijn.
- Soms moet u een antwoord geven door het invullen van een getal of enkele woorden op de daarvoor bestemde lijn.
- Van sommige vragen kunt u zich het antwoord misschien moeilijk herinneren. Wilt u dan toch proberen een zo goed mogelijk antwoord in te vullen?
- In deze vragenlijst zullen een aantal vragen staan die niet voor u van toepassing zijn. U moet dan na een bepaald antwoord een aantal vragen overslaan. Volg hiervoor de aanwijzing --> *ga verder met vraag....*
- Als u opmerkingen of aanvullingen bij de vragen heeft kunt u deze aan het eind van de vragenlijst (vraag H1) opschrijven.
- De ingevulde vragenlijst kunt u opsturen in de bijgevoegde antwoordenvolp. Een postzegel is niet nodig!

Succes met het invullen en bij voorbaat hartelijk bedankt voor uw medewerking.

=====

Weigering vragenlijst

Mocht u niet mee willen werken aan dit onderzoek, dan willen wij u verzoeken alleen de laatste pagina (blz. 28) van deze vragenlijst in te vullen en de vragenlijst daarna in zijn geheel terug te sturen. Wij weten dan dat wij u niet meer hoeven te benaderen voor het onderzoek.

ALGEMENE VRAGEN

A1 Wat is uw geboortedatum?
 _____ - _____ -19 _____

A2 Wat is de hoogste opleiding die u heeft voltooid?

- MAVO, 3 jarige HBS
- middelbaar beroepsonderwijs (bv MDGO, MEAO, MTS)
- HAVO, VWO, Atheneum of Gymnasium, 5 jarige HBS
- hoger beroepsonderwijs (bv HBO-V, Inservice-opleiding, PABO, HTS)
- universiteit of hogeschool
- anders, nl _____

A3 Wilt u aangeven in welke instellingen of bedrijven u heeft gewerkt vanaf 1990 tot nu ?
 Noteer daarbij de afdeling, de functie die u uitoefende, de periode waarin u deze functie uitoefende en het aantal uren dat u gemiddeld per week werkte.
 Als u de afdeling invult, noteer dan de volledige naam van de afdeling en niet alleen de afdelingscode zoals A20.

Voorbeeld: Vanaf januari 1990 was u werkzaam als oncologieverpleegkundige in het Maria ziekenhuis, Putten. U bent tot april 1993 in deze functie werkzaam geweest op de afdeling heematologie. U had een 40-urige werkweek. Vanaf juli 1993 tot juli 1995 werkte u als verpleegkundige op de afdeling neurologie van hetzelfde ziekenhuis. U had toen een 20-urige werkweek. Vanaf augustus 1995 tot heden werkt u als kledingverkoopster in een kledingzaak. In deze functie heeft u een 20-urige werkweek.

Instelling / bedrijf Plaats	afdeling + functie	maand + jaar		aantal uren per week
		begin	eind	
A	_____	_____	_____	_____

B	_____	_____	_____	_____

C	_____	_____	_____	_____

Vul nu in de volgende tabel alle banen in die u vanaf januari 1990 heeft uitgevoerd.
 (Als u vanuit een uitzendbureau heeft gewerkt, vul dan het ziekenhuis in waar u werkte)

<i>Instelling / bedrijf</i> <i>Plaats</i>	<i>afdeling + functie</i>	<i>maand + jaar</i> <i>begin</i>	<i>maand + jaar</i> <i>eind</i>	<i>aantal</i> <i>uren pe</i> <i>week</i>
A _____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____
B _____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____
C _____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____
D _____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____
E _____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____
F _____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____
G _____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____	_____ _____ _____

VRAGEN OVER MENSTRUATIE EN ZWANGERSCHAP

- B1 Hoe oud was u toen u voor het eerst ongesteld werd?
_____ jaar
- B2 Hoe omschrijft u uw natuurlijke menstruatie patroon (dus niet tijdens pilgebruik),
uitgaande van een cyclus van 28 dagen?
 regelmatig, meestal maximaal twee dagen te vroeg of te laat
 onregelmatig, meestal drie tot zeven dagen te vroeg of te laat
 onvoorspelbaar
- B3 Heeft u tijdens de natuurlijke menstruatie (niet tijdens pilgebruik) last van de hieronder
genoemde klachten? *Meerdere antwoorden zijn mogelijk.*
 te veel bloed verlies
 bloedverlies langer dan 6 dagen; nl _____ dagen
 verlies van bloedstolsels
 heftige pijnklachten zoals buikkrampen of rugpijn
 pijnklachten langer dan 5 dagen; nl _____ dagen
 andere klachten, nl _____
- B4 Bent U wel eens zwanger geweest?
Hiermee bedoelen we alle zwangerschappen, dus zwangerschappen die zijn geëindigd
in levend- of doodgeboren kinderen, maar ook zwangerschappen die zijn geëindigd in
een spontane miskraam, een zwangerschap die vroegtijdig is afgebroken (bv. op
medische indicatie) of als u op dit moment zwanger bent.
 ja, _____ keer --> *ga verder met vraag B8*
 nee
- B5 Heeft u wel eens geprobeerd zwanger te worden?
 ja
 nee --> *ga verder met vraag H1*
- B6 Wanneer bent u voor het eerst begonnen met proberen zwanger te worden?
jaar: 19_____ maand: _____

- B7 Hoe lang heeft u geprobeerd om zwanger te worden?
____ jaar en ____ maanden --> *ga verder met vraag B11*
- B8 Bent u op dit moment zwanger?
 ja, voor de eerste keer
 ja, voor de tweede of meerdere keer --> *ga verder met vraag B13*
 nee --> *ga verder met vraag B13*
- B9 Wanneer bent u voor het eerst begonnen met proberen zwanger te worden?
jaar: 19____ maand: ____
- B10 Hoe lang heeft u voor deze zwangerschap geprobeerd om zwanger te worden?
____ jaar en ____ maanden
- B11 Heeft u medische hulp gezocht omdat de zwangerschap te lang op zich liet wachten?
 ja
 nee --> *ga verder met vraag D1*
- B12 Bent u hiervoor toen behandeld?
 ja
 nee
--> *ga nu verder met vraag D1*

B13 Heeft u één of meerdere levendgeboren kinderen gekregen?

ja

nee --> *ga verder met vraag B22*

Wilt u nu de vragen over uw levendgeboren kind(eren) in de volgende tabel beantwoorden? Als u meer dan 3 kinderen heeft gekregen wilt u hiervoor dan op een apart blaadje de vraagnummers en de antwoorden noteren?

Wilt u bij twee- of meerlingen voor ieder kind een aparte kolom invullen?

	1e kind	2e kind	3e kind
B14 Wat is de geboortedatum van uw kind?	___ - ___ - 19___	___ - ___ 19___	___ - ___ 19___
B15 Is het een jongen of een meisje?	<input type="checkbox"/> jongen <input type="checkbox"/> meisje	<input type="checkbox"/> jongen <input type="checkbox"/> meisje	<input type="checkbox"/> jongen <input type="checkbox"/> meisje
B16 Na hoeveel weken zwangerschap werd het kind geboren (gerekend vanaf de 1e dag van de laatste menstruatie)?	___ weken	___ weken	___ weken
B17 Wat was het geboortegewicht van het kind?	___ gram	___ gram	___ gram
B18 Hoe lang heeft u voor deze zwangerschap geprobeerd om zwanger te worden?	___ maanden	___ maanden	___ maanden
B19 Heeft uw kind een aangeboren afwijking of ernstige ziekte?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee
B20 Zo ja, wat voor aangeboren afwijking of ernstige ziekte?	_____ _____	_____ _____	_____ _____
B21 Werkte u tijdens de zwangerschap in een ziekenhuis?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee

--> *ga nu verder met vraag B22*

B22 Heeft u ooit een zwangerschap gehad die geëindigd is in een spontane miskraam of een doodgeboorte of een zwangerschap die vroegtijdig is afgebroken (bv. op medische indicatie)?

ja

nee --> *ga verder met vraag C1*

Wilt u nu de vragen over spontane miskramen, doodgeboorten en afgebroken zwangerschappen in de volgende tabel beantwoorden? Als dit meer dan 3 keer is voorgekomen wilt u hiervoor dan op een apart blaadje de vraagnummers en de antwoorden noteren?

	1e keer	2e keer	3e keer
B23 Is de zwangerschap geëindigd in een spontane miskraam, doodgeboorte of afgebroken zwangerschap?	<input type="checkbox"/> miskraam <input type="checkbox"/> doodgeboorte <input type="checkbox"/> afgebroken zwangerschap	<input type="checkbox"/> miskraam <input type="checkbox"/> doodgeboorte <input type="checkbox"/> afgebroken zwangerschap	<input type="checkbox"/> miskraam <input type="checkbox"/> doodgeboorte <input type="checkbox"/> afgebroken zwangerschap
B24 Wanneer heeft deze miskraam, doodgeboorte of afgebroken zwangerschap plaatsgevonden (bv juni 1993)?	maand: _____ jaar: 19 ____	maand: _____ jaar: 19 ____	maand: _____ jaar: 19 ____
B25 Na hoeveel weken zwangerschap gebeurde dit (gerekend vanaf de 1e dag van de laatste menstruatie)?	_____ weken	_____ weken	_____ weken
B26 Hoe lang heeft u voor deze zwangerschap geprobeerd om zwanger te worden?	_____ maanden	_____ maanden	_____ maanden
B27 Werd er een afwijking bij het kind vermoed of geconstateerd?	<input type="checkbox"/> ja, vermoed <input type="checkbox"/> ja, geconstateerd <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja, vermoed <input type="checkbox"/> ja, geconstateerd <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja, vermoed <input type="checkbox"/> ja, geconstateerd <input type="checkbox"/> nee
B28 Zo ja, welke afwijking?	_____ _____	_____ _____	_____ _____
B29 Werkte u tijdens de zwangerschap in een ziekenhuis?	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nee

--> *ga nu verder met vraag C1*

VRAGEN OVER DE 'LAATSTE' ZWANGERSCHAP

C1 Kies nu uit de ingevulde tabellen op pagina 6 en 7 de laatste zwangerschap waarbij u in een ziekenhuis werkte. Deze laatste zwangerschap kan geëindigd zijn in een levendgeboren kind, miskraam, doodgeboorte of een afgebroken zwangerschap, maar is niet de huidige zwangerschap.

Deze 'laatste' zwangerschap eindigde in (noteer bv juni 1993):

maand: _____ 19: _____

Vul nu de overige vragen (C t/m G) in voor deze 'laatste' zwangerschap. Als u tijdens geen enkele zwangerschap in een ziekenhuis werkte, kunt u verder gaan naar vraag H1.

C2 Deze 'laatste' zwangerschap waarbij u in een ziekenhuis werkte eindigde in een:

levendgeboren kind

miskraam, doodgeboorte of

afgebroken zwangerschap --> *ga verder met vraag C5*

C3 Werd het kind geboren rond de uiterekende datum?

ja --> *ga verder met vraag C5*

nee

C4 Hoeveel weken te vroeg of te laat werd het kind geboren?

_____ weken te vroeg

_____ weken te laat

C5 Was deze zwangerschap bevestigd door een arts of een zwangerschapstest?

ja

nee --> *ga verder met vraag C7*

C6 Hoeveel weken was u zwanger toen de zwangerschap bevestigd werd (gerekend vanaf de 1e dag van de laatste menstruatie)?

_____ weken

C7 Wat was de laatste methode van anticonceptie die u gebruikte vóór deze zwangerschap? *Meerdere antwoorden zijn mogelijk.*

- geen anticonceptie --> *ga verder met vraag C9*
- de pil
- condoom
- spiraaltje
- pessarium
- periodieke onthouding
- borstvoeding
- zaaddodende middelen
- anders, nl _____

C8 Was u vóór de zwangerschap gestopt met anticonceptie?

- ja
- nee --> *ga verder met vraag D15*

C9 Hoeveel maanden duurde het voordat u zwanger werd (gerekend vanaf het moment dat u ging proberen om zwanger te worden)?

_____ maanden

C10 Heeft u medische hulp gezocht omdat de zwangerschap te lang op zich liet wachten?

- ja
- nee --> *ga verder met vraag D15*

C11 Bent u hiervoor toen behandeld?

- ja
- nee

--> *ga nu verder met vraag D15*

VRAGEN OVER LEEFGEWOONTEN (I)

Deze vragen zijn alleen bestemd voor mensen die nooit zwanger zijn geweest of voor de eerste keer zwanger zijn. De vragen gaan over uw leefgewoonten in het begin van de periode dat u probeerde zwanger te worden.

- D1 Werkte u in de periode dat u probeerde zwanger te worden in een ziekenhuis?
0 ja
0 nee --> *ga verder met vraag H1*
- D2 Rookte u in het begin van de periode dat u probeerde zwanger te worden sigaretten of shag?
0 ja
0 nee --> *ga verder met vraag D4*
- D3 Hoeveel sigaretten of shaggies rookte u per dag?
_____ per dag
- D4 Dronk u in het begin van de periode dat u probeerde zwanger te worden wel eens alcohol?
0 ja
0 nee --> *ga verder met vraag D7*
- D5 Op hoeveel dagen per week dronk u toen alcohol?
_____ dagen per week
- D6 Hoeveel glazen alcohol dronk u toen gemiddeld per week?
_____ glazen per week
- D7 Dronk u in het begin van de periode dat u probeerde zwanger te worden koffie met cafeïne?
0 ja
0 nee --> *ga verder met vraag D9*
- D8 Hoeveel koppen koffie dronk u gemiddeld per dag? Hierbij hoeft u koffie zonder cafeïne niet mee te tellen.
_____ koppen koffie per dag

- D9 Had u in de periode dat u probeerde zwanger te worden een van de volgende ziekten?
Meerdere antwoorden zijn mogelijk.
- suikerziekte / diabetes
 - epilepsie
 - hoge bloeddruk
 - infectie aan de nier, blaas of urinewegen
 - hoge koorts, 39 °C of hoger
 - anders, nl _____
 - geen ziekte --> *ga verder met vraag D11*
- D10 Gebruikte u in de periode dat u probeerde zwanger te worden medicijnen voor deze ziekte(n)?
- ja, namelijk _____
 - nee
- D11 Gebruikte u in het begin van de periode dat u probeerde zwanger te worden multivitamine-preparaten of foliumzuur? *Meerdere antwoorden mogelijk.*
- ja, multivitamine-preparaten
 - ja, foliumzuur
 - nee --> *ga verder met vraag D13*
- D12 Gedurende hoeveel weken heeft u toen multivitamine-preparaten of foliumzuur gebruikt?
- _____ weken multivitamine-preparaten
 - _____ weken foliumzuur
- D13 Werkte uw man of partner in de periode dat u probeerde zwanger te worden?
- ja
 - nee --> *ga verder met vraag E1*
- D14 Wat was de exacte functie van uw man of partner? (Probeer de functie zo precies mogelijk te beschrijven, bv 'vrachtwagenchauffeur binnenland' of 'boekhouder')
- _____
- _____

--> *ga nu verder met vraag E1*

VRAGEN OVER LEEFGEWOONTEN (II)

Deze vragen gaan over uw leefgewoonten vóór en tijdens de 'laatste' zwangerschap waarbij u werkzaam was in een ziekenhuis. Dit is dus dezelfde zwangerschap als waarvoor u de vragen bij C heeft ingevuld.

D15 Rookte u in de 3 maanden vóórdát u zwanger werd sigaretten of shag?

ja

nee --> ga verder met vraag D17

D16 Hoeveel sigaretten of shaggies rookte u per dag?

_____ per dag

D17 Zijn uw rookgewoonten veranderd toen u wist dat u zwanger was?

ja, gestopt

ja, verminderd

ja, vermeerderd

ja, (weer) gaan roken

nee --> ga verder met vraag D20

D18 Hoeveel weken was u toen zwanger (gerekend vanaf de 1e dag van de laatste menstruatie)?

_____ weken

D19 Hoeveel sigaretten of shaggies rookte u na deze verandering per dag?

_____ per dag

D20 Dronk u in de 3 maanden vóórdát u zwanger werd wel eens alcohol?

ja

nee --> ga verder met vraag D23

D21 Op hoeveel dagen per week dronk u toen alcohol?

_____ dagen per week

D22 Hoeveel glazen alcohol dronk u toen gemiddeld per week?

_____ glazen per week

- D23 Zijn uw drinkgewoonten veranderd toen u wist dat u zwanger was?
- ja, gestopt
 - ja, verminderd
 - ja, vermeerderd
 - ja, (weer) gaan drinken
 - nee --> *ga verder met vraag D27*
- D24 Hoeveel weken was u toen zwanger (gerekend vanaf de 1e dag van de laatste menstruatie)?
- _____ weken
- D25 Op hoeveel dagen per week dronk u na de verandering alcohol?
- _____ dagen per week
- D26 Hoeveel glazen alcohol dronk u toen gemiddeld per week?
- _____ glazen per week
- D27 Dronk u in de eerste 3 maanden van de zwangerschap koffie met cafeïne?
- ja
 - nee --> *ga verder met vraag D29*
- D28 Hoeveel koppen koffie dronk u gemiddeld per dag? Hierbij hoeft u koffie zonder cafeïne niet mee te tellen.
- _____ koppen koffie per dag
- D29 Had u vóór of in de eerste 3 maanden van de zwangerschap een van de volgende ziekten? *Meerdere antwoorden zijn mogelijk.*
- | | <u>vóór</u> | <u>in eerste 3 maanden</u> |
|---|-------------|----------------------------|
| suikerziekte / diabetes | 0 | 0 |
| epilepsie | 0 | 0 |
| hoge bloeddruk | 0 | 0 |
| infectie aan de nier, blaas of urinewegen | 0 | 0 |
| hoge koorts, 39 °C of hoger | 0 | 0 |
| anders, nl _____ | 0 | 0 |
- _____
- geen ziekte --> *ga verder met vraag D31*

D30 Gebruikte u in deze periode medicijnen voor deze ziekte(n)? *Meerdere antwoorden zijn mogelijk.*

ja, vóór de zwangerschap, (naam medicijn) _____

ja, in de eerste 3 maanden, (naam medicijn) _____

nee

D31 Gebruikte u vóór of tijdens deze zwangerschap multivitamine-preparaten of foliumzuur?

ja, beide

ja, multivitamine-preparaten

ja, foliumzuur --> *ga verder met vraag D34*

nee --> *ga verder met vraag D35*

D32 Wanneer heeft u deze multivitamine-preparaten gebruikt? *Beide antwoorden zijn mogelijk.*

voor de zwangerschap

tijdens de zwangerschap van de ____ week tot de ____ week

D33 Welke multivitamine-preparaten heeft u gebruikt?

(naam vitamine-preparaat) _____

D34 Wanneer heeft u foliumzuur gebruikt? *Meerdere antwoorden zijn mogelijk.*

geen foliumzuur

voor de zwangerschap

tijdens de zwangerschap van de ____ week tot de ____ week

D35 Werkte uw man of partner in de 3 maanden vóór deze zwangerschap?

ja

nee --> *ga verder met vraag E1*

D36 Wat was de exacte functie van uw man of partner? (Probeer de functie zo precies mogelijk te beschrijven, bv 'vrachtwagenchauffeur binnenland' of 'boekhouder')

--> *ga nu verder met vraag E1*

VRAGEN OVER HET WERK

Deze vragen gaan over het werk dat u deed tijdens de 'laatste' zwangerschap waarbij u werkzaam was in een ziekenhuis. Dit is dus dezelfde zwangerschap als waarvoor u de vragen bij C en D heeft ingevuld. De gestelde vragen gaan over de eerste maand van de zwangerschap.

Als u voor de eerste keer zwanger bent of als u nooit zwanger bent geweest vul dan onderstaande vragen in voor het begin van de periode dat u probeerde zwanger te worden en werkzaam was in een ziekenhuis.

E1 Wat was uw beroep?

E2 Op welke afdeling werkte u (geef de volledige naam van de afdeling)?

E3 Hoeveel uur per week werkte u gemiddeld op deze afdeling?

_____ uren per week

E4 In wat voor soort diensten werkte u?

dagdienst

dag- en avonddiensten

dag-, avond- en nachtdiensten

anders, nl _____

E5 Kunt u een omschrijving geven van de werkzaamheden die u dagelijks verrichtte?
(Probeer deze werkzaamheden zo precies mogelijk te beschrijven)

E6 Wilt u hieronder de stoffen aankruisen waarmee u werkte of die voorkwamen in uw direkte werkomgeving (dus niet tijdens hobbies of in uw huishoudelijk werk).

	regelmatig	soms	nooit
- alcohol	0	0	0
- desinfecterende of steriliserende middelen (bv ethyleenoxide, glutaaraldehyde, formaldehyde)	0	0	0
- desinfecterende schoonmaakmiddelen (bv lyorthol)	0	0	0
- oplosmiddelen (bv toluen, xyleen)	0	0	0
- ioniserende straling (röntgen)	0	0	0
- niet ioniserende straling (bv UV, infrarood, microgolven)	0	0	0
- antibiotica (dus <u>niet</u> het slikken van antibiotica)	0	0	0
- botcement	0	0	0
- anesthesiegassen	0	0	0
- cytostatica	0	0	0
- andere chemische stoffen: _____	0	0	0

E7 Moest u destijds tijdens uw werkzaamheden wel eens meer dan 10 kg tillen?
 ja
 nee --> ga verder met vraag E10

E8 Op hoeveel dagen per week tilde u meer dan 10 kg op het werk?
gemiddeld _____ dagen per week

E9 Op deze dagen, hoe vaak per dag tilde u meer dan 10 kg?
gemiddeld _____ keer per dag

E10 Moest u tijdens uw werkzaamheden met zware spullen of apparaten (van meer dan 10 kg) sjouwen?
 ja
 nee --> ga verder met vraag E12

E11 Op hoeveel dagen per week sjouwde u spullen van meer dan 10 kg?
gemiddeld _____ dagen per week

- E12 Moest u destijds tijdens uw werkzaamheden meer dan 2 uur achter elkaar staan of lopen?
- ja, staan
 - ja, lopen
 - ja, beide
 - nee --> *ga verder met vraag E14*
- E13 Op hoeveel dagen per week stond of liep u meer dan 2 uur achter elkaar?
gemiddeld ____ dagen per week
- E14 Moest u tijdens uw werkzaamheden regelmatig in gebukte houding werken?
- ja
 - nee --> *ga verder met vraag E16*
- E15 Op hoeveel dagen per week werkte u regelmatig in gebukte houding?
gemiddeld ____ dagen per week
- E16 Werkte u regelmatig onder tijdsdruk?
- ja
 - nee
- E17 Kwam u tijdens uw werkzaamheden of via uw werkomgeving in aanraking met cytostatica of met patiënten behandeld met cytostatica?
- ja --> *ga verder met vraag F1*
 - nee
- E18 Waren er tijdens uw werkzaamheden of in uw werkomgeving anesthesiegassen aanwezig?
- ja --> *ga verder met vraag G1*
 - nee --> *ga verder met vraag H1*

Cytostatica

Deze vragen gaan over het werk dat u deed tijdens de eerste maand van de 'laatste' zwangerschap waarbij u werkzaam was in een ziekenhuis. Dit is dus dezelfde zwangerschap als waarvoor u de vragen bij C, D en E heeft ingevuld.

Als u voor de eerste keer zwanger bent of als u nooit zwanger bent geweest vul dan onderstaande vragen in voor het begin van de periode dat u probeerde zwanger te worden en werkzaam was in een ziekenhuis.

F1 Bereidde u destijds tijdens uw werkzaamheden cytostatica?

ja

nee --> ga verder met vraag F7

F2 Waar bereidde u die cytostatica?

in een laminaire flowkast

op een tafel met afzuiging

op een tafel zonder afzuiging

anders, nl _____

F3 Op hoeveel dagen per week bereidde u cytostatica?

gemiddeld _____ dagen per week

F4 Hoeveel cytostatica bereidingen voerde u gemiddeld per week uit?

gemiddeld _____ bereidingen per week

F5 Droeg u daarbij beschermende kleding?

ja

nee --> ga verder met vraag F7

F6 Welke beschermende kleding droeg u?

	altijd	vaak	soms	nooit
handschoenen	0	0	0	0
schort met lange mouwen	0	0	0	0
mondkapje	0	0	0	0
haarnetje	0	0	0	0
anders, nl _____	0	0	0	0

- F7 Diende u destijds cytostatica toe aan patienten?
 ja
 nee --> *ga verder met vraag F15*
- F8 Op hoeveel dagen per week diende u cytostatica toe?
 gemiddeld _____ dagen per week
- F9 Hoeveel keer per week diende u cytostatica toe bij patiënten?
 gemiddeld _____ keer per week
- F10 Droeg u hierbij beschermende kleding?
 ja
 nee --> *ga verder met vraag F12*
- F11 Welke beschermende kleding droeg u?
- | | altijd | vaak | soms | nooit |
|-------------------------|--------|------|------|-------|
| handschoenen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| schort met lange mouwen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| mondkapje | 0 | 0 | 0 | 0 |
| anders, nl _____ | 0 | 0 | 0 | 0 |
- F12 Welke toedieningsvorm gebruikte u?
- | | altijd | vaak | soms | nooit |
|------------------|--------|------|------|-------|
| infuusflessen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| infuuszakken | 0 | 0 | 0 | 0 |
| spuiten | 0 | 0 | 0 | 0 |
| anders, nl _____ | 0 | 0 | 0 | 0 |
- F13 Welke infuuszakken gebruikte u destijds? *Meerdere antwoorden zijn mogelijk.*
- geen infuuszakken
 - intraflex
 - add-a-flex
 - add-a-flex met NACL gevuld koppelsysteem
 - anders, nl _____
 - weet ik niet

- F14 Hoe diende u de cytostatica toe? *Meerdere antwoorden zijn mogelijk.*
- aanprikken via spike
 - via connector
 - via aanprikpunt boven druppelkamer
 - anders, nl _____
- F15 Waarin werd het materiaal besmet met cytostatica gedeponeerd?
- afvalbak zonder deksel
 - afvalbak met deksel en pedaal
 - afvalbak met deksel zonder pedaal
 - anders, nl _____
- F16 Behoorde het verschonen of verzorgen van patiënten "aan bed" die behandeld waren met cytostatica destijds tot uw dagelijkse werkzaamheden?
- ja
 - nee --> *ga verder met vraag F18*
- F17 Hoeveel van deze patiënten verschoonde of verzorgde u gemiddeld per week?
- gemiddeld _____ patiënten per week
- F18 Moest u tijdens uw werkzaamheden beddengoed met besmet materiaal opruimen? (Dit is beddengoed met excreta (urine, faeces, braaksel of bloed) van patiënten die behandeld zijn met cytostatica)
- ja
 - nee --> *ga verder met vraag F22*
- F19 Hoe vaak per week ruimde u gemiddeld besmet beddengoed op?
- gemiddeld _____ keer per week
- F20 Droeg u tijdens deze verzorgende werkzaamheden beschermende kleding?
- ja
 - nee --> *ga verder met vraag F22*
- F21 Welke beschermende kleding droeg u?
- | | altijd | vaak | soms | nooit |
|-------------------------|--------|------|------|-------|
| handschoenen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| schort met lange mouwen | 0 | 0 | 0 | 0 |
| mondkapje | 0 | 0 | 0 | 0 |
| anders, nl _____ | 0 | 0 | 0 | 0 |

F22 Verzamelde u destijds tijdens uw werkzaamheden urine van patiënten die behandeld waren met cytostatica?

- ja, gemiddeld ____ keer per week
 nee --> *ga verder met vraag F26*

F23 Moest u om het volume te bepalen de verzamelde urine omgieten?

- ja
 nee

F24 Droeg u tijdens deze werkzaamheden beschermende kleding?

- ja
 nee --> *ga verder met vraag F26*

F25 Welke beschermende kleding droeg u?

	altijd	vaak	soms	nooit
handschoenen	0	0	0	0
schort met lange mouwen	0	0	0	0
mondkapje	0	0	0	0
anders, nl _____	0	0	0	0

F26 Moest u tijdens uw werkzaamheden de spoelkeuken of bedden, kastjes en inuuspalen van patiënten die behandeld waren met cytostatica schoonmaken?

- ja
 nee --> *ga verder met vraag F30*

F27 Hoe vaak per week verrichtte u zulke schoonmaakwerkzaamheden?

gemiddeld ____ keer per week

F28 Droeg u tijdens het schoonmaken beschermende kleding?

- ja
 nee --> *ga verder met vraag F30*

F29 Welke beschermende kleding droeg u?

	altijd	vaak	soms	nooit
handschoenen	0	0	0	0
schort met lange mouwen	0	0	0	0
mondkapje	0	0	0	0
anders, nl _____	0	0	0	0

F30 Trad er tijdens uw werkzaamheden weleens één van de volgende calamiteiten op?

	niet	1 keer per maand	meer dan 1 keer per maand
scheuren van infuuszak	0	0	0
breken van infuusfles	0	0	0
lekkages bij aanprikken infuus	0	0	0
losschieten infuuslijn	0	0	0
lekkende infuuslijn	0	0	0
anders, nl _____	0	0	0

F31 In welke ruimte pauzeerde u? op de afdeling kantine elders, nl

koffie of thee pauze	0	0	_____
lunch of eet pauze	0	0	_____

F32 Zijn uw werkzaamheden in de loop van de tweede en derde maand van de zwangerschap veranderd ten opzichte van de werkzaamheden in de eerste maand van de zwangerschap? (Als u nooit zwanger bent geweest: zijn uw werkzaamheden veranderd in de periode dat u probeerde zwanger te worden?)

- ja
 nee --> ga verder met vraag F34

F33 Welke taken zijn veranderd? Meerdere antwoorden zijn mogelijk.

Geef een beschrijving van de veranderingen.

- bereiden cytostatica, nl _____
- toedienen cytostatica, nl _____
- verzorgen patiënten, nl _____
- ben minder gaan werken vanaf maand, nl _____
- andere taken, nl _____

F34 Waren er tijdens uw werkzaamheden of in uw werkomgeving anesthesiegassen aanwezig?

- ja --> ga verder met vraag G1
 nee --> ga verder met vraag H1

Anesthesiegassen

Deze vragen gaan over het werk dat u deed tijdens de eerste maand van de 'laatste' zwangerschap waarbij u werkzaam was in een ziekenhuis. Dit is dus dezelfde zwangerschap als waarvoor u de vragen bij C, D en E heeft ingevuld.

Als u voor de eerste keer zwanger bent of als u nooit zwanger bent geweest vul dan onderstaande vragen in voor het begin van de periode dat u probeerde zwanger te worden en werkzaam was in een ziekenhuis.

- G1 Hoeveel uur per week was u destijds werkzaam in operatiekamers?
in gemiddeld _____ uren per week
- G2 Bij hoeveel operaties was u gemiddeld per week aanwezig?
gemiddeld _____ operaties per week
- G3 Hoeveel procent van de uitgevoerde operaties waarbij u aanwezig was gebeurde onder volledige narcose?
_____ % van de operaties
- G4 Tijdens welke soort operaties (specialismen) werkte u met name?
 combinatie van verschillende soorten operaties per dag
 specialistische operaties (bv alleen maar orthopedische operaties of alleen maar urologische operaties): nl _____

 anders, nl _____
- G5 Was u destijds aanwezig bij het inleiden van de patiënten?
 ja
 nee --> ga verder met vraag G9
- G6 Met welke anesthesiemethode werden de patiënten toen ingeleid?
- | | altijd | vaak | soms | nooit |
|-------------------|--------|------|------|-------|
| kap narcose | 0 | 0 | 0 | 0 |
| tube narcose | 0 | 0 | 0 | 0 |
| dubbelkap narcose | 0 | 0 | 0 | 0 |
| anders, nl _____ | 0 | 0 | 0 | 0 |

G7 Werd tijdens het inleiden van de patiënten gebruik gemaakt van anesthesiegassen?
 ja, bij _____% van de inleidingen
 nee

G8 Werd de inleiding in een aparte ruimte uitgevoerd (dus niet op de operatiekamer)?
 ja
 nee

G9 Welke anesthesiemethode werd destijds tijdens de operaties gebruikt?

	altijd	vaak	soms	nooit
kap narcose	0	0	0	0
tube narcose	0	0	0	0
dubbelkap narcose	0	0	0	0
anders, nl _____	0	0	0	0

G10 Welk systeem werd gebruikt bij het toedienen van de anesthesiegassen?

	altijd	vaak	soms	nooit
volledig open systeem	0	0	0	0
half open systeem	0	0	0	0
half gesloten systeem	0	0	0	0
volledig gesloten systeem	0	0	0	0
<input type="checkbox"/> weet ik niet				

G11 Welke flow werd gebruikt bij het toedienen van de anesthesiegassen?

	altijd	vaak	soms	nooit
low flow	0	0	0	0
high flow	0	0	0	0
anders, nl _____	0	0	0	0
<input type="checkbox"/> weet ik niet				

G12 Was u destijds werkzaam tijdens sluder-operaties?
 ja
 nee --> ga verder met vraag G17

G13 Op hoeveel dagen per week was u werkzaam bij sluder-operaties?
gemiddeld _____ dagen per week

- G14 Gedurende hoeveel uur was u per week aanwezig bij sluder-operaties?
 gemiddeld _____ uren per week
- G15 Werden de sluder-operaties in de reguliere operatiekamers uitgevoerd?
 ja --> *ga verder met vraag G17*
 nee, in een aparte ruimte
- G16 Was er destijds afzuiging in die ruimte aanwezig?
 ja
 nee
- G17 Bracht u tijdens uw dagelijkse werkzaamheden tijd door op de verkoeverkamer?
 ja, gemiddeld _____ uren per week
 nee
- G18 Had u tijdens uw werkzaamheden wel eens last van duizeligheid?
 regelmatig
 soms
 nooit
- G19 Zijn uw werkzaamheden in de loop van de tweede en derde maand van de zwangerschap veranderd ten opzichte van de werkzaamheden in de eerste maand van de zwangerschap? *(Als u nooit zwanger bent geweest: zijn uw werkzaamheden veranderd in de periode dat u probeerde zwanger te worden?)*
 ja
 nee --> *ga verder met vraag H1*
- G20 Welke taken zijn veranderd?
 was bij andere soort operaties aanwezig, nl _____

 was niet meer bij sluder-operaties aanwezig, _____

 werkte minder uren per week, nl _____

 anders, nl _____

--> *ga nu verder naar vraag H1*

ALGEMEEN

U bent bijna klaar met het invullen van de vragenlijst. Vul alleen nog de onderstaande vragen in en onderteken de instemmingsverklaring op de volgende pagina.

H1 Als u nog vragen, aanvullingen of opmerkingen heeft kunt u die hieronder vermelden.

H2 Mogelijk willen we in een latere fase van het onderzoek bij een aantal van de deelnemers meer informatie verzamelen. Mogen wij u eventueel hiervoor benaderen? U kunt natuurlijk op dat moment nog besluiten of u wel of niet wilt deelnemen aan vervolgonderzoek op grond van de informatie die we u dan verstrekken.

ja, u kunt mij benaderen voor vervolgonderzoek

nee, ik wil niet benaderd worden voor vervolgonderzoek

Zo ja, wilt u dan hier uw naam en telefoonnummer vermelden?

Naam: _____

Telefoonnummer: _____

H3 Wilt u tot slot de onderstaande instemmingsverklaring ondertekenen.

INSTEMMINGSVERKLARING

Ondergetekende stemt ermee in dat de gegevens uit de vragenlijst worden gebruikt voor wetenschappelijk onderzoek naar de relatie tussen arbeidsomstandigheden in ziekenhuizen en zwangerschappen. De gegevens worden niet voor een ander doel gebruikt en zullen niet aan derden worden verstrekt.

Handtekening:

Wij danken u heel hartelijk voor het invullen van de vragenlijst.

Wilt u de vragenlijst zo spoedig mogelijk aan ons terugsturen? Hiervoor kunt u de antwoordenveloppe gebruiken. Een postzegel is niet nodig.

Denkt u er ook nog aan het blauwe formulier terug te sturen als u een samenvattend verslag van de resultaten van het onderzoek wilt ontvangen. Als u hiervoor liever een andere enveloppe gebruikt is het adres:

Miranda Laurant

Vakgroep MIES, 152

Antwoordnummer 1938

6500 VC Nijmegen

RESPONDENTNUMMER:

=====

WEIGERING VRAGENLIJST

Wanneer u niet mee wilt werken aan dit onderzoek, wilt u dan alleen de onderstaande vragen invullen en de vragenlijst daarna in zijn geheel terugsturen?

A In welk jaar bent u geboren?

jaar: 19 ____

B Wat is uw beroep of functie? (A.u.b. zo precies mogelijk omschrijven)

C Heeft u kinderen?

nee

ja, aantal: ____

D Wilt u de reden opgeven waarom u niet wilt meewerken aan het onderzoek?

U bent klaar met invullen. Hartelijk dank voor de moeite. U kunt de vragenlijst via bijgevoegde enveloppe terugsturen. Wij zullen u niet meer benaderen voor het onderzoek.

=====