

Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for sevofluran



2010

Forord

Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt og arbeidslivets parter (Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen). Dette dokumentet er utarbeidet etter rutinen for fastsettelse av administrative normer for forurensning i arbeidsatmosfæren fastsatt 23.01.2006.

Arbeidstilsynet har ansvaret for å drive revisjonsprosessen og utarbeide grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) har ansvaret for å vurdere de toksikologiske data og helseeffekter, kvalitetssikring av materialet og foreslå kritisk effekt og eventuell anmerkning for stoffet. TEAN utarbeider kapittel 3 (Fysikalske og kjemiske data) og 4 (Toksikologiske data og helseeffekter) i grunnlagsdokumentene

TEAN innhenter relevante publiserte vitenskapelige studier, bearbeider og presenterer toksikologiske og andre relevante data for bruk i prosessen fastsettelse av administrative normer. Ikke-vitenskapelige rapporter kan benyttes, men disse skal tilfredsstillende de samme faglige og vitenskapelige krav som stilles til fagfelleverderte publiserte studier. TEAN legger størst vekt på data basert på effekter på mennesker, men dersom slike ikke finnes benyttes data fra dyreforsøk.

TEAN er kollektivt ansvarlig for den toksikologiske vurderingen av hvert enkelt stoff. Arbeidstilsynet kan ved utarbeiding finne mangler, feil og uklarheter, og i så fall tas dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å skrive reviderte kapitler 3 og 4.

Statens arbeidsmiljøinstitutt leverer måldata fra eksponeringsdatabasen EXPO og bistår med opplysninger om prøvetakings- og analysemetoder for de stoffene det skal fastsettes normer for.

Arbeidstilsynet ansvar for kapitlene 1 (Stoffets identitet), 2 (Grenseverdier), og den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 (Vurdering) og 7 (konklusjon og forslag til ny eller endret administrativ norm). Arbeidstilsynet angir i kapittel 8 (Ny administrativ norm) den endelige administrative normen for det vurderte stoff.

Innholdsfortegnelse

Innledning.....	4
1. Stoffets identitet	4
2. Grenseverdier	4
2.1 Nåværende administrativ norm	4
2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner.....	4
3. Fysikalske og kjemiske data.....	6
4. Toksikologiske data og helseeffekter	6
4.1 Toksikokinetikk.....	6
4.1.1 Opptak	6
4.1.2 Fordeling	7
4.1.3 Metabolisme	7
4.1.4 Utskillelse.....	7
4.2 Toksikodynamikk.....	8
4.2.1 Observasjoner hos mennesker	8
4.2.1.1 Irritasjon i hud og slimhinner	8
4.2.1.2 Sensibilisering i hud og slimhinner	8
4.2.1.3 Effekter i nervesystemet.....	8
4.2.1.4 Effekter i lever.....	9
4.2.1.5 Kardiovaskulære effekter	9
4.2.1.6 Effekter i nyre.....	9
4.2.1.7 Reproduksjonsskadelig effekt	9
4.2.1.8 Gentoksisk effekt.....	9
4.2.1.9 Karsinogen effekt	10
4.2.2 Dyreforsøk og ex vivo.....	10
4.2.2.1 Generell toksisitet.....	10
4.2.2.2 Irritasjon	10
4.2.2.3 Effekter på nervesystemet	10
4.2.2.4 Reproduksjonsskadelige effekter	10
4.2.2.5 Reproduksjonsskadelige effekter ex vivo	10
4.2.2.6 in vitro/ gentoksisitet.....	11
4.2.2.7 Kreftstudier hos dyr.....	11
4.3 Vurdering	11
5. Bruk og eksponering	11
5.1 Data fra Produktregisteret	11
5.2 Måledokumentasjon fra EXPO	12
5.3 Prøvetakings- og analyse metoder.....	12
6. Vurdering	12
7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm	12
8. Ny administrativ norm	13
9. Referanser.....	14

Innledning

Dette grunnlagsdokumentet er utarbeidet på grunnlag av en oppdatering av kapittel 3 og 4 i grunnlagsdokumentet fra 2000, skrevet av STAMI etter anmodning fra Direktoratet for arbeidstilsynet. Oppdateringen er basert på et nytt dokument fra NEG (The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals): Isoflurane, desflurane and sevoflurane i "Arbete och hälsa", i trykk 2009.

1. Stoffets identitet

Navn:	Sevofluran
Synonymer:	1,1,1,3,3,3-heksafluor-2- (fluorometoksy) propan Fluorometyl 1,1,1,3,3,3 hexafluoroisopropyl eter
Cas-nr:	28523-86-6
Einecs-nr:	-
IUPAC navn:	1,1,1,3,3,3-heksafluor-2- (fluorometoksy) propan

2. Grenseverdier

2.1 Nåværende administrativ norm

Nåværende administrativ norm for sevofluran er 20 ppm, 140 mg/m³.

2.2 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Grenseverdier fra andre land og organisasjoner er gitt i Tabell 1 nedenfor.

Tabell 1 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Land/Organisasjon	Kilde	Genseverdi, inkl. Anmerkning	Kommentar
Danmark	At-vejledning C.0.1 (August 2007)	Ikke fastsatt	
Sverige	AFS 2005:17	8 timersverdi: 10 ppm, 70 mg/m ³ Kortidsverdi: 20 ppm, 170 mg/m ³	
Finland	HTP – värden 2007	8 timersverdi: 10 ppm, 83 mg/m ³ Kortidsverdi: 20 ppm, 170 mg/m ³	
Storbritannia	EH40/2005 Workplace Exposure Limits, October 2007	Ikke fastsatt	
Nederland	Dutch OEL-list 2007	Ikke fastsatt	
Tyskland, myndighetene	OEL TRGS 900 (Juni 2008)	Ikke fastsatt	
Tyskland, MAK	MAK (DFG; 2008)	Ikke fastsatt	Grenseverdi under utredning
EU		Ikke fastsatt	
NIOSH	NIOSH Pocket Guide to Chemical Hazards	NIOSH har foreslått at alle halogenerte anestesigasser ikke skal overskride 2 ppm	
OSHA	TABLE Z-1 Limits for Air Contaminants. (1910.1000 TABLE Z-1)	Ikke fastsatt	
ACGIH	ACGIH [®] 2009 Chemical Substances Threshold Limit Values (TLVs [®])	Ikke fastsatt	

Vi kjenner ikke grunnlaget for fastsettelsen av grenseverdiene i tabellen.

Danmark: <http://www.at.dk/graphics/at/04-Regler/05-At-vejledninger/C-vejledninger/C-0-1-Graensevaerdilisten/C-0-1-Graensevaerdilisten-2007.pdf>

Sverige: http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_17.pdf

Finland: <http://www.ketsu.net/http/HTP2007sve.pdf>

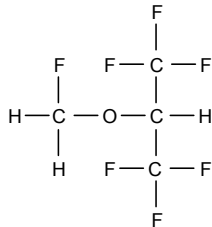
Storbritannia: <http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf>

Nederland: http://www.ser.nl/en/OEL_database/Overview_names.aspx

Tyskland: http://www.baua.de/nn_16806/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf?

3. Fysikalske og kjemiske data

Molekylvekt: 200,1
Formel: C₄H₃F₇O
Strukturformel:



Tabell 2 Fysikalske og kjemiske data

Fysisk tilstand	Sevofluran er en stabil, fargeløs, ikke-brennbar og ikke-eksplosiv flyktig væske ved romtemperatur og med en kloroformlignende lukt.
Kokepunkt	58,6 °C ved 101,3 kPa
Damptrykk	21,3 kPa ved 20 °C
Omregningfaktor(25 °C)	1 ppm = 8,2 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,12 ppm

Gasstetthet i 1 MAC¹ sevofluran i 25 % oksygen og 75 % nitrogen ved 0 °C og 101,3 kPa: 1,45 kg/m³ (Eger 2004, Gunter 2007, Preckel og Bolton 2005)

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Toksikokinetikk

Mye av informasjonen stammer fra pasienter som er eksponert for høye konsentrasjoner sevofluran, og ikke yrkeseksponerte. Helsepersonell i operasjonssaler blir hovedsakelig eksponert for sevofluran via innånding av luft forurenset av denne anestesigassen. For en oversikt over fluraner og toksikokinetikk henvises til Delgado-Herrera et al 2001.

4.1.1 Opptak

Lav blod - gass fordelingskoeffisient fører til at dampen fra denne flyktige væsken gir en ønsket rask innsovning og rask oppvåking, brukt i anestesisammenheng.

¹ MAC: minimal alveolar konsentrasjon som % av atmosfæretrykket. Definert som konsentrasjonen som gir immobilitet i 50 % av forsøkspersoner som påføres supramaksimal smertefull stimulus

Hos ti frivillige forsøkspersoner ble det analysert opptak av sevofluran i form av ratio (FA / F1) mellom konsentrasjon i blod (alveolar blodkonsentrasjon FA) og konsentrasjonen i inhalert luft (F1.). Tretti minutter etter start eksponering var ratio FA / F1 0,9 (desfluran), 0.85 (sevofluran) og 0.73 (isofluran). Ratioen viser et langsommere opptak av sevofluran enn desfluran (0,9), men raskere enn for isofluran (0,73) (Yasuda et al 1991).

4.1.2 Fordeling

Sevofluran fordeles raskt i kroppen. Fordelingskoeffisienten mellom vev - gass for sevofluran ved 37 °C er for blod 0,68, for hjerne 1,7 og for fettvev 47,5. Ved beregninger av fordeling til ulike compartments hos mennesker, i en fysiologisk basert farmakokinetisk modell, fikk muskelvev den største mengden av gassen etterfulgt av blodrike organer (Delgado-Herrera et al., 2001).

Flere studier viser at isofluran passerer placentabarrieren, samt tas opp i navlestrengsblod (Satoh et al. 1995; Dwyer et al. 1995).

4.1.3 Metabolisme

Bare 2-5 % av sevofluran som blir tatt opp i kroppen blir metabolisert (Pezzagno et al. 1989; Kaminsky, 1990; Holaday & Smith, 1981; Kharasch et al. 1995; Shiraishi & Ikeda, 1990; Nuscheler et al. 1998). Metabolismen skjer hovedsakelig i lever, men også noe i nyre og lunger, og katalyseres mest sannsynlig av cytokrom P4502E1. Oksidasjon er den viktigste mekanismen (Pihlainen and Ojanpera, 1998). De viktigste metabolittene er ekvimolare konsentrasjoner av uorganiske fluoridioner og heksafluoroisopropanol (HFIP) (Holaday & Smith, 1981). Konsentrasjonen av fluoridioner i plasma når maksimum innen 1 time (Davidkova et al. 1987; Frink et al. 1994) og er proporsjonal med administrert dose (Frink et al. 1992; Kobayashi et al. 1992; Smith et al. 1992). Sevofluran metaboliseres 10 – 100 ganger raskere enn isofluran og desfluran. Fluoridkonsentrasjonen som dannes påvirkes ikke av tobakksrøyking (Laisalmi et al., 2006). Metabolismen av sevofluran skiller seg altså kvalitativt fra de andre anestesigassene, da forbindelsen ikke metaboliseres til trifluoracetylklorid med dannelse av trifluoracetylte leverproteiner.

4.1.4 Utskillelse

Hos mennesker elimineres fluraner, hovedsakelig (> 90 %) uforandret via lungene (Carpenter et al 1986; Dutch Expert Committee, 1998). Utskillelse gjennom huden er < 0,4 % (Fassoulaki et al. 1991; Lockhart et al. 1991). HFIP blir ikke videre defluorinert eller oksidert (Kharasch, 1995), men konjugeres hurtig til HFIP-glucuronid som skilles ut via urinen med en halveringstid tid på ca 14 timer (Holaday & Smith, 1981; Kharasch et al. 1995).

4.2 Toksikodynamikk

4.2.1 Observasjoner hos mennesker

4.2.1.1 Irritasjon i hud og slimhinner

Sevofluran administrert til 8 forsøkspersoner i konsentrasjoner på 17 100 ppm og 34 200 ppm, i 15 sekunder ga irritativ effekt i luftveiene, økt respirasjonsfrekvens og redusert lungefunksjon. Eksponering for sevofluran induerte ikke en hosterefleks, slik som de andre anestesigassene som ble testet (Doi & Ikeda, 1993). På grunn av at sevofluran er lite irritativ for respirasjonssystemet er gassen benyttet til innledning av gassanestesi med ansiktsmaske.

4.2.1.2 Sensibilisering i hud og slimhinner

Grunnlagsdokumentet har valgt å beskrive en studie bestående av tre kasuser av anestesipersonell eksponert for isofluran eller sevofluran i mer enn tre år og som deretter utviklet yrkesastma. Diagnosen ble bekreftet ved at de frivillig ble eksponert for økende doser av isofluran eller sevofluran på ulike dager, i konsentrasjoner fra 2 500 – 5 400 ppm. Pasient nr 1 provokasjonseksponert for sevofluran fikk variabel luftstrømsobstruksjon, redusert FEV1 med 32 % og positiv metacholintest. Personen fikk senere en anafylaktisk reaksjon under generell sevofluran anestesi. Person nr 2 reagerte ikke på inhalasjonstesting med gassene. Den tredje personen fikk en senastmatisk reaksjon med positiv metacholintest (Vellore et al., 2006). Ingen andre studier er sitert. Kasuistikkene bekrefter bronkial obstruksjon i disse tilfellene. Større studier er nødvendige for å avklare betydningen av sevofluran for induksjon av astma hos yrkeseksponerte.

4.2.1.3 Effekter i nervesystemet

Sevofluran brukt som anestesimiddel (MAC verdi 21 000 ppm) fører til hypnose og amnesi ved at gassen virker på sentralnervesystemet (Preckel and Bolten, 2005). I anestetiske doser virker gassen sederende og analgetisk. Oppvåkningstiden definert som tidsintervallet mellom opphør av tilførsel av anestesigassen, til pasienten svarer på tiltale og kjenner tid og sted, er fra 15 – 30 minutter. (Eger et al., 1997a). Oppvåkningstiden for sevofluran er kortere enn for isofluran og lengre enn for desfluran, men forskjellen i minutter er ikke stor (Gupta et al., 2004).

I en studie ble hukommelsen undersøkt ved å teste evnen til å gjenkjenne emosjonelle bilder hvor det i 6 sekunder ble vist tilfeldige sekvenser av bilder med nøytralt eller emosjonelt innhold. Etter eksponering for sevofluran ved 1 000, 2 000 og 2 500 ppm i 100 % oksygen i minst 20 minutter, viste forsøkspersoner redusert hukommelse. I den samme studien en uke senere var hukommelsen fortsatt redusert ved 2 000 og 2 500 ppm, men ikke ved 1 000 ppm sevofluran (Alkire et al., 2008).

Fire ulike psykomotoriske tester ble utført under eksponering for 2 000 og 4 000 ppm sevofluran administrert i 100 % oksygen i 40 minutter. Ved 2 000 ppm ble det funnet effekter ved digit-symbol substitution. Andre psykomotoriske effekter signifikant forskjellige fra kontroll ble ikke observert ved eksponering for 2 000 ppm sevofluran, mens 4 000 ppm ble det observert effekter ved flere ulike psykomotoriske tester (Beckman et al., 2006).

Blodgjennomstrømning av hjernen hos ni frivillige eksponert for 4 000, 7 000 og 20 000 ppm sevofluran i minst 10 minutter, ble målt med PET. Det ble påvist både økt og redusert blodgjennomstrømning i ulike områder i hjerne ved alle doser, men den totale blodgjennomstrømning var ikke endret. Det ble påvist dose- relaterte endringer i bispektral index (et mål på bevissthetsnivå) og i EEG forandringer. Hjerter- og respirasjonsfunksjoner var uendret i forhold til kontroll (Schlünzen et al. 2004).

4.2.1.4 Effekter i lever

De fleste studier viser at sevofluran ikke gir leverskade hos anesteserte pasienter, og heller ikke ved gjentatte eksponeringer (Delgado-Herrera et al., 2001; Kenna and Jones, 1995; Reichle and Conzen, 2003; Reichle and Conzen, 2003). Noen få rapporter viser en lett forbigående økning av transaminaser i lever (Nishiyama et al., 1998). (Nishiyama and Hanaoka, 1998).

4.2.1.5 Kardiovaskulære effekter

Sevofluran, som andre anestesigasser, gir en doserelatert reduksjon i systolisk og diastolisk trykk og hemming av barorefleks (se Ciofalo & Reiz, 1999). Hos 12 frivillige eksponert for sevofluran sank blodtrykket doseavhengig ved ende-tidal konsentrasjoner fra 10 000 til 30 000 ppm. Ingen endringer i hjerterefrekvens, sentralt venetrykk, plasma noradrenalin eller i sympatisk nerveaktivitet ble påvist (Ebert et al., 1995b).

4.2.1.6 Effekter i nyre

Pasienter anestesert med sevofluran har blitt studert med hensyn til nefrotoksisitet (Mazze et al 2000; (Delgado-Herrera et al., 2001 (Laisalmi et al., 2006), men det er ikke funnet studier på nefrotoksisitet hos yrkeseksponerte.

4.2.1.7 Reproduksjonsskadelig effekt

Det er ikke funnet epidemiologiske studier som har vurdert en eventuell sammenheng mellom eksponering for sevofluran alene og reproduksjonsskadelige effekter. Femti gravide, ikke yrkeseksponerte kvinner ble delt i tre grupper for administrasjon av ulike anestesiformer, enten i form av to ulike inhalasjonsanestesi (10 000 ppm sevofluran, eller 30 000 ppm desfluran i oksygen og 50 % lystgass), eller som epidural anestesi med ropivacain. Ingen signifikante forskjeller mellom anestesiformene ble funnet ved undersøkelser av barnet i tiden etter fødselen, bedømt ved APGAR score og NACS (Neurological Adaptive Capacity Score)(Karaman et al., 2006).

4.2.1.8 Gentoksisk effekt

Sykehuspersonell eksponert for sevofluran ($8,9 \pm 5,6$ ppm) og lystgass (119 ± 39 ppm), har vist økt søster kromatidutbytting (Eroglu et al., 2006), mens en pasientstudie hos barn ikke viste slik effekt (Krause et al., 2003). To andre pasientstudier viste forbigående økning i antall DNA trådbrudd (Alleva et al., 2003; Karabiyik et al., 2001).

4.2.1.9 Karsinogen effekt

Det ble ikke funnet epidemiologiske studier på karsinogene effekter. Dette må vurderes i lys av at fluraner ble introdusert for anestesi for 20 -30 år siden, et relativt kort tidsspenn for kreftutvikling.

4.2.2 Dyreforsøk og ex vivo

4.2.2.1 Generell toksisitet

Sevofluran har en lav akutt toksisitet sammenliknet med andre anestesigasser (Lewis, 1992).

4.2.2.2 Irritasjon

Sevofluran er ikke irriterende selv i høye, ikke anestetiske doser (Aida et al., 1994).

4.2.2.3 Effekter på nervesystemet

I forsøk med eksponering inntil 45 minutter ble det ved de laveste konsentrasjonene som ble testet, påvist analgesi ved 1050 ppm og forbedret hukommelse for en uønsket effekt ved 1100 ppm (Alkire and Gorski, 2004) (Alkire et al., 2005). For effekter i nervesystemet kan det derfor ikke fastsettes noen NOAEL for korttidseksponering. Ved høyere konsentrasjoner vises endringer i kognitive funksjoner og mer angst.

Deler av hjernen (hippocampus med CA1 pyramidal celler) fra mus eksponert i organkulturer for konsentrasjoner svarende til 900 ppm sevofluran viste forbedret nerveledning og demping av amplitude etter stimulering av postsynaptiske eksitatoriske glutamatreseptorer (Otsubo et al., 2008). Dette tyder på at subanestetiske doser fremmer eksitatorisk synapseoverføring og hukommelse.

Eksponering av hunder for 10 000 ppm til 40 000 ppm sevofluran i perioder på 20 minutter hemmet ATM-fiber medierte sympatiske ryggmargsrefleks med henholdsvis 20%, 39 % og 54 %. På samme måte hemmet 2 000, 3 000 og 4 000 ppm den C-fiber medierte sympatiske ryggmargsrefleks med 38 %, 62 % og 74 % (Ma et al. 1998)(Ma, D., Wang, C., Pac Soo, C. K., Chakrabarti, M. K., Lockwood, G. G. & Whitwam, J. G. (1998).

4.2.2.4 Reproduksjonsskadelige effekter

Rotter eksponert for 23 000 ppm sevofluran 4 timer/dag i 5 dager fikk redusert sædkonsentrasjon på 50 % i forhold til før eksponeringen, og redusert mobilitet senere i studien. Lysmikroskopiske forandringer i spermatogonier ble påvist hos dyrene etter 41 dager, mens Sertoli og Leydig celler var normale. Studien lot seg ikke tolke grunnet patologiske funn også hos kontrolldyrene (Ceyhan et al., 2005). Ti drektige geiter eksponert for 27 000 ppm sevofluran fikk registrert redusert føtalt blodtrykk ved 27 000 ppm og vedvarende lavt opp til 41 000 ppm (Setoyama et al., 2003).

4.2.2.5 Reproduksjonsskadelige effekter ex vivo

Under keisersnitt ble det fjernet små muskelbiter fra uterus hos kvinner som mottok epidural l anestesi (bupivacaine og fentanyl) ved full termin. I etterfølgende in vitro forsøk ble vevsbitene eksponert for sevofluran i konsentrasjoner fra 100 00 ppm til 50 000 ppm og det

ble vist en doserelatert hemming av isometrisk muskelkontraksjon i forhold til kontrollen, men ikke for den laveste konsentrasjonen.. Signifikant reduksjon i kontraksjon ble vist ved 200 000 ppm og høyere (Yoo et al., 2006)

4.2.2.6 in vitro/ gentoksisitet

Humane lymfocytter eksponert for 1.1mM sevofluran i 10 og 30 minutter viste ingen DNA trådbrudd i Comet assay (Szyfter et al., 2004).

4.2.2.7 Kreftstudier hos dyr

Det ble ikke funnet studier på kreft og sevofluran hos forsøksdyr.

4.3 Vurdering

Kritisk akutt effekt av sevofluran er endringer i nevrofunksjon. Ved den laveste studerte konsentrasjonen hos mennesker, 1 000 ppm i 20 minutter, ble det påvist hemmet emosjonell respons (LOAEL). Hos rotter ble analgesi og påvirkning av hukommelse påvist ved de laveste studerte konsentrasjoner, henholdsvis på 1 050 ppm og 1 100 ppm i 45 minutter.

Kromosomskader i form av søsterkromatidutbytte har blitt påvist hos eksponert personell. De har blitt eksponert for flere kjemikalier og relasjonen til sevofluran alene er derfor usikker. Testing av lymfocytter in vitro fra pasienter som har fått anestesi, viser ingen gentoksiske effekter av sevofluran. En fertilitetsstudie med kaniner lar seg ikke tolke.

Det er ikke tilstrekkelig data for å tilskrive sevofluran kreftfremkallende effekt og heller ikke er det gode nok holdepunkter for allergifremkallende, eller fosterskadelig effekt.

5. Bruk og eksponering

Sevofluran er sammen med isofluran og desfluran de vanligst brukte anestesigassene i Norge. De brukes ofte i kombinasjon med oksygen/lystgass (dinitrogenoksid) og andre anestetika for induksjon og vedlikehold av generell anestesi. De finnes ikke naturlig og syntetiseres i lukkede systemer.

Sevofluran er et erstatningsstoff for andre halogenerte narkosegasser som halotan og enfluran. Sevofluran anvendes i helse- og veterinærtjenesten og yrkesmessig eksponering omfatter personalet i operasjonsrom og på overvåkningsavdelinger.

5.1 Data fra Produktregisteret

Sevofluran inngår ikke i produkter som er registreringspliktige i Produktregisteret (2007). Det foreligger derfor ikke opplysninger om hvilke typer produkter stoffet inngår i og ingen opplysninger om brukerbransje fra registeret.

5.2 Måledokumentasjon fra EXPO

For sevofluran har vi bare 5 målinger hentet fra STAMIs database EXPO. Alle målingene ble foretatt ved vedlikeholdsarbeid eller testing av apparatur, og vi vektlegger dem derfor ikke. Verdiene er langt over administrativ norm.

5.3 Prøvetakings- og analyse metoder

I nedenstående tabell er metoder for prøvetaking og analyser presentert.

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Adsorbenttrør m/Anasorb 747	GC/FID	(OSHA-metode 106) ¹

1. OSHA-metode 106 er ikke fullstendig validert for sevofluran

6. Vurdering

Det er utilstrekkelig vitenskapelige grunnlag for å kunne bestemme kritisk effekt etter langtidseksponering av sevofluran.

Kritisk effekt for akutt eksponering av sevofluran er endringer på nevrofunksjon. Ved en eksponering for 1000 ppm i 20 minutter ble det påvist hemmet emosjonell respons hos mennesker. Denne verdien vurderes som en akutt LOAEL. Sevofluran forårsaker analgesi (nedsatt smertefølelse) ved 1050 ppm i rotter.

Sevofluran har en mindre irriterende effekt på luftveiene enn de andre narkosegassene isofluran og desfluran.

I en ny studie på sykehuspersonell eksponert for sevofluran med konsentrasjoner $8,9 \pm 5,6$ ppm viser kromosomskader i form av økning i søster kromatidutbytting. Ettersom eksponeringen omfattet andre kjemikalier kan ikke denne effekten utelukkende tilskrives sevofluran, men studier på pasienter har vist forbigående økning i antall DNA trådbrudd.

Det foreligger ikke nok dokumentasjon om eventuell kreftrisiko ved eksponering av sevofluran. Det er ikke tilstrekkelige holdepunkter for allergifremkallende, eller fosterskadelig effekt.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

Vi har ikke fått tilsendt måledokumentasjon fra norske arbeidsplasser. For sevofluran har vi manglende data om eksponering som kan brukes til vurdering av tekniske og økonomiske forhold.

Forslaget til administrativ norm baserer seg derfor på en vurdering av de toksikologiske dataene som gir opphav til bekymring for sevoflurans gentoksiske potensial ved yrkeseksponering og på grenseverdier fastsatt av andre land og organisasjoner, se tabellen i avsnitt 2.2.

Videre legger vi vekt på at arbeidstakere skal utsettes for lavest mulig konsentrasjon av farlige stoffer, og på dette grunnlaget foreslår vi følgende administrative norm for sevofluran:

10 ppm, 70 mg/m³

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for sevofluran fastsatt til:

5 ppm, 35 mg/m³

9. Referanser

Aida H, Mizuno Y, Hobo S, Yoshida K and Fujinaga T (1994) Determination of the minimum alveolar concentration (MAC) and physical response to sevoflurane inhalation in horses. *J Vet Med Sci* 56: 1161-1165.

Alkire MT and Gorski LA (2004) Relative amnesic potency of five inhalational anesthetics follows the Meyer-Overton rule. *Anesthesiology* 101: 417-429.

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

Alkire MT, Nathan SV and McReynolds JR (2005) Memory enhancing effect of low-dose sevoflurane does not occur in basolateral amygdala-lesioned rats. *Anesthesiology* 103: 1167-1173.

Alleva R, Tomasetti M, Solenghi MD, Stagni F, Gamberini F, Bassi A, Fornasari PM, Fanelli G and Borghi B (2003) Lymphocyte DNA damage precedes DNA repair or cell death after orthopaedic surgery under general anaesthesia. *Mutagenesis* 18: 423-428.

Beckman NJ, Zacny JP and Walker DJ (2006) Within-subject comparison of the subjective and psychomotor effects of a gaseous anesthetic and two volatile anesthetics in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend* 81: 89-95.

Ceyhan A, Cincik M, Bedir S, Ustun H, Dagli G and Kalender H (2005) Effects of exposure to new inhalational anesthetics on spermatogenesis and sperm morphology in rabbits. *Arch Androl* 51: 305-315.

Ciofolo MJ and Reiz S (1999) Circulatory effects of volatile anesthetic agents. *Minerva Anesthesiol* 65: 232-238.

Davidkova TI, Fujii K, Kikuchi H, Horibe M, Mukaida K, Sato N, Morio M (1987) Urinary excretion of inorganic and organic fluoride after inhalation of sevoflurane. *Hiroshima J Med Sci* 36:99-104

Delgado-Herrera L, Ostroff RD and Rogers SA (2001) Sevoflurane: approaching the ideal inhalational anesthetic. a pharmacologic, pharmacoeconomic, and clinical review. *CNS Drug Rev* 7: 48-120.

Doi M and Ikeda K (1993) Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth* 40: 122-126.

Dwyer R, Fee JP and Moore J (1995) Uptake of halothane and isoflurane by mother and baby during caesarean section. *Br J Anaesth* 74: 379-383.

Ebert TJ, Muzi M and Lopatka CW (1995b) Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans. A comparison to desflurane. *Anesthesiology* 83: 88-95.

- Eger EI (2004) Characteristics of anesthetic agents used for induction and maintenance of general anesthesia. *Am J Health Syst Pharm* 61 Suppl 4: S3-10.
- Eger EI, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Fang Z, Gong D, Sonner J and Weiskopf RB (1997a) Recovery and kinetic characteristics of desflurane and sevoflurane in volunteers after 8-h exposure, including kinetics of degradation products. *Anesthesiology* 87: 517-526.
- Eroglu A, Celep F and Erciyes N (2006) A comparison of sister chromatid exchanges in lymphocytes of anesthesiologists to nonanesthesiologists in the same hospital. *Anesth Analg* 102: 1573-1577.
- Fassoulaki A, Lockhart SH, Freire BA, Yasuda N, Eger EI, Weiskopf RB and Johnson BH (1991) Percutaneous loss of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 74: 479-483.
- Frink, E. J. Jr., Malan, T. R. Jr., Isner, J., Brown, E. A., Morgan, S. & Brown, B. R. Jr. (1994) Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*. 80: 1019-1025
- Frink, E. J. Jr., Ghantous, H., Malan, T. R. Jr., Morgan, S., Fernando, J., Gandolfi, A. J. and Brown, B. R. Jr. (1992). Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: Correlation with indices of hepatic and renal function. *Anesth Analg*. 74: 231-235
- Gunter JB (2007) Desflurane and density. *Anesthesiology* 106: 402-403.
- Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, Sakima N, Parker SD and Fleisher LA (2004) Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg* 98: 632-41
- Health Council of the Netherlands. Report of the Dutch Expert Committee on Occupational Standards: Enflurane, Isoflurane and cyclopropane. 1998.
- Holaday DA and Smith FR (1981) Clinical characteristics and biotransformation of sevoflurane in healthy human volunteers. *Anesthesiology* 54: 100-106.
- Kaminsky, L. S. (1990). Chemical alterations of volatile anesthetic agent-induced hepato- and nephrotoxicity. I: Goldstein, R. S., Hewitt, W. R., Hook, J. B. ed. Toxic interactions. New York: Academic Press: 207-231
- Karabiyik L, Sardas S, Polat U, Kocabaş NA and Karakaya AE (2001) Comparison of genotoxicity of sevoflurane and isoflurane in human lymphocytes studied in vivo using the comet assay. *Mutat Res* 492: 99-107.
- Karaman S, Akerçan F, Aldemir O, Terek MC, Yalaz M and Firat V (2006) The maternal and neonatal effects of the volatile anaesthetic agents desflurane and sevoflurane in caesarean section: a prospective, randomized clinical study. *J Int Med Res* 34: 183-192.
- Kenna JG and Jones RM (1995) The organ toxicity of inhaled anesthetics. *Anesth Analg* 81: S51-S66.

- Kharasch ED (1995) Biotransformation of sevoflurane. *Anesth Analg* 81: S27-S38.
- Kobayashi, Y., Ochiai, R., Takeda, J., Sekiguchi, H. & Fukushima, K. (1992). Serum and urinary inorganic fluoride concentrations after prolonged inhalation of sevoflurane in humans. *Anesth Analg.* 74: 753-757
- Laisalmi M, Kokki H, Soikkeli A, Markkanen H, Yli-Hankala A, Rosenberg P and Lindgren L (2006) Effects of cigarette smoking on serum fluoride concentrations and renal function integrity after 1 MAC-h sevoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 50: 982-987.
- Lewis, sr RJ (1992) *Sax Dangerous properties of industrial materials.* (th ed. Van Nostrand Reinhold, New York, USA: 1008, 1521, 2028
- Lockhart SH, Yasuda N, Peterson N, Laster M, Taheri S, Weiskopf RB and Eger EI (1991) Comparison of percutaneous losses of sevoflurane and isoflurane in humans. *Anesth Analg* 72: 212-215.
- Ma, D., Wang, C., Pac Soo, C. K., Chakrabarti, M. K., Lockwood, G. G. & Whitwam, J. G. (1998). The effect of sevoflurane on spontaneous symphathetic activity, A delta and C somatosympathetic reflexes, and associated hemodynamic changes in dogs. *Anesth Analg.* 86 (5): 1079-1083
- Mazze RI, Callan CM, Galvez ST, Delgado-Herrera L and Mayer DB (2000) The effects of sevoflurane on serum creatinine and blood urea nitrogen concentrations: a retrospective, twenty-two-center, comparative evaluation of renal function in adult surgical patients. *Anesth Analg* 90: 683-688.
- Nishiyama T and Hanaoka K (1998) Inorganic fluoride kinetics and renal and hepatic function after repeated sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 87: 468-473.
- Nishiyama T, Yokoyama T and Hanaoka K (1998) Liver and renal function after repeated sevoflurane or isoflurane anaesthesia. *Can J Anaesth* 45: 789-793.
- Otsubo T, Maekawa M, Nagai T, Sakio H and Hori Y (2008) Facilitatory effects of subanesthetic sevoflurane on excitatory synaptic transmission and synaptic plasticity in the mouse hippocampal CA1 area. *Brain Res* 1197:32-9.
- Pezzagno, G., Imbriani, M., Ghittori, S. Et al. (1989). *Inhalation anaesthetics. I: Alessio, L., Berlin, A., Boni, M. et al. ed. Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals. Vol. 6. Luxembourg, Commission of the European Communities. 49-76*
- Pihlainen K and Ojanpera I (1998) Analytical toxicology of fluorinated inhalation anaesthetics. *Forensic Sci Int* 97: 117-133.
- Preckel B and Bolten J (2005) Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 19: 331-348.
- Reichle FM and Conzen PF (2003) Halogenated inhalational anaesthetics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 17: 29-46.

- Sakai EM, Connolly LA and Klauck JA (2005) Inhalation anesthesiology and volatile liquid anesthetics: focus on isoflurane, desflurane, and sevoflurane. *Pharmacotherapy* 25: 1773-1788.
- Satoh D, Iwatsuki N, Naito M, Sato M and Hashimoto Y (1995) Comparison of the placental transfer of halothane, enflurane, sevoflurane, and isoflurane during cesarean section. *J Anesth* 9: 220-223.
- Schlünzen L, Vafae MS, Cold GE, Rasmussen M, Nielsen JF, Gjedde A (2004) Effects of subanaesthetic and anaesthetic doses of sevoflurane on regional cerebral blood flow in healthy volunteers. A positron emission tomographic study. *Acta Anaesthesiol Scand* 48(10):1268-76.
- Setoyama K, Shinzato T, Misumi K, Fujiki M and Sakamoto H (2003) Effects of propofol-sevoflurane anesthesia on the maternal and fetal hemodynamics blood gases, and uterine activity in pregnant goats. *J Vet Med Sci* 65: 1075-1081.
- Shiraishi, Y. & Ikeda, K. (1990). Uptake and biotransformation of sevoflurane in humans: A comparative study of sevoflurane in humans: A comparative study of sevoflurane with halothane, enflurane, and isoflurane. *J Clin Anesth.* 2: 381-386
- Smith, I., Ding, Y. & White, P. F. (1992). Comparison of induction, maintenance, and recovery characteristics of sevoflurane-N₂O and propofol-sevoflurane-N₂O with propofol-isoflurane-N₂O anesthesia. *Analg.* 74: 253-259
- Szyfter K, Szulc R, Mikstacki A, Stachecki I, Rydzanicz M and Jaloszynski P (2004) Genotoxicity of inhalation anaesthetics: DNA lesions generated by sevoflurane in vitro and in vivo. *J Appl Genet* 45: 369-374.
- Vellore AD, Drought VJ, Sherwood-Jones D, Tunnicliffe B, Moore VC, Robertson AS and Burge PS (2006) Occupational asthma and allergy to sevoflurane and isoflurane in anaesthetic staff. *Allergy* 61: 1485-1486.
- Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, Weiskopf RB, Liu J, Laster M, Taheri S, Peterson NA (1991) Comparison of kinetics of Sevoflurane and Isoflurane in humans. *Anesth Analg* 72: 316-324
- Yoo KY, Lee JC, Yoon MH, Shin MH, Kim SJ, Kim YH, Song TB and Lee J (2006) The effects of volatile anesthetics on spontaneous contractility of isolated human pregnant uterine muscle: a comparison among sevoflurane, desflurane, isoflurane, and halothane. *Anesth Analg* 103: 443-7.