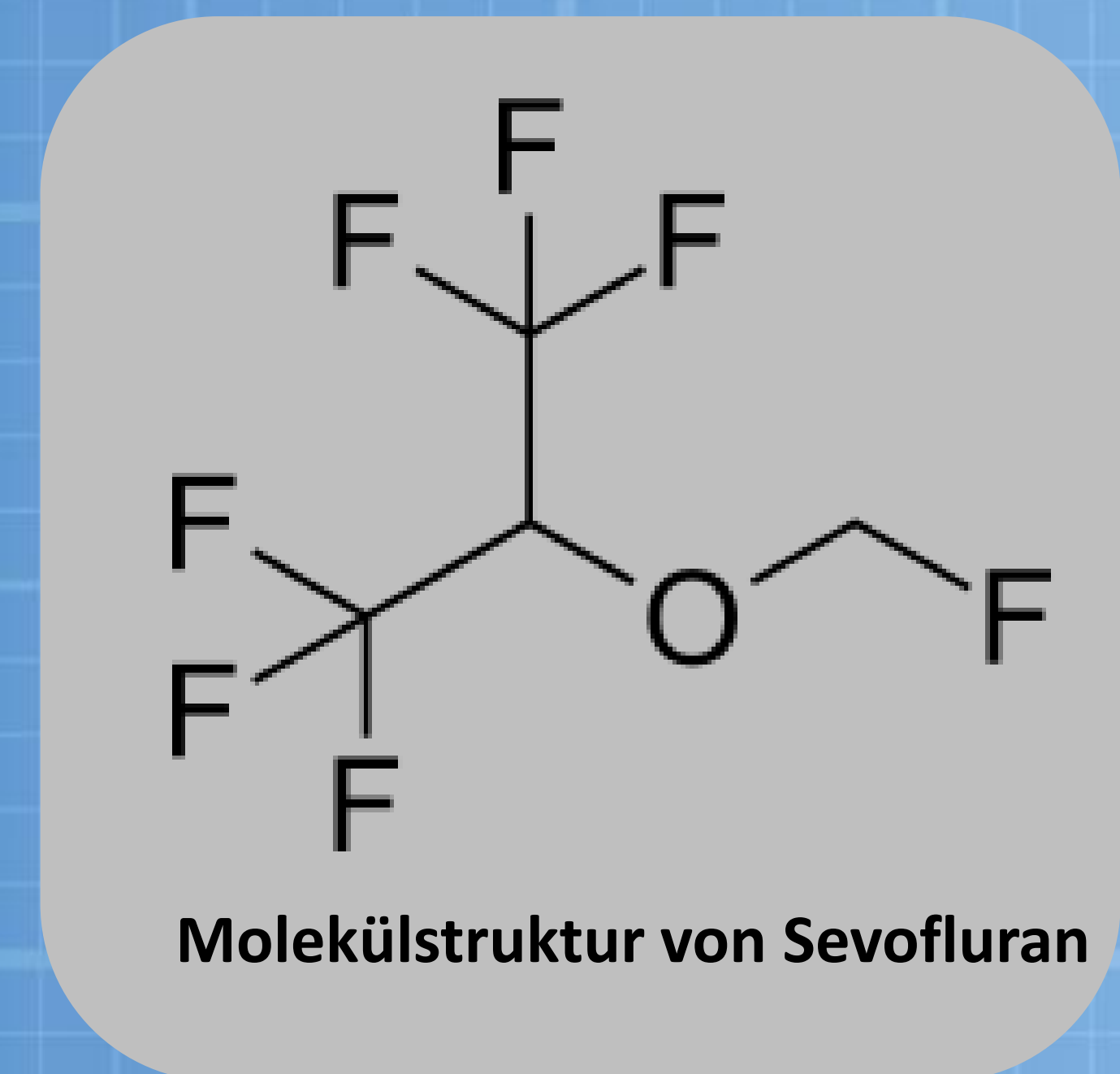


# Sevofluran – Bewertung der Toxizität und Ableitung eines MAK-Wertes

Brinkmann B<sup>1</sup>, Bartsch R<sup>1</sup>, Michaelsen S<sup>1</sup>, Schriever-Schwemmer G<sup>1</sup>, Wohak L<sup>1</sup>, Kreis P<sup>1</sup>, Hartwig A<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission),  
 Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Institut für angewandte Biowissenschaften, Karlsruhe

Sevofluran [28523-86-6] ist eines der am häufigsten eingesetzten Inhalationsnarkotika weltweit. Insbesondere in der Pädiatrie kommt es zur Anwendung. Die Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) reevaluierte die toxikologische Bewertung von Sevofluran und prüfte die Möglichkeit einer MAK-Wert-Ableitung. Dazu wurde eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt. Die Neurotoxizität beim Menschen und die Wirkungen auf die Reproduktionsorgane bei Tieren stellen die empfindlichsten Wirkungen dar.



## Endpunkt Neurotoxizität

Bewertung in Analogie zu Halothan anhand von Daten beim Menschen (Smith und Shirley 1977; Cook et al. 1978)

| Stoff      | Konz. Luft           |        | Blut:Luft-VK | Konz. im Blut |       | Gehirn:Blut-VK | Konz. Gehirn                   | Konz. Luft bei        |
|------------|----------------------|--------|--------------|---------------|-------|----------------|--------------------------------|-----------------------|
|            | [ml/m <sup>3</sup> ] | [mg/l] |              | [mg/l]        | [mM]  |                |                                |                       |
| Halothan   | 7700 (MAC)           | 63,07  | 2,51         | 158,3         | 0,802 | 2,21           | 1,77                           | 0,0083 mM             |
|            | 100 (NOAEC)          | 0,82   | 2,51         | 2,06          | 0,010 | 2,21           | 0,025 → 0,0083 unmetabolisiert |                       |
| Sevofluran | 21000 (MAC)          | 174    | 0,6          | 104,4         | 0,520 | 1,7            | 0,884                          | 197 ml/m <sup>3</sup> |
| Isofluran  | 12000 (MAC)          | 91,87  | 1,4          | 128,6         | 0,697 | 1,57           | 1,095                          | 91 ml/m <sup>3</sup>  |

MAC: minimale alveoläre Konzentration; VK: Verteilungskoeffizient

**Analogieschluss:** NOAEC: 197 ml Sevofluran/m<sup>3</sup>  
 abgeleitet für akut neurotoxische Effekte beim Menschen

## Bewertung der Wirkung auf die Reproduktionsorgane

### Sevofluran

- Keine Angaben beim Menschen
- tierexperimentelle Studien an ♂ und ♀ Ratten im Konzentrationsbereich von 50 bis 1800 ml/m<sup>3</sup> für Bewertung ungeeignet

### Analogie-Betrachtung zu Isofluran (Hartwig und MAK Commission 2022)

Empfindlichste Spezies: ♂ Ratte (Xu et al. 2012)

**LOAEC** 300 ml/m<sup>3</sup> Testosteronkonzentration im Serum ↓, Spermienzahl ↓, Spermienproduktion ↓, Spermatozoen ↓, histopathologisch: Keimzellen ↓, Schäden an Hodenkanälchen: unorganisiertes Epithel mit unterbrochenen Keimzellschichten

**NOAEC** 50 ml Isofluran/m<sup>3</sup>

- : 4 (Extrapolation von 2 h auf 8 h, unter Annahme C×T-Effekt)
- : 2 (subakut 15 Tage → subchronisch 90 Tage, keine Extrapolation auf chronisch, weil Spermatogenesezyklus ca. 56 Tage nach AGW-Ableitungskriterien, BekGS 901)
- : 2 (Tier → Mensch)

**MAK-Wert 2 ml/m<sup>3</sup>**

- Gleicher Wirkungsmechanismus
- Bei gleicher äußerer Exposition Sevofluran halb so stark wirksam, Übereinstimmung mit unterschiedlichen Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten → halb so hohe Konzentration im Blut zu erwarten
- Sevofluran wird aufgrund der Toxikodynamik/Toxikokinetik für die kritischen Endpunkte nicht empfindlicher reagieren als Isofluran
- MAK-Wert von 2 ml/m<sup>3</sup> schützt daher vor Spermieneffekten und Effekten auf die männliche und weibliche Reproduktion

## MAK-Wert

2 ml/m<sup>3</sup> in Analogie zu Isofluran  
 Summenwert für Isofluran und Sevofluran

## Spitzenbegrenzung

Kategorie II  
 resorptiv wirksame Stoffe

## Überschreitungs faktor

8-fache Überschreitung des MAK-Werts, 4-mal in 8 Stunden, je 15 Minuten

## Fruchtschädigende Wirkung

Gruppe D

Keine Einstufung als Kanzerogen und Keimzellmutagen  
 Keine Markierung mit H  
 Keine Markierung als sensibilisierender Arbeitsstoff

