

# **GRUNNLAG FOR FASTSETTELSE AV ADMINISTRATIV NORM FOR HALOTAN**

**Direktoratet for arbeidstilsynet**

**2000**

## INNHOLDSFORTEGNELSE

<b>STOFFETS IDENTITET: HALOTAN</b> .....	<b>3</b>
<b>2. GRENSEVERDIER</b> .....	<b>3</b>
<b>3. FYSIKALSKE OG KJEMISKE DATA</b> .....	<b>4</b>
<b>4. TOKSIKOLOGISKE DATA OG HELSEEFFEKTER</b> .....	<b>4</b>
4.1 NÅVÆRENDE KLASSIFISERING.....	4
4.2 OPPTAK, FORDELING, BIOTRANSFORMASJON OG UTSKILLELSE .....	4
4.3 HALOTANS HELSESKADELIGE EFFEKTER .....	5
4.4 REPRODUKSJONSSKADELIGE EFFEKTER .....	5
4.4.1 Studier gjort på mennesker.....	5
4.4.2 Forsøk gjort på dyr.....	5
4.5 NEVROTOKSISKE EFFEKTER .....	7
4.5.1 Studier gjort på mennesker.....	7
4.5.2 Forsøk gjort på dyr.....	7
4.6 EFFEKT PÅ LEVER.....	8
4.6.1 Studier gjort på mennesker.....	8
4.6.2 Forsøk gjort på dyr.....	8
4.7 GENTOKSISK OG KARSINOGEN EFFEKT.....	8
4.8 KONKLUSJON .....	9
<b>5. BRUK, FOREKOMST, HÅNDTERING OG TEKNOLOGI</b> .....	<b>10</b>
<b>6. MÅLEDOKUMENTASJON</b> .....	<b>10</b>
6.1 NIVÅ AV EKSPONERING .....	10
6.2 MÅLE- OG ANALYSEMETODER .....	11
<b>7. EVENTUELLE ERSTATNINGSSTOFFER</b> .....	<b>11</b>
<b>8. NY ADMINISTRATIV NORM</b> .....	<b>11</b>
<b>9. REFERANSER</b> .....	<b>11</b>

Grunnlagsdokumentet er bl.a. basert på Svensk kriteriedokument for halotan, 1985. Den toksikologiske litteraturen som er tilgjengelig for halotan dekker både eksponeringsforhold som er relevante for arbeidstakere og for pasienter som får halotan som anestesimiddel. Vi har lagt vekt på studier som er av betydning for revisjon av den administrative normen for halotan. Det er lagt særlig vekt på studier hvor det bare har vært eksponering for halotan (og ikke andre anestesigasser i tillegg), så langt dette har vært mulig. Dette har resultert i at dokumentet hovedsakelig er basert på dyreforsøk.

## Stoffets identitet: Halotan

Synonym: 1,1,1-trifluor-2-klor-2-brometan, 2-brom-1,1,1-trifluor-2-kloretan, brom-klor-trifluoretan, fluotan, halan  
 Cas-nr: 151-67-7  
 EINECS-nr: -  
 Index-nr: -  
 ELINCS-nr: -

## 2. Grenseverdier

Nåværende administrativ norm: 5 ppm, 40 mg/m<sup>3</sup>

Tabell 2.1 Grenseverdier fra andre land og organisasjoner.

Land/organisasjon	Kilde	Grenseverdi, inkl anmerkning Kommentar
Sverige	AFS 2000:3	5 ppm, 40 mg/m <sup>3</sup> 10 ppm, 80 mg/m <sup>3</sup> (korttidsverdier)
Danmark	At-vejledning C.0.1 Oktober 2000	5 ppm, 40 mg/m <sup>3</sup>
Finland	1998-lista, HTP-ARVOT	1 ppm, 8,2 mg/m <sup>3</sup> (8 timer) 3 ppm, 25 mg/m <sup>3</sup> (15 min.)
Storbritannia	2000-lista, EH40/2000	10 ppm, 82 mg/m <sup>3</sup>
Nederland	Nasjonal MAC-liste, 1997-1998	5 ppm, 40 mg/m <sup>3</sup>
ACGIH	2000-lista	TWA 50 ppm, 404 mg/m <sup>3</sup> <sup>1)</sup>
MAK	1998-lista	5ppm, 41 mg/m <sup>3</sup> Pregnancy risk group B <sup>2)</sup>
EU	Kommisjonsdirektiv 91/322/EØF Kommisjonsdirektiv 2000/39/EC	—
Australia		TWA 0,5 ppm (4,1 mg/m <sup>3</sup> ) <sup>3)</sup> TLV 50 ppm

Fotnoter: 1) Ikke klassifisert som human karsinogen 2) Currently available information indicates that a risk of damage to the embryo or foetus must be considered to be probable. Damage to the developing organism cannot be excluded when pregnant women are exposed, even when MAK and BAT values are observed 3) I forhold til grenseverdi for lystgass 25 ppm (forholdet mellom lystgass og halotan er ofte 50:1).

### 3. Fysikalske og kjemiske data

Formel: C<sub>4</sub>HF<sub>3</sub>ClBr

Strukturformel: CF<sub>3</sub>CHClBr

Molekylvekt: 197,39

Damptrykk: 243 mmHg ved 20 °C (32,2 kPa)

Kokepunkt: 50,2 °C

Tetthet: 1,871 ved 20 °C

Løselighet: Delvis løselig i vann. Lettløselig i organisk løsningsmiddel

Omregningsfaktorer: 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,11 ppm, 1 ppm = 8,81 mg/m<sup>3</sup> ( 20 °C; 101,3 kPa)

Halotan er et halogenert hydrokarbon. Halotan er en fargeløs, ikke-brennbar og svært flyktig væske med kloroformlignende lukt og en søtaktig smak.

### 4. Toksikologiske data og helseeffekter

#### 4.1 Nåværende klassifisering

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

#### 4.2 Opptak, fordeling, biotransformasjon og utskillelse

Inhalasjon av halotan er den viktigste eksponeringsveien i arbeidsrelatert sammenheng. Göthe og medarbeidere (1976) fant i et korttidsforsøk på mennesker at 60% av inhalert halotan ble tatt opp i lungene. Det er vist at halotan tas opp gjennom hud (McDougal *et al.* 1990) og opptak via tarm og mage er vist ved selvmordsforsøk etter svelging av halotan (Spencer & Green, 1968). Halotan passerer placenta-barrieren (Reynolds & Moslen, 1977).

Metabolismen av halotan, som for de fleste anestesigasser, foregår hovedsakelig i leveren, og i mindre grad i nyre og lunger. Hos mennesker ligger metabolismen av halotan mellom 20 og 46 % (Rehder *et al.* 1967; Carpenter *et al.* 1986). Forbindelsen metaboliseres av cytokrom P<sub>450</sub> og induserer selv det mikrosomale enzymsystemet, noe som videre fører til økt metabolisme. Hovedmetabolitten er trifluoreddiksyre (Cohen *et al.* 1975).

Det meste av tilført halotan elimineres umetabolisert via lungene. Ekskresjon av metabolitter skjer derimot hovedsakelig via nyrene (Cascorbi *et al.* 1970). Det er også påvist små mengder halotanmetabolitter i avføring og svette.

### 4.3 Halotans helseskadelige effekter

Under narkose kan mulige bivirkninger forårsaket av halotan være nedsettelse av respirasjon og blodtrykksfall. Det har vært rapportert om både lokalirritasjon ved konsentrasjoner som benyttes ved narkose (omtrent 88 000 mg/m<sup>3</sup>) og lungeskader (cilieforandringer og reversibel hemming av proteinsyntese). Både dyreforsøk og humane forsøk indikerer imidlertid at halotan ikke er irritativ på respirasjonssystemet (se Göthe *et al.* 1984). Det har i dyreforsøk også vært vist effekt på nyrene (Chang *et al.* 1975) og forandringer i immunsystemet (Elena G. *et al.* 1997).

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

### 4.4 Reproduksjonsskadelige effekter

#### 4.4.1 Studier gjort på mennesker

Det ble ikke funnet epidemiologiske undersøkelser hvor personene som ble undersøkt kun hadde vært eksponert for halotan. Derimot finnes det en rekke studier av anestesipersonell som er utsatt for halotan sammen med andre anestesimidler, som lystgass. Disse undersøkelsene viser en forhøyet risiko for spontanaborter (Cohen *et al.* 1971; Herrera & Mantilla, 1976) og en del viser økt forekomst av misdannelser hos fostre (Corbett *et al.* 1974; Herrera & Mantilla, 1976).

#### 4.4.2 Forsøk gjort på dyr

Det er utført flere dyreforsøk med hensyn på fosterskadelige effekter av halotan. Baeden og Albrecht (1990) har i en oversiktsartikkel gjengitt en rekke inhalasjonsstudier m.h.p. reproduksjonsskadelige effekter, gjort på både rotter, mus og kanin. Det er rapportert om effekter allerede ved 9-10 ppm hos rotter (Popova *et al.* 1979; Chang *et al.* 1975; 1976; Quimby *et al.* 1975), mens det hos mus først ble påvist effekter ved 1000 ppm (Wharton *et al.* 1978; 1979). Det er også vist at perioden hvor det sentrale nervesystem er under utvikling, altså fosterutviklingen og den første levetiden, er en særlig følsom periode for halotans nevrotoksiske effekt. Dette har vært vist av Chang og medarbeidere (1976), Unimura og medarbeidere (1985) og Quimby og medarbeidere (1975).

Popova og medarbeidere (1979) eksponerte gravide hunnrotter for 9 ppm halotan, 4 timer/dag gjennom hele drektighetsperioden (19 dager). Hannrotter ble eksponert for samme konsentrasjon i 4 timer/dag, 5 dager i uken i 6 eller 8 måneder. Det ble rapportert om for tidlig avsluttet svangerskap (alle implantater døde), økt resorpsjon og fosterdød hos eksponerte hunnrotter. Det ble funnet deciduomata i 22,22 % av de eksponerte hunnrottene. Kontrollrotter som ble parret med eksponerte hannrotter, viste en høyere insidens av preimplantasjons-tap og 36,36 % av hunnrottene som ble parret med hannrotter som hadde vært eksponert i 6 måneder hadde deciduomata. Hos de eksponerte hannrottene ble det rapportert om redusert fertilitet, særlig i gruppen som hadde vært eksponert for halotan i 8 måneder.

Chang og medarbeidere gjorde i 1975 en studie på rotter m.h.p. ultrastrukturelle effekter av halotan i nyre fra nyfødde rotter. Gravide rotter ble eksponert for 10 ppm 8 timer/dag, 5 dager i

uken gjennom hele drektighetsperioden. Rottefostrene ble avlivet innen 24 timer etter fødsel og nyrene ble undersøkt. Det ble funnet skader og nekrose i nyrene (hovedsakelig begrenset til proksimale tubuli). Det ble også rapportert om endringer i celler fra proksimale tubuli og epitelceller m.h.p mitokondrier, lysosymer og akkumulering av filamenter og fett. Det ble ikke funnet signifikante patologiske skader i kontrolldyr verken v.h.a. lysmikroskopi eller elektronmikroskopi.

Samme gruppe publiserte året etter (1976) en artikkel som presenterte de patologiske endringene i nervesystemet etter samme eksponeringsprotokoll som beskrevet i Chang *et al.* 1975. Det ble rapportert om fokal svekking og utposning av cellens kjernemembran, noe som førte til lekkasje av cellekjernens innhold. Det ble også observert vakuolisering av nevronenes golgiapparat, noe som også ble funnet i nevroner til rotter 100 dager etter eksponering. Det ble konkludert med at eksponering for små konsentrasjoner av halotan kan være skadelig for fosterets nervesystem, og at disse skadene kan være langvarige.

Chang samarbeidet også med Quimby og medarbeidere (1974) i en studie hvor det ble funnet vedvarende misdannelser av cerebrale synapser hos rotter etter eksponering for 10 ppm halotan. Denne studien ble underbygget av resultater fra to studier gjort av Uemura og medarbeidere (1980; 1985). I studien fra 1980 ble rotter periodisk eksponert for halotan (50, 100 eller 200 ppm) gjennom hele drektighetsperioden og 28 dager etter fødsel. Eventuelle effekter ble vurdert når rottene var voksne (130 dager gamle). Synaptisk tetthet i sensorisk-motorisk korteks var signifikant redusert hos rotter som ble eksponert for 50 ppm. Skadene var større ved 100 og 200 ppm. I studien fra 1985 ble gravide rotter eksponert for  $25 \pm 5$  ppm eller  $100 \pm 5$  ppm, 8 timer daglig, 5 dager i uken, eller  $25 \pm 5$  ppm, 24 timer/dag i 5 dager i uken, under hele drektighetsperioden. Avkommet ble også eksponert 60 dager etter fødselen. Det ble vist at vekst og forgrening av dendrittene var best utviklet i kontrollgruppen, fulgt av de som var eksponert for  $25 \pm 5$  ppm kontinuerlig og  $25 \pm 5$  ppm periodisk.

Det er vist at den synaptiske tettheten i hippokampus (CA 3), som spiller en viktig rolle i læring og hukommelse, er varig redusert hos rotte etter eksponering for 100 ppm halotan under drektighetsperioden og opptil 30 eller 90 dager etter fødsel. Dette kunne fortsatt påvises hele 124 dager etter fødselen (Levin *et al.* 1987).

Quimby og medarbeidere (1975) eksponerte rotter kronisk for 8-10 ppm halotan 8 timer/dag i 5 påfølgende dager/uke under tidlig utvikling (60 dager fra fødselen av), i dyrets voksne liv (dag 60 til dag 135) eller begge. En ueksponert gruppe var kontroll. Rottene ble så utsatt for flere nevrologiske tester. Den ene oppgaven gikk ut på visuell diskriminering, hvor motivasjonen var elektrisk støt i foten til forsøksdyret. Den andre oppgaven testet forsøksdyrets evne til romlig orientering, hvor motivasjonsfaktoren var mat. Forfatterne rapporterte at rottene som ble eksponert fra fødselen gjorde 30% mer feil sammenlignet med rotter som ikke var eksponert i denne perioden. Eksponering i denne tidlige perioden reduserte smerteterskelen, som respons på et elektrisk sjokk i foten (jump-flinch test), sammenlignet med rottene som ikke var eksponert i denne perioden. Evnen til å lære var ikke forskjellig i de 3 gruppene.

Mazze og medarbeidere (1986) eksponerte gravide rotter for 8000 ppm i tre påfølgende dager (I: 14-16 dag, II: 11-13 dag eller III: 14-16 dag). Rottene ble drept på dag 21 og livmoren ble undersøkt for levende og døde fostre, i tillegg til antall resorpsjoner. For rotter som ble eksponert for halotan ble det observert en økning i antall resorpsjoner i eksponeringsperiode I og i antall fostre i eksponeringsperiode III. Disse effektene var ikke signifikante. Det ble imidlertid

rapportert om en signifikant reduksjon i vektøkningen hos moren i eksponeringsperiode III og redusert fostervekt i eksponeringsperiode I og III.

#### 4.5 Nevrotoksiske effekter

##### 4.5.1 Studier gjort på mennesker

Det foreligger ingen humane epidemiologiske undersøkelser på CNS effekter, annet enn undersøkelser av anestesipersonale på operasjonsstuer som er blitt eksponert for en blanding av anestesigasser (Cohen, 1980; Snyder *et al.* 1978). Det var slike undersøkelser som ga de første indikasjonene på at kronisk eksponering for halotan kunne gi alvorlige helseeffekter.

##### 4.5.2 Forsøk gjort på dyr

Det finnes imidlertid flere dyreforsøk m.h.p. halotans nevrotoksiske effekt og flere av disse er gjengitt i en oversiktsartikkel fra Levin og medarbeidere (1991). Disse studiene har vist effekt etter lave kroniske eksponeringer allerede ved 10-12,5 ppm (Chang *et al.* 1974; Quimby *et al.* 1975).

Chang og medarbeidere (1974) eksponerte unge voksne rotter for 10 ppm halotan i 8 timer/dag, 5 dager i uken i 8 uker. Halotan forårsaket strukturelle nerveskader i korteks (i den superiøre sagittale sonen), som kollaps av grovt endoplasmatisk retikulum (RER), akkumulering av tett materie nær RER, dilatasjon av golgiapparatet og fokal cytoplasmisk vakuolisering. Eksponering for 500 ppm med samme eksponeringsprotokoll ga de samme effektene, bare alvorligere, i tillegg til degenerering av mitokondrier, koagulativ nekrose av kortikale nevroner og intracellulære ødemer i gliacellene. Chang hevdet at ødeleggelse av RER og golgiapparat ville føre til underskudd av proteinsyntese og celledød.

Uemura og medarbeidere (1989) har sett på synaptogenesen i hippokampus (gyrus dentatus) hos rotter etter påførte skader i entorhinal korteks. Etter skaden ble rottene eksponert for 100 ppm halotan i 15 dager. Eksponering for halotan påvirket gjennoppbyggingen av synapsene. Kun 17 % av de ødelagte synapsene var erstattet 15 dager etter ødeleggelsen, mens 73 % var erstattet hos kontrollrottene. Ved eksponeringsstans tok synaptogenesen seg opp og 30 dager etter ødeleggelsen (15 dager etter avsluttet eksponering), var den synaptiske populasjonen tilbake til kontrollnivå.

I en *in vitro*-studie utført av samme gruppe (Uemura *et al.* 1992) ble fibroblaster og neuroblastceller i kultur eksponert for 100 eller 1000 ppm halotan. Halotan forårsaket forstyrrelser i fordelingen av aktin i begge typer, i tillegg til at neuroblastene (fremtidige nerveceller) mistet mikroskiper. Forlengelsen av nevrittene var derimot ikke påvirket. Resultatene fra Uemura (1989; 1992), sett sammen med resultater fra andre studier, hvor det har vært vist at halotan bryter ned neurofilamenter (Hinkley & Telsner, 1974) og mikrotubuli (Livingston & Vergara, 1979a; 1979b) og at det forårsaker endringer i strukturen til cytoplasmisk mikrotubuli (Schwab-Stey & Schwab, 1979), gir indirekte bevis på at halotans nevrotoksiske effekt bl.a. er dens nedbrytning av nevronenes cytoskjelett. Dette er en vanlig mekanisme også for andre nevrotoksiske stoffer (Cavanaugh, 1988).

Det har vært vist at kronisk eksponering for halotan også gir andre nevrotoksiske effekter. Wiggins og medarbeidere (1979) viste 25-30 % reduksjon i myelinproduksjonen hos avkom fra

rotter som ble utsatt for 5000 ppm i korte eksponeringsperioder (4 timer/dag, 5 dager i uken). Det er også vist selektiv påvirkning av neurotransmittersystemene i enkelte hjerneregioner (2500 ppm, 8 timer/uke, 5 dager i uken i 8 uker) hos kaniner (Gottesfield *et al.* 1982) og endret elektrisk hjerneaktivitet hos rotter (Fuller *et al.* 1980; 1985). Klinisk relevante konsentrasjoner har vært vist å hemme aksonets ledningsevne (Mikulec *et al.* 1998), påvirke presynaptisk kolinerg regulering av neurotransmitter-frisettingen (Salotan *et al.* 1997) og virke hemmende på CNS pga. forsterking av GABA<sub>A</sub>-mediert hemming gjennom frisetting av interneuronalt lagret Ca<sup>2+</sup> (Mody *et al.* 1991).

De morfologiske og biokjemiske endringene som er omtalt ovenfor gir seg utslag i adferdsendringer, som redusert evne til utforskning, svekket romlig orientering, svekket evne til å skille mellom lys og mørke, økt nosisepsjon, lokomotorisk hypoaktivitet og forsinket adferdsutvikling (se Levin *et al.* 1991).

Chang og medarbeidere (1976), Unimura og medarbeidere (1985) og Quimby og medarbeidere (1975) har også rapportert om nevrotoksiske effekter hos avkom av rotter som har vært eksponert for halotan under drektighetstiden. Disse studiene er beskrevet under "Reproduksjonsskadelige effekter".

#### 4.6 Effekt på lever

##### 4.6.1 Studier gjort på mennesker

En sjelden, men alvorlig bivirkning etter eksponering for halotan er leverskade (halotanhepatitt). Ca 20% av personer som blir eksponert for halotan via anestesi får lette reversible leverskader, mens noen få utvikler halotan-hepatitt. Den milde leverskaden resulterer i en liten og forbigående økning i serumets transaminase nivå. Halotan-hepatitt fører vanligvis til omfattende nekrose og kraftig økning i serumets transaminase nivå. Dette er en sykdom med immunologisk basis. Mekanismen bak er induksjon av antistoffer mot trifluoreddiksyre-proteinaddukter dannet av halotans metabolitter. Leverskade forekommer langt sjeldnere hos barn enn hos voksne. Det har også vært rapportert om leverskader hos yrkeseksponerte (Sutherland & Smith, 1992; Neuberger *et al.* 1981), men noen oversikt over doser foreligger ikke.

##### 4.6.2 Forsøk gjort på dyr

Leverskade er også rapportert i dyreforsøk. Hannrotter ble eksponert kontinuerlig for 20 ppm halotan, enfluran eller isofluran i opp til 30 uker. Det ble ikke påvist levernekrose. Eksponering for halotan forårsaket derimot en liten økning i serumets alanin aminotransferase aktivitet, økt leverstørrelse, økt innhold av mikrosomalt cytokrom P<sub>450</sub> i lever og en minimal mengde av fettutskifting i lever. Ingen av disse effektene ble sett ved eksponering for isofluran eller enfluran (Plummer *et al.* 1986).

#### 4.7 Gentoksisk og karsinogen effekt

Karelova og medarbeidere (1992) så i en studie på narkosegassers (halotan og lystgass) gentoksiske effekt hos 24 anestesiarbeidere. Kromosomaberrasjoner ble bestemt i 48-timers kulturer og 72-timers kulturer av perifere lymfocytter. Urinen ble testet parallelt ved bruk av en



Ames test (*S. typhimurium* stammene TA 98 og TA100 både med og uten metabolsk aktivering). Kontrollgruppen besto av 30 friske blodgivere. Eksponeringen for halotan i operasjonssalen ble målt. Konsentrasjonen var høy og lå mellom 9 og 490 mg/m<sup>3</sup> (0,99 og 53,9 ppm). Det ble rapportert om en signifikant økt frekvens av avvikende celler og søsterkromatid utbyttinger i den eksponerte gruppen, sammenlignet med kontrollgruppen. Resultatene fra urintesten var negativ.

Sardas og medarbeidere (1992) viste at anestesipersonell (n = 67) som var eksponert for narkosegasser, som halotan, lystgass og isofluran, hadde en signifikant økning i søsterkromatid utbyttinger sammenlignet med kontrollgruppen (n = 50). Anestesipersonell som var røykere hadde en signifikant økning i søsterkromatid utbyttinger, sammenlignet med ikke-røkende anestesipersonell. Det kan imidlertid ikke trekkes noen konklusjon m.h.p. halotans gentoksiske effekt, fordi anestesipersonale var eksponert for flere narkosegasser.

Det er rapportert om at personer med defekt DNA-reparasjon har økt risiko for DNA-trådbrudd ved anestesi av halotan (Reitz & Lanz, 1993). Samme gruppe viste også at halotan inducerer DNAase-aktivitet i et cellefritt system. Dette indikerer at halotan bidrar til kromosomdefekter og forstyrrelser av DNA-syntese (Reitz *et al.* 1993).

I et in vitro-forsøk (Jaloszynski *et al.* 1999), hvor det ble benyttet et Comet assay system, ble det vist at både halotan og isofluran (0,1-10 mM i DMSO) økte frekvensen av trådbrudd i DNA og alkaliske ustabile seter i humane perifere lymfocytter fra blod, målt som lengden på DNAs vandring. Effekten var doseavhengig og halotan var mer potent enn isofluran. Det ble konkludert med at økt DNA-migration induisert av halotan ved 0,1 mM var ikke et resultat av celledød-assosiert degradering av DNA, men var forårsaket av en direkte gentoksiske effekt.

Robbiano og medarbeidere (1993) viste en signifikant økt frekvens av mikronukleære celler i nyre hos rotter etter oral administrasjon av 4mmol/kg kroppsvekt halotan (48 ganger baseline). Kloroform, trikloreten, sevofluran og isofluran ble også testet, men halotan hadde størst gentoksiske potensiale. Enfluran viste ingen gentoksiske effekt.

Halotan er undersøkt for gentoksiske effekt i bakterier, men alle funn har vært negative (*Baden et al.* 1976; 1977; Waskell, 1978). Det ble ikke funnet humane epidemiologiske data m.h.p. økt kreftrisiko etter eksponering kun for halotan. Halotan er testet på mus, men ble ikke funnet kreftfremkallende. Dosene i dette forsøket er ikke kjent. Det er vist at halotan øker melanom metastaser i mus.

Moudgil og Signal (1997) ville i en studie se på om insidensen av metastaser fra B16 melanom svulstceller økte etter eksponering for isofluran eller halotan, sammenlignet med kontroll. Mus ble eksponert for isofluran, halotan (1.3 MAC-timer med isofluran) eller oksygen (kontroll). 15 minutter etter anestesi ble musene injisert intravenøst med  $1 \times 10^5$  melanomceller. Etter 21 dager ble det observert økt antall metastaser i lunger hos eksponerte mus i forhold til kontrolldyr. Det var ikke signifikant forskjeller mellom effekten av halotan og isofluran.

#### 4.8 Konklusjon

Kritisk effekt etter eksponering for halotan er nevrotoksiske effekt. Det foreligger ingen humane epidemiologiske undersøkelser på CNS effekter, annet enn undersøkelser av anestesipersonale på operasjonsstuer som er blitt eksponert for en blanding av anestesigasser. Skader på CNS etter

kronisk eksponering for lave nivå av halotan er imidlertid godt dokumentert i dyreforsøk. Det har hos rotte vært vist effekter både på adferd og på CNS sin morfologi og biokjemi allerede etter eksponering for 10 ppm halotan. I et rotteforsøk forårsaket eksponering for 10 ppm i 8 timer/dag, 5 dager i uken i 8 uker strukturelle nerveskader i korteks (Chang *et al.* 1974).

Halotan har også vist seg å være reproduksjonsskadelig i dyreforsøk. Flere studier gir sterke indikasjoner på at avkommets er mest sensitiv for halotaneksponering når nervesystem er under utvikling. Også for reproduksjonsskader har flere studier vist alvorlige effekter allerede ved 10 ppm halotan (Chang *et al.* 1975; 1976; Popova *et al.* 1979; Quimby *et al.* 1975), og disse studiene støtter opp om en LOAEL-verdi på 10 ppm halotan.

Det er også vist at halotan gir leverskader. Disse leverskadene er sjeldne, men svært alvorlige. De er bare observert hos pasienter anestesert med halotan, men det er også sett at anestesipersonell har proteinkomplekser i leveren som er årsaken til skadene.

## **5. Bruk, forekomst, håndtering og teknologi**

Halotan er et anestesimiddel benyttet under kirurgi. I det siste er halotan erstattet med isofluran og sevofluran, men benyttes fortsatt ved operasjoner på barn (pediatrisk kirurgi). Yrkesmessig eksponering omfatter personalet i operasjonsrom og på oppvåkningsavdelinger.

Halotan 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).

Fordi narkosegasser har et klart avgrenset bruksområde, har vi kontaktet foreninger som organiserer helsepersonell. Basert på opplysningene fra disse foreningene, anslår vi at 6500 - 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 halotan, men siden bruken har gått sterkt tilbake, antar vi at det i realiteten er langt færre som blir eksponert.

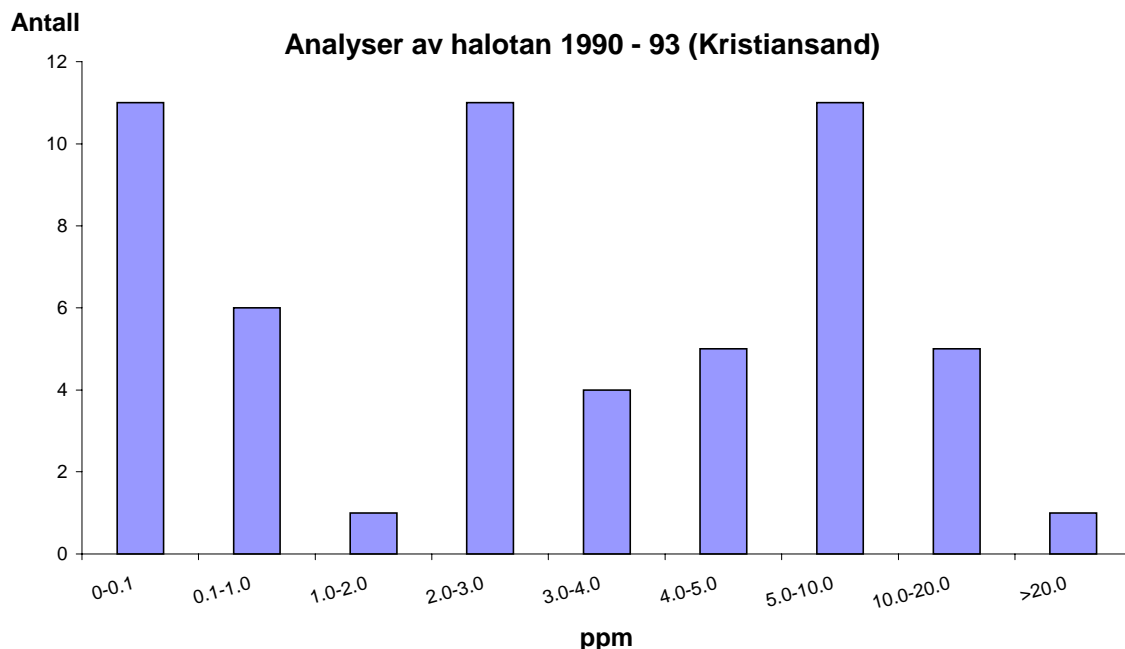
## **6. Måledokumentasjon**

### *6.1 Nivå av eksponering*

For halotan har vi måledata fra STAMIs måledatabase EXPO, fra Arbeidstilsynets tidligere laboratorium i Kristiansand (se nedenfor) og fra Arbeidstilsynet 8. distrikt.

Måledataene som vi har mottatt fra STAMI inkluderer 32 målinger totalt, hvorav bare to er foretatt i 1990-årene. 17 av målingene er utført med direktevisende utstyr (IR - Miran), 15 er oppsamlet på kullrør. Målingene viser nivåer fra < 0,2 ppm til 26 ppm (gjennomsnittsverdier). Gjennomsnittet av alle målingene er 4,2 ppm.

Laboratoriet i Kristiansand analyserte 55 prøver som inneholdt halotan i perioden 1990 - 1993. Resultatet er vist i søylediagrammet ovenfor. Det er stor spredning i halotannivåene.



Vi kjenner ikke til om måledataene som vi har fått fra STAMI og laboratoriet i Kristiansand relaterer seg til 8 timer eller til en operasjon/behandling.

Målingene vi har fått fra Arbeidstilsynet 8. distrikt er tatt ved operasjoner på forsøksdyr, og er av 5,5 - 8 timers varighet. Det dreier seg om 8 kullrørprøver. Halotan er påvist i 6 av prøvene, konsentrasjon 0,03 - 0,36 ppm, gjennomsnitt 0,2 ppm (isofluran er påvist i de 2 andre).

#### 6.2 Måle- og analysemetoder

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

### 7. Eventuelle erstatningsstoffer

Det finnes gode erstatninger for halotan, som er langt bedre og som gir færre og mindre alvorlige helseskadelige effekter. Halotan er også langt på veg byttet ut med andre halogenerte anestesigasser. Det er derfor ikke tatt 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 <sup>3</sup>	Anmerkninger
0,02	0,2	Rep2

### 9. Referanser

Baden, J. M., Brinckenhoff, M., Wharton, R. S., Hitt, B. A., Simmon, V. F. & Mazze, R. (1976). Mutagenicity of volatile anesthetics: Halothane. *Anesthesiology*. 46: 311-318

- Baden, J. M., Kelly, M., Wharton, R. S., Hitt, B. A., Simmon, V. F. & Mazze, R. (1977). Mutagenicity of halogenated ether anesthetics. *Anesthesiology*. 46: 346-350
- Baeder Ch. and Albrecht M., (1990) Embryotoxic/teratogenic potential of halothane. *Int. Arch. Environ. Health*, 62, 263-271
- Carpenter, R. L., Eger, E. I. 2d., Johnson, B. H., Unadkat, J. D. & Sheiner, L. B. (1986). The extent of metabolism of inhaled anesthetics in humans. *Anesthesiology*. 65 (2): 201-5
- Cascorbi, H. F., Blake, D. A. & Helrich, M. (1970). Differences in the biotransformation of halothane in man, *Anesthesiology*. 32: 119-123
- Cavanaugh, J. B. (1988). Towards the molecular basis of toxic neuropathies. I: Calli, C. L., Manzo, L., Spencer, P. S. Eds. *Recent advances in nervous system toxicology*. New York: Plenum Press: 23-42
- Chang, L. W., Dudley, A. W. Jr. & Katz, J. (1976). Pathological changes in the nervous system following *in utero* exposure to halothane. *Environ Res*. 11: 40-51
- Chang, L. W., Dudley, A. W. Jr., Lee, Y. K. & Katz, J. (1975). Ultrastructural studies on the pathological changes in the neonatal kidney following *in utero* exposure to halothane. *Environ Res*. 10 : 174-189
- Chang, L. W., Dudley, A. W. Jr., Lee, Y. K. & Katz, J. (1974). Ultrastructural changes in the nervous system after chronic exposure to halothane. *Exp Neurol*. 45 (2): 209-219
- Cohen, E. N., Bellville, J. W. & Brown, B. W. (1971). Anesthesia, pregnancy and miscarriage: a study of operating room nurses and anesthetists. *Anesthesiology*. 35: 343-347
- Cohen, E. N., Trudell, J. R., Edmunds, H. N. & Watson, E. (1975). Urinary metabolites of halothane in man. *Anesthesiology*. 50: 2-8
- Cohen, E. N. (1980). *Anesthetic exposure in the workplace*. Littleton, MA: PSG Publishing
- Göthe, C-J., Övrum, P. & Hallen, B. (1976). Exposure to anesthetic gases and ethanol during work in operating rooms. *Scand J Work Environ Health*. 2: 96-106
- Elena G., Puig N. R., Bay M. L., Urizar L., Barragan J., Comba J. and Amerio N. (1997) Inhalatory anesthetic (halothane) associated changes in the immune response in mice. *Int. J. Immunopharmacol.*, 19, 699-707
- Herrera, S. & Mantilla, M. (1976). Teratogenic effect of halogens on mice. *Proceedings of the Vith World Congress of Anesthesiology*. Mexico City. April 24-30: 15-21
- Hinkley, R. E. & Telsner, A. G. (1974). The effects of halothane on cultured mouse neuroblastoma cells. I. Inhibition of morphological differentiation. *J Cell Biol*. 63: 531-540

- Jaloszynski, P., Kujawski, M., Wasowicz, M., Szulc, R. & Szyfter, K. (1999). Genotoxicity of inhalation anesthetics halothane and isoflurane in human lymphocytes studied in vitro using the comet assay. *Mutat Res.* 439 (2): 199-206
- Karelova, J., Jablonická, A., Gavora, J. & Hano, L. (1992). Chromosome and sister-chromatid exchange analysis in peripheral lymphocytes, and mutagenicity of urine in anesthesiology personnel. *Int Arch Occup Environ Health.* 64 (4): 303-306
- Levin E. D. et al., (1991) Neurobehavioral toxicology of halothane in rats. *Neurotoxicology and teratology*, 13, 461-470
- Livingstone, A. & Vergara, G. A. (1979a). Effects of halothane on microtubule numbers in unmyelinated axons from the rat sciatic nerve. *Br J Pharmacol.* 67: 473
- Livingstone, A. & Vergara, G. A. (1979b). Effects of halothane on microtubules in the sciatic nerve in the rat. *Cell Tissue Res.* 198: 137-144
- Mazze, R. I., Fujinaga, M., Rice, S. A., Harris, S. B. & Baden, J. M. (1986). Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane, isoflurane, and enflurane in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology.* 64: 339-344
- McDougal, J. N., Jepson, G. W., Clewell, III. H. J. et al. (1990). Dermal absorption of organic vapors in rats and humans. *Fundam Appl Toxicol.* 14: 299-308
- Moudgil G. C. and Singal D. (1997) Halothane and isoflurane enhance melanoma tumour metastasis in mice. *Can. J. Anaesth.*, 44, 90-4
- Popova, S., Virgieva, T., Atanasova, A. & Sahatchiev, B. (1979). Embryotoxicity and fertility study with halothane subanesthetic concentration in rats. 23 (6): 505-512
- Quimby, K. L., Ashkenase, L. J., Bowman, R. E., Katz, J. & Chang, L. W. (1974). Enduring learning deficits and cerebral synaptic malformations from exposure to 10 parts of halothane per million. *Science.* 185: 625-627
- Quimby, K. L., Katz, J. & Bowman, R. E. (1975). Behavioral consequences in rats from chronic exposure to 10 ppm halothane during early development. *Anesth Analg.* 54: 628-632
- Rehder, K., Forbes, J., Alter, H., Hessler, O. & Stier, A. (1967). Halothane biotransformation in man: a quantitative study. *Anesthesiology.* 28 (4): 711-71
- Reitz M. and Lanz E., (1993) DNA strand breaks in cells with DNA repair deficiency after halothane exposure in vitro. *Arzneimittelforschung*, 43, 418-20
- Reitz M, Knitza R, Lanz E (1993) Increasing DNase I activity after exposure of isolated DNA to halothane. *Arzneimittelforschung.* 43, 92-4
- Robbiano L. et al., (1998) Increased frequency of micronucleated kidney cells in rat exposed to halogenated anaesthetics. *Mutat. Res.*, 413, 1-6

Schwab-Stey, H. & Schwab, D. (1979). The transformation of cytoplasmic microtubules into helices and paracrystals by halothane in the foraminifer *Allogromia laticollaris* arnold. *Z Mikrost-anat. Forsch (Leipzig)*. 93: 5751-5762

Snyder, B. D., Thomas, R. S. & Gyorky, Z. (1978). Behavioral toxicity of anesthetic gasses. *Ann Neurol*. 3: 67-71

Spencer, J. A. & Green, N. M. (1968). Suicide by ingestion of halothane. *JAMA*, 1968 Sep, 205:10, 702-3

Svensk kriteriedokument for halotan, 1985

Uemura, E. & Bowman, R. E. (1980). Effects of halothane on cerebral synaptic density. *Exp Neurol*. 69: 135-142

Uemura, E., Levin, E. D. & Bowman, R. E. (1985). Effects of halothane onb synaptogenesis and learning behavior in rats. *Exp Neurol*. 89: 520-529

Uemura, E., Levin, E. D., DeLuna, R. & Bowman, R. E. (1989). Halothane suppresses the rate of synaptic replacement in the dentate gyrus of the rat. *Brain Res*. 496: 317-320

Uemura, E. & Levin, E. D. (1992). The effect of halothane on cultured fibroblasts and neuroblastoma cells. *Neurosci Lett*. 145 (1): 33-6

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

Wharton, R. S., Mazze, R. I., Baden, J. M., Hitt, B. A. & Dooley, J. R. (1978). Fertility, reproduction and postnatal survival in mice chronically exposed to halothane. *Anesthesiology*. 38: 167-174

Wharton, R. S., Wilson, A. J., Mazze, R. I., Baden, J. M. & Rice, S. A. (1979). Fetal morphology in mice exposed to halothane. *Anesthesiology*. 51: 532-537