

GRUNNLAG FOR FASTSETTELSE AV ADMINISTRATIV NORM FOR ENFLURAN

**Direktoratet for arbeidstilsynet
2000**

INNHOLDSFORTEGNELSE

| | |
|---|-----------|
| 1. STOFFETS IDENTITET: ENFLURAN..... | 3 |
| 2. GRENSEVERDIER..... | 3 |
| 3. FYSIKALSKE OG KJEMISKE DATA | 4 |
| 4. TOKSIKOLOGISKE DATA OG HELSEEFFEKTER | 4 |
| 4.1 NÅVÆRENDE KLASSIFISERING..... | 4 |
| 4.2 OPPTAK, METABOLISME OG UTSKILLELSE | 4 |
| 4.3 ENFLURANS HELSESKADELIGE EFFEKTER | 5 |
| 4.4 NEVROTOKSISKE EFFEKTER | 6 |
| 4.4.1 Studier gjort på mennesker..... | 6 |
| 4.4.2 Andre typer forsøk..... | 6 |
| 4.5 REPRODUKSJONSSKADELIGE EFFEKTER | 7 |
| 4.5.1 Studier gjort på mennesker..... | 7 |
| 4.5.2 Forsøk gjort på dyr..... | 7 |
| 4.6 GENTOKSISKE EFFEKTER..... | 8 |
| 4.6.1 Studier gjort på mennesker..... | 8 |
| 4.6.2 Forsøk gjort på dyr, insekt og gjærsopp..... | 8 |
| 4.7 KARSINOGEN EFFEKT | 9 |
| 4.8 KONKLUSJON | 9 |
| 5. BRUK, FOREKOMST, HÅNDTERING OG TEKNOLOGI..... | 9 |
| 5.1 OPPLYSNINGER I PRODUKTREGISTERET | 10 |
| 5.2 ANTALL MULIG EKSPONERTE | 10 |
| 6. MÅLEDOKUMENTASJON..... | 10 |
| 6.1 MÅLE- OG ANALYSEMETODER | 10 |
| 6.2 NIVÅ AV EKSPONERING | 10 |
| 7. EVENTUELLE ERSTATNINGSSTOFFER | 10 |
| 8. NY ADMINISTRATIV NORM..... | 10 |
| 9. REFERANSER | 10 |

Grunnleggsdokumentet er basert på Report of the Dutch Expert Committee on Occupational Standards: Enflurane, Isoflurane and Cyclopropane (1998). Den toksikologiske litteraturen som er tilgjengelig for enfluran dekker både eksponeringsforhold som er relevante for arbeidstakere og for pasienter som får enfluran som anestesimiddel. Vi har lagt vekt på studier som er av betydning for revisjon av den administrative normen for enfluran. Det er lagt særlig vekt på studier hvor det bare har vært eksponering for enfluran (og ikke andre anestesigasser i tillegg), så langt dette har vært mulig.

1. Stoffets identitet: Enfluran

Synonymer: 2-kloro-1,1,2-trifluoroetylen-difluorometyleter, ethran
 Cas-nr: 13838-16 -9
 EINECS-nr: -
 Index-nr: -
 ELINCS-nr: -

2. Grenseverdier

Nåværende administrativ norm: 2 ppm, 15 mg/m³

Tabell 2.1 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner.

| Land/Organisasjon | Kilde | Grenseverdi, inkl. anmerkning |
|-------------------|--|--|
| Sverige | AFS 2000:3 | 10 ppm, 80 mg/m ³ 20 ppm, 150 mg/m ³ (korttidsverdier) |
| Danmark | At-vejledning C.0.1 2000 | 2 ppm, 15 mg/m ³ |
| Finland | 1998-lista, HTP-ARVOT | 10 ppm, 77 mg/m ³ (8 timer) 20 ppm, 150 mg/m ³ (15 min) |
| Storbritannia | EH40/2000 | TWA: 50 ppm, 383 mg/m ³ |
| Nederland | Nationale MAC-lijst, 1997-1998 | 75 ppm |
| ACGIH | 2000-lista | 75 ppm |
| MAK | 1999-lista | 20 ppm, 150 mg/m ³ Pregnancy risk group C ¹⁾ |
| EU | Kommisjonsdirektiv 91/322/EØF Kommisjonsdirektiv 2000/39/EC | — |
| Australia | | 0,5 ppm |

1) det foreligger ingen risiko for skade på foster når eksponering skjer under MAC-verdi.

3. Fysikalske og kjemiske data

Formel: C₃H₂ClF₅O

Strukturformel: CHF₂OCF₂CHClF

Molekylvekt: 184,5

Kokepunkt: 56,6 °C

Tetthet: 1,5167 ved 20 °C

Damptrykk: 175 mmHg ved 20 °C

Løselighet: Lite løselig i vann, lett løselig i organiske løsemidler

Omregningsfaktorer: 1 mg/m³ = 0,130 ppm, 1 ppm = 7,67 mg/m³ (20 °C; 101,3 kPa)

MAC: minimal alveolær konsentrasjon som % av atmosfæretrykket. Definert som konsentrasjonen som gir immobilitet i 50 % av forsøkspersonene/forsøksdyrene under kirurgisk inngrep.

- mennesker 1,68 (Baden *et al.* 1980)
- rotte (Sprague Dawley) 2,2 (Taheri *et al.* 1991)
- mus 1,63-2,19 (Komatsu *et al.* 1991; Drummond, 1985)
- kanin 2,86 (Drummond, 1985)

Enfluran ble utviklet på 60-tallet og er sett på som et sikrere anestesimiddel enn halotan. Enfluran er en fargeløs, ikke-brennbar, flyktig gass med en behagelig lukt.

4. Toksikologiske data og helseeffekter

4.1 Nåværende klassifisering

Enfluran er ikke omfattet av forskrift om klassifisering, merking m.v. av farlige kjemikalier, og er derfor ikke klassifisert av myndighetene.

4.2 Opptak, metabolisme og utskillelse

Det er vist at lungene tar opp 35 % av inhalert enfluran (Pezzagn *et al.* 1989). Fiserova-Bergerova og medarbeidere (1990) har beregnet en absorpsjonshastighet for enfluran i væskefase på 0,67 mg/cm²/t gjennom menneskehud. Det ble ikke funnet dokumentasjon på opptak fra magetarm-kanalen.

Fra rotteforsøk har det vært rapportert at enfluran i størst grad fordeles til fettvev og lever, og at enfluran finnes i fettvevet lenge etter avsluttet eksponering. Det ble i studien ikke beregnet noen halveringstid for enfluran (Hashimoto *et al.* 1991). Fordelingskoeffisienten til enfluran mellom vev og luft er beregnet i flere studier. Fiserova-Bergerova og Diaz (1986) refererte til et studie på mennesker fra 1984, som kom frem til følgende tall: Fettvev (132), lever (5,1), muskelvev (4,8), lunger (3,6), nyre (3,4), hjerne (3,3) og blod (1,8). Enfluran passerer placentabarrieren (Satoh *et al.* 1995).

Hos mennesker blir ca. 2,5 % av absorbert enfluran metabolisert (Pezzagno *et al.* 1989; Kaminsky, 1990). Stoffskifte til enfluran er bare delvis kjent. Det er kjent at enfluran defluorineres og at hvert molekyl frigir et fluoridion. Mengden av fluoridioner som skilles ut via urinen er derfor et kvantitativt mål på hvor mye enfluran som er metabolisert. Hovedmetabolitten til enfluran er oksalsyre, men studier tyder på at nivået av denne er lav. Metabolismen av enfluran foregår i leveren, hvor det metaboliseres ved oksidativ P₄₅₀-reaksjon, dvs. samme reaksjonsvei som for halotan, men via et syrefluorid (halotan; syreklorid) til den tilsvarende syren, difluormetoksydifluoreddiksyre (halotan; trifluoreddiksyre). Som for halotan modifierer metabolitten fra enfluran leverproteiner, men i mye mindre grad (Njoku *et al.* 1987). Metabolismen av enfluran øker hos overvektige mennesker (Cousins *et al.* 1976).

Utskillelse skjer via lungene, lever og nyrer. Enfluran elimineres hovedsakelig (> 90 %) uforandret via lungene.

4.3 Enflurans helseskadelige effekter

Enfluran har en lav akutt toksisitet både etter inhalasjon, oral administrasjon og intraperitoneal injeksjon. Lewis (1992) rapporterte om en LC₅₀-verdi på 14 000 ppm hos rotte og 8 100 ppm hos mus etter inhalasjon av enfluran i 3 timer. LD₅₀-verdiene for oral administrasjon var henholdsvis 5450 mg/kg og 5000 mg/kg for rotte og mus. Under narkose kan en mulig bivirkning forårsaket av enfluran være forandringer i hjerterytme, men i mindre grad enn for halotan. Ved doser som er aktuelle for anestesi, kan enfluran fremkalle muskelkramper og nedsette nyrefunksjonen (Lewis *et al.* 1991).

En sjelden, men alvorlig bivirkning etter eksponering for enfluran, er leverskade. Det har vært rapportert om flere tilfeller av pasienter som har vært anestetisert med enfluran og som har utviklet leverskader (Schneider, 1995; Paull & Fortune, 1987). Insidensen av leverskade som har sammenheng med enfluraneksponering sies å være 1: 800 000 (Kenna & Van Pelt, 1994), og er lavere enn for halotan, da metabolittmodifiserte proteiner dannes i mye mindre grad (Njoku *et al.* 1997). Det har også vært rapportert om leverskader hos yrkeseksponerte, men noen oversikt over doser foreligger ikke.

Det har vært rapportert at enfluran har en irritativ effekt i luftveiene, i tillegg til at eksponering kan føre til økt respirasjonsfrekvens og redusert lungefunksjon, responser som er karakteristiske for irritanter. Eksponering for enfluran induserer også en hosterefleks (Doi & Ikeda, 1993). Det er rapportert at 100 mg enfluran er moderat irriterende for kaninøyne (Lewis, 1992).

Slagfrekvensen til cilier fra 18 ikke-røykende, friske pasienter ble redusert etter eksponering for 5 % enfluran i 3 timer (Raphael *et al.* 1996).

De viktigste effektene ved eksponering for enfluran ved utarbeiding av administrativ norm er nevrotoksiske og reproduksjonsskadelige effekter. Vi vil gå nærmere inn på disse i dokumentet, ved siden av gentoksisk og karsinogen effekt.

4.4 Nevrotoksiske effekter

4.4.1 Studier gjort på mennesker

Det ble ikke funnet epidemiologiske undersøkelser hvor personene som ble undersøkt utelukkende hadde vært eksponert for enfluran. Det finnes imidlertid en rekke studier på anestesipersonell som har vært utsatt for enfluran sammen med andre anestesimidler, som lystgass. Disse viser en svekkelse av psykomotorisk ytelse (Lucchini *et al.* 1996). Det finnes imidlertid studier med frivillige forsøkspersoner hvor enflurans effekt på menneskers psykologiske ytelsesevne har vært undersøkt. Disse er beskrevet nedenfor.

Adam og medarbeidere har gjort flere tester på frivillige forsøkspersoner. I to studier fra 1977 og 1979 ble det rapportert at subanestetiske konsentrasjoner av enfluran svekket korttidshukommelsen.

I en studie av Bentin og medarbeidere (1978a) ble læringsevnen til 10 frivillige forsøkspersoner eksponert for enfluran vurdert. Det ble funnet at 0,25 % enfluran (ende tidal konsentrasjon) forsinket læringsraten og økte antall forsøk som krevdes for å klare testen. Samme gruppe (Bentin *et al.* 1978b) så i et annet studie på om subanestetiske konsentrasjoner av enfluran hadde noen effekt på avgjørelsene i risikosituasjoner. Det ble funnet at de 8 mannlige forsøkspersonene under anestetisk påvirkning ikke unngikk de samme risikoene sammenlignet med det de gjorde under referansesituasjonen.

30 frivillige forsøkspersoner ble i 4 timer eksponert for 500 ppm lystgass og 15 ppm enfluran. Innen 5 minutter ble de testet med et batteri av psykologiske tester. Testene tok 35 minutter. Ytelsen på en oppmerksomhetstest og hukommelsestest var redusert sammenliknet med referansedata etter eksponering for luft. 30 personer som kun ble eksponert for 500 ppm lystgass gjorde det bare signifikant dårligere på "digit-span testen" (Bruce & Bach, 1975). 10 mannlige forsøkspersoner fikk 3 oppgaver før, under og etter administrasjon av alveolære enfluran-konsentrasjoner på 0,15, 0,3 og 0,4 % i 30 minutter, noe som tilsvarte 9, 18 og 24 % av MAC. Oppgavene som ble gitt var "choice-reaction time test", "digit-span test" og "Purgue Pegboard Assembly test". Forsøkspersonene ble også testet for amnesi. 0,3 og 0,4 % enfluran (18 og 24 % MAC) forårsaket økt reaksjonstid, redusert evne til å huske tall og redusert evne til å montere et enkelt arrangement. Det ble rapportert om amnesi for ordpar, men ikke for bilder, ved 0,3 % enfluran. Det samme ble sett ved eksponering for halotan (0,05, 0,1 og 0,2 %). Alle testresultater gikk tilbake til kontrollnivå innen 30 minutter etter avbrutt eksponering. Forfatterne konkluderte med at subanestetiske nivå, men ikke spornivå, av enfluran svekket mental ytelse (Cook *et al.* 1978).

Tomi og medarbeidere (1993) sammenlignet effekten av 6 anestesigasser ved subanestetiske konsentrasjoner på 0,2 MAC. Smerteterskelen og psykomotorisk funksjon ble testet hos 6 friske frivillige forsøkspersoner. Lystgass og metoksyfluoran hevet smerteterskelen. Enfluran, halotan, isofluran og sevofluran påvirket responstiden etter et auditivt stimuli.

4.4.2 Andre typer forsøk

I de senere år har mekanismene bak enflurans nevrotoksiske effekt vært studert. Antkowiak og medarbeidere (1998) har vist at enfluran reduserer de spontane aksjonspotensialene i nevroner

fra hjerneskiller i kultur hovedsakelig ved å øke GABA_A-mediert synaptisk hemming. Dette støttes opp av en tidligere studie av samme gruppe (Antkowiak & Heck, 1997). Eilers og medarbeidere (1999) rapporterte nylig at 1 MAC enfluran eller isofluran reduserte frisettingen av glutamat. Både redusert frisetting av glutamat og økt frisetting av GABA_A fører til hemmet signaloverføring i CNS. Det er også vist at enfluran i kaninhjernen påvirker nivået av Met-enkefalin, Leu-enkefalin og NPY på en måte som avhenger av varigheten av anestesen og hjernestrukturen (Kmieciak *et al.* 1998).

4.5 Reproduksjonsskadelige effekter

4.5.1 Studier gjort på mennesker

Det ble ikke funnet epidemiologiske undersøkelser hvor personene som ble undersøkt kun hadde vært eksponert for enfluran. Men det finnes en rekke studier av anestesipersonell som har vært utsatt for enfluran sammen med andre anestesimidler, som lystgass. Det er imidlertid vanskelig å vurdere enflurans reproduksjonsskadelige effekt i disse studiene, da det også for lystgass er funnet en sammenheng med reproduksjonsskader.

4.5.2 Forsøk gjort på dyr

Wharton og medarbeidere (1981) eksponerte hunnmus for 0, 100 ppm (n=40), 1000 ppm (n=40) eller 10 000/5000 ppm (n=39) enfluran i 4 dager/uke, 7 dager/uke i 3 uker før parring og på dagene 0-17 eller 6-15 i drektighetsperioden. Det ble også benyttet en positiv kontrollgruppe som ble eksponert for 15 mg/kg retinolsyre i kornolje på dag 8 i drektighetsperioden. Hunnrottene ble parret med ueksponerte hanner. Det ble ikke funnet effekter, verken på graviditetsrate, gjennomsnittlig antall implantasjoner, antall levende avkom per mordyr, resorpsjoner (%) eller fostervekt, i noen av dosegruppene. Det ble funnet en dose-relatert økning i dannelsen av ribbein ved lendevirvlene ved den høyeste dosen hvor hunnmus ble eksponert på dag 0-17 i drektighetsperioden. Det ble også rapportert om økt insidens av forsinket utvikling av nyren. Hos hunnmus som forut for parring ble eksponert på dag 6-15 i drektighetsperioden, ble det rapportert om redusert maternell vektøkning og redusert fostervekt og fosterlengde ved den høyeste dosen (10 000 ppm enfluran). Det ble også observert økt insidens av misdannelser som nese-ganespalte, avvik i skjelettsystem og redusert forbening. Den positive kontrollgruppen viste reproduksjonsskader i begge forsøk.

Chalon og medarbeidere (1981) undersøkte hvordan eksponering for enfluran påvirket læringsevnen. Hunnmus ble eksponert for 20 000 ppm eller 40 000 ppm (2 % eller 4 %) enfluran på dag 6 og 10 eller dag 14 og 17 under drektighetsperioden. Avkommets læringsevne ble testet etter 6-7 uker og sammenlignet med kontrollgruppen. Det ble rapportert at læringsevnen var signifikant dårligere enn kontrollgruppen ved begge eksponeringene. Sammenlignet med kontrollgruppen var ytelsen på denne testen signifikant redusert også for andregenerasjonen etter eksponering for 20 000 ppm enfluran.

Samme gruppe viste at eksponering av hannmus for enfluran (20 000 ppm) i 4 timer/dag i 5 påfølgende dager, 8 dager før parring, ga 20 % tap av avkom (pga. dødfødsler). I tillegg var avkommets læringsevne signifikant redusert, sammenlignet med kontrollgruppen.

Det har også vært gjort en rekke andre dyreforsøk m.h.p. enflurans reproduksjonsskadelige effekt. Flere av disse har rapportert om negative resultater (Kristiansson *et al.* 1980; Mazze *et al.* 1986; Green *et al.* 1982; Halsey *et al.* 1981; Strout *et al.* 1977).

4.6 Gentoksiske effekter

4.6.1 Studier gjort på mennesker

Det har vært gjort flere studier på anestesipersonell m.h.p. gentoksiske effekter. Forsøkspersonene har imidlertid ofte vært eksponert for andre anestesigasser enn bare enfluran. De fleste har også gitt negative funn. I en studie gjort av Pasquini og medarbeidere (1989) ble urinen fra mannlige arbeidere, som var eksponert for lystgass og enfluran, testet v.h.a. Ames test, med negativt resultat. Personene med høy eksponering viste en signifikant økt utskillelse av tioestere.

En test som ble gjort på perifert blod fra sykehusarbeidere som hadde vært eksponert for flere anestesigasser (enfluran, lystgass, halotan og isofluran) viste ikke søsterkromatid-utbyttinger (SCE) eller kromosomale abberasjoner (avvik) (Lamberti *et al.* 1989). Bigatti og medarbeidere (1985) fant heller ikke en økning i SCE i perifert blod fra operasjonsrompersonell (n=10) som hadde vært eksponert for enfluran og lystgass. Husum og medarbeidere (1981; 1985) rapporterte også om negative funn i SCE-tester på perifert blod og perifere lymfocytter etter eksponering for henholdsvis enfluran og lystgass eller enfluran, lystgass og halotan.

Reitz og medarbeidere (1992) viste i et *in vitro*-forsøk DNA-trådbrudd i perifere lymfocytter fra mennesker etter eksponering for 0,2-4 % (15 000-300 000 mg/m³) enfluran i en time. I en annen *in vitro*-studie rapporterte samme gruppe (Reitz *et al.* 1998) om økt rate av DNA-trådbrudd i perifere lymfocytter fra mennesker etter eksponering for 0,4-4 vol% enfluran. Raten økte med økende enfluran-eksponering, og var signifikant for 0,6 vol% og høyere. Det var ikke alle celleprøvene som viste en økning i DNA-trådbrudd; noen prøver viste en økning allerede ved 0,4 vol%, mens andre ikke engang viste økt DNA-skade ved 4 vol%. Forskjellen mellom prøvene ble forklart ved genetiske forskjeller for DNA-reparasjon.

4.6.2 Forsøk gjort på dyr, insekt og gjærsopp

Robbiano og medarbeidere (1998) viste ingen gentoksiske effekt i mikronukleære celler i nyre hos rotter etter oral administrasjon av 4 mmol/kg kroppsvekt. Det ble derimot rapportert om en signifikant økt frekvens av mikronukleære celler i disse cellene etter samme eksponering for halotan, kloroform, trikloretylen, sevofluran og isofluran.

Det har også vært gjort flere gentoksiske tester i dyreceller, hvorav bare en har gitt positivt resultat. Johnstone og medarbeidere (1989) rapporterte om en meget lav insidens (< 5 %) av triploide lakseeegg etter eksponering for 0,11 atm (11 %) enfluran i 15 eller 30 minutt. De fleste studiene rapporterte imidlertid om negative funn i Ames test med og uten metabolsk aktivering i *S. typhimurium* (Waskell, 1978), i SCE tester på eggstokkceller og lungeceller fra kinesisk hamster (Baden *et al.* 1980; Trudnowski *et al.* 1987) eller i *Drosophila melanogaster* (Baden & Kundomal, 1987a; 1987b; Kundomal & Baden, 1985). Keil og medarbeidere (1996) har vist at enfluran, i likhet med halotan, isofluran, sevofluran og metoksyfluran, hemmer vekst av gjærcellen *Saccharomyces cerevisiae*.

4.7 Karsinogen effekt

Det har vært utført noen dyreforsøk som har sett på enflurans karsinogene potensiale. Sveitsiske ICR-mus ble eksponert i 2 timer med 1/32, 1/8 og 1/2 MAC enfluran, men det ble ikke observert økt forekomst av svulster (Eger *et al.* 1987).

Samme type mus (125 hunner og 125 hanner) fikk 3000 ppm enfluran 4 timer/dag, 5 dager/uke i 52 eller 78 uker. Det ble rapportert om en insidens av leversvulster på 36 % hos eksponerte rotter, sammenlignet med 24 % i kontrollgruppen. Forskjellen var ikke signifikant. Insidensen av lungesvulster var 20 % i begge gruppene (Baden *et al.* 1982).

4.8 Konklusjon

Det er altså to typer helseeffekter som bør trekkes frem ved utarbeiding av ny administrativ norm for stoffet: den reproduksjonsskadelige effekten og den nevrotoksiske effekten. Det foreligger imidlertid ikke nok kunnskap om helserisikoen knyttet til eksponering for enfluran til å bestemme kritisk effekt.

Risikoen ved bruk av anestesigasser har imidlertid sammenheng med hvor mye av forbindelsen som tas opp og hvor mye som metaboliseres. Enfluran metaboliseres ved oksidativ P₄₅₀-reaksjon, dvs. samme reaksjonsvei som halotan, men via et syrefluorid (halotan; syreklorid) til den tilsvarende syren, difluormetoksydifluoreddiksyre (halotan; trifluoreddiksyre). Da halotan er en anestesigass som har vært lenge i bruk, er metabolismen og de helseskadelige effektene knyttet til eksponering for halotan godt kjent. Administrativ norm for halotan ble i nåværende revisjon foreslått til 0,02 ppm eller 0,18 mg/m³. Halotan har et 60 % opptak (McDougal *et al.* 1990), mens 20-46 % av opptatt halotan metaboliseres (Rehder *et al.* 1967; Carpenter *et al.* 1986). For enfluran har det vært rapportert at 35 % av inhalert enfluran tas opp (Pezzagn *et al.* 1989), mens 2,5 % av opptatt enfluran metaboliseres (Pezzagn *et al.* 1989; Kaminsky, 1990). Opptak og metabolismegrad er altså lavere for enfluran sammenlignet med halotan. Ved utarbeiding av administrativ norm for enfluran har vi derfor relatert enflurans metabolisme til halotans metabolisme og administrative norm.

Enfluran har en klar teratogen effekt i dyreforsøk ved høye doser (Wharton *et al.* 1981; Chalon *et al.* 1981).

5. Bruk, forekomst, håndtering og teknologi

Enfluran er et anestesimiddel benyttet under kirurgi. I det siste er enfluran erstattet med isofluran og sevofluran.

Yrkesmessig eksponering omfatter personalet i operasjonsrom og på oppvåkingsavdelinger.

5.1 Opplysninger i Produktregisteret

Enfluran inngår ikke i produkter som er registreringspliktige i Produktregisteret. Det foreligger derfor ingen opplysninger om hvilke typer produkter stoffet inngår i og ingen opplysninger om bransjeanvendelse fra registeret (1998).

5.2 Antall mulig eksponerte

Fordi narkosegasser har et klart avgrenset bruksområde, har vi kontaktet foreninger som organiserer helsepersonell. Basert på opplysningene fra disse foreningene, anslår vi at 6800 - 7000 eksponeres for narkosegasser. Av disse arbeider ca 430 innen tannhelsen, mens ca 1050 er jordmødre. Disse gruppene arbeidstakere er ikke eksponert for andre narkosegasser enn lystgass. Det betyr at 5500 kan bli eksponert for enfluran, men siden bruken har gått sterkt tilbake, antar vi at det i realiteten er langt færre som blir eksponert.

6. Måledokumentasjon

6.1 Måle- og analysemetoder

- Prøvetaking på kullrør, analyse på gasskromatografi, metode O 29, O 103
- Direktevisende utstyr

6.2 Nivå av eksponering

Vi har ikke måledata for enfluran.

7. Eventuelle erstatningsstoffer

Enfluran er langt på veg byttet ut med andre halogenerte narkosegasser. Vi mener derfor at det ikke er forsvarlig å ta tekniske hensyn ved utarbeiding av ny administrativ norm.

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsforslag og styrebehandling ble ny administrativ norm fastsatt til:

| ppm | mg/m ³ | Anmerkninger |
|-----|-------------------|--------------|
| 0,3 | 2,3 | Rep3 |

9. Referanser

- Adam, N. & Collins, G. I. (1977). Search in short-term memory during inhalation of a general anesthetic in man. *TIT J Life Sci.* 7 (3-4): 53-58
- Adam, N. & Collins, G. I. (1979). Alteration by enflurane of Electrophysiologic correlates of search in short-term memory. *Anesthesiology.* 50 (2): 93-97
- Antkowiak, B. & Heck, D. (1997). Effects of the volatile anesthetic enflurane on spontaneous discharge rate and GABA_(A)-mediated inhibition of Purkinje cells in rat cerebellar slices. *J Neurophysiol.* 77 (5): 2525-2538
- Baden, J. M. & Kundomal, Y. R. (1987a). Mutagenicity of volatile anesthetic and nitrous oxide combinations. *Environ Mutagen. suppl.* 8: 9 (abstrakt)
- Baden, J. M. & Kundomal, Y. R. (1987b). Mutagenicity of the combination of a volatile anesthetic and nitrous oxide. *J Anaesth.* 59: 772-5
- Baden et al. (1982) Carcinogen bioassay of enflurane in mice. *Anesthesiology,* 56: 9-13
- Baden, J. M. & Simmon, V. F. (1980). Mutagenic effect of inhalational anesthetics. *Mutat Res.* 75: 169-189
- Bentin, S., Collins, G. I. & Adam, N. (1978a). Effects of low concentrations enflurane on probability learning. *Br J Anaesth.* 50: 1179-1183
- Bentin, S., Collins, G. I. & Adam, N. (1978b). Decision-making behaviour during inhalation of subanesthetic concentrations of enflurane. *Br J Anaesth.* 50: 1173-1177
- Bigatti, P., Lamberti, L., Ardito, G. et al. (1985). Chromosome aberrations and sister chromatide exchanges in occupationally exposed workers. *Med Lav.* 76: 334-339
- Bruce, D. L. & Bach, M. J. (1975). Psychological studies of human performance as affected by traces of enflurane and nitrous oxide. *Anesthesiology.* 42: 194-196
- Cameron A. M. et al., (1983) Inhalation of enflurane and halothane at subanesthetic concentrations and effects on circulating testosterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in the male rat. *Toxicol. Lett.*, 19, 333-338
- Chalon et al., (1981) Exposure to halothane and enflurane affects learning function of murine progeny. *Anesth. Analg.*, 60, 794-797
- Cook, T. L., Smith, M., Winter, P. M. Et al. (1978). Effect of subanesthetic concentrations of enflurane and halothane on human behavior. *Anesth Analg.* 57: 434-440
- Cousins, M. J., Greenstein, L. R., Hitt, B. A. et al. (1976). Metabolism and renal effects of enflurane in man. *Anesthesiology.* 44: 44-53
- Crowhurst J. A. et al., (1984). General anaesthesia for caesarean section in severe pre-eclampsia. Comparison of the renal and hepatic effects of enflurane and halothane. *Br. J. Anaesth.* 56, 587-597

- Doi, M. & 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
- Drummond, J. C. (1985). MAC for halothane, enflurane, and isoflurane in the New Zealand white rabbit: and a test for the validity of MAC determinations. *Anesthesiology.* 62: 336-338
- Eger, II. EI., White, A. E., Brown, C. L., et al. (1978). A test of the carcinogenicity of enflurane, isoflurane, halothane, methoxyflurane, and nitrous oxide in mice. *Anesth Analg.* 57: 678-694
- Eilers, H., Kindler, C. H. & Bickler, P. E. (1999). Different effects of volatile anesthetics and polyhalogenated alkanes on depolarization-evoked glutamate release in rat cortical brain slices. *Anesth Analg.* 88 (5): 1168-1174
- Fiserova-Bergerova, V. & Diaz, M. L. (1986). Determination and prediction of tissue-gas partition coefficients. *Int Arch Occup Environ Health.* 58: 75-87
- Green et al., (1982) Chronic exposure of rats to enflurane 200 ppm: no evidence of toxicity or teratogenicity. *Br. J. Anaesth.*, 54, 1097-1104
- Halsey M. J., Green C. J., Monk S. J., Dore C., Knight J. F., Luff N. P. (1981) Maternal and paternal chronic exposure to enflurane and halothane: fetal and histological changes in the rat. *Br. J. Anaesth.*, 53, 203-15
- Hashimoto, T., Ikehira, H., Fukuda, H. et al. (1991). Study of biodistribution of enflurane in rats with *in vivo* ¹⁹F MRI. *Magn Reson Imag.* 9: 577-581
- Husum, B., Wulf, H. C. & Niebuhr, E. (1981). Sister chromatid exchanges in lymphocytes after anesthesia with halothane or enflurane. *Acta Anaesthesiol Scand.* 25: 97-98
- Husum, B., Wulf, H. C. & Niebuhr, E. (1985). Monitoring of sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurse-anesthetists. *Anesthesiology.* 62: 475-479
- Johnstone, R., Knott, R. M., MacDonald, A. G. et al. (1989). Triploidy induction in recently fertilized Atlantic salmon ova using anaesthetics. *Aquaculture.* 78: 229-236
- 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
- Keil, R. L., Wolfe, D., Reiner, T., Peterson, C. J. & Riley, J. L. (1996). Molecular genetic analysis of volatile-anesthetic action. *Mol Cell Biol.* 16 (7): 3446-3453
- Kenna, J. G. & Van Pelt, F. N. A. M. (1994). The metabolism and toxicity of inhaled anaesthetic agents. *Anaest Pharmacol Rev.* 2: 29-42
- Kmiecniak, K. K., Chmielnicki, Z., Was, M., Huzarska, M., Obuchowicz, E., Spiewak, Z.,

Kaminski, M., Plewka, A., Dyaczynska, Herman A. & Herman, Z. S. (1998). Effect of enflurane on selected neuropeptides and marker enzymes in rabbit brain. *Pol J Pharmacol.* 50 (4-5): 315-25

Komatsu, H., Ohara, T., Nogoya, J. et al. (1991). Subanesthetic concentrations of volatile anesthetics may enhance acquired avoidance training in ddY mice. *Anesth Analg.* 73: 295-299

Kristiansson B., Magno R. And Wickstrom I. (1980) Anesthesia for cesarean section. Late effects on the infant of enflurane anaesthesia for cesarean section. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 24: 187-189

Kundomal, Y. R. & Baden, J. M. (1985). Mutagenicity of inhaled anesthetics in *Drosophila melanogaster*. *Anesthesiology.* 62: 305-309

Lamberti, L., Bigatti, P., Ardito, G. et al. (1989). Chromosome analysis in operating room personel. *Mutagenesis.* 4: 95-97

Lewis, sr. R. J. (1992). *Sax’s dangerous properties of industrial materials.* (th ed. Van Nostrand Reinhold, New York, USA: 1008, 1521, 2028

Lew, J. K. L., Spence, A. A. & Elton, R. A. (1991). Cross-sectional study of complications of inhalational anaesthesia in 16995 patients. *Anaesthesia.* 46: 810-815

Lucchini, R., Placidi, D., Toffoletto, F. & Alessio, L. (1996). Neurotoxicity in operating room personel working with gaseous and nongaseous anesthesia. *Int Arch Occup Environ Health.* 68: 188-192

Mazze R. I. Et al., (1986) Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane, isoflurane, and enflurane in Sprague-Dawley rats. *Anaesthesiology* 54, 339-344

Njoku, D., Laster, M. J., Gong, D. H., Eger, EI II, Reed, G. F. & Martin, J. L. (1997). Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: association between protein acylation and hepatic injury. *Anesth Analg.* 84 (1): 173-8

Pasquini, R., Monarca, S., Scassellati Sforzolini, G. et al. (1987). Thioethers, mutagens, and D-glucaric acid in urine of operating room personnel exposed to anesthetics. *Teratogenesis Carcinog Mutagen.* 9: 359-368

Paull, J. D. & Fortune, D. W. (1987). Hepatotoxicity and death following two enflurane anaesthetics. *Anaesthesia.* 42: 1191-1196

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

Peters et al., (1982) Postnatal development and behavior in offspring of enflurane exposed pregnant rats. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 256: 134-144

Pope W. D. et al., (1978) Foetal growth retardation in the rat following chronic exposure to inhallation anaesthetic enflurane. *Experientia*, 34, 1332-1333

Raphael, J. H., Strupish, J., Selwyn, D. A. et al. (1996). Recovery of respiratory ciliary function after depression by inhalation anaesthetic agents: an in vitro study using nasal turbinate explants. *Br J Anaesth.* 76: 854-859

Reitz, M., DasGupta, K. & Brandt, L. (1992). Detection of DNA damage in stimulated human lymphocytes after enflurane exposure.

Reitz, M., DasGupta, K., Löber, G. & Kleemann, P. (1998). Variations of DNA damage in human lymphocytes after enflurane exposure in vitro. *Arzneimittelforschung.* 48 (2): 120-124

Robbiano L., Mereto, E., Migliazzi Morando, A., Pastore, P. & Brambilla, G. (1998). Increased frequency of micronucleated kidney cells in rat exposed to halogenated anaesthetics. *Mutat Res.* 413: 1-6

Satoh, D., Iwatsuki, N., Naito, M. et al. (1995). Comparison of the placental transfer of halothane, enflurane, sevoflurane, and isoflurane during cesarian section. *J Anesth.* 9: 220-223

Schneider, M. (1995). Fatal hepatic necrosis following cardiac surgery and enflurane anaesthesia. *Anaesth Intens Care.* 23: 225-227

Strout C. D. et al., (1977) Effects of subanaesthetic concentration of enflurane on rat pregnancy and early development. *Environ. Health Perspect.* 21, 211-214

Taheri, S., Halsey, M. J., Liu, J. et al. (1991). What solvent best represents the site of action of inhaled anaesthetics in humans, rats and dogs? *Anesth Analg.* 72: 627-634

Tomi, K., Mashimo, T., Tashiro, C. Et al. (1993). Alterations in pain threshold and psychomotor response associated with subanaesthetic concentrations of inhalation anaesthetics in humans. *Br J Anaesth.* 70: 684-686

Trudnowski, R. J., Mehta, M. PP. & Rucinski, M. (1987). Evaluation of the mutagenic potential of enflurane and isoflurane by sister chromatid exchange. *J Med.* 18: 55-60

Waskell, L. A. (1978). A study of the mutagenicity of anaesthetics and their metabolites. *Mutat Res.* 57: 141-153

Wharton R. S., Mazze R. I. And Wilson A. I. (1981) Reproduction and fetal development in mice chronically exposed to enflurane. *Anesthesiology,* 54, 505-510