

# Nervgasmotmedel

## aktuellt kunskapsläge

Gudrun E. Cassel och Sven-Åke E. Persson



TOTALFÖRSVARETS FORSKNING SINSTITUT

NBC-skydd  
901 82 Umeå

FOI-R--1610--SE

April 2005

ISSN 1650-1942

**Vetenskaplig rapport**

# Nervgasmotmedel

## aktuellt kunskapsläge

Gudrun E. Cassel och Sven-Åke E. Persson



<b>Utgivare</b> Totalförsvarets Forskningsinstitut - FOI FOI NBC-skydd 901 82 Umeå	<b>Rapportnummer, ISRN</b> FOI-R--1610--SE	<b>Klassificering</b> Vetenskaplig rapport
	<b>Forskningsområde</b> 3. Skydd mot NBC och andra farliga ämnen	
	<b>Månad, år</b> April 2005	<b>Projektnummer</b> E 4907
	<b>Verksamhetsgren</b>	
	<b>Delområde</b> 32. B- och C-forskning	
<b>Författare/redaktör</b> Gudrun Cassel och Sven-Åke Persson	<b>Projektledare</b> Gudrun Cassel	
	<b>Godkänd av</b> Åke Sellström	
	<b>Uppdragsgivare/kundbeteckning</b> FSC	
	<b>Tekniskt och/eller vetenskapligt ansvarig</b> Gudrun Cassel och Sven-Åke Persson	
<b>Rapportens titel</b> Nervgasmotmedel - aktuellt kunskapsläge		
<b>Sammanfattning (högst 200 ord)</b> <p>Denna rapport är ett underlag inför beslut om ersättare till en viktig komponent i försvarsmaktens och det civila samhällets medicinska skydd mot nervgas, den nuvarande svenska autoinjektor. Den är också en aktuell översikt över de olika läkemedel eller andra ämnen som idag finns tillgängliga som förbehandling/profylax eller akut behandling av nervgasförgiftning. Dessutom berörs en del nya förbehandlings- och behandlingsprinciper, vilka i framtiden kan bli intressanta alternativ. Medicinskt plåster med skopolamin och fysostigmin och bioscavengers är exempel på tänkbara sådana. Rapporten ger också en översikt avseende kommersiellt tillgängliga autoinjektorer och ett antal länders medicinska förbehandling och akuta behandling av nervgasförgiftning. Vi rekommenderar en modifiering av den svenska autoinjektor (tvåkammars-dry/wet) med bevarande av injektordelen och framtagande av en ny ampull. Denna föreslås som tidigare innehålla atropinsulfat i lösning, men HI 6 dikloriden ersätts med ekvivalent mängd av det lösligare HI 6 dimetansulfonat som torrsubstans. En krämlösande bensodiazepin, exempelvis avizafon (pro-drug till diazepam), föreslås också ingå i den våta kammaren. Det finns starka experimentella belegg för att H-oximerna ger det bästa skyddet mot nervgaser. HLö 7, som även har effekt mot tabun, är sannolikt den bästa oximen, men för HLö 7 finns ej samma goda dokumentation som för HI 6. Därför rekommenderas HI 6. Väljer man en autoinjektor som inte innehåller en H-oxim utan till exempel obidoxim (Toxogonin<sup>®</sup>), får man ett bra medicinskt skydd mot många organofosfater använda som pesticider. Det medicinska skyddet mot nervgaser blir emellertid vid detta val väsentligt sämre.</p>		
<b>Nyckelord</b> Nervgasmotmedel, autoinjektor, förbehandling/profylax, atropinlika ämnen, oximer, krämlösande ämnen, bioscavengers		
<b>Övriga bibliografiska uppgifter</b>	<b>Språk</b> Svenska	
<b>ISSN</b> 1650-1942	<b>Antal sidor:</b> 38 s.	
<b>Distribution enligt missiv</b>	<b>Pris:</b> Enligt prislista	

<b>Issuing organization</b> FOI – Swedish Defence Research Agency FOI NBC Defence Umeå, Sweden	<b>Report number, ISRN</b> FOI-R--1610--SE	<b>Report type</b> Scientific report
	<b>Programme Areas</b> 3. NBC Defence and other hazardous substances	
	<b>Month year</b> April 2005	<b>Project no.</b> E4907
	<b>General Research Areas</b>	
	<b>Subcategories</b> 32. Biological and Chemical Defence Research	
<b>Author/s (editor/s)</b> Gudrun Cassel and Sven-Åke Persson	<b>Project manager</b> Gudrun Cassel	
	<b>Approved by</b> Åke Sellström	
	<b>Sponsoring agency</b> Swedish Armed Forces Medical Centre	
	<b>Scientifically and technically responsible</b> Gudrun Cassel and Sven-Åke Persson	
<b>Report title (In translation)</b> Current medical countermeasures against nerve agents, a review (where are we today?)		
<b>Abstract (not more than 200 words)</b> <p>This report is aimed to support the process in finding a system to renew the present autoinjector, one of the most important components in the nerve agent medical countermeasures not only of the Swedish Armed Forces but also for civil use by rescue services and emergency medical staffs. Some new principles for pre-treatment and treatment that are interesting future alternatives are also presented. Physostigmine and scopolamine delivered by a medical patch and bioscavengers are examples of new candidate nerve agent antidotes. The available commercial autoinjector devices, their contents and the the pre-treatment as well the acute, initial medical treatment of nerve agent poisoning a number of countries have chosen are also reviewed. We recommend a modification of the present autoinjector by keeping the device but replacing the ampoule with a new one. The content is suggested to be atropine sulphate as earlier in the wet chamber, but HI 6 dichloride in the dry chamber should be replaced by an equivalent amount of the more water soluble HI 6 dimethane sulphonate. A anticonvulsant benzodiazepine, for instance avizafone (a pro-drug of diazepam) is also suggested in the wet chamber. There is strong experimental evidence for the H (Hagedorn)-oximes to provide the best medical protection against nerve agents. HLö 7, effective also in tabun intoxication, is probably the best oxime, but for HLö 7 the documentation is limited compared with that for HI 6. Therefore, HI 6 is recommended. If another oxime than an H-oxime is chosen, for example obidoxime (Toxogonin®) a good medical protection against several pesticide organophosphates is obtained. The medical protection against nerve agents will in that case be poor.</p>		
<b>Keywords</b> Medical countermeasures, nerve agents, autoinjector, pre-treatment/prophylaxis, atropinelike agents, oximes, anticonvulsants, bioscavengers		
<b>Further bibliographic information</b>	<b>Language</b> Swedish	
<b>ISSN</b> 1650-1942	<b>Pages</b> 38 pages.	
	<b>Price acc. to pricelist</b>	

## Innehållsförteckning

Introduktion .....	6
1. Förgiftningar orsakade av organiska fosforföreningar .....	9
1.1 Vad är OP?.....	9
1.2 Exponering för OP pesticider och nervgaser .....	9
1.3 Har OP pesticider och nervgaser olika egenskaper? .....	9
1.4 Hur verkar OP pesticider och nervgaser? .....	10
2. Skydd och utbildning - bästa sättet att förhindra förgiftning orsakad av OP pesticider och nervgaser .....	13
3. Medicinska motmedel .....	15
3.1 Förbehandling (profylax).....	15
3.2 Atropin och andra atropinlika ämnen.....	16
3.3 Oximer.....	18
3.4 Antikonvulsiva ämnen .....	20
3.5 Bioscavengers (proteiner som kan binda nervgaser) .....	22
3.6 Antikroppar .....	23
3.7 Vacciner .....	23
3.8 Nya farmaceutiska beredningsformer för att tillföra medicinska motmedel.....	23
4. Medicinska motmedel i andra länder .....	25
5. Vilka medicinska motmedel och beredningsformer finns kommersiellt? .....	27
6. Rekommendationer.....	29
7. Litteraturreferenser.....	31





## Introduktion

Det första medicinska nervgasmotmedlet inom den svenska försvarsmakten mot nervgasförgiftning var en så kallad ampull innehållande atropin. Med hjälp av denna skulle soldaten injicera atropin på sig själv.

Så småningom tillfördes även en reaktivator av det nervgashämmade acetylkolinesteraset i form av en oxim. Den första oximen var pralidoxim i form av ett metansulfonat (P<sub>2</sub>S), denna oxim injicerades separat av sjukvårdspersonal. För personal med särskilt riskfyllda uppgifter som indikering i kontaminerad miljö och sanering, fanns tabletter innehållande pralidoximklorid att inta före exponering som förbehandling (profylax). Tyvärr är pralidoxim inte en effektiv reaktivator av acetylkolinesteras hämmat av nervgaserna tabun och soman.

Under senare hälften av 1960-talet ersattes pralidoxim med obidoxim (Toxogonin<sup>®</sup>), som är aktiv reaktivator också vid tabunförgiftning. Samtidigt utvecklades en ny ”snabbinjektor” eller autoinjektor utrustad med en kraftig fjädermekanism. I autoinjektorns ampull fanns atropinsulfat och obidoximdiklorid i lösning som injicerades, när autoinjektorn aktiverats.

Under mitten av 1980-talet upplevdes nervgasen soman som ett av hoten från Sovjetunionen. Det var känt att obidoxim inte var verksamt vid förgiftning orsakad av soman. Därför sökte man finna en ersättare till obidoxim bland de så kallade H- (Hagedorn-)oximerna. Samtidigt som ett nytt autoinjektorsystem utvecklades med innehåll av H-oximer förstärktes det medicinska nervgasskyddet med en förbehandling med pyridostigmin och det kramplösande diazepam (Valium<sup>®</sup>) 1984. Denna sammansättning av förbehandling var unik för Sverige och hade som mål att tillsammans med autoinjektorns innehåll ge ett överlevnadsskydd, när det fysiska skyddet sviktade. Andra länder använde enbart pyridostigmin som förbehandling. Den nya autoinjektorn med HI 6 diklorid och atropinsulfat utvecklades av Försvarsmakten i samarbete med AstraTech och FOA NBC-skydd och infördes successivt inom FM, SRV, mfl under senare delen av 1980-talet. Eftersom HI 6 inte är stabil i vattenlösning, konstruerades en tvåkammars dry/wet ampull med HI 6 i den torra kammaren och atropin i lösning i den andra kammaren.

Då denna ampull, nu är så gammal att dess hållbarhet i nära framtid inte kan garanteras, har en arbetsgrupp under ledning av Socialstyrelsen (SoS) tagit fram kravspecifikation på en ny ampull och dess innehåll. Man har enats om att försöka få fram en ampull som skall kunna användas i den nuvarande Astra Tech autoinjektorn, och därmed behöver enbart ampull bytas. Ampullen föreslås innehålla atropinsulfat, HI 6 dimetansulfonat, som tidigare torrt i en särskild kammare, och ett vattenlösligt kramplösande ämne. HI 6 dimetansulfat är lösligare än HI 6 diklorid. Vilket är fördelaktigt vid låg temperatur. Om det är önskvärt möjliggör metansulfonatet att mycket större mängd lösligt HI 6 kan tillföras ampullen jämfört med dikloriden. Avizafon (pro-diazepam) är stark kandidat som kramplösande ämne. Med en antik CONVULSANT i autoinjektorn är det inte nödvändigt att ha diazepam som förbehandling, Den nya förbehandlingen mot nervgas består således endast av pyridostigmin.

Den moderniserade autoinjektorn kan vara färdig 2006-2007.

Kommer därefter en ny generation autoinjektorer med effektivare motmedel?  
Kommer HI 6 att ersättas med den ännu bättre oximen HLö7 eller med någon annan?  
Kommer medicinskt plåster innehållande fysostigmin och skopolamin att minska behovet eller rent av ersätta de nuvarande nervgasmotmedlen. Kommer bioscavengers få en roll som förbehandling mot nervgasförgiftning.

Denna rapport är avsedd att ge en bred, aktuell översikt av kunskapsläget avseende nervgasmotmedel. Den initierades av den arbetsgrupp som har tagit fram kravspecifikation för den nya ampullen med nervgasmotmedel, men översikten begränsas inte till det som gäller autoinjektorn och den akuta soldatnära användningen utan även den fortsatta behandlingen därefter.

Försvarmakten (FM) genomgår en stor omställning och reduktion. Från att vara anpassad för ett invasionsförsvar kommer dess framtida uppgifter i huvudsak vara medverkan i fredsbevarande, fredsfrämjande och fredsskapande operationer internationellt. FM måste i stor utsträckning lita till det civila samhällets resurser som exempelvis sjukvården, men FM kan också bidra med sina tillgångar vid svåra påfrestningar på det civila samhället. Det är därför önskvärt att behandlingsprinciper, materiel och läkemedel är av samma höga kvalitet hos FM och som hos de ansvariga civila myndigheterna.

Vi hoppas att denna rapport förmedlar aktuella kunskaper, och att den kan vara ett underlag bland andra för att förbättra medicinsk behandling av nervgasförgiftning och förgiftning orsakad av organiska fosforföreningar (OP).

## 1. Förgiftningar orsakade av organiska fosforföreningar

### 1.1 Vad är OP?

OP är i allmänhet estrar, amider eller tiolderivat av fosforsyra. Genom olika substitutioner har det framställts ett stort antal OP. De flesta OP är pesticider. Nervgaser är mycket giftiga (högtoxiska) OP med fysikaliska och kemiska egenskaper som gör dem lämpliga som kemiska stridsmedel (C-stridsmedel), (FOI orienterar om C, 2002; Maynard *et al.*, 1993).

### 1.2 Exponering för OP pesticider och nervgaser

I vissa länder exempelvis Kina och Brasilien har man ett mycket stort antal OP förgiftningar och flera med dödlig utgång (Waichman *et al.*, 2002). Förgiftningar uppstår vanligast genom otillräckligt skydd vid yrkesmässig exponering, men självmordsförsök är också en vanlig förgiftningsorsak. I Tyskland förekommer årligen 30-40 förgiftningar orsakade av OP pesticider. I Sverige är OP-förgiftningar ovanliga därför att användning av OP pesticider är mycket begränsad. Men det kan finnas en risk för att antalet förgiftningar kan öka i vårt land, eftersom det kan bli svårt att förhindra import av OP pesticider från övriga EU-länder. Svensk civil och militär personal kan också riskera att exponeras för OP pesticider eller nervgaser vid utlandstjänstgöring. Exempelvis genom kontakt med OP kontaminerad miljö eller genom oavsiktliga OP utsläpp från en pesticidindustri eller OP-lager. Men det finns även i vissa länder risk för exponering för låga doser OP i föda eller dryck. Användning av OP pesticider eller nervgaser i samband med terrorattacker kan inte heller uteslutas.

### 1.3 Har OP pesticider och nervgaser olika egenskaper?

OP-pesticider är i allmänhet vätskor, mindre flyktiga än nervgaser. De vanligaste exponeringsvägarna för OP pesticider är sannolikt via hudupptag och via upptag från magtarmkanalen (Szincz and Baskin, 1999). De flesta nervgaserna är flyktiga vätskor. Nervgaserna, som grupp betraktade, utgör framför allt en exponeringsrisk genom inandning eller genom hudupptag. Men för flyktiga nervgaser som sarin är inandning av nervgasen den viktigaste exponeringsvägen. Den oljelika, kvarliggande (persistenta) nervgasen VX utgör främst en risk genom hudexponering. Verkningsmekanismen, toxikodynamiken, är i allt väsentligt densamma för OP pesticider och nervgaser. Men sannolikt finns det betydande skillnader mellan OP pesticider och nervgaser vad gäller toxikokinetik. Med toxikokinetik avses upptag, distribution, metabolism och eliminering av en giftig substans. Generellt förefaller de flesta OP pesticider stanna kvar i kroppen under längre tid än nervgaserna. Exakt vad detta beror på är inte helt klarlagt. Uppbyggnad av depåer och långsam eliminering kan vara några orsaker. Vissa OP pesticider måste även genomgå enzymatisk metabolism till en aktiv metabolit. Som exempel kan nämnas parations omvandling till det aktiva paraoxon. En annan skillnad gentemot nervgaserna kan vara att exponeringen för OP pesticider vanligen är av mera kronisk karaktär i varje fall vid yrkesmässig exponering eller vid intag av livsmedel kontaminerade av OP pesticider. Dessa skillnader kan kanske förklara att intermediärt syndrom och perifer neuropati är sällsynt, om dock rapporter föreligger från Ryssland att man observerat neuropatier,

efter exponering för nervgaser (Gureva *et al.*, 1997; Filippov *et al.*, 1997). Perifer neuropati anses ha samband med den kovalenta bindningen till och hämningen av membranbundet neurotoxiskt esteras (NTE) av en aktiv metabolit av OP pesticider (Jokanovic, 2002).

#### 1.4 Hur verkar OP pesticider och nervgaser?

OP pesticider och nervgaser verkar genom att framför allt irreversibelt hämma esteraser (Taylor, 2001). Ett viktigt esteras är acetylkolinesteras AChE, som finns i hjärnan och annan nervvävnad men även i vävnad utanför nervsystemet och i röda blodkroppar. AChE bryter mycket snabbt ned acetylkolin (ACh) till kolin och ättiksyra. Ett annat viktigt esteras är butyrylkolinesteras (serumkolinesteras, pseudokolinesteras). Det kan också hydrolysera ACh men har sannolikt en mycket viktigare roll i nedbrytningen av flera kroppsfrämmande substanser, exempelvis läkemedel. För att framgångsrikt kunna medicinskt behandla förgiftning orsakad av OP pesticider och nervgaser är det av värde att veta hur dessa föreningar hämmar esteraser. Först sker en reversibel bindning till esteraset, därefter fosforyleras serindelen i esteraset katalytiska centrum. I det tredje steget bildas monofosforsyra som binder sig till esteraset och förändrar dess struktur irreversibelt. Detta sista steg i hämningen betecknas ofta som en ”åldring” av enzymet. Vissa nervgaser ger en mycket snabb åldring som exempelvis soman, som åldrar esteraser inom minuter. Efter hämning orsakad av vissa OP pesticider kan det hämmade esteraset reaktiveras spontant efter en viss tid. Spontan reaktivering av ”åldrat” enzym kan inte ske. OP pesticider och nervgaser förekommer som stereoisomerer (assymetriska centra som är varandras spegelbilder men inte identiska). Det har visats att olika stereoisomerer kan ha olika toxicitet. Nervgasen soman har två assymetriska centra och förekommer som fyra stereoisomerer (Göransson-Nyberg *et al.*, 1998). Den giftigaste är C+P+. Denna skillnad är kanske mest av akademiskt intresse, eftersom det knappast kan finnas intresse att framställa stora mängder av en särskild nervgasisomer. Dessutom kan en specifik isomer metaboliseras till en annan i det levande djuret eller människan (Benschop *et al.*, 1987).

#### 1.5 Symtom och kliniska fynd vid förgiftning orsakad av OP pesticider och nervgaser

Vissa OP pesticider och nervgaser kan ha en särpräglad förgiftningsprofil. Som exempel kan nämnas soman med sin utpräglade effekt på det centrala nervsystemet (CNS). Sättet på vilket exponeringen sker kan påverka symtomens debut och i vilken ordning de uppträder (Marrs, 1993; Marrs *et al.*, 1996, Ellenhorn, 1997). Andas man in OP pesticider eller nervgaser uppträder de första symtomen från luftvägarna inom minuter efter exponeringen. Efter exponering via dryck och mat uppträder de första symtomen från magtarmkanalen. Exponering genom intakt hud kan fördröja symtomen 15-30 minuter - ibland betydligt längre, och vissa symtom som mios kan utebli. Inandning av extremt hög dos kan vara dödande inom några sekunder. I detta fall kan symtomen fränsett medvetlöshet och kramper vara sparsamma.

I princip kan alla symtom förklaras av en kolinerg överstimulering, kolinerg kris, orsakad av den kraftiga och generella ansamlingen av ACh som är resultatet av kolinesterashämning.

Symtomen är dosberoende och vid inandning av låga doser (för sarin, soman och

tabun < 10 mg/m<sup>3</sup> i den luft man andas in) uppträder mios, huvudvärk, ökad salivering, illamående, kräkningar och lätta svårigheter att andas (Marrs, 1993; Marrs *et al.*, 1996; Ellenhorn, 1997).

Vid högre dosering (för sarin, soman och tabun cirka 100 mg/m<sup>3</sup> i den luft man andas in) förvärras ovanstående symtom. Ångest, koncentrationssvårigheter och medvetandestörningar kan uppträda. Dessutom ökar andningssvårigheterna genom kraftig sekretion och bronkokonstriktion. Hjärta och cirkulation drabbas på flera olika sätt. Kramper i magtarmkanalen och diarré ses. Fascikulationer (lokal, ofrivillig ökad muskelaktivitet) och kraftiga muskelryckningar kan uppträda tillsammans med tilltagande muskulär svaghet. Utan medicinsk behandling kommer detta tillstånd att förvärras successivt. Andnings- och cirkulationskollaps, generella kramper föregår döden. Vid exponering för än högre doser (för sarin, soman och tabun över 100 mg/m<sup>3</sup> i den luft man andas in) kommer andnings- och cirkulationskollaps, generella kramper att uppträda snabbare. Före döden kan ofrivillig urin- och fekalieavgång ses. Utsikterna till att medicinsk behandling skall bli framgångsrik efter exponering för höga halter nervgas är mycket små.

Exponering för den potenta nervgasen VX via hud ger symtom efter 15-30 minuters fördröjning. Initialt ses lokala symtom i form av svettning och muskelryckningar, där kroppen exponerats för VX. Därefter ses övriga symtom typiska för nervgasförgiftning. Lätt förgiftning kan ses efter dermal VX exponering 1-5 µg/kg och dödlig förgiftning ses efter 50-70 µg/kg (LD<sub>50</sub> för en människa efter dermal exponering är cirka 5 mg totalt). Det motsvarar 1-2 droppar VX på intakt hud!

Eftersom exponeringen för OP pesticider framför allt sker via hud och/eller magtarmkanal blir symtombilden snarlik den man ser efter jämförbar exponering för nervgaser. Emellertid har de flesta OP pesticider mycket lägre toxicitet än nervgaserna. Som tidigare nämnts har OP pesticider dessutom en annan toxikokinetik än nervgaserna.



## 2. Skydd och utbildning - bästa sättet att förhindra förgiftning orsakad av OP pesticider och nervgaser

Inom försvarsmakten har skydd mot nervgas funnits med i planerna under lång tid (se introduktionen) medan de flesta civila aktörerna troligen har en låg kunskapsnivå avseende de risker en exponering för OP pesticider eller nervgaser innebär. Kunskapen om skydd mot dessa kemikalier och om hur detta skydd skall användas är sannolikt ännu sämre. Efter terrorattackerna med sarin i Japan 1994 och 1995 har förhoppningsvis medvetandet ökat om att riskerna för att utsättas för kemiska stridsmedel inte längre är försumbara (Fargère, 2004). I Sverige finns ett andningsskydd för varje medborgare, även om tillgängligheten till skyddet och utbildningen i att använda det skulle kunna förbättras. En stor del av Sveriges befolkning har tillgång till kollektivt skydd. Men medicinska motmedel för egen behandling finns inte för civila utan sjukvården eller möjligen räddningstjänsten kommer att ansvara för det medicinska skyddet. På initiativ och med ekonomiskt stöd av Socialstyrelsen (SoS) har mer än hälften av svenska akutsjukhus försetts med fasta, snabbt användbara, saneringsanläggningar, vilka vid validering visats fungera väl, om de används enligt rekommenderade rutiner (Dellgar, 2001a,b). Ett antal mobilia saneringsenheter av den typ som marknadsförs och anskaffats har också validerats under sommar- och vinterförhållanden. Resultaten av dessa försök, visar på stora tekniska och funktionella brister hos de undersökta anläggningarna samt i bristande underhåll av dem. (Dellgar, 2004) .

SoS har låtit utveckla personlig skyddsutrustning för sjukvårdspersonal med uppdrag att transportera, sanera och omhänderta personer exponerade för giftiga kemikalier. Dessutom genomföres ett omfattande utbildningsprogram för omhändertagande och personsanering vid kemiska olyckor. Dessa åtgärder som initierats och stötts av SoS syftar i första hand till att skydda sjukhusets personal, patienter och lokaler mot kemisk kontaminering. I en masskadesituation kan sjukvårdspersonal endast medverka vid prioritering av skadade samt hjälpa till med sanering och omhändertagande av sjuka kemiskt kontaminerade med eller utan annan skada. Sanering nära skadeplats bör skötas av räddningstjänsten, som har utrustning och resurser för sanering av ett stort antal kontaminerade. På uppdrag av regeringen har ett uppdrag genomförts, där flera myndigheter och andra aktörer diskuterat, försökt finna lösningar på olika problem och försökt utreda ansvarsförhållanden vid sanering (Regeringsuppdrag, SRV, Polisen, SoS).

Rikspolisstyrelsen (RPS), Räddningsverket (SRV) och SoS har samverkat i att ta fram en gemensam utbildning för poliser, räddningstjänstpersonal och sjukvårdspersonal. Denna utbildning riktar sig till "first responders" vid en NBC eller E-händelse.

Generellt förefaller medvetenheten om risker för CBRN (Kemiska, Biologiska, Radiologiska, Nukleära) incidenter ha ökat i de flesta länder efter den 11 september 2001. Men omfattningen av materielanskaffning, utbildning och träning varierar mellan olika länder. Ökade resurser ges framför allt till polis, speciella insatsstyrkor, räddningstjänst och sjukvård.

Israel är ett land som genom sitt utsatta läge sedan lång tid satsat på tekniskt och medicinskt skydd, på indikerings och varningssystem, på saneringsresurser samt på utbildning och träning av inte enbart civil och militär personal utan även vanliga civilpersoner.

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) har tagit fram riktlinjer för medicinska åtgärder och val av antidoter för dem som utsatts för terrorattacker med kemiska ämnen, “Medicinal Products for the treatment of patients exposed to terrorist attacks with chemical agents”(2003),  
URL<<http://www.emea.eu.int/hums/human/chemicalterrorism/chemicalterrorism.htm>>



### 3. Medicinska motmedel

I detta avsnitt ger vi en översikt av klassiska och tänkbara nya substanser, vilka är eller kan bli effektiva medicinska motmedel vid förgiftning orsakad av OP pesticider och nervgaser (Lundy, 1999; Aas, 2004; Evison *et al.*, 2004). Vi behandlar ämnen som kan användas som förbehandling (profylax) och sådana som används för medicinsk behandling (medicinsk terapi) efter inträffad förgiftning.

Det bör understrykas att medicinska motmedel visserligen kan stötta ett sviktande fysiskt skydd, men att det idag inte existerar några medicinska motmedel som skulle kunna ersätta ett fysiskt skydd exempelvis vid exponering för en hög dosering av en nervgas.

#### 3.1 Förbehandling (profylax)

Som nämnts i introduktionen fanns redan på 1960-talet inom den svenska försvarsmakten en förbehandling med tabletter innehållande pralidoxim. Dessa skulle intas före insatsen och var avsedda att ge ett ökat skydd till dem, som genom sin uppgift i förväg kunde förväntas bli exponerade för nervgas till exempel vid sanering och omhändertagande av skadade i nervgasmiljö. De är inte klart hur effektiv denna förbehandling kunde förväntas vara. Tveklöst gav denna förbehandling väsentligt sämre skydd mot nervgasexponering än det personliga fysiska skyddet.

För att försöka förbättra det medicinska skyddet mot nervgasen soman, som ger en irreversibel förändring, åldring, av AChE och andra esteraser inom några minuter, studerades effekten av förbehandling (profylax) med karbamater. I djurstudier visades att tillförsel av karbamater före behandling med atropin och oxim kunde ge en tiofaldig ökning av skyddsfaktorn mot dödliga doseringar av soman (Inns & Leadbeater, 1983; Solana *et al.*, 1990). Bakgrunden till karbamatbehandlingen är att den hindrar att en del av esteraserna hämmas av nervgas. De utgör ett alternativt substrat till ACh och karbamater hämmar AChE och hindrar enzymet att bryta ned ACh under 3-4 timmar (Taylor, 2001). Den karbamat, som användes i de flesta länder är pyridostigmin, en kvartär förening som har svårt att ta sig in i det centrala nervsystemet (CNS). Man eftersträvar 20-30% hämning av AChE i röda blodkroppar och serumkolinesteras. En sådan hämning ger i allmänhet inga symtom, om man inte ärvt en ovanlig genetisk esterasvariant som ger en ökad känslighet för esterashämning (Loewenstein-Lichtenstein, 1995). Pyridostigmin ges i tablettform och doseringen är vanligen 30 mg x 3 under 7-10 dagar, men kan ges under ännu längre tid. Karbamater skall inte tillföras efter förgiftning med OP pesticider eller nervgas, eftersom förgiftningen då kan förvärras (Dawson, 1995). Det har inte klart visats att förbehandling med karbamater kan förbättra det medicinska skyddet mot dödliga effekter av andra nervgaser än soman och tabun. Emellertid har det i en ny undersökning på djur visat att beetendestörningar orsakade av nervgasexponering normaliseras snabbare, om karbamater ges före atropin- och oximbehandling (Muggelton *et al.*, 2003). Effekten är mest imponerande vid exponering för soman, men förbehandlingen är också effektiv efter exponering för andra nervgaser (personligt meddelande, Paul Rice).

Det har hävdats att förbehandling med pyridostigmin skulle vara en av orsakerna till "Gulfkrigssyndromet". Tidigare har väldigt få och inga allvarliga biverkningar rapporterats vid behandling med pyridostigmin. Många läkemedel och andra kemiska

substanser bryts ned av serumkolinesteras, och även 30%-ig hämning skulle kunna vara av betydelse. Det har visats i djurförsök att pesticider för bekämpning av sandflugan förekom i CNS efter pyridostigminförbehandling (Buchholz *et al.*, 1997). De orsakade även skador i CNS. Emellertid var de pesticiddoser, vilka användes i försöken mycket högre än de doser som skulle vara realistiska vid exponering av människor. De är således mindre sannolikt att pyridostigmin har en betydelsefull roll som orsak till "Gulfkrigssyndromet".

Tertiära karbamater, som även har effekter i CNS och som även borde ge ett bättre skydd för CNS, är mindre lämpliga på grund av deras högre giftighet. Men de kan tillförda genom huden bli ett intressant förbehandlingsalternativ i framtiden (se nedan). I Storbritannien och i Israel har det visats i djurförsök att fysostigmin tillsammans med skopolamin (hyoscin) i ett medicinskt plåster ger ett bra skydd mot nervgasförgiftning (Meshulam *et al.*, 1995; Wetherell *et al.*, 2002; Muggelton *et al.*, 2003). Dessa två ämnen har var för sig relativt besvärliga sidoeffekter. Men kombinationen av dem i plåstret och administrationsvägen förefaller ge betydligt färre biverkningar. Dessutom ger plåstret ett skydd som räcker i timmar. Skyddseffekten är också så god att behandling med atropin och oxim kan reduceras kraftigt. I samarbete med Nederländerna har Storbritannien genomfört Fas 1 studier på människa (personligt meddelande, Paul Rice). Det medicinska plåstret med fysostigmin och skopolamin planeras bli registrerat som läkemedel inom 5 år.

En intressant sätt att administrera HI 6 är att tillföra oximen via ett medicinskt plåster som i det tjeckiska Transant<sup>®</sup>, vilket innehåller 0,8 g HI 6 i två plåster på vardera 70 cm<sup>2</sup>. Försök pågår, där blodnivåer av HI 6 mm. studeras på frivilliga försökspersoner (Bajgar, 2004). Absorbtionen av de två ämnena i plåstret kan variera. De två motmedelskomponenterna kan behöva hudexponeras var för sig för att ej störa varandras absorbtion. Detta kan innebära att plåstret kan behöva indelas i två avdelningar - en för fysostigmin och en för skopolamin. Alternativt kan två plåster, ett för vardera substansen, behöva användas. Användning av medicinskt plåster på detta sätt kan dessutom ge hudirritation.

Tänkbara kandidater som förbehandling och kanske rent av som enda medicinska motmedel är en familj unika karbamater, ferrocenkarbamater. Några av dessa har i djurförsök visat sig som förbehandling öka skyddet mot nervgaser drygt 50 ggr, jämfört med atropin och oxim utan förbehandling med ferrocenkarbamater (Karlsson *et al.*, 1985,1992). De förefaller ha låg giftighet och passerar in i CNS. Enstaka ferrocenkarbamater tycks dessutom kunna skydda mot nervgaser utan att kombineras med annan behandling. Emellertid behöver dessa föreningar genomgå ytterligare undersökningar avseende farmakokinetik, biotillgänglighet och toxicitet.

### 3.2 Atropin och andra atropinlika ämnen

Atropin rekommenderas som motmedel vid varje förgiftning orsakad av OP pesticider och nervgaser (Heller-Brown and Taylor, 2001). Atropin är en antagonist till acetylkolin vid muskarina kolinerga receptorer och blockerar kompetitivt och reversibelt de effekter av acetylkolin, som medieras via olika typer av muskarina kolinerga receptorer. Atropin motverkar mios (säkrast vid lokal applikation), effekter på spottkörtlar på andra körtlar i magtarmkanalen, på exokrina bukspottkörteln, på körtlar i luftvägarna, på glatt muskulatur i luftvägar och magtarmkanalen, på hjärtat och på vissa funktioner i hjärnan. På tvärstrimmig muskulatur, på förbindelse mellan

nerv och muskler, på ganglier och på vissa funktioner i hjärnan har atropin inte någon effekt, eftersom funktionen där medieras via kolinerga nikotinreceptorer. Det finns idag inte någon praktiskt användbar antagonist till kolinerga nikotinreceptorer. Atropinsulfat är det salt av atropin, som bör användas. Användes bromidsaltet, finns en risk för bromidförgiftning om förgiftningen med OP pesticider eller nervgas kräver hög atropindosering.

Generellt sett bör symtom och kliniska fynd styra tillförseln av atropin (Heller-Brown and Taylor, 2001; EMEA 2003). Parametrar som pupillstorlek, puls, salivering och andning kan vägleda vid doseringen. Lämpligen ges till vuxna förgiftade 2 mg atropinsulfat intramuskulärt (IM) eller intravaskulärt (IV). Till barn bör dosen anpassas efter barnets ålder. Sker ingen symtomförbättring ges ytterligare 2 mg atropinsulfat inom någon minut. Ytterligare doser kan behöva ges. Om förgiftningen är svår, bör man överväga att ge atropinsulfat som infusion över en längre tid. Det är viktigt att förstå att atropin-behovet kan vara mycket större vid förgiftning orsakad av vissa OP pesticider än av nervgaser. Groteska totaldoseringar av atropin i storleksordning 10-20 g har beskrivits (Golsousidis och Kokkas, 1985; Le Blanc *et al.*, 1986). Förgiftade vid terrorattacken med sarin i Tokyo 1995 visade symtom, vilka dominerades av sådana som ses vid aktivering av kolinerga nikotinreceptorer (Okumura *et al.*, 1996; Kulling & Persson, 1997). Behovet av atropin hos de förgiftade var i storleksordningen 10-tals mg. Men man bör kanske inte dra alltför vittgående slutsatser från Tokyoincidenten avseende atropinbehovet vid nervgasförgiftning, eftersom de flesta offren hade en lindrig förgiftning. Sarinet var av låg renhetsgrad (cirka 30%) och utspridningen inte särskilt effektiv (Karlsson *et al.*, 1996). Om man dessutom beaktar erfarenheterna från Iran avseende behandling av nervgasförgiftade, är det troliga, totala atropinbehovet för en nervgasförgiftad person ungefär 100-150 mg (Newmark, 2003).

Låga doser atropin (< 4 mg) har sannolikt liten effekt på CNS symtom vid förgiftningar orsakade av OP pesticider och nervgaser. Med avsikt att få ett bättre nervgasskydd i hjärnan har man i Frankrike sökt utveckla potenta atropinlika ämnen med en mer uttalad effekt på CNS än atropinets (Bizot, 1998). Flera lovande föreningar har tagits fram, men ingen av dem har ännu ersatt atropinsulfat, inte ens i den franska autoinjektorn.

Skopolamin (hyoscin) är cirka 10 ggr mera potent än atropin som muskarin-receptorantagonist (Heller-Brown and Taylor, 2001). I likhet med höga doser atropin kan den orsaka hallucinatoriska tillstånd, men skopolamin har även en central depressiv och lugnande effekt som sannolikt inte beror på antagonism av Ach vid muskarina receptorer. Som tidigare nämnts i samband med förbehandling (avsnitt 3.1) kan skopolamin i kombination med fysostigmin ge bra skydd mot exponering för nervgaser. Skopolamin är på grund av sina sidoeffekter inte en lämplig ersättning för atropin vid behandling av förgiftningar orsakade av OP pesticider och nervgaser. Men vid en masskadesituation med ett stort antal svårt förgiftade skulle vårdpersonal kunna avlastas, om skopolamin tillfört genom ett medicinskt plåster ersatte injektion eller infusion av atropin. Plåstret bör avpassas så att det ger en jämn och lämplig dosering för att motverka den kolinerga överstimuleringen. Det skulle kunna placeras på bröstkorgens sidohud och därmed vara lätt att snabbt inspektera. Biverkningarna bör vara lindrigare än dem vid oral tillförsel eller injektion och fullt acceptabla i den aktuella situationen.

Benaktysin, ursprungligen ett sederande och ångestdämpande medel, används i vissa länder för att förstärka den skyddande effekten av atropin och oxim. Den israeliska försvarsmaktens autoinjektor innehåller atropinsulfat, oximen trimedoxim (TMB-4) och benaktysin. Benaktysin kan redan vid vanlig dosering (4 mg) vara sederande, försämra kortminne och koncentrationsförmåga under flera timmar. Detta kan ge en besvärande nedsättning av prestationsförmågan särskilt, om autoinjektorn injiceras utan att nervgasförgiftning föreligger.

För att förbättra den medicinska behandlingen efter förgiftningar orsakade av OP pesticider och nervgaser har studier genomförts med antikolinerga receptorantagonister som inte enbart blockerar muskarina receptorer utan även nikotinreceptorer. Ett exempel på en sådan förening är aprofen, som dock ej visats ge ett bättre skydd än atropin. Vissa H-oximer exempelvis HI 6 har också en blockerande effekt på kolinerga receptorer (Chen *et al.*, 1996; Melchers *et al.*, 1994), men det är osäkert vilken betydelse denna egenskap har för framgångsrik terapi med HI 6.

Vid behandling av förgiftningar orsakade av de flesta OP pesticider och nervgaser är det till och med troligt att även kolinerga receptorantagonister med enbart perifera effekter kan ersätta atropin för att motverka kolinerg överstimulering i organ, där denna medieras via kolinerga muskarinreceptorer. Men förgiftningar orsakade av nervgaser med uttalad effekt på CNS, som exempelvis soman, bör behandlas med atropinlika ämnen som tar sig in i och verkar i CNS.

### 3.3 Oximer

I början av 1950-talet observerades att nukleofila föreningar som exempelvis hydroxylamin och oximer kunde påskynda reaktiveringen av kolinesteraser hämmade av de organiska fosforföreningarna TEPP och diisopropylfosforfluoridat (DFP) jämfört med den spontan regenereringen av kolinesteras (Bismuth *et al.*, 1992). Denna reaktivering är flera hundra gånger snabbare än den spontana. Särskilt aktiva var oximer med kvartärt kväve. Den positivt laddade oximen binder sig till ett negativt laddat "subsite" i kolinesterasets aktiva centrum så att den nukleofila oximen kommer nära fosforatomen i det komplex som bildats vid den fosforylering av kolinesteraset som den organiska fosforföreningen åstadkommit. En fosforyloxim bildas med låg toxicitet och kolinesteraset reaktiveras. Oximen skall tillföras så snart som möjligt efter exponering för en OP förening, eftersom OP föreningar i varierande grad kan åstadkomma irreversibla förändringar av kolinesteraset så kallad "åldring" av enzymet (Holstege *et al.* 1997). Åldringen kan ske inom timmar (som efter exponering för nervgaserna sarin och VX) eller minuter (som efter exponering för nervgasen soman). Vid somanförgiftning har man således mycket liten tidsmarginal för oximbehandling, och dessutom är endast så kallade H-oximer verksamma mot denna förgiftning (Dawson, 1994; Lundy, 1999, 2005; Worek *et al.*, 1998, 2004; Kassa, 2002). Oximbehandling kan vara verksam som förbehandling, men är överksam om oximen tillföres sent i förgiftningsförloppet, när kolinesteraset redan har åldrats. Dessutom kan de kolinerga effekterna vid förgiftningen förvärras av för sent tillförd oxim. Man kan inte rekommendera oximer vid karbamatförgiftning även om en sådan användning är teoretiskt tänkbar. Detta beror på att oximer till och med kan förvärra karbamatförgiftning till exempel vid carbaryl-förgiftning (Palmer, 2001; Dawson 1994). Oximer är inte heller effektiva vid behandling av förgiftning med OP pesticider som crotoxyfos, demeton, dimetoat mfl (Bismuth *et al.*, 1992).

Även om de flesta forskare är eniga om att atropinbehandling bör kompletteras med oximbehandling vid förgiftning med OP föreningar är oximernas roll och val av oximer föremål för diskussion (Dawson, 1994).

Den äldsta och vanligaste oximen är pralidoxim. Denna oxim är den enda som godkänts av Food and Drug Administration (FDA) i USA. I USA används kloridsaltet, men i Storbritannien används pralidoximmetansulfonat (P<sub>2</sub>S, pralidoximesylat) och i Frankrike metylsulfat. Val av salt påverkar sannolikt inte effekten av pralidoxim. Salterna skiljer sig avseende löslighet. Dimetansulfonat löser sig snabbt och vara att föredra särskilt vid lägre temperatur (Thiermann *et al.*, 1996; Krummer *et al.*, 2002). Pralidoxim används ofta vid förgiftningar orsakade de flesta OP, emellertid är den, som nämnts, inte effektiv mot flera pesticider och än mindre effektiv mot nervgaserna tabun och soman (Tabell 1). Obidoxim (Toxogonin<sup>®</sup>) och trimedoxim (TMB-4) är effektiva även vid tabunförgiftning men inte vid somanförgiftning. Trimedoxim har en relativt hög toxicitet (Genovese *et al.*, 1996). De enda oximer som är verksamma vid somanförgiftning är de så kallade H-oximerna. (H efter oximernas skapare, professor Ilse Hagedorn, Freiburg). De mest studerade H-oximerna är HI 6 och HLö7. Troligen är HI 6 den främsta kandidaten. Det är inte klarlagt, om någon annan verkningsmekanism förutom reaktivering skulle göra H-oximerna verksamma vid somanförgiftning (Clement, 1981; Su *et al.*, 1983). Flera forskare hävdar uppfattningen att de ända verksamma oximerna vid nervgasförgiftning skulle vara H-oximerna (Kassa *et al.*, 1997). HI 6 är inte stabilt i vattenlösning, vilket gör det nödvändigt att ha ett system, där torrsbstans HI 6 löses strax före injektion. Detta kan i en autoinjektor åstadkommas genom ett tvåkammersystem, där HI 6 torrsbstans förvaras åtskiljd från en kammare med vattenlösliga komponenter som atropin och antikonvulsant i lösning. Innehållet i de båda kamrarna blandas strax före injektion. Det finns olika salter, klorid eller sulfonat, och i försök har en grupp från München visat att lösligheten varierar avsevärt med sjunkande temperaturer. Sulfonat saltet löser sig mycket snabbare vid kylskåpstemperaturer i förhållande till kloridsaltet. De två olika salterna har testas i grismodeller och resultatet har visat att de har liknade farmakokinetiska profil medan sulfonatet är extremt säkert och effektivt mot nervgasförgiftning (Lundy *et al.*, 2005).

Samtliga oximer är laddade vid fysiologiska förhållanden och har därmed svårt att passera biologiska membran. De borde därför inte ha några effekter i CNS. Men det har visats experimentellt att HI 6 tycks ta sig in i hjärnan (Cassel and Fosbraey, 1996). Det återstår dock att påvisa en motmedelseffekt i CNS som har en klinisk relevans.

**Tabell 1** Tabellen visar den relativa effektiviteten av oximbehandling vid förgiftning med olika nervgaser (Modifierad efter Ellenhorn, 1997).

<b>Relativ effektivitet av ett antal oximer mot olika nervgaser</b>					
<b>Nervgas</b>	Tabun	Sarin	Soman	VX	Cyklosarin
<b>Oxim</b>					
Pralidoxim	0	+	0	+	?
Obidoxim	+	++	0	+	?
Trimedoxim	++	++		+	+
HI 6	0	++	+	+	++
HLö7	+	++	+	+	?

### 3.4 Antikonvulsiva ämnen

Redan på 1970-talet visade man att organofosfatförgiftningar gav neuropatologiska förändringar, vilka troligen var förknippade med hypoxi. Mekanismerna bakom dessa kan vara direkta effekter på cellulär nivå orsakade av hypoxi - anoxi eller ischämi som i sin tur kan vara inducerade av kramper (Maynard, 1993).

Flera studier med olika kramplösande ämnen tänkta att motverka skador i CNS har genomförts (Clement and Broxup, 1993; Lallament, *et al.*, 1998, 1999, 2002, McDonough, *et al.*, 1999; Koplovitz, *et al.*, 1997, 2001; Myhrer, *et al.*, 2003; Taysse, *et al.*, 2003; Shih, *et al.*, 1991, 1997, 2003).

Atropin och andra atropinlika antikolinerga ämnen har kramplösande effekt (Shih and McDonough, 2000), men det finns andra läkemedelsgrupper som mera effektivt motverkar generella kramper av den typ som ses vid epilepsi av typ ”grand mal” och även vid svår förgiftning orsakad av högtoxiska OP föreningar. Bensodiazepiner är sannolikt den viktigaste antikonvulsantgruppen, men även andra ämnen, som förstärker det GABAerga systemet genom att hämma nedbrytningen av GABA eller stimulera GABA<sub>A</sub> receptorer har studerats (Gilat *et al.*, 2003). Den mest använda bensodiazepinen vid kramper i samband med svår förgiftning orsakad av OP är diazepam (Valium<sup>®</sup>, Stesolid<sup>®</sup>). Även andra ämnen som exempelvis NMDA antagonister motverkar generella kramper (Myhrer *et al.*, 2003; Lallament *et al.*, 1998; de Groot *et al.*, 2001).

Bensodiazepiner verkar i huvudsak på CNS (Charney *et al.*, 2001) och har sederande, i högre dos hypnotiska effekter. De är även ångstdämpande, muskelrelaxerande och kramplösande. Vid mycket höga doseringar särskilt vid intravenös tillförsel ses perifera effekter som neuromuskulär blockad och dilatation av av hjärtats kranskärl. Generellt har bensodiazepinerna kvalitativt likartade effekter men är kvantitativt olika vad gäller farmakokinetik och farmakodynamik. Upptaget av bensodiazepiner vid oral tillförsel är mycket god och givetvis även så efter IV tillförsel. Halveringstiden för bensodiazepiner varierar med förening och beror delvis på metaboliseringen.

Till exempel demetyleras diazepam, som har en halveringstid på 32 timmar, till det farmakologiskt aktiva nordiazepam, med en halveringstid på cirka 51 timmar en annan farmakologiskt aktiv metabolit, oxazepam, som har en betydligt kortare halveringstid, 7 timmar. Halveringstiden för diazepam är beroende av ålder och är ca 20 timmar hos 20-åringar och ökar sedan linjärt för att vara ca 90 timmar hos 80-åriga patienter (Charney *et al.*, 2001). Biotillgängligheten för diazepam efter IM administrering är inte så bra under de första minuterna (Taysse *et al.*, 2003) och att uppnå en jämnvikt kräver upp mot en veckas behandling. Bensodiazepinerna utövar sin huvudsakliga effekt via den GABA<sub>A</sub> receptorn vilket i sin tur ger dämpande effekten på andra neurotransmittersystem exempelvis det kolinerga systemet som har en nyckelroll vid nervgasförgiftning.

I syfte att behandla och motverka de hjärnskador som uppstår pga kramptillstånd planerar en rad länder att använda diazepam så snabbt som möjligt vid eventuell organofosfatförgiftning. Bland annat har Storbritannien och Sverige använt diazepam i tablettform – i Sverige som förbehandling. För att undvika biverkningar som dåsighet, ouppmärksamhet, försämrat omdöme m.m. är tillförsel vid behandling av förgiftningen att föredra. Detta kan ske genom att injicera diazepam tillsammans med andra nervgas antidoter med hjälp av en autoinjektor given IM. Problemet med diazepam är att biotillgängligheten efter IM injektion är för dålig för att tillräckligt höga nivåer i blodet inom önskad tid. Diazepam bör ges inom de första 10 minuterna, om god effekt skall uppnås. Om administrering sker först efter att tydliga symtom på OP förgiftning (exempelvis kramp) framträtt, kan det vara för sent för att undvika neuropatologiska skador.

Det finns också länder som valt att införa den vattenlösliga pro-diazepamen, avizafon. Avizafon 10 mg ger cirka 6,7 mg diazepam. Den har en snabbare distribuering från injektionsställe till systemcirkulationen, vilket gör att diazepam finns i tillräcklig mängd, när den som mest behövs (Lallement *et al.*, 2000a).

Taysse *et al.*, (2003) har visat att koncentrationen av avizafon vid likförbara injicerade mängder som diazepam är fördubblade under de första 30 minuterna.

1992 bestämde sig USA för att göra en stor satsning på forskningsområdet antikonvulsiva ämnen. Arbetet påbörjades med att undersöka mekanismer för och effektiviteten av olika kramplösande substanser och utgående från dessa studier skulle identifiering av den mest lovande drogen leda fram till fortsatta studier.

Substansernas effekter på kolinerg aktivitet som ger seizure, glutamatfrisättning, och andra icke-kolinerga aktiviteter samt effekter på Ca<sup>2+</sup> ökningen intracellulärt studerades.

I djurförsök har en kombination av diazepam och en antikolinerg drog visat sig mera effektiv än midazolam, en annan bensodiazepin. De olika studierna visar att en kombination av bensodiazepiner och en antikolinerg drog är effektivare än dessa läkemedel var och en för sig vad gäller att förhindra kramp och neuropatologiska förändringar (Koplovitz *et al.*, 2001).

NMDA antagonister blockerar glutamat på receptornivå. Glutamat kan vid höga halter leda till excitotoxicitet i hjärnan och leda till neuronala skador (Lallement *et al.*, 1998). En rad olika antagonister har studerats på djur för att få fram ett läkemedel som kan förhindra CNS skador vid nervgasförgiftning. NMDA antagonister har också visat sig effektiva i kombination med antikolinerga läkemedel i djurförsök.

De har visat sig kunna hejda kramp även om man påbörjat behandlingen sent, upp till 40 minuter efter förgiftningens debut. (Lallement *et al.*, 1998)

I senare studier har bensodiazepinen, midazolam visat sig ha mycket bra effekt hos marsvin (Shih, *et al.*, 2003). I djur som fått diazepam tillsammans med atropin har ca 65 % av djuren uppvisat andningsproblem medan avizafon inte visar dessa bieffekter (Taysse, *et al.*, 2003). Alla djuren har behandlats med pralidoxime och atropine 1 minut efter förgiftning.

Neuroprotektiva droger som t.ex. Huperzin (HUP), gacyklidin (GK11) och dantrolen har studerats. Dantrolene, som blockerar frisättningen av kalcium, gav ett skydd mot nervgas men först vid mycket höga doser, 500 mg/kg (Ballough, 1998). HUP är en alkaloid, som kan isoleras från en kinesisk mossor och fungerar som reversibel inhibitor av AChE, har studerats ingående men det finns många återstående frågor att besvara, innan den kan rekommenderas som förbehandling mot organofosfat-förgiftning (Lallement *et al.*, 2002). När det gäller HUP så genomgår det för närvarande klinisk prövning för behandling av sjukdomar som Myastenia gravis. GK11, en icke kompetitiv antagonist till NMDA receptorn, har länge ansetts vara ett bra alternativ och humana försök pågår för behandling av bl.a. hjärnskador (Lallement, 2000b).

### 3.5 Bioscavengers (proteiner som kan binda nervgaser)

Under de senaste 10 åren har stora resurser satsas på att få fram effektiva bioscavengers med låg toxicitet. Dessa ska dessutom ha sin största effektivitet vid rätt tidpunkt (när förgiftningen inträffar) och finnas där de behövs i cirkulationen eller i olika organ. Syftet har varit att designa, uttrycka och karaktärisera mutanter av kolinesteraser och karboxylesteraser som katalyserar hydrolysen av nervgasen.

Forskningen har bedrivits med några olika inriktningar.

1. Naturliga enzymer: Exempelvis enzymer som redan finns i cirkulationssystemet hos människor och djur. Acetylkolinesteras (AChE); Butyrylkolinesteras (BuChE); karboxylesteras (CarbE).
2. Pseudokatalytiska enzymer: Bland dessa har man studerat fosfotriesteras (PTE), paroxonas; OP hydrolyserande enzym.
3. Mutanter av enzymer: Dessa har tagits fram på genteknisk väg tex AChE (mus) och BuChE.

Det har funnits stora problem på vägen för att hitta ett effektivt esteras, som har hög reaktionshastighet och kapacitet för att katalysera nedbrytning, hydrolysera, förstöra OP utan att de har toxiska effekter i sig själv. Fram till idag har endast ett fåtal bra enzymer tagits fram (Saxena *et al.*, 1997; Broomfield & Kirby, 2001; Sun *et al.*, 2003).

Forskningen inom området har mer och mer övergått till att utvärdera dess säkerhet och effektivitet hos människa samt möjligheten att framställa enzymet på ett kostnadseffektivt och säkert sätt (Lenz, 2002; Lenz *et al.*, 2003).

Förbehandling med bioscavanger har visat sig sänka dödligheten 5 ggr. Dessutom motverkar de fysiologiska effekter och beteendeeffekter som uppstår efter en förgiftning med nervgaser (Doctor *et al.* 1999). Utifrån 100 kg Cohns fraction (IV-4) från humant blod kan man utvinna 6 g BuChE.



Detta kan räcka till 3 personer som skyddas mot 2 LD<sub>50</sub>. Möss behandlade med 90 mg/kg uppvisar inga toxiska symtom (Saxena, 2002).

I primatmodeller har man visat bra effekt av enzymet och inte heller sett några beeteendestörningar efter behandling. Fortsatta studier pågår för att besvara frågor om autoimmunitet och bestämma enzymers farmakodynamik och farmakokinetik (Myers *et al.*, 2003).

Utveckling av transgena modeller för storskalig produktion för att möjliggöra kliniska prövningar är också ett steg i utvecklingen av bioscavengers (Lenz *et al.*, 2002). Samma författare har studerat en rekombinant version av butyrylkolinesteras, kallad Protexia, som har visat lovande resultat när det gäller att skydda djur från toxiska effekter orsakade av nervgaser.

Studier har även genomförts i syfte att förlänga verkningstiden för rekombinanta enzymer genom att innesluta dessa i liposomer. Detta har visat sig fungera bra (Petrikovics *et al.*, 2000). Det pågår studier över hur stora mängder av esteraser som är möjligt att producera (Luo *et al.*, 2002).

### 3.6 Antikroppar

Nära tre decennier har gått sedan diskussioner påbörjades om att ta fram antikroppar med katalytisk aktivitet liknande enzymers Humana monoklonala antikroppar mot en viss nervgas kan genom att binda sig till denna ge ett passivt skydd mot nervgasförgiftning (Lenz *et al.*, 1984). Ett stort antal antikroppar som ökar den enzymatiska aktiviteten har beskrivits (Ci *et al.*, 1995; Grognet *et al.*, 1993; Buenafe & Rittenberg, 1987; Glikson *et al.*, 1992; Rong & Zhang, 1990). Men fortfarande finns mycket o gjort inom detta område (Amital *et al.*, 1996). I framtiden kan säkert katalytiska antikroppar med AChE aktivitet komma att användas som en ersättning för brist på detta enzym vid genetiska sjukdomar vid vilka man annars kanske skulle behöva en oändlig tillgång på AChE. Även om antikropparna har tillräckligt lång halveringstid och kan ge ett skydd mot en eller ett par dödliga doser av en nervgas, är humana monoklonala antikroppar mot nervgas ännu ej ett effektivt motmedel. Framtiden ser oviss ut för området.

### 3.7 Vacciner

Även om det skulle vara tekniskt möjligt att ta fram ett vaccin mot en nervgas, är det svårt att avgöra om ett sådant vaccin skulle innebära ett avgörande framsteg inom motmedelsområdet. För att förhindra de högtoxiska nervgaserna att verka krävs att vaccinet genererar antikroppar med mycket hög specificitet och bindningsförmåga (affinitet) till den aktuella nervgasen. Dessa antikroppar måste produceras såväl utanför som inuti cellerna. Sannolikt ger ett vaccin ett mycket sämre skydd än vad exempelvis tillförsel av nervgasnedbrytande enzymer eller av esteraser skulle ge.

### 3.8 Nya farmaceutiska beredningsformer för att tillföra medicinska motmedel

När det gäller nya beredningsformer för tillförsel av motmedel mot nervgasförgiftning pågår det en del forskning runt om i världen. Nasal tillförsel av kramplösande ämnen som midazolam har visat positiva resultat (Gilat *et al.*, 2003). Som vi beskrivit tidigare håller tjeckiska forskare på att studera en tillförsel av oximen genom plåster

(Bajgar, 2004). Det pågår också utveckling av plåster som förbehandling som vi beskrivit tidigare.

Utveckling av system för läkemedelsadministrering innebär att styra ett läkemedel till rätt ställe i kroppen just när det behövs och detta till en rimlig kostnad. En utvidgad sammanställning över nya administreringsätt och forskning inom området finns sammanställt (Kihlberg & Norlander, 2003). Under senare år har tillförsel av läkemedel via medicinskt plåster blivit allt vanligare. Det är viktigt att administreringsätt inte påverkar medicinens egenskaper innan den når sin specifika plats där den skall verka, med minsta möjliga risk för biverkningar. Om substanserna innesluts i material som kan kontrollera frisättningen, antingen fysiologiskt eller kemiskt, kan man bestämma när den ska verka och hur länge. Under de sista 10 åren har polymera mikrosfärer och hydrogeler visat sig vara effektiva vad det gäller att öka substansers målinriktning, minska generell toxicitet, öka absorptions hastigheter och ge skydd mot biokemisk nedbrytning. Det finns ett stort antal helt nya administreringssystem för framtiden. Flera av dessa har fått sina genombrott och är nu på väg ut på den kommersiella marknaden.

Långtidsbehandlingar baseras på förutsättningarna att de flesta kroppsfunctionerna fungerar med på och avslag (on-and-off) och reagerar olika för olika stress situationer i kroppen. Flera ”on-and-off” produkter ligger långt framme i utvecklingen och kan förväntas att finnas tillgängliga inom tre till fem år. Det är också möjligt i framtiden att system för läkemedelsadministrering styrs helt av en persons genetiska bakgrund och kan skräddarsys för alla sjukdomar på tio till femton års sikt.

I framtiden förutspås att vi kommer att ha ”läkemedelskort” liknande våra kreditkort, som kan läggas på armen när vi behöver t.ex. insulin eller antibiotika. Mikroskopiska mixers och pumpar som passar på plåster och som kan leverera medicin via en smal nål har utvecklats. Dessa ”läkemedelskort” kommer att vara till stor hjälp inom akutmedicin, helt enkelt som ett okomplicerat sätt att administrera medicinen kontinuerligt och i små doser (Cullen, 2001; Hoffman, 2002; Joshi & Raje, 2002; Santini, 1999).

#### 4. Medicinska motmedel i andra länder

De flesta länders strategi idag är att använda sig av en förbehandling med en karbamat och att sedan ha en autoinjektor innehållande atropin och en oxim som behandling efter en förgiftning. Det som varierar är vilken karbamat och vilken oxim man valt. De vanligaste oximerna är idag pralidoxim (kloridsalt som i 2-PAM, metansulfonat som i P<sub>2</sub>S, metylsulfat som i Conthration<sup>®</sup>) eller obidoxim, Toxogonin<sup>®</sup>. Medan HI 6 finns i 2 länder, Kanada och Sverige. Norge, Holland, Tyskland och England har visat intresse för att övergå till HI 6. En sammanställning över några länders aktuella behandling mot nervgasförgiftning visas i tabell 3 och förbehandling i tabell 2.

Tabell 2

Land	Förbehandling/profylax
Danmark	Pyridostigmin, tabletter 30mg 3gånger dagligen i 7dagar
England	Pyridostigmin, tabletter 30mg 3 gånger dagligen i 7 dagar
Finland	För närvarande ingen
Frankrike	Pyridostigmin, tabletter 30mg 3gånger dagligen i 10-14 dagar
Iran	Inte bekant
Israel	Inte bekant
Kanada	?
Nederländerna	Pyridostigmin, tabletter 30mg 3gånger dagligen i 7dagar
Norge	Pyridostigmin, tabletter 30mg 3gånger dagligen i 7dagar
Sverige	Pyridostigmin, tabletter 30mg 3gånger dagligen i 7dagar
Tjeckien	PANPAL BenaktyzinHCl 8mg + trihexyfenidyl 6mg + pyridostigminbromid 35mg
Tyskland	Pyridostigmin, tabletter 30mg 3gånger dagligen i 7dagar
USA	Pyridostigmin, tabletter 30mg 3gånger dagligen i 10dagar

Tabell 3

Autoinjektor/innehåll Vikt (inom parentes) och volym	Danmark	England	Finland	Frankrike	Iran	Kanada	Nederländerna	Norge	Sverige	Tjeckien	Tyskland	USA
<i>AtroPen</i> <sup>®1*</sup> Atropinsulfat (2 mg) 0,7 ml											2	
<i>ComboPen</i> <sup>®1**</sup> Atropinsulfat (2 mg)+ obidoximklorid (220mg) 2,0 ml	3		2					3		2- 3	1	
<i>ComboPen</i> <sup>®1*</sup> Pralidoximklorid (600mg) 2,0 ml												
<i>CANA</i> <sup>®1*</sup> Diazepam (10 mg) 2,0 ml						1		1		1		1
<i>ComboPen</i> <sup>®1</sup> Atropinsulfat (2 mg) + pralidoximmetansulfonat (350 mg) + avizafon(10 mg) 2 ml		3					3#					
<i>Atromil</i> <sup>®2</sup> Atropinsulfat (2 mg) 0,8 ml					2							
<i>Oxomil</i> <sup>®2</sup> Obidoximklorid (220mg) 0,8 ml					1							
<i>SEDAT FR 94 15330</i> <sup>***</sup> , tvåkammars dry/wet/ Atropinsulfat(2mg) + pralidoximmetylsulfat (350mg) + avizafon (20mg)				3								
<i>ATNAA</i> <sup>®1*</sup> atropinsulfat (2,1mg) pralidoximklorid (600mg) i 2,0ml												3
<i>MARK I</i> atropinsulfat (2,0mg)+ pralidoximklorid (600mg) 2,0ml												3
<i>STI nu MMT</i> <sup>1</sup> , tvåkammars wet / dry / atropinsulfat (2mg) + HI 6 diklorid (500mg) 2 ml						2						
<i>AstraTech</i> <sup>4</sup> , tvåkammars wet/dry/ Atropinsulfat( 2mg) + HI 6 diklorid (500mg) 3,3 ml									1			

1. Tillverkare Meridian Medical Technologies, Columbia MD USA.

2. Marknadsförs av N.A.B.

\* Registrerad produkt.

\*\* Combopen med detta innehåll väntas bli registrerad för militär användning i Tyskland 2005.

\*\*\* Autoinjektor med detta innehåll väntas bli registrerad för militär användning i Frankrike under 2005.  
Siffror utan sort anger antal autoinjektorer per individ.

# Pralidoximmetansulfonat (350 mg) är ersatt med obidoximklorid (220 mg) 2,0 ml.

## **5. Vilka medicinska motmedel och beredningsformer finns kommersiellt?**

Den enda autoinjektor, som idag finns att köpa på marknaden är en wet/dry autoinjektor från Meridian Medical Technologies, Columbia MD USA. Relativt omfattande studier av biotillgänglighet och farmakokinetik av denna autoinjektors innehåll av atropin och olika salter av oximen HI 6 har utförts i Tyskland och Kanada. Emellertid är det möjligt att denna autoinjektor måste genomgå kompletterande studier avseende biotillgänglighet och farmakokinetiska studier avseende de motmedelskomponenter, vilka respektive land önskar ingå i autoinjektorn.

Astra Tech har en konkurrerande produkt, som också genomgått biotillgänglighetsstudier och farmakokinetiska studier i Sverige och Tyskland. Astra Techs produktionslinje är för närvarande inte igång. Det kommer att ta 1,5-2 år innan produktionen på nytt kan komma igång. Viss modifiering av autoinjektorn kan också bli nödvändig. Kompletterande studier av biotillgängligheten och farmakokinetiken kommer också att krävas av de tre komponenter (atropinsulfat, HI 6 dimetansulfonat och avizafon) vilka avses ingå i en framtida autoinjektor.



## 6. Rekommendationer

Det är sannolikt att man med hjälp av god intensivvård med assisterad andning och atropin efter behov kan bota de flesta förgiftningar orsakade av nervgaser och OP-pesticider. Emellertid kommer behandlingen av dessa förgiftningar bli väsentligt snabbare och effektivare, om även en esterasreaktiverande oxim tillföres. Förutsatt att oximen tillföres innan esteraset undergått en irreversibel förändring (åldring). Oximerna är likväl inte särskilt effektiva vid vissa OP-förgiftningar. Dessutom har de mest använda oximerna olika reaktiveringsförmåga beroende på vilken OP-förening som orsakat förgiftningen. Det är svårt att idag finna enbart en oxim med optimal reaktiveringsförmåga vid alla OP-förgiftningar. Vad beträffar nervgaser är HLö 7 sannolikt den mest effektiva oximen. Den näst bästa anses HI 6 vara. De flesta västeuropeiska länder har valt HI 6 som oxim vid nervgasförgiftning, även om få på grund av läkemedelsregulatoriska hinder inte lyckats få fram ett medicinskt motmedel i form av en användbar produkt med innehåll av HI 6. Det har inte ansetts praktiskt och ekonomiskt möjligt att välja HLö 7, eftersom kunskapsunderlaget är relativt magert jämfört med HI 6. Väljer man HLö 7 behövs sålunda en omfattande basal och tillämpad forskning, vilket kommer att bli tidsödande och mycket kostbart. Många länder har valt att ha en alternativ oxim som exempelvis pralidoxim eller obidoxim för behandling av förgiftningar orsakade av andra OP-föreningar än nervgaser. Det har klart visats av tyska forskare att dimetansulfonatsaltet av HI 6 har en bättre löslighet, särskilt vid lägre temperatur, än dikloridsaltet. Dimetansulfonatet medger också att man kan få in mycket större mängd HI 6 i en autoinjektor, om detta skulle vara önskvärt. HI 6 dimetansulfonat är således det salt av HI 6 som de flesta länder förespråkar.

Det ha förekommit diskussioner om att ersätta atropin med ett atropinlikt ämne med mer uttalad effekt i CNS. Men argumenten för en sådan ersättning har inte fått något stort gehör.

De flesta länder önskar att tillföra en kramplösande bensodiazepin tidigt vid OP-förgiftning. Helst bör detta ske genom att tillföra bensodiazepinen tillsammans med atropin och oxim med hjälp av en autoinjektor. Bensodiazepinen diazepam har en dålig biotillgänglighet givet IM. Men avizafon, som omvandlas till diazepam i kroppen i förhållandet 6,7 mg per 10 mg avizafon, har en betydligt bättre biologisk tillgänglighet.

Andra möjliga alternativ till diazepam är klonazepam och midazolam.

Ett lämpligt förslag till innehåll i en ny svensk autoinjektor är atropinsulfat 2 mg, HI 6 dimetansulfonat motsvarande 500 mg HI 6 diklorid och avizafon 15-20 mg. Det är fördelaktigt, om den nuvarande Astra Tech autoinjektorn kan användas så att det bara behöver nyanskaffas en ampull. Skulle denna rekommendation av olika skäl ej kunna realiseras i framtagna av en ny ampull, återstår att välja bland de kommersiellt tillgängliga produkterna. Väljer man då en autoinjektor som inte innehåller en H-oxim utan till exempel obidoxim (Toxogonin<sup>®</sup>), får man ett bra medicinskt skydd mot många organofosfater använda som pesticider. Det medicinska skyddet mot nervgaser blir emellertid vid detta val väsentligt sämre. Den militär eller civil personal som skall utrustas med autoinjektor bör förses med två autoinjektorer per person. Behandling med nervgasmotmedel i autoinjektorform bör kompletteras på sjukhus med atropin, HI 6 och kramplösande bensodiazepin. På sjukhus bör även obidoxim finnas som

alternativ till HI 6 exempelvis vid förgiftning med nervgasen tabun eller vid OP pesticidförgiftning.

Som förbehandling mot nervgasförgiftning bör pyridostigminbromid 30 mg x 3/ 24 timmar behållas och tableterna bör ätas under 7-10 dagar.

Intressanta alternativ på 5 års sikt är förbehandling med fysostigmin och skopolamin tillfört som medicinskt plåster och rekombinant humant butyryl- eller acetylkolinesteras som behandling vid OP förgiftning.



## 7. Litteraturreferenser

Aas, P. Future considerations for medical management of nerve agent intoxication. *Prehospital and Disaster Medicine*. 2004; 18(3); pp. 208-216.

Amital, H., Tur-Kaspa I., Tashma Z., Hendler I. and Y. Shoenfeld. Catalytic Antibodies: generation, nature and possible role as chemical warfare scavengers. *Military Medicine*. 1996; 161(1): pp. 7-10.

Balloguh, G.P. *Bioscience Review*. 1998; May 31 – June 4, Marriot Hunt Valley.

Bajgar, J., Fusek, J., Sevelova, L. and J. Kassa. Complex prophylaxis against nerve agent intoxication. *8th International Symposium on protection against Chemical and Biological Warfare Agents*. Gothenburg, Sweden, 2004 June 2-6.

Benschop, H.P., Bijleveld, E.C., De Jong, L.P., van der Wiel, H.J. and H.P. van Helden. Toxicokinetics of the four stereoisomers of the nerve agent soman in atropinized rats--influence of a soman simulator. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1987; 90(3): pp. 490-500.

Bismuth, C., Inns, R.H. and T.C. Marrs. Efficacy, toxicity and clinical use of oximes in anticholinesterase poisoning. IN: *Clinical & Experimental Toxicology of Organophosphates and carbamates*. (ed.) B. Ballentyne and T.C. Marrs. Butterworth-Heinemann Ltd, 1992; pp. 555-577.

Bizot, J.C. Effects of various drugs including organophosphorus compounds (OPC) and therapeutic compounds against OPC on DRL responding. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998; 59 (4): pp.1069-1080.

Broomfield, C.A. and S.D. Kirby. Progress on the road to new nerve agent treatment. *J Appl Toxicol*. 2001; 21: pp. 43-46.

Buchholz, B.A., Pawely, N.H., Vogel, J.S. and R.J. Mauhe. Pyrethroid decrease in central nervous system from nerve agent pretreatment. *J Appl Toxicol*. 1997; 17: pp. 231-234.

Buenafe, A.C. and M.B. Rittenberg. Combining site specificity of monoclonal antibodies to the organophosphate hapten soman. *Mol Immunology*. 1987; 24: pp. 401-407.

Cassel, G.E. and P. Fosbraey. Measurement of the oxime HI-6 after peripheral administration in tandem with neurotransmitter levels in striatal dialysates: effect of soman intoxication. *J Pharmacol Toxicol Meth*. 1996; 35: pp. 159-166.

Charney, D.S., Mihic, S.J. and R.A. Harris. Hypnotics and Sedatives. IN: Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10<sup>th</sup> edition, (eds.) Hardman, J.G. and L.E. Limbird. 2001; pp.399-412.

- Chen, H.C., Bai, D.Y. and Y.P. Jiang. Effects of HI-6 on muscle acetylcholine receptor: analysis on minimal reaction model. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1996; 17(5): pp. 428-431.
- Ci, Y.X., Zhou, Y.X., Gou, Z.Q., Rong, K.T. and W.B. Chang. Production, characterization and application of monoclonal antibodies against the organophosphorus nerve agent VX. *Arch Toxicol*. 1995; 69: pp. 565-567.
- Clement, J.G. Toxicology and pharmacology of bispyridium oximes--insight into the mechanism of action vs Soman poisoning in vivo. *Fundam Appl Toxicol*. 1981; 1(2): pp. 193-202.
- Clement, J.G. and B. Broxup. Efficacy of diazepam and avizafone against soman-induced neuropathology in brain of rats. *Neurotoxicology*. 1993; 14, pp. 485-504.
- Cullen, T.V. Advances in drug delivery systems. *Mod Drug Discov*. 2001; 4: pp. 49-52.
- Dawson, R.M. Review of oximes available for treatment of nerve agent poisoning. *J Appl Toxicol*. 1994; 14: pp. 317-331.
- Dawson, R.M. Oxime effects on the rate constants of carbamylation and decarbamylation of acetylcholinesterase for pyridostigmine, physostigmine and incetididal carbamates. *Neurochem Int*. 1995; 26(6); pp. 643-654.
- de Groot, D.M., Bierman, E.P., Bruijnzeel, P.L., Carpentier, P., Kulig, B.M., Lallement, G., Melchers, B.P., Philippens, I.H. and A.H. van Huygevoort. Beneficial effects of TCP on soman intoxication in guinea pigs: seizures, brain damage and learning behaviour. *J Appl Toxicol*. 2001; 21 Suppl 1: pp. 57-65.
- Dellgar, U. Kemsaneringsanläggningar för personsanering vid sjukhus: Validering av rutiner och funktion, CD, (Maj 2001).
- Dellgar, U. Kemsaneringsanläggningar för personsanering vid sjukhus: Validering av rutiner och funktion, Kompletterande försök, CD, (December 2001).
- Dellgar U, *et al*. Mobila anläggningar för sjukvårdens behov av sanering vid skadeplats av personer utsatta för CBRN-ämnena. Validering av rutiner och funktion. Uno Dellgar rådgivning AB, FOI NBC skydd, DEMC Södersjukhuset, Sunda Hus Rådgivning AB och Räddningsverket, (Oktober 2004).
- Doctor, B.P., Saxena, A., Gordon, R.K., Maxwell, D.M. and Y. Ashani. Cholinesterases as bioscavenger for protection against organophosphate chemical warfare agents. IN: *NBC risks*, (eds.) T. Sohns and V.A. Voicu, 1999; pp. 165-176.

Ellenhorn, M.J. Chemical Warfare. IN: *Ellenhorns Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 1997; Chap. 59: pp. 1267-1304.

Evison, D., Hinsley, D. and P. Rice. Chemical weapons. *British Medical Journal*. 2002; 324: pp. 332-335.

Fargère, N. Counter terrorism R, B and C involvement of Defence. *8th International Symposium on protection against Chemical and Biological Warfare Agents*. Gothenburg, Sweden, June 2-6, 2004.

Filippov, V.L., Sjumakova, K.M. and F.A. Tsimbal. Kronisk intoxication med det fosfoorganiska ämnet VX. IN: Ryska tidskriften "*Arbetsmiljö och Industriekologi*", Nr 6, 1997.

FOI orienterar om kemiska vapen- hot, verkan och skydd. Nr 2, 2002. FOI NBC-skydd, Umeå.

Genoveso, R.F. and B.P. Doctor. Behavioral comparison of oximes TMB-4, 2-PAM, and HI-6 in rats using operant conditioning. *Pharmacol Biochem Behav*. 1997; 56(1): pp. 139-143.

Gilat, E., Goldman, M., Lahat, E., Levy, A., Rabinovitz, I., Cohen, G., Brandeis, R., Amitai, G., Alkalai, D. and G. Eshel. Nasal midazolam as a novel anticonvulsive treatment against organophosphate-induced seizure activity in the guinea pig. *Arch Toxicol*. 2003; 77(3): pp. 167-172.

Glikson, M., Arad-Yellin, R., Ghozi, M., Raveh, L., Green, B.S. and Z. Eshhar. Characterization of soman-binding antibodies raised against soman analogs. *Mol Immunology*. 1992; 29: pp. 903-909.

Gureva, L.M., Dubovskaja, L.V., Musijtkuk, J.I., Semenovskaja, N.A., Tatarinova, O.M., Tichomirova, O.V., Filippov, V.L., Filitjova, A.P., Sjulman, V.S. and L.V. Janno. Akut förgiftning av ämnen med nervparalytisk verkan och de kvarstående symptomen. IN: Ryska tidskriften "*Arbetsmedicin och Industriekologi*". Nr 6, 1997, Russia.

Golsousidis, H. and V. Kokkas. Use of 19, 590 mg of atropine during 24 days of treatment after a case of unusually severe parathion poisoning. *Hum Toxicol*. 1985; 4: pp. 339-340.

Grognet, J.-M., Ardouin, T., Istin, M., Vandais, A., Noel, J.-P., Rima, G., Satge, J., Pradel, C., Sentenac-Roumanou, H. and C. Lion. Production and characterization of antibodies directed against organophosphorus nerve agent VX. *Arch Toxicol*. 1993; 67: pp. 66-71.

Göransson-Nyberg, A., Karlsson, B. and G. Cassel. Toxicokinetics of soman in CSF and blood of anaesthetized pigs. *Arch Toxicol*. 1998; 72: pp. 459-467.

Heller-Brown, J. and P. Taylor. Muscarinic receptor agonists and antagonists. IN: Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 10<sup>th</sup> edition, (eds.) Hardman, J.G., Limbird, L.E. 2001; pp.155-174.

Hoffman, A.S. Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Deliv. Res.* 2002; 54: pp. 3-12.

Holstege, C.P., Kirk, M. and F.R. Sidell. Chemical Warfare. *Crit Care Clin.* Oct; 1997; 13(4): pp. 923-942.

Inns, R.H. and L. Leadbeater. The efficiency of bispyridinium derivatives in the treatment of organophosphonate poisoning in the guinea-pig. *J Pharm Pharmacol.* 1983; 35(7): pp. 427-433.

Joshi, A. and J. Raje. Sonicated transdermal drug transport. *J Control Release.* 2002; 83: pp.13-22.

Jokanovic, M., Stukalov, P.V. and M. Kosanovic. Organophosphate induced delayed polyneuropathy. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2002; 1(6): pp. 593-602.

Karlsson, N., Larsson, R. and G. Puu. Ferrocene-carbamate as Prophylaxis against soman poisoning. *Fund Appl Toxicol.* 1984; 4: pp. 184-189.

Karlsson, N., Larsson, R. and G. Puu. Protection of guinea pigs against soman poisoning with ferrocene carbamate. *Arch Toxicol.* 1992; 66(9): pp. 629-632.

Karlsson, E., Berglund, T., Näslund, E., Koch, B. and P. Runn. Consequences of release of the nerve agent sarin in restricted spaces. [Konsekvenser efter utsläpp av nervgasen sarin i ett slutet rum: några beräkningar för att illustrera terroristattacken i Tokyos tunnelbana.] Umeå, FOA 1996. *FOA-B--96-00133-4.5—SE*.

Kassa, J., Cabal, J., Bajgar, J. and L. Szinicz. The choice: HI-6, Pralidoxime or obidoxime against nerve agents? *ASA Newsletters.* 1997.

Kassa, J. Review of oximes in the antidotal treatment of poisoning by organophosphorus nerve agents. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002; 40(6): pp. 803-16.

Kuca, K. and J. Kassa. Oximes-induced reactivation of rat brain acetylcholinesterase inhibited by VX agent. *Hum Exp Toxicol.* 2004; 23(4): pp. 167-71.

Kihlberg, B.-M. and L. Norlander. Bioteknik - ett expansivt forskningsområde med intressanta applikationer för totalförsvaret. Umeå, FOI 2003. *FOI-R—0842—SE*.

Koplovitz, I., Schulz, S., Shutz, M., Railer, R., Smith, F., Okerberg, C. and M. Filbert. Memantine effects on soman-induced seizures and seizure-related brain damage. *Toxicology Methods.* 1997; 7: pp. 227-239.

Koplovitz, I., Schulz, S., Shutz, M., Railer, R., Macalalag, R., Schons, M. and J. McDonough. Combination anticonvulsant treatment of soman-induced seizures. *J Appl Toxicol.* 2001; 21: pp. 53-55.

Kulling, P. and S.-Å. Persson. Terroristattacken med nervgas i Tokyos tunnelbana 1995. Samverkan nödvändig i räddningsarbete. *Läkartidningen.* 1997; 94, (25), pp. 2395-2398.

Krummer, S., Thiermann, H., Worek, F. and P. Eyer. Equipotent cholinesterase reactivation in vitro by the nerve agent antidotes HI 6 dichloride and HI 6 dimethanesulfonate. *Arch Toxicol.* 2002; 76(10), pp. 589-95.

Lallement, G., Dorandeu, F., Filliat, P., Carpentier, P., Baille, V. and G. Blanchet. Medical management of organophosphate-induced seizures. *J Physiology.* 1998; 92: pp. 369-373.

Lallement, G., Baubichon, D., Clarencon, D., Galonnier, M., Peoc'h, M. and P. Carpentier. Review of the value of gacyclidine (GK-11) as adjuvant medication to conventional treatments of organophosphate poisoning: primate experiments mimicking various scenarios of military or terrorist attack by soman. *Neurotoxicology.* 1999; 20(4): pp. 675-84.

Lallement, G., Renault, F., Baubichon, D., Peoc'h, M., Burckhart, M-F., Galonnier, M., Clarencon, D. and N. Jourdil. Compared efficacy of diazepam or avizafone to prevent soman-induced electroencephalographic disturbances and neuropathology in primates: relationship to plasmatic benzodiazepine pharmacokinetics. *Arch Toxicol.* 2000a; 74: pp. 480-486.

Lallement, G. Interest in an glutamate antagonistic compound for the treatment of organophosphate poisoning. *Ann Pharm Fr.* An. 2000b; 58(1): pp.18-19.

Lallement, G., Baille, V., Baubichon, D., Carpentier, P., Collombet, J.M., Filliat, P., Foquin, A., Four, E., Masqueliez, C., Testylier, G., Tonduli, L. and F. Dorandeu. Review of the value of huperzine as pretreatment of organophosphate poisoning. *Neurotoxicology.* 2002; 23(1): pp. 1-5.

Lallement, G., Masqueliez, C., Baubichon, D., Cassegrain, N., Renaudeau, P. and P. Clair. Protection against soman-induced lethality of antidote combination atropine-pralidoxime-pro-diazepam packaged as a freeze-dried form. *J Med Chem Def.* 2004; 2: pp. 1-11.

Le Blanc, F.N., Benson, B.E. and A.D. Gilg. A severe organophosphate poisoning requiring the use of atropine drip. *Clin Toxicol.* 1986; 24: pp. 69-76.

Lenz, D.E., Brimfield, A.A., Hunter, K.W. Jr., Benschop, H.P., de Jong, L.P., van Dijk, C. and T.R. Clow. Studies using a monoclonal antibody against soman. *Fundam Appl Toxicol.* Apr; 1984; 4(2 Pt 2): pp. 156-64.

Lenz, D. Scavenges and Biotechnology Workshop, *Bioscience Review*, June 5, 2002.

Lenz, D., Cerasoli, D.M., Griffiths, E.M., Doctor, B.P., Saxena, A., Greig, N.H., Yu, Q.S., Huang, Y., Wilgus, H. and C.N. Karatzas. In vitro Characterization of rekombinant Human Butyrylcholinesterase (Protexia™) as a Potential Bioscavanger. *TG 004*, Medicine Hat , September 29 – October 3, 2003.

Loewenstein-Lichtenstein, Y., Schwarz, M., Glick, D., Norgaard-Pedersen, B., Zakut, H. and H. Soreq. Genetic predisposition to adverse consequences of anti-cholinesterases in 'atypical' BCHE carriers. *Nat Med.* 1995; 1(10): pp. 1082-5.

Lundy, P. Treatment of organophosphate nerve agents, current therapy and future perspectives. IN: *NBC risks*. (eds.) T. Sohns and V.A. Voicu. 1999; pp. 197-218.

Lundy, P.M., Hill, I., Lecavalier, P., Hamilton, M.G., Vair, C., Davidson, C., Weatherby, K.L. and B.J. Berger. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of two HI-6 salts in swine and efficacy in treatment of GF and soman poisoning. *Toxicology.* 2005; 208: pp. 399-409.

Luo, C., Bansal, R., Doctor, B.P. and A. Saxena. Large scale Purification of Human Serum Butyrylcholinesterase. Scavenger, *Bioscience Review*, June 5, 2002.

Marrs, T. Organophosphate poisoning. *Pharmacol Ther.* 1993; 58(1): pp. 51-66.

Marrs, T.C., Maynard, R.L. and F.R. Sidell. *Chemical Warfare Agents: Toxicology and treatment*. John Wiley & Sons, 1996.

Maynard, R.L. Toxicology of Chemical Warfare agents. IN: *General and Applied Toxicology*, (eds.) B. Ballantyne, Timothy Marrs, Paul Turner. 1993; pp. 1123-1155.

Melchers, B.P., van der Laaken, A.L., Busker, R.W., Bruijnzeel, P.L. and H.P. van Helden. Non-reactivating effects of HI-6 on hippocampal neurotransmission *Arch Toxicol.* 1994; 69(2): pp.118-26.

Meshulam, Y., Davidovici, R., Wengier, A. and A. Levy. Prophylactic transdermal treatment with physostigmine and scopolamine against soman intoxication in guinea pigs. *J Appl Toxicol.* 1995; 15: pp. 263-266.

Muggelton, N.G., Bowditch, A.P., Crofts, H.S., Scott, E.A. and P.C. Pearce. Assessment of a combination of physostigmine and scopolamine as pre-treatment against the behavioural effects of organophosphates in the common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Psychopharmacology.* 2003; 166(3): pp. 212-220.

Myers, T.M., Sun, W., Bansal, R., Clark, M.G., Saxena, A. and B.P. Doctor. Safety evaluation of Human serum butyrylcholinesterase in Rhesus monkeys. *TG 004*, Medicine Hat, September 29 – October 3, 2003.

Myhrer, T., Skymoen, L.R. and P. Aas. Pharmacological Agents, hippocampal EEG, and anticonvulsant effects on soman-induced seizures in rats. *Neurotoxicology.* 2003; 24: pp. 357-367.

McDonough, J.H. Jr., McMonagle, J., Copeland, T., Zoefel, D. and T.M. Shih. Comparative evaluation of benzodiazepines for control of soman-induced seizures. *Arch Toxicol.* 1999; 73(8-9): pp. 473-478.

Newmark, J. The birth of nerve agent warfare: Lessons from Syed Abbas Foroutan *Neurology*. 2004; 62: pp.1590-1596.

Okumura, T., Takasu, N., Ishimatsu, S., Miyanoki, A., Kumada, K., Tanaka, K. and S. Hinohara. Report on 640 Victims of Tokyo Subway Sarin Attack. *Disaster Medicine*. 1996; 28 (2): pp. 129-135.

Petrokovics, I., Cheng, T.-C., Papahadjopoulos, D., Hong, K., Yin, R., Defrank, J.J., Jaing, J., Song, Z.H., McGuinn, W.D., Sylvester, D., Pei, L., Madec, L., Tamulinas, C., Jaszberenyi, J.C., Barcza, T. and J.L. Way. Long circulating encapsulating organophosphorus acid anhydrolase in diisopropylfluorophosphate antagonism. *Toxicol Sci*. 2000; 57: pp. 16-21.

Rong, K.-T. and L.-J. Zhang. Immunologic protection against VX intoxication in experimental animals. *Pharm Toxicol*. 1990; 67: pp. 255-259.

Santini, J.R. A controlled- release microchip. *Nature*. 1999; 397: pp. 335-338.

Saxena, A., Maxwell, D.M., Quinn, D.M., Radic, Z., Taylor, P. and B. P. Doctor. Mutant acetylcholinesterases as potential detoxification agents for organophosphate poisoning. *Biochem Pharmacol*. 1997; 54(2): pp. 269-274.

Saxena, A. SISPAT, Singapore December, 2002.

Shih, T.M., Koviak, T.A. and B.R. Capacio. Anticonvulsant for poisoning by the organophosphorus compound soman: pharmacological mechanisms. *Neurosci Biobehav. Rev*. 1991; 15: pp. 349-362.

Shih, T.M., McDonough, J. H. and I. Koplovitz. Evaluation of anticonvulsant drugs for soman-induced seizure activity. *J American College Toxicol*. 1997; 15: pp. 43-60.

Shih, T.M. and J.H. McDonough. Efficacy of biperiden and atropine as anticonvulsant treatment for organophosphorus nerve agent intoxication. *Arch Toxicol*. 2000; 74(3): pp. 165-72.

Shih, T.M., Duniho, S.M. and J.H. McDonough. Control of nerve agent-induced seizures is critical for neuroprotection and survival. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003; 188(2): pp. 69-80.

Solana, R.P., Gennings, C., Carter, W.H. Jr., Anderson, D., Lennox, W.J., Carchman, R.A. and L.W. Harris. Evaluation of the efficacy of two carbamates, physostigmine and pyridostigmine, when used in conjunction for protection against organophosphate exposure. *Fundam Appl Toxicol*. 1990; 15(4): pp. 814-819.

Su, C.T., Tang, C.P., Ma, C., Shih, Y.S., Liu, C.Y. and M.T. Wu. Quantitative structure-activity relationships and possible mechanisms of action of bispyridinium oximes as antidotes against pinacolyl methylphosphonofluoridate. *Fundam Appl Toxicol*. 1983; 3(4): pp. 271-7.

Sun, W., Clark, M.G., Luo, C., Bansal, R., Doctor, B.P. and A. Saxena. Pharmacokinetics, stability, safety and toxicity of purified human serum butyrylcholinesterase in mice. *TG 004*, Medicine Hat, September 29 – October 3, 2003.

Szinicz, Ladislaus and S. Baskin. Chemical and Biological Agents. IN: *Toxicology*. (ed.) H. Marquardt, San Diego. 1999; pp. 851-877.

Taylor, P. Anticholinesterase agents. IN: Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. (eds.) Hardman, J.G., Limbird, L.E. 2001; pp. 175-191.

Taysse, L., Calvet, J., Buee, J., Christin, D., Delamanche, S. and P. Breton. Comparative efficacy of diazepam and avizafone against sarin-induced neuropathology and respiratory failure in guinea-pigs: Influence of atropine dose. *Toxicology*. 2003; 188: pp. 197-209.

Thiermann, H., Seidl, S. and P. Eyer. HI 6 dimethanesulfonate has better dissolution properties than HI 6 dichloride for application in dry/wet autoinjectors. *Int J Pharm*. 1996; 137: pp. 167-176.

Waichman, A.V., Rombke, J., Ribeiro, M.O. and N.C. Nina. Use and fate of pesticides in the Amazon State, Brazil: risk to human health and the environment. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2002; 9(6): pp. 423-8.

Wetherell, J., Hall, T. and S. Passingham. Physostigmine and Hyoscine improves protection against the lethal and incapacitating effects of nerve agent poisoning in the guinea-pig. *Neurotoxicology*. 2002; 23: pp. 341-349.

Worek, F., Widmann, R., Knopff, O. and L. Szinicz. Reactivating potency of obidoxime, pralidoxime, HI 6 and HLÖ-7 in human erythrocyte acetylcholinesterase inhibited by highly toxic organophosphorus compounds *Arch Toxicol*. 1998; 72(4): pp. 237-43.

Worek, F., Thiermann, Szinicz, L. and P. Eyer. Kinetic analysis of interactions between human acetylcholinesterase, structurally different organophosphorus compounds and oximes. *Biochem Pharmacol*. 2004; 68: pp. 2237-2248.

EMA/CPMP Guidance document on the use of medicinal products for the treatment of patients exposed to terrorist attacks with chemical agents. *The European Agency for evaluation of Medicinal Products Pre-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use*, 25 April, 2003.



