

Klimatpåverkan av anestesigaser

GWP/ODP för Isofluran och Sevofluran

För Stockholms Läns Landsting

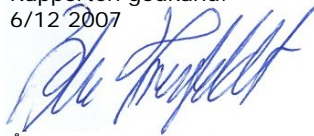
Andreas Woldegiorgis
Tekn. Dr.

2007-11-28

Linus Hagberg

Arkivnummer: U2186

Rapporten godkänd:
6/12 2007



Åke Iverfeldt
Vice verkställande
direktör

Innehållsförteckning

1. Bakgrund.....	2
2. Egenskaper.....	2
3. Klimatpåverkan.....	3
3.1 GWP.....	3
3.2 ODP.....	3
4. Klimatpåverkan av anestesigaser	4
5. Slutsatser.....	5
6. Referenser.....	6

1. Bakgrund

Isofluran och Sevofluran är två vanligt förekommande anestesiläkemedel i Sverige (ATC N01AB06 och -BO8). Substanserna används som bedövning-narkosläkemedel vid kirurgiska ingrepp (inhalationsanestetikum), vanligen administrerade tillsammans med N₂O och O₂ via en förgasare. Isofluran metaboliseras i ringa grad jämfört med andra halogenerade anestetika. I genomsnitt återfinns ca 95 % i utandningsluften; 0,2 % av den upptagna mängden isofluran metaboliseras. Huvudmetaboliten är trifluoroättiksyra.

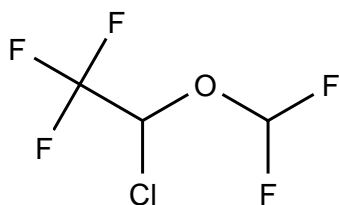
Vad gäller sevofluran metaboliseras <5 % av absorberat sevofluran i levern till hexafluorisopropanol (HFIP) med frisättning av oorganiskt fluor och koldioxid. HFIP konjugeras därefter med glukuronsyra och utsöndras i urinen (fass.se).

Då båda ämnena är kraftigt halogenerade och mycket lättflyktiga, i kombination med den utbredda användningen, har man börjat diskutera vilken eventuell klimatpåverkan dessa läkemedel kan tänkas ha. Halogenerade organiska ämnen har ofta egenskaper som gör dem till; 1) växthusgaser, och 2) gör att de klassas som ozonnedbrytande.

Syftet med denna litteraturstudie är att utröna i vilken mån ovanstående påståenden stämmer för isofluran och sevofluran.

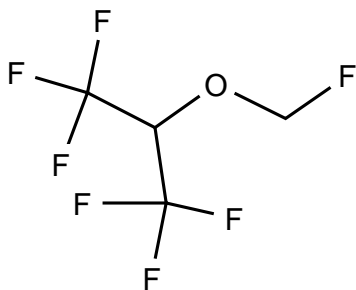
2. Egenskaper

Isofluran (CAS 26675-46-7)



Summaformel;	C ₃ H ₂ ClF ₅ O
Kemiskt namn (eng);	1-Chloro-2,2,2-trifluoroethyl difluoromethyl ether
Trivialnamn;	BRN 1852087, CCRIS 3043, Forane, HCFE-235da2
Molekylvikt;	184,5 g/mol
Smältpunkt;	48,5 °C
Kokpunkt;	48,5 °C
log P (oktanol-vatten);	2,06
Vattenlöslighet;	4470 mg/l (vid 37 °C)
Ångtryck;	551 mm Hg (vid 25 °C)
Henrys konstant;	0,0287 atm*m ³ /mol (vid 25 °C)
Hastighetskonstant (reaktion med OH-radikaler)	1,5*10 ⁻¹⁴ cm ³ /molekyl*sek (data ifrån ChemID)

Sevofluran (CAS 28523-86-6)



Summaformel;	C ₄ H ₃ F ₇ O
Kemiskt namn (eng);	Fluoromethyl 2,2,2-trifluoro-1-(trifluoromethyl)ethyl ether eller 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-(fluoromethoxy)propane
Trivialnamn;	BRN 2041023, Bax 3084, MR6S4, Ultane, HFE-347mcc3
Molekylvikt;	200,05 g/mol
Smältpunkt;	< 25 °C
Kokpunkt;	58,5 °C
log P (oktanol-vatten);	1,75 (QSAR)
Vattenlöslighet;	inga data har hittats men förmodligen högre vattenlöslighet än isofluran.
Ångtryck;	160 mm Hg (vid 25 °C)
Henrys konstant;	0,0287 atm*m ³ /mol (vid 25 °C)
Hastighetskonstant (reaktion med OH-radikaler)	7,3*10 ⁻¹⁴ cm ³ /molekyl*sek (data ifrån ChemID)

3. Klimatpåverkan

3.1 GWP

En viktig parameter för att kunna jämföra olika gasers klimatpåverkan är det så kallade GWP-talet (GWP = *Global Warming Potential*). I t ex de flesta IPCC-rapporter listas beräknade GWP-data för en mängd ämnen (IPCC = *Intergovernmental Panel on Climate Change*, kallas även FN:s klimatpanel). GWP-faktorn för ett ämne är dess globala uppvärmningspotential och beräknas i form av uppvärmningspotentialen under t ex 100 år för ett kilogram av en ämnet i gasfas i förhållande till ett kilogram CO₂;

$$GWP(X) = \frac{\int_{T_0}^T a_x \cdot X(T) \cdot dT}{\int_{T_0}^T a_R \cdot R(T) \cdot dT}$$

a_x är den så kallade *radiative efficiency*, ett mått på hur ämnet kan absorbera den långvågiga värmestrålning som jorden sänder ut i form av svartkroppsstrålning.

$X(T)$ är hur ämnets koncentrationsprofil förändras över ett givet tidsintervall (eng. concentration decay profile).

Nämningaruttrycket är motsvarande beräkning för koldioxid (CO₂) som vanligtvis utgör referensgas (R).

Således; om ett ämnes GWP-faktor multipliceras med mängden av ämnet som släpps ut erhålls ämnets klimatpåverkan uttryckt i CO₂-ekvivalenter. Ämnen som har kort halveringstid i atmosfären har lägre GWP än mer långlivade ämnen. Det är mycket viktigt att man när GWP-data jämförs, är noggrann med att specificera vilket tidsfönster som beaktats; a-faktorn i ekvationen är för många ämnen linjärt beroende av ämnets koncentration men så är inte alltid fallet. Valet av scenario kommer således att påverka GWP.

3.2 ODP

En viktig parameter som används ofta för att kunna skatta hur mycket olika ämnen riskerar att bryta ner ozonskiktet är ODP-faktorn (ODP = *Ozone Depletion Potential*). Exakt hur man bestämmer ODP-faktorn, numeriskt eller experimentellt, ligger utanför denna litteraturstudie men ODP-faktorn är alltid relativ till kylmediumet CFC-11s ozonnedbrytande egenskaper (CFC-11, Tri-klorofluorometan). Ett högt ODP-värde indikerar således att ämnets ozonnedbrytningspotential är stor. Halogenerade ämnen som snabbt bryts ner i atmosfären eller stratosfären (har kort halveringstid) bildar inte sällan klor-, brom-, och fluorradikaler. Det är dessa radikaler som reagerar med ozon och förtunnar stratosfärens ozonskikt.

4. Klimatpåverkan av anestesigaser

Den enda studie som hittats i svensk peer-review litteratur avseende isofluran och sevofluran är en tysk studie ifrån 1999. Dessvärre har man valt att beräkna GWP relativt CFC-12 istället för att relatera till CO₂.

I 1995 års klimatrapport var GWP för CFC-12 7800 medan 2007 års klimatrapport har angett ett GWP-värde på 10 900 för CFC-12. I tabell 1 visas ODP och GWP för anestesigaserna relativt GWP för CFC-12 som gällde för SAR (IPCC Second Assessment Report, 1995) och FAR (IPCC Fourth Assessment Report, 2007) (Langbein m fl, 1999). På basis av dessa GWP-värden har även GWP₁₀₀-värden (relativt koldioxid) för isofluran och sevofluran beräknats. I de två kolumnerna till höger redovisas resultatet ifrån denna beräkning. Isofluran får då ett GWP(CO₂) om 390-545 och sevofluran hamnar på 156-218 (markerade fält).

Tabell 1. ODP och GWP för anestesigaser beräknat relativt GWP för CFC-12.
Källa: Langbein m fl (1999).

Namn (eng)	ODP	GWP relativt CFC-12	GWP ₁₀₀ (SAR)	GWP ₁₀₀ (FAR)
CFC-12	1,55	1	7800	10900
Halothane	1,56	0,02	156	218
Enflurane	0,04	0,08	624	872
Isoflurane	0,03	0,05	390	545
Desflurane	0	0,14	1092	1526
Sevoflurane	0	0,02	156	218

Studien visar också på mycket måttlig ozonpåverkan ifrån isofluran (innehåller klor), och helt negligerbar ozonpåverkan med avseende på sevofluran. Detta förefaller bero på att ämnena har relativt lång livslängd i atmosfären (i ODP-sammanhang lång livslängd; lång livslängd ger låg koncentration av bildade nedbrytningsradikaler, vilket leder till långsam nedbrytningskinetik för ozonet), baserat på nedbrytningsstudier utgående från reaktionskinetik med hydroxylradikaler, samt fotolyskinetik extrapolerad ifrån UV-absorptionsspektroskopi.

Isofluran och sevofluran beräknas utifrån redovisade experiment ha en atmosfärisk livslängd om 6 respektive 4 år.

I dialogen med Stockholms Läns landsting innan denna studie inleddes framskymtade att det kan ha förekommit uppgifter i någon av IPCCs rapporter att sevofluran beräknas ha ett GWP om 1600. Siffran är svår att härleda eller jämföra med beräknade värden i tabell 1 då ingen scenarioinformation finns att tillgå.

Vid sökning i många (men dock inte alla) publicerade IPCC-rapporter identifierades följande GWP-data för isofluran och sevofluran;

Tabell 2. GWP-data från IPCC-rapporter.

Ämne	Namn i rapporten	Radiative efficiency ($W m^{-2} ppbv^{-1}$)	Livs-längd (år)	GWP (20 år)	GWP (100 år)	GWP (500 år)	Referens
isofluran	HCFE-235da2	0,38	2,6	1230	350	106	IPCC, 2007
sevofluran	HFE-347mcc3	0,34	5,2	1980	575	175	IPCC, 2007
isofluran	HCFE-235da2	0,38	2,6	1230	349	106	WMO, 2006
sevofluran	-	0,31	3,4	1200	343	104	WMO, 2006
isofluran	CF ₃ CHClOCHF ₂	0,38	2,6	1100	340	110	IPCC, 2001
sevofluran	(CF ₃) ₂ CFOCH ₃	0,31	3,4	1100	330	100	IPCC, 2001
isofluran (intervall)		0,38	2,6	1100-1230	340-350	110-106	
sevofluran (intervall)		0,31-0,34	3,4-5,2	1100-1980	330-575	100-175	

Tabell 2 visar att det finns en betydande skillnad mellan GWP₂₀- och GWP₁₀₀-data. Beroende på anestesigasernas korta livslängd relativt koldioxid kommer man antingen att få ett lågt tal i GWP-ekvationens nämnare vid beaktande av GWP₂₀, eller ett lågt tal i täljaren vid GWP₁₀₀. För att skatta anestesigasernas klimatpåverkan i det kortare tidsperspektivet bör man således att överväga att även nyttja GWP₂₀-data.

5. Slutsatser

Genomgång av tillgänglig vetenskaplig litteratur, inklusive ett flertal IPCC-rapporter indikerar att både isofluran och sevofluran har klimatnegativa egenskaper. GWP-värden baserat på ett hundraårigt tidsfönster varierar något beroende på modellansatser men torde vara mellan 340-350 för isofluran och 330-575 för sevofluran. Även när en omräkning ifrån GWP(CFC-12) görs hamnar man i dessa intervall, låt vara att sevofluran då får lägre klimatpåverkan än isofluran. Sammanfattningsvis kan man säga att potentialen till klimatpåverkan ifrån dessa två anestesiläkemedel är i samma storleksordning som för lustgas (N₂O), GWP₁₀₀ = 296 enligt Naturvårdsverket. Därmed inte sagt att den faktiska klimatpåverkan skulle vara jämförbar, då konsumtionsvolymerna skiljer sig kraftigt åt.

Då anestesiläkemedlen isofluran och sevofluran har betydligt kortare livslängd än referensgasen koldioxid, och således riskerar att underskattas ur klimatpåverkanspotential när enbart GWP₁₀₀-data jämförs, bör man även beakta klimatpåverkanspotentialen baserat på GWP₂₀-data.

Den enda studie som identifierats som behandlar ODP-egenskaper för dessa ämnen är Langbein m fl, 1999. Presenterade ODP-data baseras på experimentellt bestämd nedbrytningskinetik m a p hydroxylradikalkemi och UV-absorptionsundersökningar. Isofluran innehåller klor och har de facto ett ODP>0, dock relativt lågt (0,03). Sevofluran har däremot ingen ODP alls enligt studien.

Utifrån ett rent kemiskt resonemang är det dock relevant att beakta att bägge dessa anestesigas är etrar. Inom organisk kemi är det ett välkänt faktum att etrar, under inverkan av just UV-ljus kan bilda mycket instabila peroxider. Bägge ämnena i denna rapport skulle alltså kunna sönderfalla via

peroxidbildning i atmosfär/stratosfär, till en rad olika fluorerade (och klorerade) species. Att helt friskriva isofluran från ODP-egenskaper kan således ej göras på basis av enbart detta material.

6. Referenser

IPCC 2007, Forster, P., V. Ramaswamy, P. Artaxo, T. Berntsen, R. Betts, D.W. Fahey, J. Haywood, J. Lean, D.C. Lowe, G. Myhre, J. Nganga, R. Prinn, G. Raga, M. Schulz and R. Van Dorland, 2007: Changes in Atmospheric Constituents and in Radiative Forcing. In: Climate Change 2007: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change [Solomon, S., D. Qin, M. Manning, Z. Chen, M. Marquis, K.B. Averyt, M. Tignor and H.L. Miller (eds.)]. Cambridge University Press, Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA.

WMO (World Meteorological Organization), Scientific Assessment of Ozone Depletion: 2006, Global Ozone Research and Monitoring Project—Report No. 50, 572 pp., Geneva, Switzerland, 2007.

Langbein, T., Sonntag, H., Trapp, D., Hoffmann, A., Malms, W., Röth, E.-P., Mörs, V., Zellner, R., 1999. Volatile anaesthetics and the atmosphere: atmospheric lifetimes and atmospheric effects of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane and sevoflurane. British Journal of Anaesthesia 82 (1):66-73 (1999)

IPCC, Climate Change 2001; The Scientific Basis, Ch. 6.1, V. Ramaswamy, O. Boucher, J. Haigh, D. Hauglustaine, J. Haywood, G. Myhre, T. Nakajima, G.Y. Shi, S. Solomon.
http://www.grida.no/climate/ipcc_tar/wg1/248.htm

ChemID plus advanced, webbplats med kemiska basfakta;
<http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/>

GWP₁₀₀ Lustgas (N₂O), www.naturvardsverket.se/dokument/teknik/koldmed/kmedie.htm
www.fass.se