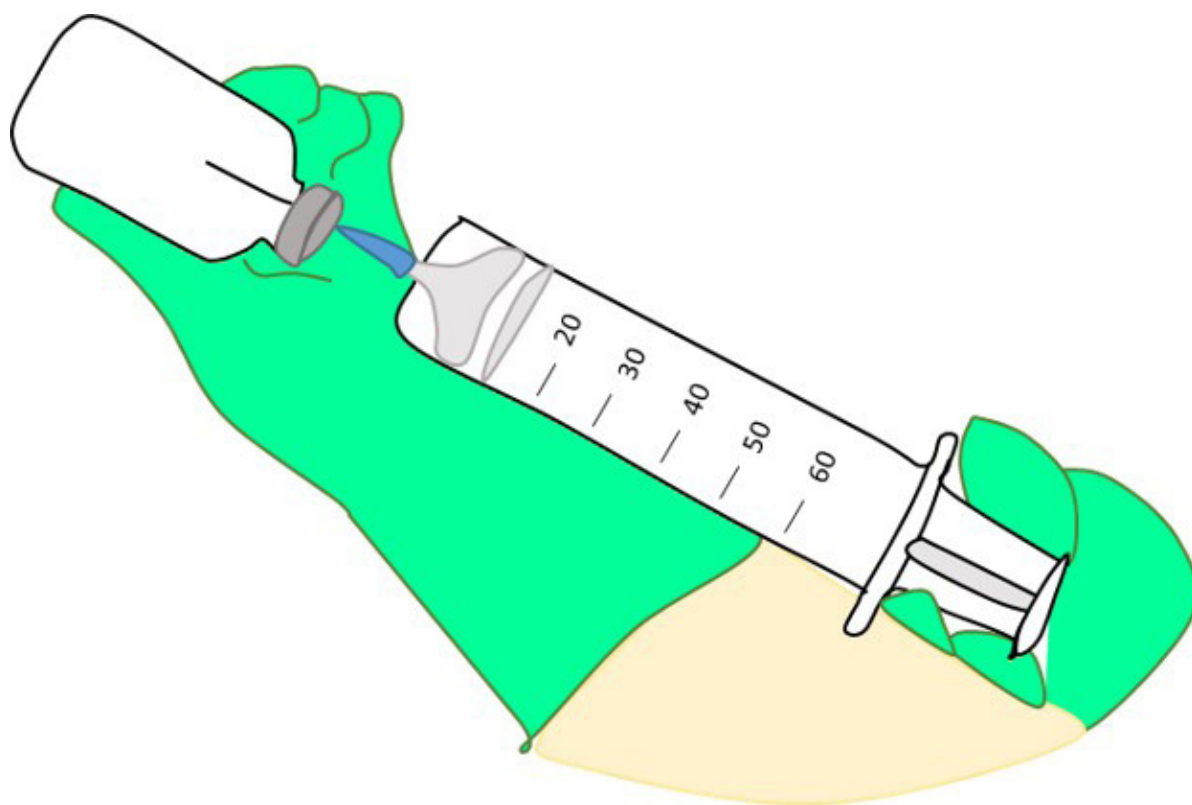


Medicinska motmedel vid förgiftning orsakad av kemiska stridsmedel

Omvärldsanalys av klinisk användning,
aktuell forskning och utveckling

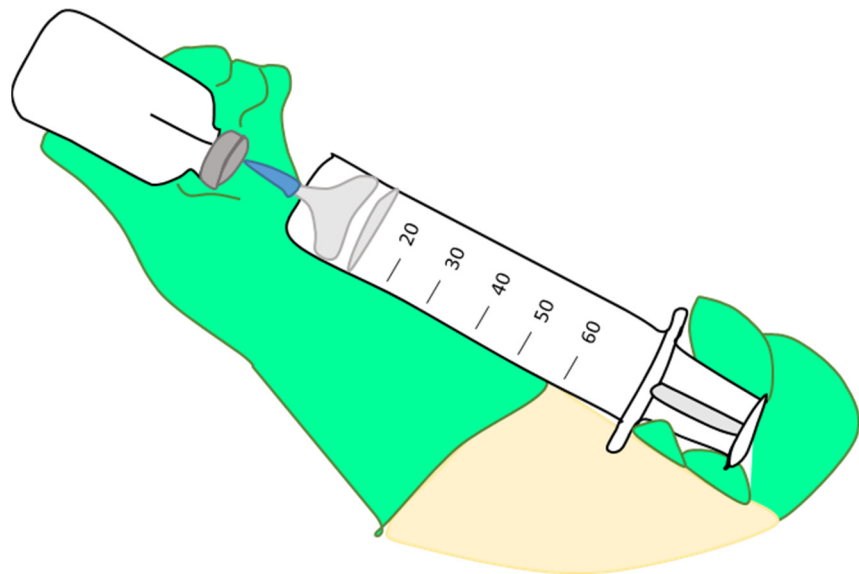
LINA THORS, ELISABETH WIGENSTAM, ANDERS BUCHT



Lina Thors, Elisabeth Wigenstam, Anders Bucht

Medicinska motmedel vid förgiftning orsakad av kemiska stridsmedel

Omvärldsanalys av klinisk användning, aktuell forskning och
utveckling



Titel	Medicinska motmedel vid förgiftning orsakad av kemiska stridsmedel – Omvärldsanalys av klinisk användning samt aktuell forskning och utveckling
Title	Medical countermeasures following chemical warfare agent intoxication – Review of current clinical use, research and development
Rapportnr/Report no	FOI-R--5336--SE
Månad/Month	December
Utgivningsår/Year	2022
Antal sidor/Pages	43
ISSN	1650-1942
Uppdragsgivare/Client	Försvarsdepartementet
Forskningsområde	CBRN-frågor
FoT-område	Inget FoT-område
Projektnr/Project no	A401222
Godkänd av/Approved by	Åsa Scott
Ansvarig avdelning	CBRN-skydd och säkerhet

Bild/Cover: Lina Thors, FOI

Detta verk är skyddat enligt lagen (1960:729) om upphovsrätt till litterära och konstnärliga verk, vilket bl.a. innebär att citering är tillåten i enlighet med vad som anges i 22 § i nämnd lag. För att använda verket på ett sätt som inte medges direkt av svensk lag krävs särskild överenskommelse.

This work is protected by the Swedish Act on Copyright in Literary and Artistic Works (1960:729). Citation is permitted in accordance with article 22 in said act. Any form of use that goes beyond what is permitted by Swedish copyright law, requires the written permission of FOI.

Sammanfattning

Kemiska stridsmedel är ämnen som används som vapen för att döda eller skada och därmed fördröja eller förhindra motståndare. Att utveckla, producera, lagra och använda kemiska vapen är förbjudet enligt kemvapenkonventionen (Chemical Weapons Convention, CWC) som bevakas av Organisationen för förbud mot kemiska vapen (Organization for the Prohibition of Chemical Weapons, OPCW). Trots förbudet att använda kemiska stridsmedel har aktuella händelser där kemiska vapen används lett till ett ökat fokus för medicinsk beredskap vid sådana exponeringar. Denna rapport är en omvärldsanalys av godkända läkemedel samt pågående forskning och utveckling inom området. Syftet är att ge en aktuell bild av hur den medicinska behandlingen vid förgiftningar orsakade av kemiska stridsmedel (nervgaser, opioider, senapsgas och retande gaser) ser ut i dagsläget samt att utgöra ett vetenskapligt underlag för framtida utveckling av förbättrat medicinskt omhändertagande.

Litteraturgenomgången gav följande slutsatser:

- Motmedelsforskning för nervgasförgiftningar är fortsatt högt prioriterad vid försvarsforskningsinstitut. Standardbehandlingen med atropin, ett oxim och diazepam är under omprövning och kan kompletteras med effektivare och mer snabbverkande läkemedel. Därtill undersöks alternativa administreringssätt och ytterligare läkemedelskombinationer som tillägg till standardbehandling.
- Opioider har under senare år fått ett ökat forskningsfokus på grund av förekomsten av förgiftningar orsakade av högpotenta substanser i missbrukssammanhang och ökat intresse från försvarsforskningsinstitut. Nya behandlingsalternativ med högre naloxondos och den långtidsverkande opioidantagonisten nalmefen har därför etablerats i USA.
- Specifika antidoter mot senapsgaser och retande gaser saknas och nuvarande behandling inriktas därför mot att lindra den akuta lungskada som uppkommer vid inandning. Den kliniska evidensen för optimal behandling behöver stärkas genom att utföra kontrollerade studier i försöksdjur med andningssystem som liknar människans och genom att följa de kliniska behandlingsstudier som genomförs för akuta lungskador med annan etiologi.

Rapporten diskuterar även profylaktisk behandling mot opioider och organiska fosforföreningar (nervgaser), barriärkrämer för ökat skydd vid hudexponering samt behandling av allvarliga hudskador vid senapsgasexponering.

Nyckelord: Medicinska motmedel, kemiska stridsmedel, omvärldsanalys

Summary

Chemical warfare agents are substances used as weapons to kill or cause damage and thus delay or prevent opponents. Development, production, storage and use of chemical warfare agents is prohibited under the Chemical Weapons Convention (CWC), which is monitored by the Organization for the Prohibition of Chemical Weapons (OPCW). Despite the CWC, recent events involving the use of chemical warfare agents have increased the interest for medical preparedness for such exposures. This report is a review of available drugs used for chemical warfare agent intoxications (nerve agents, opioids, sulfur mustard and irritating gases) and compiles current research and development in the field. The aim is to provide an up-to-date description of medical treatment for poisonings caused by chemical warfare agents and, furthermore, provide a scientific basis for improved medical care.

The literature review resulted in the following conclusions:

- Research on nerve agent antidotes remains a high priority at defence research institutes. The standard treatment with atropine, an oxime and diazepam is under consideration and can be supplemented with more efficient and fast-acting drug alternatives. In addition, other drug delivery systems and additional drug combinations are being investigated to improve the standard treatment.
- Medical countermeasures against opioids have been in focus during the recent years due to poisonings caused by highly potent drug abuse substances and greater interest from defence research institutes. Treatment alternatives with higher naloxone doses and the long-acting opioid antagonist nalmefene have therefore been implemented in the USA.
- Specific antidotes against sulfur/nitrogen mustards and respiratory irritants are lacking and current treatment regimen is therefore based on management of the acute lung injury. The clinical evidence for optimal treatment needs to be strengthened by performing controlled studies in experimental animals with respiratory systems similar to humans and the clinical studies carried out for acute lung injuries of other etiologies should be carefully followed.

The report also discusses prophylactic treatment against opioids and organophosphorus compounds (nerve agents), as well as, skin barrier creams to avoid skin exposures and treatment of serious skin damage following sulfur mustard exposure.

Keywords: Medical countermeasures, chemical warfare agents, review

Innehållsförteckning

1	Inledning	6
1.1	Kemiska stridsmedel	7
1.1.1	Organiska fosforföreningar	7
1.1.2	Andra ämnen som påverkar CNS	8
1.1.3	Senapsgaser och retande gaser	10
1.2	Medicinsk behandling	11
1.2.1	Administrationssätt	11
1.3	Läkemedelsutveckling	14
2	Organiska fosforföreningar	16
2.1	Behandling i Sverige	16
2.2	Kliniskt godkända läkemedel i världen	16
2.3	Forskning och utveckling	17
2.3.1	Profylaktisk behandling och barriärkrämer	17
2.3.1.1	Farmakologisk behandling	17
2.3.1.2	Bioscavengers	18
2.3.1.3	Barriärkrämer	18
2.3.2	Reaktivatorer och autoinjektorer	18
2.3.3	Antikolinerga substanser	19
2.3.4	Kramplösande och nervskyddande läkemedel	20
2.3.5	Övriga behandlingsstrategier	21
3	Opioider	22
3.1	Behandling i Sverige	22
3.2	Klinisk godkända läkemedel i USA	22
3.3	Forskning och utveckling	22
3.3.1	Profylaktisk behandling	22
3.3.2	Antidoter och andra behandlingar	22
4	Senapsgaser och retande gaser	24
4.1	Behandling i Sverige	24
4.2	Klinisk godkända läkemedel i världen	24
4.3	Forskning och utveckling	24
4.3.1	Profylaktisk behandling och barriärkrämer	24
4.3.2	Symtomdämpande behandling	25
5	Diskussion	26
5.1	Organiska fosforföreningar	26
5.2	Opioider	27
5.3	Senapsgaser och retande gaser	28
6	Slutsatser	29
7	Referenser	30

1 Inledning

Kemiska stridsmedel är ämnen som kan användas som vapen för att döda och/eller skada och därmed fördröja eller förhindra motståndare. Ämnena kan antingen vara utvecklade enbart för detta syfte, som exempelvis nervgaser, vara en industrikemikalie som exempelvis klorgas, eller ett läkemedel som exempelvis opioider (fentanylliknande ämnen). Att utveckla, producera, lagra och använda kemiska vapen är förbjudet enligt kemvapenkonventionen (CWC) som bevakas av Organisationen för förbud mot kemiska vapen (OPCW) [1].

Gemensamt för flera kemiska stridsmedel är att de är toxiska substanser som vid exponering leder till ett akut behov av medicinsk behandling för att undvika allvarliga skador eller död. Aktuella händelser har lett till ett ökat behov av medicinsk beredskap och visat på vissa brister i tillgänglig medicinsk behandling vid sådana exponeringar [2-7]. Från dessa händelser är det dock uppenbart att svårt förgiftade patienter kan överleva med hjälp av modern intensivvård. Detta kräver dock stora resurser som skulle innebära betydande svårigheter vid ett stort antal skadade. Utvecklingen av nya medicinska motmedel eller användning av andra administrationssätt för befintliga läkemedel mot kemiska stridsmedel försvåras dock av dels etiska överväganden gällande effektstudier i både djur och människor, samt att det handlar om sällanhändelser, särskilt gällande nervgas- och senapsgasexponeringar, vilket ger ett lägre kommersiellt intresse för läkemedelsföretag att utveckla nya produkter. Eftersom det krävs anpassade anläggningar och tillstånd från OPCW för hantering av högtoxiska ämnen listade i CWC sker forskning och utveckling inom området vid försvarsforskningsinstitut. Dock pågår utveckling av medicinska motmedel även vid civila institut som då använder similiaämnen till kemiska stridsmedel vid studier och/eller samverkar med försvarsforskningsinstitut för att möjliggöra studier med listade ämnen.

I Sverige är det Giftinformationscentralen som har det nationella uppdraget att ge rådgivning till både sjukvård och privatpersoner vid förgiftningar orsakade av kemiska ämnen och biologiska toxiner [8]. En annan viktig uppgift för Giftinformationscentralen är att sammanställa information om lagerhållning av antidoter på Sveriges sjukhus [9]. Därutöver organiserar Socialstyrelsen en egen medicinsk expertgrupp för händelser med kemiska ämnen (C-meg) som kan ge råd och beslutsunderlag till myndigheten men som även kan ge behandlingsförslag till medicinskt ansvarig inom sjukvården [10]. Inom Försvarsmakten hanteras CBRN (kemiska, biologiska, radiologiska och nukleära)-frågor primärt av Totalförsvarets skyddscentrum medan Generalläkaren har funktionsansvar för sjukvården och Försvarsmedicincentrum har uppdrag att utveckla CBRN-sjukvården [11, 12]. Forskning och kunskapsutveckling för medicinskt skydd mot kemiska stridsmedel sker vid Totalförsvarets forskningsinstitut i anslutning till Sveriges godkända laboratorium för hantering av ämnen listade i CWC. Även svenska universitet utför studier för att utveckla nya medicinska motmedel.

Denna rapport är en omvärldsanalys av tillgängliga läkemedel för förbehandling och lindring av symtom vid förgiftning med kemiska stridsmedel. Även pågående forskning och utveckling inom området diskuteras. I rapporten ingår behandlingar för nervgas- och opioidförgiftning som kräver särskilt skyndsamt omhändertagande samt senapsgaser och retande gaser. Giftinformationscentralen behandlingsrekommendationer beskrivs i början av varje kapitel för respektive ämnesgrupp (kapitel 2.1, 3.1, 4.1). För kliniskt godkända läkemedel fokuserar rapporten främst på läkemedelsmyndigheterna i USA och EU. Syftet är att kunna ge en aktuell bild av medicinsk behandling vid förgiftningar orsakade av kemiska stridsmedel samt att ge en vetenskaplig grund till utveckling av förbättrat medicinskt omhändertagande.

Rapporten vänder sig till sakkunniga inom myndigheter med ansvar för B-beredskapsfrågor, sjukvårdspersonal och forskare inom läkemedelsutveckling och toxikologi.

1.1 Kemiska stridsmedel

I gruppen kemiska stridsmedel inkluderas olika ämnesgrupper som leder till skilda symtombilder efter exponering. Det finns många olika typer av kemiska stridsmedel, nedan beskrivs tre olika grupper som påverkar olika mekanismer i kroppen. Grupperna upptas via olika exponeringsvägar baserat på ämnens egenskaper samt innehåller varierande toxicitet. För att möjliggöra en jämförelse av giftighet mellan substanserna har primärt LD₅₀-värden¹ vid intravenös (i.v.) administrering används då sådana studier inte påverkas av olika ämnens förmåga att nå blodbanan. För läkemedel beskrivs även dess säkerhetsprofil genom att beräkna ett terapeutiskt index, skillnaden i dos mellan önskad effekt (ED₅₀²) och allvarliga biverkningar/död (LD₅₀) [13].

Ämnesgrupperna är:

- Organiska fosforföreningar, vilket inkluderar nervgaser och vissa pesticider
- Andra ämnen som påverkar det centrala nervsystemet (CNS), vilka exemplifieras av syntetiska opioider (fentanylliknande substanser) som aktiverar de μ -opioida receptorerna
- Senapsgaser och retande gaser, vilka primärt exemplifieras av senapsgas och klorgas

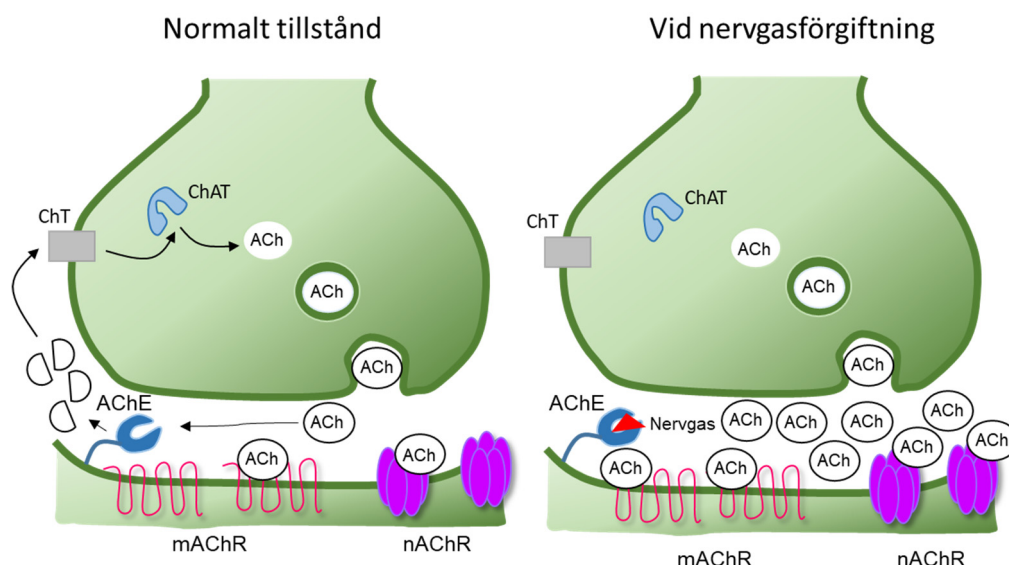
Variationer i kemiska och fysikaliska egenskaper hos ämnena, särskilt gällande flyktighet, ger skilda exponeringsvägar som leder till olika tid till symptom och skilda behov av akut medicinsk behandling gällande val av läkemedel och administrationssätt. Till exempel ger vätskeformiga ämnen med låg flyktighet relativt hög hudexponering jämfört med flyktiga vätskor och gaser, vilka framförallt upptas genom inandning. Inhalationsexponering leder vanligen till snabb uppkomst av symptom (fåtal minuter) medan symptomutveckling efter hudexponering kan variera från minuter upp till flertalet timmar beroende på det kemiska ämnets egenskaper.

1.1.1 Organiska fosforföreningar

I gruppen organiska fosforföreningar ingår vissa bekämpningsmedel som pesticider och kemiska stridsmedel i form av nervgaser. Organiska fosforföreningar verkar genom att binda till enzymet acetylkinesteras, som ansvarar för nedbrytning av signalmolekylen acetylkin. Binding av en organisk fosforförening till acetylkinesteras förstör enzymets funktion både i CNS och i det perifera nervsystemet (figur 1). Det ger ett överskott av signalsubstansen acetylkin vilket leder till en överstimulering av muskarina och nikotinerger acetylkinreceptorer. Detta medför typiska kolinerga symptom som knappålsupiller (mios), tårflöde, svettningar, överdriven salivering, illamående, kräkningar, diarré och ofrivillig urinavgång. Symtom på allvarlig förgiftning är muskelryckningar, muskelsvaghet/muskelstelhet, andningssvårigheter, hjärtpåverkan (arytmier) och cirkulationssvikt. Tid till symptom efter exponering för organiska fosforföreningar beror av ämnets egenskaper (exempelvis fett-/vattenlöslighet, flyktighet) samt exponeringsväg och -dos där symptom av nervgasförgiftning efter inandning sker inom minuter medan vid hudkontakt kan symptom fördröjas i timmar upp till ett dygn.

¹ LD₅₀=dos när 50% av individer dör. Värdet är ett mått för hur giftigt ett ämne är och definieras genom att bestämma sambandet mellan ämnesdos och dödlighet.

² ED₅₀=dos när 50% av individer får terapeutiskt svar



Figur 1. Översiktsbild av acetylkolinsignalering vid nervgasförgiftning. Vid normalt tillstånd regleras mängden acetylkin (ACh) i nervändarnas synapser genom mycket snabb nedbrytning av enzymet acetylkinesteras (AChE). Därmed kan kolinerg överstimulering undvikas. Kolin tas upp av en specifik transportör (ChT) för nybildning av ACh med hjälp av enzymet kolinacetyltransferas (ChAT). Organiska fosforföreningar blockerar AChE och därmed sker en okontrollerad ökning av ACh i synapsen. Detta leder till överaktivering av muskarina (mAChR) och nikotinergera (nAChR) receptorer på muskelceller i kroppen och nervceller i det centrala nervsystemet.

Organiska fosforföreningar är generellt mycket toxiska, dock skiljer sig potensen mellan pesticider och nervgaser (tabell 1). Detta påverkar tid till symtom och det akuta behovet av medicinsk behandling.

Tabell 1. Giftighet för utvalda pesticider och nervgaser administrerade intravenöst (i.v.) i rått och apa.

	CAS-nummer	LD ₅₀ i.v. rått (mg/kg)	LD ₅₀ i.v. apa (mg/kg)	Referens
Malation	121-75-5	50	n.a.	[14]
Paration	56-38-2	3,8	n.a.	[15]
Sarin	107-44-8	0,04	0,02	[16, 17]
Soman	96-64-0	0,04	n.a.	[18]
Tabun	77-81-6	0,07	0,05	[19, 20]
VX	50782-69-9	0,007	0,006	[21]

n.a.= data ej tillgängligt

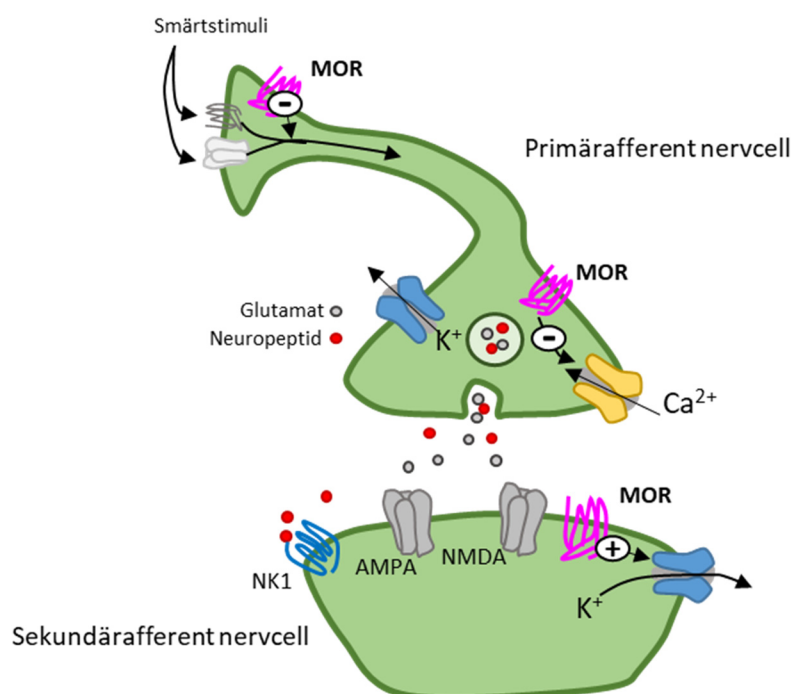
1.1.2 Andra ämnen som påverkar CNS

Kemiska ämnen som påverkar CNS med lugnande och sövande effekter har varit undantagna från förbudet mot kemiska vapen i CWC om de används för polisiära ändamål, exempelvis kravallbekämpning. Under 2021 antogs ett beslut i OPCW om att användning av aerosoliserade substanser som påverkar CNS, s.k. *central nervous system-acting chemicals* (CNSACs), inte är förenligt med användning som kravallbekämpningsmedel och därmed inte kan hänvisas till att "syftet inte är förbjudet" enligt CWC [22]. Att använda ammunition och anordningar specifikt utformade för att orsaka dödsfall eller annan skada genom att sprida ut och nyttja de toxiska egenskaperna hos CNSACs är sedan tidigare förbjudet enligt Artikel I och II i CWC [23, 24]. Inga specifika ämnesgrupper preciseras i OPCWs beslut, dock har tidigare användning av syntetiska opioider

(fentanyl) påvisats vilket resulterade i ett stort antal döda vid gisslanfritagandet på Dubrovkateatern i Moskva 2002 [25].

Fentanylliknande substanser har initialt utvecklats för användning inom sjukvården, för smärtlindring och sövning. Dessa läkemedel anses vara säkra för användning trots ett lågt terapeutiskt index, detta på grund av att noggrann övervägning av dosering genomförs och att motmedlet naloxon är effektivt.

Syntetiska opioider (fentanylliknande substanser) aktiverar primärt de μ -opioida receptorerna i CNS (figur 2), vilket leder till smärtstillande, lugnande och sövande effekter. Andra typiska symtom är små pupiller och, vid allvarlig förgiftning, kraftig andningspåverkan. Symtomen vid opioidförgiftning har stora likheter med förgiftning orsakad av organiska fosforföreningar, dock kan avsaknad av "våta symtom" (exempelvis kraftig salivering, ofrivillig urinavgång) användas för att skilja förgiftningarna åt vid triage och differentialdiagnostik baserad på symtomtolkning [26, 27]. Olika syntetiska opioider kan uppvisa olikheter i påverkan på målreceptorn och utveckling av symtom trots att de är mycket lika i kemisk struktur.



Figur 2. Översiktsbild av aktivering av μ -opioida receptorer (MOR) vid förgiftning orsakad av opioida agonister, exempelvis fentanylliknande substanser. Beroende på om MOR aktiveras på primär- eller sekundärafferenta nervceller så kan nervsignaleringen minskas (smärtlindring) och frisättning av transmittorer reduceras genom att inhibera inflödet av kalciumjoner (Ca^{2+}). Hos andra receptorer kan funktionen moduleras, exempelvis genom ökat utflöde av kaliumjoner (K^+) från sekundärafferenta nervceller. NK1 (neurokinin 1 receptor) = takykininreceptor (exempel på kroppsegen ligand är substans P), AMPA (α -amino-3-hydroxi-5-metyl-4-isoxazol-propansyra) = glutamatreceptor och NMDA (N-metyl-D-aspartat) = glutamatreceptor.

Exponering för aerosoliserade CNSACs sker primärt genom inandning och sker snabbt upptag i luftvägarna vilket leder till snabb uppkomst av symtom (tabell 2). Det akuta behovet av medicinsk behandling är därmed stort. Penetrationsförmågan genom hud är däremot låg hos fentanylliknande substanser, signifikant lägre än för nervgaser som VX vid hudexponering för rena ämnen (viskösa vätskor eller pulverformiga ämnen) [28, 29].

Tabell 2. Giftighet och effektdos för utvalda syntetiska opioider administrerade intravenöst (i.v.) i råtta eller apa.

	CAS-nummer	LD ₅₀ i.v. råtta (mg/kg)	LD ₅₀ i.v. apa (mg/kg)	ED ₅₀ i.v. apa (mg/kg)	Referenser
Karfentanil	59708-52-0	3,4	n.a.	0,0007	[30]
Fentanyl	437-38-7	2,91	30	0,011	[31, 32]

n.a.= data ej tillgängligt

1.1.3 Senapsgaser och retande gaser

Exponering för senapsgaser sker främst via ögon, hud och inandning, där ögonen är mest känsliga och symtom uppkommer tidigast [33]. Symtom i luftvägar och på hud är vanligen fördröja. Andra akuta effekter kan uppstå i benmärgen, CNS och magtarmkanalen. Typiska tidiga symtom är ögonirritation och efter exponering för höga koncentrationer uppkommer smärta. Andra symtom är konjunktivit (*pink eye*), svåra ryckningar i ögat, synnedsättning, ljuskänslighet och temporär blindhet. Initiala symtom från luftvägarna är heshet, halsont, hosta och svårigheter att svälja som kan utvecklas till inflammation, blödning, andningssvårigheter och nekros i slemhinnor. Pseudomembran till följd av nekros av mukosa i luftvägarna kan leda till obstruktion men även framkalla hjärtstopp. Hudexponering för senapsgas resulterar i rodnad, pigmentering och blåsbildning med gul vätska. Hudsymtom uppstår timmar upp till ett dygn efter exponering. Utöver lokala skador på hud kan senapsgaser även tas upp via hud och orsaka systemiska effekter.

Senapsgaser är alkyliserande ämnen som interagerar med många biologiska molekyler som exempelvis DNA, RNA och proteiner. Dessa ämnen kan också påverka molekyler i kroppen som inducerar celledöd eller skador på DNA. De exakta molekyllära mekanismerna är inte helt identifierade. framförallt hur de olika föreslagna mekanismerna är aktiva i det komplexa förloppet. Flertalet molekyllära mekanismer har föreslagits, exempelvis har senapsgas visats bryta ned glutation i celler, alkylera guanin i DNA och RNA, interagera med flertalet enzym och aktivera flera inflammatoriska mediatorer [33-35].

Exponering för retande gaser, exempelvis klorgas och ammoniak, sker främst genom inandning [36]. Tidiga symtom är irritation i slemhinnor, hosta, tryck över bröstet, inflammation och illamående. Vid exponering för höga koncentrationer kan allvarliga andningssvårigheter, lungödem och medvetandesänkning på grund av hypoxi uppstå. Trots fysikokemiska likheter mellan olika retande gaser, uppvisar de vissa skillnader i effekter på kroppen, bl.a. påverkar vattenlösligheten var i luftvägarna de skadliga effekterna uppkommer.

Klorgas är en retande gas som förekommit både i olyckssammanhang och i antagonistiska händelser [37, 38]. De exakta mekanismerna bakom klorgasskador i luftvägarna är inte fullständigt utredda, men det är välkänt att gasen är reaktiv och oxiderande som, vid inandning, löses i epitelslemhinnan som täcker luftvägarnas celler i lungan [39]. Den grundläggande mekanismen som identifierats är att i kontakt med fukt formas klorgas till klorsyrlighet och saltsyra som är frätande på intilliggande vävnad. Dessutom kan klorsyrlighet omvandlas snabbt till fria syreradikaler som är vävnadsskadande [40].

Tabell 3. Giftighet för senapsgaser administrerade intravenöst (i.v.) eller exponering av klorgas och ammoniak via inandning i råtta.

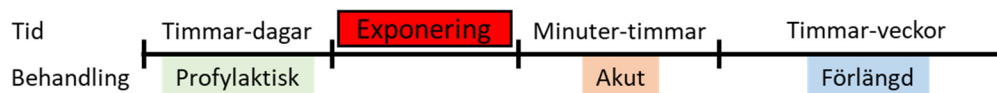
	CAS-nummer	LD ₅₀ i.v. råtta (mg/kg)	LC ₅₀ råtta (ppm/1 h)	Referens
Kvävesenapsgas (HN-1)	538-07-8	0,5	-	[41]
Kvävesenapsgas (HN-2)	51-75-2	1,1	-	[41]
Senapsgas (HD)	505-60-2	0,7	-	[42]
Klorgas*	7782-50-5	-	293	[43]
Ammoniak*	7664-41-7	-	12303	[44]

*Jämförelse mot sarin LC₅₀ råtta = 1,32 ppm/1 h [45]

1.2 Medicinsk behandling

Läkemedel används för att förebygga, lindra eller bota sjukdomar eller förgiftningar. Vid förgiftningar kan samma eller olika substanser användas i olika skeden för att undvika eller minska, lätta eller bota symtom. Nedan presenteras när och hur läkemedelsbehandling används innan och efter exponering för högttoxiska kemiska ämnen (figur 3). Olika administrationssätt diskuteras i Avsnitt 1.2.1. Utöver läkemedel är syrgas och/eller kontrollerad ventilation viktiga livsuppehållande vård vid förgiftningar som påverkar andningsfunktionen.

- Profylaktisk behandling används innan en potentiell exponering. Detta är framförallt applicerbart inom Försvarsmakten när soldater ska verka i område med förhöjd exponeringsrisk.
- Akut behandling är läkemedelsadministrering som sker så snabbt som möjligt efter exponering och vid uppvisande av symtom. Behandling ges för att bota eller för att lindra uppkomna symtom och syftar till att vara livsuppehållande innan ytterligare medicinska resurser finns tillgängliga. För organiska fosforföreningar och opioider finns behandling som kan ges genom själv- och kompis hjälp (oftast i form av autoinjektorer) eller administreras av ambulanspersonal eller stridssjukvårdare.
- Förlängd behandling motsvarar fortsatt omhändertagande av patient efter den akuta fasen. I den förlängda behandlingen involverar vanligen samma läkemedel som ges vid den akuta behandlingen men också ytterligare läkemedel kan ges. Utöver läkemedel ingår vanligen även avancerad sjukvård i form av intensivvård. Återställande av fysiska funktioner med rehabilitering kan vara nödvändigt men diskuteras inte i denna rapport.



Figur 3. Tidslinje över medicinsk behandling av förgiftningar, innan eller efter exponering för framförallt högttoxiska kemiska stridsmedel som nervgaser.

1.2.1 Administrationssätt

Läkemedel kan administreras på flertalet sätt beroende på substansens fysikokemiska egenskaper, tid till önskad behandlingseffekt, var på eller i kroppen behandling ska verka och tillgång till utbildad sjukvårdspersonal [46]. De olika tillvägagångssätten indelas baserat på var administrering sker: enteralt via mag-tarmkanalen, parentalt som är övriga administrationsvägar utöver mag-tarmkanalen eller topikalt/lokalt, vilket innebär betyder

administrering lokalt där läkemedlet ska verka eller genom att nyttja exempelvis hud som administrationsväg.

Exempel på enterala administrationssätt är oral (p.o.), sublingual (under tungan), buckal (mellan kinden och tandköttet) och rektal administrering. De flesta läkemedel ges p.o. på grund av enkelheten för att uppnå systemisk effekt, dock begränsas biotillgängligheten av läkemedlet då det behöver passera flertalet barriärer för att nå blodbanan och genomgår förstapassagemetabolism i mag-tarmkanalen och levern [47]. Detta leder till att tiden till önskad behandlingseffekt blir längre än exempelvis vid i.v. administrering. Sublingual och buckal administrering ger större möjligheter till att undvika läkemedelsmetabolism och ett snabbare upptag till blodbanan än vid p.o. administrering.

Exempel på parentala administrationsvägar är i.v., intramuskulär (i.m.), intraosseös (i.o.; direkt till benmärgen), subkutan (s.c.), epidural (direkt till CNS) och via inandning (inhal). Det vanligaste parentala administrationssättet är i.v. där läkemedel ges direkt till blodbanan och därmed undviker förstapassagemetabolism, vilket leder till snabb systemisk effekt. Andra administrationssätt som kommer diskuteras i denna rapport, vilka samtliga leder till snabbt upptag i blodbanan och undviker förstapassagemetabolism, är i.m., i.o. och inhal. Inhal-administrering kan även ge lokala effekter i luftvägarna, vilket nyttjas vid behandling efter exponering för retande gaser. Autoinjektorer ges vanligen via i.m. administrering på grund av det enkla förfarandet som möjliggör användning av icke-sjukvårdslegitimerad personal.

Topikala/lokala administrationssätt är definierade av applikationsstället oberoende av var läkemedlet har effekt eller om verkan av läkemedlet är lokalt. Transdermal administrering (via hud) sker topikalt men kan nyttjas för att uppnå systemiska effekter. Ett läkemedel som exempelvis ska verka i magsäcken kan ges p.o. och definieras därmed som ett lokalt administrationssätt.

Olika administrationssätt har för- och nackdelar beroende på tillgänglighet av utbildad sjukvårdspersonal, läkemedelssubstansernas egenskaper, var läkemedlet ska verka i kroppen och patientens sjukdomstillstånd (tabell 4).

Tabell 4. Exempel på administrationssätt, förkortning och beskrivning av område för läkemedelsupptag. För utvalda administrationssätt uppges även fördelar och möjliga begränsningar.

Administrationssätt		Förkortning	Beskrivning	Fördelar	Möjliga begränsningar
Enterala	Oral	p.o.	Via munnen	Enkel administration	Biotillgänglighet av läkemedel, långsammare behandlingseffekt
	Sublingual Buccal		Under tungan I munhålan		
Parentala	Intravenös	i.v.	I ven	Snabb behandlingseffekt	Kräver utbildad personal
	Intramuskulär	i.m.	I muskel	Snabb behandlingseffekt, enklare administration än i.v.	
	Intraossiös	i.o.	I benmärgen	Snabb behandlingseffekt, enklare administration än i.v.	
Topikalt eller lokalt	Inandning	inhal.	Via luftvägarna	Snabbt upptag till blodbanan, lokal effekt i lungan	Svårigheter vid andningsnedsättning Långsamt läkemedelsupptag
	Transdermal		Via huden	Enkel administration	
	Kutan		På hud		

1.3 Läkemedelsutveckling

Vid vidareutvecklingen av nya läkemedel går en kandidat igenom flertalet steg för att garantera god säkerhetsprofil och önskad effekt. Från steget som innefattar den prekliniska utvecklingen regleras studierna strikt av läkemedelsmyndigheter [48, 49]. Tiden från preklinisk forskning till registrerat läkemedel tar i snitt 12 år [50]. Dock når de allra flesta forskningssubstanser aldrig de kliniska utvecklingsfaserna på grund av otillräcklig effekt eller risk för allvarliga biverkningar.

1. Preklinisk forskning: Utveckling och forskning som bedrivs i laboratorier där målet är att identifiera potentiella läkemedelskandidater med önskade egenskaper. Studierna genomförs *in vitro* i isolerade cell- och vävnadssystem och i djurmodeller.
2. Preklinisk utveckling: Studier genomförs vanligen i djurmodeller för att primärt säkerställa att en läkemedelskandidat har en god säkerhetsprofil (exempelvis gällande toxicitet och metabolism) som är lämplig att användas i kliniska studier på människa.
3. Kliniska studier
 - Fas I: Genomförs i ett mindre antal friska frivilliga försökspersoner för att primärt säkerställa att säkerhetsprofilen överensstämmer med de prekliniska studierna.
 - Fas II: Genomförs i ett mindre antal patienter för att utreda effekten och säkerhetsprofilen mot den sjukdom som läkemedelskandidaten är framtagen för. Effekten jämförs mot befintlig behandling eller placebo. Studierna syftar även till att utvärdera de doser som ska användas i Fas III-studierna.
 - Fas III: Antalet patienter utökas i studierna för att bekräfta effekter och upptäcka eventuella biverkningar. Effekten av läkemedelskandidaten jämförs mot befintlig behandling eller placebo över en längre tidsperiod. Även interaktionsstudier genomförs för att utvärdera hur patienter reagerar som får läkemedelskandidaten och samtidigt står på annan behandling.

Resultaten från studierna behandlas sedan av en eller flera läkemedelsmyndigheter för ett eventuellt godkännande. Efter godkännande och lansering på marknaden måste säkerhetsprofilen för ett läkemedel fortsatt övervakas, exempelvis biverkningsrapportering och risker för oönskade effekter vid användning över lång tid.

Läkemedelslicens är ett tillstånd för att möjliggöra försäljning av ett läkemedel som inte är godkänt i Sverige [51]. En licens gäller för en specifik produkt (produktnamn, beredningsform och dos) och kan gälla för enskild patient (enskild licens), en eller flera vårdenheter (generell licens) och för hela eller delar av landet (beredskapslicens). Beredskapslicens ska tillgodose behovet av läkemedel för att förhindra smittspridning av patogener, toxiner, kemiska ämnen eller konsekvenser av radioaktiva ämnen. En beredskapslicens kan endast motiveras av forskrivare vid Folkhälsomyndigheten, Giftinformationscentralen, Socialstyrelsen (för människa) och Statens veterinärmedicinska anstalt (för djur). Under 2020-2022 har beredskapslicens beviljats för flertalet läkemedel mot COVID-19. Dokumenterad vetenskap och beprövad erfarenhet kan även ligga till grund för användning av ett godkänt läkemedel för ny indikation, s.k. *off-label* användning [52]. Detta är möjligt för att kunna möta en individuell patients medicinska behov och sker genom att fri forskrivningsrätt tillämpas i Sverige därmed är ansvaret hos den förskrivande läkaren vid användning.

Kliniska studier där förgiftning orsakad av kemiska stridsmedel ingår är inte etiskt försvarbart, därför tillämpas andra regler som möjliggör godkännande av medicinsk behandling. Inom EU finns regler för att använda läkemedel under *compassionate use* och *orphan drug designation* [53, 54]. Dessa reglerar användning av icke-godkända läkemedel för patienter som ej får tillräcklig effekt av godkända läkemedel alternativt förebyggande och terapeutisk behandling av livshotande eller allvarliga kroniska tillstånd. U.S. Food and Drug Administration (FDA) kan godkänna läkemedel under *the Animal Rule*, där läkemedelseffektivitet mot allvarliga eller dödliga tillstånd orsakade av toxiska biologiska, kemiska, radiologiska eller nukleära substanser kan bevisas i djurstudier [55]. Detta gäller

exempelvis godkännandet av pyridostigminbromid som profylaktisk behandling mot potentiell somanexponering. Även genom att utföra studier för att behandla symtomen (*treat the injury not the agent*) och använda läkemedel som godkänts mot andra indikationer har behandling godkänts av myndigheter [56]. Ett exempel är i.m. administrering av midazolam som 2018 godkändes av FDA för generell behandling av kramper, inklusive *status epilepticus*, och som därmed också kan nyttjas vid nervgasförgiftningar [57]. I USA kan även *Emergency Use Authorization* nyttjas, vilket leder till att FDA kan påskynda tillgängligheten av exempelvis läkemedel och vaccin vid nödsituationer för folkhälsan och godkännandet upphör då faran är över [58]. Detta kan endast användas då inga andra alternativ finns tillgängliga, ett nyligt exempel är godkännandet av COVID-19 vaccin.

Tidsskalan för hur lång tid det tar för enskilda läkemedelssubstanser att bli tillgängliga för klinisk användning är också starkt influerad av behovet av nya behandlingsformer och de strukturella och ekonomiska förutsättningarna i det land som utvecklingen sker.

2 Organiska fosforföreningar

2.1 Behandling i Sverige

Den medicinska behandlingen efter förgiftning med organiska fosforföreningar består av snabb tillförsel av atropin, oxim och bensodiazepin samt vid behov intensivvård [59, 60]. Initialt frisk luft och syrgasbehandling och kontrollerad ventilation vid behov. Vid hudexponering för generella organiska fosforföreningar eller efter exponering för nervgaser, oberoende av exponeringsväg, genomförs avklädning och personsanering. Vid oral exponering genomförs ventrikelsköljning och kol, alternativt enbart kol, om befogat.

Akutbehandling kan ges via två olika autoinjektorer i.m. som innehåller 1) atropinsulfat och ett oxim och 2) autoinjektor innehållande diazepam.

Atropin (i.v.) ges initialt 1-2 mg eller 2-4 mg vid nervgasförgiftning och vid otillräcklig effekt dubblas dos (*sic*) var 5:e minut till adekvat atropinisering uppnås. Tillräcklig atropinisering definieras som att inte behöva suga sekret från patientens luftvägar oftare än var 5:e min, hålla pulsfrekvensen på cirka 80 slag/minut och häva eventuell bronkospasm. Atropin kan vid behov även ges som infusion.

Oxim (i.v. eller i.m.) ges snarast efter påbörjad atropinbehandling och dosen är 250 mg till vuxna under 5-10 min. Dosen upprepas vid behov efter 2 h och ytterligare dos efter 2 h. Kontinuerlig infusion kan vara ett alternativ. Rekommendationen är att oximbehandling fortsätter ges under 24 h efter att symtom upphört.

Diazepam (i.v.) ges vid ångest, oro, muskelryckning eller kramper och höga doser kan behövas.

Vid behov ges muskelrelaxation och respiratorbehandling samt även intubation initialt.

Övrig behandling: vätska (i.v.) vid lågt blodtryck samt dobutamin och/eller noradrenalin (båda i.v.) om vätska har otillräcklig effekt.

2.2 Kliniskt godkända läkemedel i världen

För profylaktisk behandling mot nervgasförgiftning, specifikt för potentiell somanexponering, finns pyridostigminbromid (p.o.) godkänt av FDA sedan 2003 [61]. Godkännandet gäller endast för användning av militärpersonal i strid.

Under 2018 godkände FDA midazolam (Seizalam) för i.m. administrering för att motverka förlängda kramper, vilket även inkluderar behandling vid nervgasförgiftning [57].

Autoinjektorer (i.m.) är viktiga för att kunna ge akut behandling vid nervgasförgiftning och innehåller vanligen atropinsulfat och ett oxim. Under 2018 fanns autoinjektorer för användning i fält som antingen var godkända genom läkemedelsmyndigheter eller via särskilda tillstånd i specifika länder. Dessa är två- eller trekomponentsautoinjektorer som innehåller kombinationer av atropin/atropinsulfat med obidoximklorid, pralidoxim mesylat (P2S), pralidoximklorid (2-PAM), HI-6 DMS och avizafone [62]. Även autoinjektorer med enbart atropinsulfat eller diazepam har utvecklats.

Under 2018 godkändes en ny atropinautoinjektor (2 mg) av FDA under *Emergency Use Authorization* [63]. Enligt FDA så marknadsför företaget inte längre produkten.

Andra autoinjektorer finns tillgängliga i specifika länder eller är under utveckling (se avsnitt 2.3.2).

2.3 Forskning och utveckling

2.3.1 Profylaktisk behandling och barriärkrämer

Forskning och utveckling av profylaktisk behandling innan potentiell exponering för organiska fosforföreningar, primärt nervgaser, har bestått av två huvudsakliga inriktningar:

- farmakologisk behandling med bland annat reversibla inhibitorer till AChE för att förhindra att nervgaser kan binda in till enzymet (avsnitt 2.3.1.1)
- behandling med *bioscavengers* som neutraliserar organiska fosforföreningar i blodet innan de når nervsystemet (avsnitt 2.3.1.2).

Utöver profylaktisk behandling har även barriärkrämer utvecklats för att undvika hudupptag av nervgaser (avsnitt 2.3.1.3).

2.3.1.1 Farmakologisk behandling

Karbamater, som pyridostigmin och fysostigmin, har primärt använts i studier för att utvärdera effekt av farmakologisk förbehandling innan nervgasexponering. Dessa karbamater är reversibla inhibitorer till AChE och förhindrar därmed i alla fall till viss utsträckning, inbindning av nervgaser till enzymet. Pyridostigmin är en positivt laddad molekyl som inte kan passera blodhjärnbarriären och nå CNS, effekten av substansen efter p.o. administrering är därmed primärt perifer i kroppen. Förbehandling med pyridostigminbromid är inte tillräcklig för att motverka nervgasförgiftning och standardbehandling behöver administreras efter exponering. God effekt av pyridostigminbromid har främst demonstrerats efter somanexponering, där förgiftningsgraden minskat och förbättrad effektivitet av standardbehandling efter exponering i försöksdjur har visats [64-68]. För övriga nervgaser som sarin, tabun och VX har inverkan av förbehandling med pyridostigminbromid varit varierande, allt från god effektivitet till ingen effekt eller minskad terapeutisk verkan av antidotbehandling [65, 69-72].

Under Gulfkriget i början av 1990-talet användes pyridostigminbromid bland amerikanska och brittiska soldater för skydd mot potentiella irakiska nervgasattacker. De vanligaste rapporterade biverkningarna var milda symtom från magtarmkanalen och urinvägarna [73]. Efter kriget upplevde ungefär en tredjedel av veteranerna den kroniska multisymtomatiska sjukdomen *Gulf War Illness* och den omfattande användningen av pyridostigminbromid misstänktes ha bidragit till sjukdomen [74, 75]. Den exakta orsaken har dock inte fastställts och en kombination av faktorer har snarare föreslagits [69, 76].

Huvudalternativet till pyridostigminbromid har varit fysostigmin som är en oladdad molekyl och därmed kan nå CNS. Fysostigmin ger dock kraftiga biverkningar, exempelvis psykologiska effekter, som leder till nedsatt soldatförmåga [70]. Detta motverkas genom att administrera en låg dos av en substans som blockerar acetylkolinreceptorer tillsammans med fysostigmin [77, 78]. Istället för p.o. administrering av fysostigmin har transdermal administrering utvärderats samt att beredningar med liposomer har testats för att uppnå förlängd frisättning av substansen [79, 80].

Andra alternativ har även utvärderats för profylaktisk behandling, främst läkemedel som används vid behandling av Alzheimers sjukdom. Exempelvis galantamin, en AChE-inhibitor, och huperazin A, en AChE-inhibitor som även påverkar NMDA-receptorer i CNS [81, 82]. Oxim vid förbehandling har även testats och ett hudplåster för transdermal administrering av HI-6 (Transant) har tagits fram av den tjeckiska och slovakiska militären [83, 84]. Effektiviteten av produkten är dock inte helt utredd.

I Tjeckien har PANPAL tagits fram som innehåller pyridostigmin, benactyzin (blockerar acetylkolinreceptorer) och trihexyfenidyl (blockerar muskarina acetylkolinreceptorer) för p.o. administrering mot nervgasförgiftning [85]. Effektstudier har visat fördel mot att enbart förbehandla med pyridostigmin.

I Storbritannien är ett hudplaster innehållande fysostigmin och skopolamin under avancerad utveckling för användning inom den brittiska försvarsmakten [86-88].

2.3.1.2 Bioscavengers

Det finns två huvudtyper av *bioscavengers*: 1) stökiometriska *bioscavengers* som binder organiska fosforföreningar eller 2) katalytiska *bioscavengers* som bryter ner organiska fosforföreningar i blodet.

Bland stökiometriska *bioscavengers* har främst AChE och butyrylkolinesteras (BuChE) studerats. Även om båda enzymen uppvisat god förmåga att binda till organiska fosforföreningar så krävs stora mängder för att uppnå tillräcklig effektivitet. Svårigheterna att framställa de enzygmängder som krävs påverkar därmed möjligheten att använda denna typ av förbehandling. Prekliniska och kliniska studier av humant AChE har visat god säkerhetsprofil och farmakokinetik [89]. Likaså har BuChE (Protexia[®]) utvärderats i kliniska studier för dess säkerhetsprofil och farmakokinetik [90].

Bland katalytiska *bioscavengers* har både kemiska och enzymatiska varianter utvärderats. Fördelen med katalytiska *bioscavengers* i jämförelse med stökiometriska *bioscavengers* är att en mindre mängd verksamt ämne behövs för att uppnå effektivitet. Bland de kemiska varianterna har framförallt funktionaliserade cyklodextriner eller calixarener studerats, vilka kan bryta ner organiska fosforföreningar genom att de innehåller en nukleofilgrupp [91-93]. Den kliniska användbarheten är dock bedömd som begränsad. Bland enzymbaserade katalytiska *bioscavengers* har paraoxonas-1 (PON-1) med humant ursprung och fosfotriesteraser (PTEs) med ursprung från bakterier uppvisat högst nedbrytande effektivitet [94-97]. PON-1 varianter har endast uppvisat förmåga att bryta ner G-ämnen med tillräckligt hög nedbrytningshastighet. Varianter av PTEs har uppvisat hög nedbrytningshastighet för de flesta V- och G-ämnen. Dock är den kliniska användbarheten av befintliga PTEs bedömd som begränsad [98]. Både cyklodextriner och PTEs har föreslagits för användning vid sanering som alternativ till klinisk användning. För att undvika immunologiska reaktioner vid användning av icke-humana enzym samt öka stabiliteten och den biologiska livslängden har inkapsling och PEGylering av enzymerna prövats [99-101]. Stökiometriska *bioscavengers* har dessutom utvärderats i kombinationer med oxim för att uppnå ökad nedbrytande effekt på organiska fosforföreningar, exempelvis muterat AChE och HI-6 [102].

2.3.1.3 Barriärkrämer

Internationellt har barriärkrämer utvecklats för att öka skyddet vid hudexponering för organiska fosforföreningar. Främst är barriärkrämer tänkta att användas för att utöka skyddet på områden där eventuella otätheter kan uppstå mellan skyddsutrustningens olika delar. Under 2000 godkändes *Skin-Exposure Reduction Paste Against Chemical Warfare Agents* (SERPACWA) av FDA men krämen ingår inte längre i den amerikanska militärens skyddsprogram [103]. SERPACWA är en passiv barriärkräm som enbart förhindrar att agens kan penetrera huden. Även Israel (Dermostyx/IB1) och Storbritannien har utvecklat barriärkrämer, dock är dessa inte längre kommersiellt tillgängliga eller så har utvecklingen avslutats [104, 105]. USA har även fortsatt sin utveckling av barriärkrämer för att inkludera nedbrytande funktioner [106, 107]. Aktuella studier fokuserar främst på att tillsätta nedbrytande och/eller absorberande material för förbättrat barriärskydd mot organiska fosforföreningar [108-110].

2.3.2 Reaktivatorer och autoinjektorer

Den forskning som har som mål att identifiera bättre reaktivatorer (oxim och icke-oxim) är fortsatt ett aktivt fält då detta är den medicinska behandling som har potential att kunna häva nervgasförgiftningar, och därmed förkorta tiden av avancerad sjukvård som potentiellt kan behövas vid enbart symtomatisk behandling.

I forskningen har ett stort antal reaktivatorer (oxim och icke-oxim) framställts och utvärderats för deras förmåga att reaktivera AChE inhiberat av organiska fosforföreningar [111]. Oximerna 2-PAM/P2S och obidoxim introducerades för klinisk användning under 1950- och 1960-talet och är de oxim som framförallt används internationellt idag. Av dessa två oxim har obidoxim uppvisat en bättre bredspektrum-effektivitet [112]. HI-6 diklorid utvecklades under 1960-talet och har uppvisat en god effektivitet vid nervgasförgiftning. HI-6 var tidigare godkänt för användning i militära sammanhang i Sverige, Kanada och Tjeckien. Autoinjektorn AstraTech utvecklades i Sverige under 1980-talet som innehöll HI-6 diklorid och atropinsulfat [113]. För tillfället är HI-6 dimetansulfonat (DMS) under vidare utvärdering i ett flertal länder för att kunna inkluderas i en autoinjektor för behandling av nervgasförgiftning [114-120]. HI-6 DMS har tagits fram för att öka lösligheten av substansen och därmed kunna höja dosen och därmed effektiviteten [121]. Under utvecklingsprogrammet hos *Biomedical Advanced Research and Development Authority* (BARDA) återfinns en 2-PAM autoinjektor (i.m.) som befinner sig i fas II/III [122].

Andra oxim som utvärderats i flertalet experimentella modeller och mot olika nervgaser är MMB-4, TMB-4 och HLö-7. MMB-4 har ingått i kliniska studier i USA för att utreda dess säkerhetsprofil vid i.m. administrering [123]. Dock har studierna inte resulterat i ett myndighetsgodkännande. I flertalet forskningsstudier har MMB-4 inte uppvisat en bättre förmåga att reaktivera AChE än exempelvis obidoxim och HI-6. TMB-4 har utvärderats i kliniska studier för dess säkerhetsprofil och även distribuerats i autoinjektor (atropinsulfat+TMB-4) i bland annat Israel och östeuropeiska länder [111, 124, 125]. HLö-7 har i prekliniska studier visat bättre förmåga att reaktivera tabun-inhiberat AChE i jämförelse med andra oxim [114, 126]. Ingen av dessa ovan nämnda oxim har uppvisat tillräckligt god bred-spektrumaktivitet för reaktivering av AChE efter exponering för olika organiska fosforföreningar. Relativt nyligen har oximet RS194B tagits fram och utvärderats i prekliniska studier där oximet visats motverka förgiftningar orsakade av pesticider eller nervgaser [127-129].

Effektiviteten hos oxim i pesticidförgiftade patienter har baserats på små studier alternativt fallstudier med enstaka patienter [130-136]. Studierna har visat varierande effektivitet där låg terapeutisk effekt av oxim sannolikt beror på fördröjd administrering, för tidigt utsättande, otillräcklig dosering eller att behandling genomförts med oxim som ej verkar på den specifika organiska fosforföreningen. Vid korrekt klinisk användning av oxim efter pesticidförgiftningar har dock behandlingen visats varit avgörande i omhändertagandet [137-139].

Vid vidareutveckling av reaktivatorer har fokus främst varit bredspektrum-effektivitet mot samtliga nervgaser, uppnå terapeutisk effekt i CNS samt identifiera substanser som kan reaktivera AChE efter exponering för svårbehandlade nervgasförgiftningar, exempelvis tabun. Av över 2000 nya publicerade reaktivatorer har inga ytterligare substanser, än ovan nämnda, utvärderats för klinisk användning [111]. Ett föreslaget alternativ för att uppnå förbättrad bredspektrum-effektivitet är att administrera två olika oxim vid behandling av förgiftad patient [140-142].

Utöver prehospitäl behandling genom autoinjektorer (i.m.) av oxim och/eller antikolinerga läkemedel har även i.o. administrering använts. Vanliga administrationsställen för i.o. är bröstbenet alternativt överarm eller underben. Via i.o. kan läkemedel ges i likvärdig volym och upptagshastighet som via i.v. administrering. Prekliniska studier i djurmodeller har visat jämförbart eller snabbare upptag av både oxim och atropin via i.o i jämförelse med i.m. eller i.v. [143-147].

2.3.3 Antikolinerga substanser

De antimuskarina substanserna atropin och skopolamin har studerats ingående för deras effektivitet att motverka kolinerga symtom efter nervgasförgiftning. Atropin är i regel förstahandsvalet på grund av att relativt höga doser kan ges dock har skopolamin egenskaper som leder till att substansen kan nå CNS i högre utsträckning och har uppvisat

högre effektivitet än atropin vid fördröjd behandling [148-151]. Skopolamin, likt atropin, har även visats vara effektiv i perifera organ [152]. Skopolamin har förslagits att användas som tilläggsbehandling vid nervgasförgiftning. Detta på grund av att överdosering av atropin kan ge allvarliga bieffekter [153].

Även andra administrationssätt för atropin har utvärderats, till exempel har inhal. av torrt pulver och sublingual administrering visats ge ett effektivt upptag [154-157]. Dock begränsas möjligheten att använda dessa administrationsvägar vid respiratorvård.

Under 2018 utlystes i USA ett projekt för att utveckla en stabil formulering som innehåller både atropin och skopolamin för att uppnå optimal antagonism av muskarina receptorer [158]. Om studien har påbörjats är inte känt och därmed har eventuella resultat ännu inte publicerats.

Antinikotinerga substanser eller substanser med kombinerade antimuskarina och antinikotinerga effekter har studerats för att behandla nervgasförgiftning. Studierna har visat att de doser som krävs av antinikotinerga substanser för effektiv symptomatisk behandling även leder till allvarliga biverkningar [159-161]. Även falska ACh-transmittorer har testats för dess behandlingseffekt mot nervgasförgiftning [162].

2.3.4 Krämlösande och nervskyddande läkemedel

För att uppnå effektiva krämlösande och nervskyddande behandling vid nervgasförgiftning har flertalet substanser med terapeutiska effekter i CNS utvärderats. Det antimuskarina läkemedlet skopolamin har testats i flertalet experimentella modeller med god effekt [163-166]. Många andra substanser har också utvärderats vid nervgasförgiftning och flertalet substanser har uppvisat en god förmåga att motverka kramper och/eller nervskador, antingen administrerade som enskild behandling eller tillsammans med standardbehandling efter nervgasexponering (tabell 5).

Tabell 5. Exempel på substanser som utvärderats för krämlösande och nervskyddande behandling vid nervgasförgiftning. AChR=acetylkolinreceptor, NMDA=glutamatreceptor, GABA_A= γ -aminosmörtsyra-receptor subtyp A, AMPA/GluK1=glutamatreceptor, AChE=acetylkolinesteras

Substansnamn	Effekt i kroppen	Referenser
Benactyzin	Blockerar muskarin AChR och NMDA	[167, 168]
Procyklidin	Blockerar muskarin AChR och NMDA	[167, 169]
Trihexyfenidyl	Blockerar muskarin AChR och NMDA	[167, 168]
Fencynonat	Blockerar AChR och NMDA	[164]
Memantin	Blockerar NMDA	[165]
Fenobarbital	Modulator till GABA _A	[165, 170]
Ketamin	Blockerar NMDA	[171]
LY293558	Blockerar AMPA/GluK1	[172, 173]
Karamifen	Blockerar muskarin AChR	[172]
Galantamin	Inhiberar AChE	[174]
Dexmedetomidin	Blockerar adrenerg receptor	[175]
Cyklopentyladenosin	Blockerar A1 adenosinreceptor	[166, 176]

Midazolam är en snabbverkande bensodiazepin, modulatorer till GABA_A, som prövats som ersättare till diazepam-behandling i flertalet studier och även godkänts för klinisk användning i USA (se avsnitt 2.2) [166, 172, 175, 177-180]. I Israel implementerades midazolam för användning i fält under 2003 [181]. Pro-diazepam eller *avizafone*, en prodrug för diazepam, har även utvärderats och föreslagits ingå i behandling tillsammans med ett antikolinergikum och oxim för förbättrad terapeutisk effektivitet [182-184].

Under utvecklingsprogrammet hos BARDA återfinns en neurosteroid (*Ganaxolone*) för förbyggande eller terapeutisk behandling av kramper, inklusive kramper som är okänsliga för bensodiazepinbehandling [122]. Substansen befinner sig i fas III.

2.3.5 Övriga behandlingsstrategier

Utöver användning vid profylaktisk behandling har enzymen BuChE och PTEs har utvärderats för terapeutisk behandling efter nervgasförgiftning och uppvisat god effektivitet även vid fördröjd behandling [147, 185]. Att inkludera *fresh-frozen plasma* (FFP), som innehåller flera enzymer som kan binda upp eller bryta ner organiska fosforföreningar, i behandling efter exponering har också föreslagits. Det har visats att den nedbrytande förmågan hos FFP och de kliniska fördelarna med att inkludera FFP i behandling är beroende av vilken pesticid eller nervgas som studerats [186-188].

Magnesiumsulfat har använts i höga doser som komplement till standardbehandling vid faktiska exponeringar av organiska fosforföreningar samt utvärderats i forskningsstudier [189-198]. Substansens effektivitet mot olika symptom orsakade av exponering för organiska fosforföreningar är tydligt varierad mellan studier men har visat på terapeutisk effekt i kliniska studier som inkluderar förgiftade patienter. Magnesiumsulfat blockerar kalciumkanaler vilket bland annat leder till att signalmolekyler som acetylkolin inte kan frisättas från nervceller, detta förhindrar att signaler kan förmedlas inom nervsystemet och till kroppens olika organ.

Andra behandlingsformer som utvärderats är bronkdilaterare (adrenerga β_2 -agonister), andningsstimulerande medel och annan lokal behandling av lungeeffekter vid inhalationsexponering [199, 200]. I Syrien 2017 administrerades bronkdilaterare tillsammans med syrgas, atropin och kortikosteroider till sarinexponerade patienter med milda symptom [5]. Denna typ av läkemedel ska potentiellt ses som komplement till standardbehandling.

Genom att utvärdera vilka proteiner och enzymer, utöver AChE, som nervgaser interagerar med så har ytterligare potentiella behandlingsmål identifierats [201]. Behandling som påverkar α -ketoglutarat har visat sig vara gynnsamt mot hjärtpåverkan efter VX-exponering.

För att förlänga tiden antidoter är verksamma i CNS har även en inhibitor till efflux-transportörer i blodhjärnbarriären utvärderats, vilket kan förhindra att läkemedlen transporteras ut ur CNS [202, 203]. Detta har i djurmodeller demonstrerat ökad effektivitet av oxim och atropin i CNS efter nervgasexponering.

3 Opioider

3.1 Behandling i Sverige

Vid överdos av fentanylliknande substanser finns naloxon som specifik antidot [204]. Efter oral exponering genomförs initialt ventrikeltömning och kol, alternativt enbart kol, efter oral exponering om befogat.

Naloxon (i.v.) ges i upprepade doser vid andningsdepression till effekt uppnås, dosering beroende på grad av andningspåverkan, och eventuell respiratorbehandling. Vid behov kan kontinuerlig infusion användas och dosen justeras efter svar. Även i.m. eller s.c. administrering kan användas vid svårigheter med i.v. administrering. Inför längre ambulanstransport eller förflyttning kan naloxon ges profylaktiskt. För akutbehandling vid opioidöverdos finns naloxon som nässpray (1,8 mg) tillgänglig i Sverige sedan 2017 [205].

Diazepam (i.v.) ges vid kramper och upprepas efter behov.

Muskelrelaxation och respiratorvård ges vid uttalad muskelrigiditet.

Övrig behandling: vätska (i.v.) vid lågt blodtryck samt dobutamin och/eller noradrenalin (båda i.v.) om vätska har otillräcklig effekt.

3.2 Klinisk godkända läkemedel i USA

Under 2014 godkände FDA en autoinjektor (Evizio; i.m. eller s.c.) för akut behandling av opioidöverdos [206, 207]. Doserna motsvarar en standardinjektion eller högre dos av naloxon (0,4 eller 2 mg). Dock slutade produkten marknadsföras under 2020.

Under 2015 godkände FDA naloxon som nässpray (Narcan; 4 mg) för behandling vid opioidförgiftning [208].

Under 2022 godkände FDA en autoinjektor (i.m. eller s.c.) innehållande hög dos naloxon (10 mg) för behandling av opioidförgiftning [209]. Autoinjektorn kan även användas för profylax mot andningsdepression och nedsatt CNS-funktion för militär- och insatspersonal som ska verka i område där högpotenta opioider förekommer. Utvecklingen har skett i nära samarbete med USAs försvarsdepartement [210].

Under 2022 godkände FDA en lösning innehållande nalmefenhydroklorid för i.m., i.v. eller s.c. administrering mot opioidförgiftning [211].

3.3 Forskning och utveckling

3.3.1 Profylaktisk behandling

Förbehandling med nalmefen har visats motverka fentanyl-inducerade andningssvårigheter i studier med friska frivilliga försökspersoner [212, 213]. Förbehandling med antikroppar mot fentanyl har även visat ett minskat behov av naloxonbehandling efter exponering [214]. Utöver förbehandling mot förgiftning används naloxon, naltrexon och nalmefen, ibland administrerad tillsammans med den partiella agonisten buprenorfin, även för att behandla patienter som via missbruk är opioid- och/eller alkoholberoende [50]. Låg dos av opioida antagonister har utvärderats som profylaktisk behandling mot illamående och kräkning (PONV) efter operation [215, 216].

3.3.2 Antidoter och andra behandlingar

I forskningen har fokus de senaste åren varit att uppnå en långtidsverkande behandling efter opioidförgiftning då upprepad behandling krävs med naloxon framförallt efter

exponering för högpotenta syntetiska opioider [217]. De alternativ till naloxon som främst studerats är naltrexon och nalmefen.

I USA framarbetades under 2019 en plan för utveckling av behandling mot förgiftning orsakad av potentiellt vapeniserade högpotenta opioider. Behandlingar som prioriterades var intranasal nalmefen-administrering samt utvärdering av metocinnamox (opioidantagonist), nanopartiklar innehållande naloxon, serotonin 1A agonister, fentanyl-bindande cyklodextriner, antikroppar och andra avgiftande medel som inte påverkar de μ -opioida receptorerna [218]. Metocinnamox har bevisats kunna motverka allvarliga opioidförgiftningar och är dessutom en långtidsverkande opioidantagonist [219, 220]. Naloxon-innehållande nanopartiklar har visats kunna motverka opioidförgiftning och förlänga tiden naloxon är aktiv i kroppen [221-224]. Ett ansökt patent från 2021 inkluderar naloxon inbäddad i nanopartikel för p.o. administrering [225]. Inkapsling av naloxon i cyklodextriner har också visats öka effektiviteten vid fentanylförgiftning [226]. En serotonin 1A agonist (Befiradol) har även visats kunna motverka andningssvårigheter och sövande effekter efter fentanyl-exponering [227]. Monoklonala antikroppar mot fentanyl och analoger har även visats motverka allvarliga förgiftningar [214, 228, 229].

Under utvecklingsprogrammet hos BARDA återfinns en nalmefenlösning i fas II/III för intranasal administrering samt en andningsstimulant (i.m.) i preklinisk fas för användning vid andningsdepression orsakad av opioidförgiftning [122].

4 Senapsgaser och retande gaser

4.1 Behandling i Sverige

Vid senapsgasexponering bör initialt personsanering med Personsaneringsmedel 104 alternativt rikliga mängder med tvål och vatten genomföras [230]. För hudsymtom genomförs sedvanlig brännskadebehandling och eventuella blåsor ska ej punkteras. Vid ögonexponering ska omedelbar spolning ske. Efter inhalationsexponering tillförs syrgas och strikt vila. Övrig behandling sker enligt behandlingsriktlinjer för retande gaser.

Efter exponering för retande gaser behandlas inte exponerade individer med lindriga symtom medan vid allvarliga symtom krävs sjukhusvård [231]. Individer med lindriga symtom bör undvika ansträngning och ska uppsöka sjukvård om symtom tilltar eller inte försvunnit inom något dygn.

Vid allvarliga symtom bör patient observeras minst 24-(48) h även om symtom upphört på grund av risken för utveckling av toxiskt lungödem. Vid utskrivning ska patient uppmanas att återkomma vid andningsbesvär. Till alla patienter med uttalade retsymtom, dyspné eller hypoxi ges syrgas. Kortikosteroider kan ges som inhal. för att förebygga aggravering av slemhinneskada och utveckling av toxiskt lungödem men inte som systembehandling. Bronkdilaterande medel (adrenerga β_2 -agonister) ges som inhalation vid obstruktiva symtom i sedvanlig dosering och före eventuell steroidbehandling. Halv dos av bronkdilaterande medel upprepas 2-3 ggr under de närmaste timmarna och eventuellt vid ytterligare 2-3 tillfällen under det första dygnet.

Vid behov ges assisterad eller kontrollerad andning och vid lungödem ges övertrycksandning med *continuous positive airway pressure* (CPAP), *non-invasiv ventilation* (NIV) eller intubera och anpassa *positive endexpiratory pressure* (PEEP) vid respiratorbehandling.

Antibiotika kan övervägas vid kraftig exponering på grund av utbredd slemhinneskada som ger ökad infektionsrisk.

4.2 Klinisk godkända läkemedel i världen

Det finns inga godkända specifika läkemedel mot förgiftning av senapsgas eller retande gaser. Behandlingsstrategierna följer därför generellt riktlinjerna för retande gaser i respektive land.

För att behandla allvarliga brännskador finns produkter för att 1) öka sårsläkning av senapsgasexponerad hud och behandla infekterade sår (Silverlon) samt 2) minska eller undvika behovet av hudtransplantation (StrataGraf). Dessa godkändes av FDA under 2019 respektive 2021 [232, 233].

4.3 Forskning och utveckling

4.3.1 Profylaktisk behandling och barriärkrämer

Profylaktisk behandling före potentiell exponering av senapsgas eller retande gaser finns inte tillgängligt för operativt användande. Förbehandling med antioxidant innan klorgasexponering och enzymblockerare, eller cellskyddande substanser innan senapsgasexponering har dock i vissa studier visats skydda mot cell- och vävnadsskador och ge minskad inflammation [234-236].

Barriärkrämer som profylaktiskt skydd mot hudexponering för senapsgas har även utvecklats och utvärderats [103, 237, 238]. Dessa används inte i något befintligt skyddsprogram idag.

4.3.2 Symtomdämpande behandling

I studier av senapsgas- och klorgasexponering har främst steroida eller icke-steroida antiinflammatoriska substanser och antioxidanter som N-acetylcystein utvärderats [33, 239-241]. Behandlingseffekten av kortikosteroider vid akut kemisk lungskada är omdebatterat med varierande resultat i olika studier [242-248]. Skillnader i behandlingseffekt har även visats efter exponering för samma kemiska ämne. God behandlingsrespons har dock observerats både vid klinisk användning och i djurstudier. Även kombinationer av läkemedel, exempelvis antioxidant tillsammans med antiinflammatorisk eller cellskyddande substans, har utvärderats och förbättrad terapeutisk effekt uppnåtts [249, 250].

Vid klorgasexponering har inhalerad bikarbonat också visat på god effekt i fallstudier och experimentella forskningsstudier [251-253]. Även bronkdilaterare, som adrenerga β 2-agonister, har visat god terapeutisk effekt vid klorgasexponering [254, 255].

Vid senapsgasexponering har natriumtiosulfat utvärderats med gott resultat, en substans som vanligen används vid cyanidförgiftning [240]. Utvärdering av behandlingseffekt genom att påverka molekyllära mekanismer involverade i senapsförgiftning, exempelvis matrix-metalloproteinaser och poly(ADP-ribos)polymeraser, har också visats ge terapeutiska effekter i ögon, hud och luftvägar [33, 240, 256].

Nya koncept för behandling av kemiskt inducerade lungskador har också studerats, exempelvis genom påverkan på *Transient receptor potential vanilloid-type 4* (TRPV4) [257, 258]. Under utvecklingsprogrammet hos BARDA utvärderas en TRPV4-inhibitor för dess förmåga att minska risken för toxiskt lungödem genom att minska ansamlingen av vätska i lungan efter klorgasexponering [122]. Studierna befinner sig i fas II.

BARDA utvärderar även ögondroppar för att mildra inflammation orsakad av senapsgasexponering, öka sårhäkning av hornhinnan och undvika allvarliga effekter, som exempelvis blindhet [122]. Preparatet befinner sig i fas II. Ögondroppar för behandling av fördröjda ögon effekter efter senapsgasexponering är också under utveckling, dessa studier befinner sig i fas I [122].

NexoBrid är en gel som används för att eliminera sårskorpor vid allvarliga brännskador, vilket minskar behovet av kirurgi för att avlägsna hud i djupa sår [259]. Gelen undersöks även för behandling vid skador orsakade av senapsgasexponering [122]. Studierna befinner sig i fas II/III. Under 2002 godkändes NexoBrid som *orphan drug* inom EU och blev giltig för försäljning under 2012.

BARDA utvärderar även en vävnadsplasminogenaktivator för dess förmåga att lösa upp obstruktiv vävnad i luftvägarna orsakade av senapsgasexponering [122]. Studierna befinner sig i fas II/III. Alteplas används idag kliniskt i Sverige vid behandling av exempelvis stroke och embolism [260].

För att motverka allvarlig sjukdom och/eller dödlighet associerad med kemiska lungskador, men även strålningsskador, utvärderas en syntetisk agonist till trombopoietinreceptorn [122]. Detta för att främst undvika trombocytopeni, lungskador och vaskulära skador. Studierna befinner sig i fas I.

Ibudilast, en anti-inflammatorisk substans, utvärderas för dess förmåga att motverka ARDS och akuta lungskador efter klorgasexponering [122]. Studierna befinner sig i fas II. Ibudilast har tidigare utvärderats i kliniska studier för behandling mot neurodegenerativa sjukdomar som amyotrofisk lateral skleros men även COVID-19.

5 Diskussion

Den största andelen forskning och utveckling gällande förbättrad medicinsk behandling av förgiftningar orsakade av kemiska stridsmedel genomförs mot nervgasförgiftningar. Troligen på grund av att denna verksamhet främst bedrivs inom försvarsforskningsorganisationer, vilka inriktat aktiviteterna baserat på identifierade behov. Forskning gällande senapsgaser är betydligt mindre omfattande än för nervgaser. Studier av läkemedel mot opioidförgiftning har ökat de senaste åren på grund av förekomsten av högpotenta opioider i missbrukssammanhang och intresset från försvarsorganisationer, detta trots att det specifika motmedlet naloxon funnits i många år. Forskning om retande gaser genomförs vid såväl civila institut som hos försvarsassocierade laboratorier. Det civila intresset av retande gaser beror på att dessa ämnen vanligen är toxiska industrikemikalier, vilka både transporteras och används i större mängder i samhället.

Effektivare medicinsk behandling vid förgiftningar orsakade av kemiska stridsmedel skulle minska behovet av resurskrävande intensivvårdsbehandling och därmed öka sjukvårdens förmåga att förhindra allvarliga skador och rädda liv. Nedan diskuteras och beskrivs intressanta nya koncept och kompletterande behandlingar för respektive ämnesgrupp.

5.1 Organiska fosforföreningar

Vid förgiftningar med organiska fosforföreningar, är snabb insättning av medicinska motmedel av särskild vikt, speciellt för nervgaser. Den akuta behandlingen består vanligen av särskilda motmedel (sk. antidoter eller oxim) som kombineras med flera mer generella läkemedel som motverkar vidare symtomutveckling. Av stor vikt vid allvarliga förgiftningar är även syrgasbehandling och andningshjälp, liksom förmåga att analytiskt följa förgiftnings- och behandlingsförloppet. Sådan förmåga har föreslagits vara tillgängliga i en tidig fas av den medicinska vårdkedjan.

Den enda befintliga antidoten som kan reaktivera AChE är oxim, dock har tillgängliga oximer begränsningar i sin förmåga att reaktivera AChE efter exponering för skilda organiska fosforföreningar. Alternativet att nyttja två olika oxim med som tillsammans ger ett bredare spektrum på behandlingen, något som kan vara en framkomlig väg för att uppnå en generell användbar autoinjektor. Effekten av oximbehandlingen kan följas i patient genom att följa acetylkolinesterasaktiviteten i blod. Trots detta krävs ändå ytterligare läkemedel i den akuta och förlängda behandlingen för att lindra allvarliga symtom. Standardbehandlingen består idag generellt av ett oxim, ett antikolinergt läkemedel, som regel atropin och ett kramplösande läkemedel, vanligen diazepam. Dock har utvecklingen tydligt drivits mot att ersätta dagens standardbehandling med läkemedel som har likvärdiga effekter men med delvis annan farmakokinetik. Två exempel på detta är att inkludera: 1) skopolamin, istället för eller i kombination med atropin, för att uppnå högre CNS-effekt på muskarina acetylkolinreceptorer, och 2) ersätta diazepam med midazolam som är en mer snabbverkande modulator av GABA_A-receptorer. Av dessa är midazolam redan godkänt för användning i exempelvis USA och Israel. Även pro-diazepam/avizafone har lyfts fram som ersättning till diazepam för behandling av nervgasinducerade kramper.

Riktad behandling mot andra mål i kroppen, som enskild behandling eller i kombinationer med standardbehandling, har även nyttjats för att motverka nervgasförgiftningar där flera substanser har uppvisat god effektivitet att främst verka som kramplösande och/eller nervskyddande läkemedel. Få varianter har dock ingått i kliniska prövningar och ingen av dessa har godkänts för klinisk användning vid förgiftning orsakad av organiska fosforföreningar.

Ytterligare möjligheter till symtomdämpande behandling har studerats i experimentella modeller och för vissa substanser även prövats efter verkliga exponeringar på människa i

exempelvis Syrien och Iran. Av störst intresse är befintliga läkemedel som lindrar de andningssvårigheter som uppkommer vid exponering för organiska fosforföreningar, exempelvis bronkdilaterare och andningsstimulerande medel.

Tid till symtomutveckling efter exponering är starkt påverkad av exponeringsväg, där inandning som regel ger ett betydligt snabbare förgiftningsförlopp än upptag via hud. Dessa skillnader bör beaktas vid val av medicinska motmedel vid nervgasförgiftning. Oavsett exponeringsväg kan läkemedel behöva administreras kontinuerligt, ofta över långa tidsperioder (dagar-veckor). I den akuta fasen av en förgiftning med organiska fosforföreningar kan resultatet av att ge ett snabbverkande läkemedel med kort halveringstid i kroppen leda till ett ökat behov av upprepad läkemedelsadministrering, särskilt efter hudexponering. För att möjliggöra en god överensstämmelse mellan förgiftningssubstansens och läkemedels verkningstid i kroppen bör därför kunskap finnas om organiska fosforföreningars toxikokinetik och motmedlets farmakokinetik.

Vid tillägg av ytterligare läkemedel till de behandlingslinjer som används idag måste även de akuta riskerna med polyfarmaci utredas. Att inkludera flera läkemedel i behandlingsrekommendationerna kan eventuellt leda till interaktioner mellan substanserna som kan försvåra omhändertagandet av den exponerade patienten.

Bioscavengers som förhindrar att organiska fosforföreningar blockerar AChE är ett aktivt forskningsområde som har förutsättningar att lindra eller t.o.m. förhindra toxiska effekter. Primärt har studier genomförts i syfte att använda *bioscavengers* som profylax och längst i utvecklingen har enzym (AChE och BuChE) som stökiometriskt binder till den organiska fosforföreningen kommit. Klinisk tillämpning hindras dock av de stora enzygmängderna som krävs vid användning vilket resulterar i höga kostnader och även kräver en stor produktionskapacitet. Tillämpning av *bioscavengers* efter exponering kan därför vara mer passande och då vid händelser där endast ett fåtal patienter ska behandlas. En potentiell möjlighet att undvika problematiken med stökiometriska *bioscavengers* är utveckling av syntetiska kemiska *scavengers* som är enklare att framställa eller enzymatiskt nedbrytande *bioscavengers* som i små mängder snabbt kan bryta ner organiska fosforföreningar i blodcirkulationen. Dessa utvecklingsprojekt befinner sig emellertid fortfarande i tidig preklinisk fas.

Annan farmakologisk förbehandling, exempelvis irreversibla hämmare till AChE, och passiva hudbarriärkrämer för ökat profylaktiskt skydd mot nervgasförgiftning är godkända för användning av militär personal men har begränsningar. I USA får pyridostigminbromid enbart användas vid potentiell exponering för soman och har uppvisat en varierad effektivitet mot övriga nervgaser. Den pågående avancerade utvecklingen av kombinationen fysostigmin och skopolamin är en potentiell förbättring av förbehandling som bör bevakas. Utöver att fysostigmin verkar effektivare än pyridostigminbromid så har troligen lågdos av skopolamin även en viss generell terapeutisk effekt efter nervgasexponering. Behovet av farmakologisk förbehandling bör dock sättas i relation till eventuella biverkningar och skyddseffekten bör ställas mot andra skyddsåtgärder såsom bärande av skyddsmask och -kläder.. Detta leder troligen till ett kraftigt minskat behov av farmakologisk förbehandling i situationer där kontaminering är känd.

5.2 Opioider

Vid förgiftningar orsakade av opioider (fentanylliknande ämnen) består behandlingen främst av snabb insättning av den specifika antidoten naloxon. Vidareutvecklingen av läkemedelsbehandling vid opioidförgiftning har primärt drivits av den opioidepidemi som pågår eller har pågått i USA, Kanada och flertalet europeiska länder. I försvarssammanhang har uppmärksamheten för opioider resulterat i ett ökat intresse för akutbehandling i fält.

Behovet av nya antidoter, beredningar, högre doseringar eller fältmässiga administrationssätt för opioidförgiftningar behöver dock ställas i relation till aktuell hot- och riskanalys för både militära och civila organisationer.

Förekomsten av högpotenta syntetiska opioider har främst resulterat i ett behov av långtidsverkande substanser som blockerar opioidreceptorer, exempelvis nalmefen, alternativt administration av högre doser av naloxon. Under 2022 har båda dessa behandlingsalternativ tillgodosetts i USA genom myndighetsgodkännande av autoinjektor med högdos naloxon samt en nalmefenlösning för injektionsadministrering. För att motverka opioidöverdos har även enklare administrationssätt av naloxon godkänts för användning i Sverige. Dock är dosen (1,8 mg) betydligt lägre än den dos som den amerikanska autoinjektorn innehåller (10 mg). Långtidsverkande substanser som blockerar opioidreceptorer, exempelvis naltrexon och nalmefen, används redan kliniskt i Sverige men i lägre doser och för behandling av alkoholberoende. Detta bör underlätta för att möjliggöra ett myndighetsgodkännande av dessa läkemedel mot andra indikationer som opioidförgiftning då dess mekanism är känd. Dock krävs kliniska studier av dess säkerhetsprofil vid administrering av högre doser och utvärderingar ska genomföras av föreslaget administrationssätt.

I USA har även förbehandling beaktats för både militär- och insatspersonal innan verksamhet i områden där högpotenta opioider förekommer. I likhet med profylaxbehandling mot nervgaser bör dock behovet och potentiella risker med sådan läkemedelsanvändning ställas mot andra möjliga preventiva åtgärder.

5.3 Senapsgaser och retande gaser

Vid förgiftningar orsakade av senapsgaser och retande gaser används idag liknande symtomdämpande behandlingsriktlinjer då inga godkända specifika antidoter finns. Av stor vikt är en tidigt insatt behandling med bronkdilaterare och anti-inflammatoriska läkemedel, samt vid behov syrgas och andningshjälp. Vidare studier av senapsgaser och retande gaser bör inkludera utredning av vilka specifika mekanismer som leder till akut lungskada, vilket i förlängningen kan leda till att identifiera mål som kan nyttjas för mer specifik läkemedelsbehandling. I övrigt bör befintliga läkemedel och nya farmakologiska substanser provas för att uppnå förbättrad symtomdämpning. Även optimering av kombinationer för symptomdämpande effekter bör studeras. Effekterna av att inkludera kortikosteroider i behandling av kemiska lungskador är omdiskuterat på grund av skillnader i behandlingseffekt i olika studier. Därför bör kontrollerade studier eftersträvas i försöksdjur med liknande andningssystem som människa för att undvika att behandlingsriktlinjerna enbart baseras på kliniska fallstudier och resultat från experimentell forskning på små försöksdjur.

För att identifiera nya behandlingsstrategier bör forskningen gällande lungskador orsakade av retande gaser noggrant följa de behandlingsstudier som genomförs för akuta lungskador med annan etiologi. Sådana studier kan användas för att få nya uppslag till behandling efter exponering för retande gaser.

För att undvika komplikationer efter hudexponering för senapsgaser har flertalet nya produkter tagits fram de senaste åren, dessa fokuserar främst på att minska effekterna av de allvarliga brännskadeliknande hudskador som uppkommer.

6 Slutsatser

Denna litteraturgenomgång av befintliga behandlingsmetoder och aktuell forskning har sammanfattats nedan.

Organiska fosforföreningar

Vid nervgasförgiftningar har bristen av antidoter med bredspektrum-aktivitet resulterat i att behandling med kombinationer av oximer vid akut behandling föreslagits samt att snabbverkande symtomdämpande läkemedel implementerats. För att uppnå optimerad farmakokinetik och ökad biotillgänglighet har komplement till atropin- och diazepam-behandling undersökts. Som exempel används skopolamin för ökad påverkan på kolinerga receptorer i CNS och midazolam för att uppnå snabbare krämlösande effekt. Dock bör nyttan och potentiella risker med att läkemedel tas upp i CNS utredas.

Flera andra kompletterande behandlingsstrategier har utvärderats mot nervgasförgiftningar för att uppnå förbättrat skydd i CNS och de neuromuskulära system som orsakar perifera symtom vid nervgasförgiftning. Exempel är bronkdilaterare och magnesiumsulfat som använts för symtomdämpning vid faktiska exponeringar. Fördelarna med kompletterande läkemedelsbehandling utöver standardbehandling behöver dock ytterligare studeras.

Opioider

Förekomsten av högpotenta syntetiska opioider i missbrukssammanhang och potentialen att användas i antagonistiska sammanhang har motiverat behov av effektivare motmedel. Framförallt har högre doser av standardantidoten naloxon, implementerats, även som autoinjektor, och den långtidsverkande opioidantagonisten nalmefen har godkänts för behandling i USA. Detta för att undvika ett behov av upprepade behandlingar av naloxon, vilket kräver ökade personalresurser och stor tillgång till läkemedel i fält och vid sjukhus. Ur ett svenskt perspektiv behöver dock nyttan av autoinjektorer med högre naloxondoser och långtidsverkande antagonister utredas.

Senapsgaser och retande gaser

Den symtomdämpande behandlingen av akut lungskada efter exponering för senapsgaser och retande gaser är delvis omdebatterad, framförallt behandling med kortikosteroider. Klinisk evidens för optimal behandling att motverka akut lungskada efter exponering för dessa ämnen behöver därför stärkas. Detta kan åstadkommas genom kontrollerade studier i försöksdjur med andningssystem som liknar människan och genom att följa de kliniska behandlingsstudier som genomförs för akuta lungskador med annan etiologi. Sådana studier kan användas för att få nya uppslag till behandling efter exponering för retande gaser.

Farmakologisk förbehandling

Nyttan och eventuella risker av profylaktisk behandling, primärt för militär personal, mot framförallt nervgaser men även opioider bör utredas. Internationellt studeras reversibla AChE-inhibitorer och kemiska och enzymatiska *scavengers* för profylax mot nervgasförgiftningar. De reversibla AChE-inhibitorerna har uppvisat en låg bredspektrum-aktivitet mot nervgaser som begränsar deras användbarhet för profylax. Svårigheterna med att producera tillräckliga mängder stökiometriskt *bioscavengers* och otillräcklig effektivitet av katalytiska *scavengers* har försenat utvecklingen av färdiga produkter.

Övrig behandling

Internationell utveckling av nya metoder att förhindra allvarliga hudskador efter exponering för senapsgas bör följas och inkluderar även bevakning av utveckling av generell brännskadebehandling. Intresset för barriärkrämer för ökat skydd mot hudexponering för kemiska stridsmedel har tydligt minskat sedan 2000-talet.

7 Referenser

1. UN, *Convention on the Prohibition of the Development, Production, Stockpiling and Use of Chemical Weapons and on their Destruction*. 1997.
2. UN, *Report on the Alleged Use of Chemical Weapons in the Ghouta Area of Damaskus on 21 August 2013*. 2013.
3. UN, *Report of the OPCW fact-finding mission in Syria regarding the incident of 16 September 2016 as reported in the note verbale of the Syrian Arab republic number 113*. UN Document, 2017. **S/2017/400**.
4. OPCW, *Summary of the report on activities carried out in support of a request for technical assistance by Germany (Technical assistance visit – TAV/01/20)*. 2020: S/1906/2020.
5. OPCW, *Report of the fact-finding mission in Syria regarding alleged incidents in Ltamenah, the Syrian Arab Republic, 24 and 25 March 2017*. 2018. **S/1636/2018**.
6. OPCW, *Summary of the report on activities carried out in support of a request for technical assistance by the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland (TAV/02/18)*. 2018. **S/1612/2018**.
7. Yusof, A.N., *Statement by H.E. ambassador Ahmad Nazri Yusof permanent representative of Malaysia to the OPCW at the ninetieth session of the executive council*. 2019: Organisation for the Prohibition of Chemical Weapons.
8. Giftinformationscentralen. *Giftinfo*. 2022 [cited 2022 April 8].
9. Giftinformationscentralen. *Antidotregistret*. 2022 [cited 2022 April 8]; Available from: <https://giftinformation.se/Antidot/Information?utgangspunktId=0>.
10. Socialstyrelsen, *Händelser med kemikalier - Kunskapsunderlag för hälso- och sjukvården*. 2009: 2009-9-20.
11. Försvarsmakten. *Totalförsvarets skyddscentrum*. 2002 [cited 2022 April 8]; Available from: <https://www.forsvarsmakten.se/sv/organisation/totalforsvarets-skyddscentrum/>.
12. Försvarsmakten. *Försvarsmedicincentrum*. 2022 [cited 2022 April 8]; Available from: <https://www.forsvarsmakten.se/sv/organisation/forsvarsmedicincentrum/>.
13. Läkemedelsverket, *Läkemedelsboken*, ed. H. Ramström. 2014, www.lakemedelsboken.se.
14. Awad, O., *Relationship between acetylcholine and cholinesterase activity in the brain following organophosphorus cholinesterase inhibitors*. *Arzneimittelforschung*, 1972. **22**(11): p. 1926-7.
15. Main, A.R., *The role of A-esterase in the acute toxicity of paraoxon, TEPP, and parathion*. *Can J Biochem Physiol*, 1956. **34**(2): p. 197-216.
16. Fleisher, J.H., L.W. Harris, C. Prudhomme, and J. Bursel, *Effects of ethyl p-nitrophenyl thionobenzene phosphonate (EPN) on the toxicity of isopropyl methyl phosphonofluoridate (GB)*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1963. **139**: p. 390-6.
17. *Appendix B: Health risk assessment for the nerve agent GB*. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2000. **59**(5-6): p. 387-415.
18. *Neurotoxicology*, 1983. **4**(4): p. 27.
19. NTIS, *Chemical Warfare Agents, and Related Chemical Problems. Parts I-II*. 1958. **PB158-508**.
20. *Appendix A: Health risk assessment for the nerve agent GA*. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2000. **59**(5-6): p. 361-385.
21. *Appendix D: Health risk assessment for the nerve agent VX*. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 2000. **59**(5-6): p. 439-469.
22. OPCW, *Decision: Understanding regarding the aerosolized use of central nervous system-acting chemicals for law enforcement purposes*. 2021. **EC-96/DEC.7**.
23. OPCW, *Article I - General Obligations*.
24. OPCW, *Article II - Definitions and Criteria*.
25. Riches, J.R., R.W. Read, R.M. Black, N.J. Cooper, and C.M. Timperley, *Analysis of clothing and urine from Moscow theatre siege casualties reveals carfentanil and remifentanil use*. *J Anal Toxicol*, 2012. **36**(9): p. 647-56.
26. Thors, L., E. Wigenstam, and A. Bucht, *Triagemetodik vid exponering för kemiska ämnen*. 2019 FOI-R--4726--SE.

27. Thors, L., Bucht, A., *Symtomutveckling vid förgiftning av nervgaser och opioider*. 2020. **FOI-R--4968--SE**.
28. Thors, L., L. Oberg, E. Forsberg, E. Wigenstam, A. Larsson, and A. Bucht, *Skin penetration and decontamination efficacy following human skin exposure to fentanyl*. *Toxicology In Vitro*, 2020. **67**: p. 104914.
29. Dalton, C., R. Watkins, S. Pritchard, and S. Graham, *Percutaneous absorption of Carfentanil in vitro*. *Toxicol In Vitro*, 2021. **72**: p. 105100.
30. Van Bever, W.F., C.J. Niemegeers, K.H. Schellekens, and P.A. Janssen, *N-4-Substituted 1-(2-arylethyl)-4-piperidinyl-N-phenylpropanamides, a novel series of extremely potent analgesics with unusually high safety margin*. *Arzneimittelforschung*, 1976. **26**(8): p. 1548-51.
31. Van Bever, W.F.M., C.J.E. Niemegeers, and P.A.J. Janssen, *Synthetic analgesics. Synthesis and pharmacology of the diastereoisomers of N-[3-methyl-1-(2-phenylethyl)-4-piperidyl]-N-phenylpropanamide and N-[3-methyl-1-(1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidyl]-N-phenylpropanamide*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 1974. **17**(10): p. 1047-1051.
32. FDA, *Fentanyl Citrate Injection, USP*. Ref ID: 3336008.
33. Kehe, K., F. Balszuweit, J. Emmeler, H. Kreppel, M. Jochum, and H. Thiermann, *Sulfur mustard research--strategies for the development of improved medical therapy*. *Eplasty*, 2008. **8**: p. e32-e32.
34. Kehe, K., F. Balszuweit, D. Steinritz, and H. Thiermann, *Molecular toxicology of sulfur mustard-induced cutaneous inflammation and blistering*. *Toxicology*, 2009. **263**(1): p. 12-19.
35. Nourani, M.R., H. Mahmoodzadeh Hosseini, S. Azimzadeh Jamalkandi, and A.A. Imani Fooladi, *Cellular and molecular mechanisms of acute exposure to sulfur mustard: a systematic review*. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 2017. **37**(2): p. 200-216.
36. Russell, D., P.G. Blain, and P. Rice, *Clinical management of casualties exposed to lung damaging agents: a critical review*. *Emergency medicine journal : EMJ*, 2006. **23**(6): p. 421-424.
37. Abara, W., S. Wilson, J. Vena, L. Sanders, T. Bevington, J.M. Culley, L. Annang, L. Dalemarré, and E. Svendsen, *Engaging a chemical disaster community: lessons from Graniteville*. *Int J Environ Res Public Health*, 2014. **11**(6): p. 5684-97.
38. OPCW, *Report of the OPCW Fact-Finding Mission in Syria regarding an alleged incident in Saraqib, Syrian Arab Republic on 4 February 2018*. 2018. **S/1626/2018**.
39. Yadav, A.K., A. Bracher, S.F. Doran, M. Leustik, G.L. Squadrito, E.M. Postlethwait, and S. Matalon, *Mechanisms and modification of chlorine-induced lung injury in animals*. *Proc Am Thorac Soc*, 2010. **7**(4): p. 278-83.
40. White, C.W. and J.G. Martin, *Chlorine gas inhalation: human clinical evidence of toxicity and experience in animal models*. *Proc Am Thorac Soc*, 2010. **7**(4): p. 257-63.
41. Service, N.T.I., *Nitrogen mustard*. **Vol. PB158-507**.
42. Anslow, W.P., D.A. Karnofsky, B. Val Jager, and H.W. Smith, *The intravenous, subcutaneous and cutaneous toxicity of bis(β-chloroethyl) sulfide (Mustard gas) and of various derivatives*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1948. **93**(1): p. 1-9.
43. HERO, *Toxic hazards research unit annual report: 1972 1972*. **AMRL-TR-72-62**
44. Pauluhn, J., *Acute inhalation toxicity of ammonia: revisiting the importance of RD50 and LCT01/50 relationships for setting emergency response guideline values*. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2013. **66**(3): p. 315-25.
45. Mioduszeewski, R., J. Manthei, R. Way, D. Burnett, B. Gaviola, W. Muse, S. Thomson, D. Sommerville, and R. Crosier, *Interaction of exposure concentration and duration in determining acute toxic effects of sarin vapor in rats*. *Toxicol Sci*, 2002. **66**(2): p. 176-84.
46. Kim, J. and O. De Jesus. *Medication Routes of Administration*. 2022 [cited 2022 April 8]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568677/>.
47. Alqahtani, M.S., M. Kazi, M.A. Alsenaidy, and M.Z. Ahmad, *Advances in Oral Drug Delivery*. *Frontiers in Pharmacology*, 2021. **12**.
48. EU, *Clinical Trials Regulation*. 536/2014, 2022.

49. FDA. *Regulations: Good Clinical Practice and Clinical Trials*. 2022 [cited 2002 April 8]; Available from: <https://www.fda.gov/science-research/clinical-trials-and-human-subject-protection/regulations-good-clinical-practice-and-clinical-trials>.
50. LIF. *FASS*. 2020 [cited 2020 April 7th].
51. Läkemedelsverket, *Läkemedelsverkets föreskrifter om licens*. 2018. **HSLF-FS 2018:25 (ändringsföreskrift HSLF-FS 2021:85)**.
52. Läkemedelsverket, *Ståndpunkts-PM*. 2016. **Dnr: 1.1.1-2016 084386**.
53. EMA. *Orphan designation*. 2022 [cited 2022 April 12]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview>.
54. EMA. *Compassionate use*. 2022 [cited 2022 April 12]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>.
55. Aebersold, P., *FDA Experience with Medical Countermeasures under the Animal Rule*. *Adv Prev Med*, 2012. **2012**: p. 507571.
56. BARDA. *CBRN Chemical Medical Countermeasures program*. 2022 [cited 2022 April 8]; Available from: <https://www.medicalcountermeasures.gov/barda/cbrn/chemical-medical-countermeasures/>.
57. FDA, *Seizalam*. 2018. **NDA 209566**.
58. FDA. *Emergency Use Authorization*. 2022 [cited 2022 April 12]; Available from: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization>.
59. Giftinformationscentralen. *Organiska fosforföreningar*. 2022 [cited 2022 April 11]; Available from: <https://giftinformation.se/lakare/substanser/organiska-fosforforeningar/>.
60. Giftinformationscentralen. *Nervgaser*. 2022 [cited 2022 April 11]; Available from: <https://giftinformation.se/lakare/substanser/nervgaser/>.
61. FDA, *Pyridostigmine bromide*. 2003. **NDA 020414**.
62. NATO, *STO Technical report: Medical Defence Against Chemical Warfare Agent Threats. HFM253 final report*. 2019. **STO-TR-HFM-253**.
63. FDA, *Atropine (autoinjector)*. 2018. **NDA 212319**.
64. Haigh, J.R., M. Adler, J.P. Aplan, S.S. Deshpande, C.B. Barham, P. Desmond, I. Koplovitz, D.E. Lenz, and R.K. Gordon, *Protection by pyridostigmine bromide of marmoset hemi-diaphragm acetylcholinesterase activity after soman exposure*. *Chem Biol Interact*, 2010. **187**(1-3): p. 416-20.
65. Koplovitz, I. and J.R. Stewart, *A comparison of the efficacy of HI6 and 2-PAM against soman, tabun, sarin, and VX in the rabbit*. *Toxicol Lett*, 1994. **70**(3): p. 269-79.
66. CDER, *Clinical pharmacology and biopharmaceutics review(s) - Pyridostigmine bromide*. 2003. **Application number: 20-414**.
67. Koplovitz, I., J.A. Romano, and J.R. Stewart, *Assessment of motor performance decrement following soman poisoning in mice*. *Drug Chem Toxicol*, 1989. **12**(3-4): p. 221-35.
68. Myhrer, T., S. Enger, and P. Aas, *Determination of anti-convulsant and life-preserving capacities of three types of auto-injector therapies against soman intoxication in rats*. *Drug Test Anal*, 2013. **5**(8): p. 693-701.
69. Dyer, O., *US and UK scientists disagree about causes of Gulf war syndrome*. *BMJ*, 2004. **329**(7472): p. 940.
70. Myhrer, T. and P. Aas, *Pretreatment and prophylaxis against nerve agent poisoning: Are undesirable behavioral side effects unavoidable?* *Neurosci Biobehav Rev*, 2016. **71**: p. 657-670.
71. Koplovitz, I., L.W. Harris, D.R. Anderson, W.J. Lennox, and J.R. Stewart, *Reduction by pyridostigmine pretreatment of the efficacy of atropine and 2-PAM treatment of sarin and VX poisoning in rodents*. *Fundam Appl Toxicol*, 1992. **18**(1): p. 102-6.
72. Worek, F. and L. Szinicz, *Cardiorespiratory function in nerve agent poisoned and oxime + atropine treated guinea-pigs: effect of pyridostigmine pretreatment*. *Arch Toxicol*, 1995. **69**(5): p. 322-9.

73. Keeler, J.R., C.G. Hurst, and M.A. Dunn, *Pyridostigmine Used as a Nerve Agent Pretreatment Under Wartime Conditions*. JAMA, 1991. **266**(5): p. 693-695.
74. Joyce, M.R. and K.F. Holton, *Neurotoxicity in Gulf War Illness and the potential role of glutamate*. Neurotoxicology, 2020. **80**: p. 60-70.
75. Carpenter, J.M., K.A. Brown, A.N. Diaz, R.L. Dockman, R.A. Benbow, D.A. Harn, T. Norberg, J.J. Wagner, and N.M. Filipov, *Delayed treatment with the immunotherapeutic LNFPIII ameliorates multiple neurological deficits in a pesticide-nerve agent prophylactic mouse model of Gulf War Illness*. Neurotoxicol Teratol, 2021. **87**: p. 107012.
76. White, R.F., L. Steele, J.P. O'Callaghan, K. Sullivan, J.H. Binns, B.A. Golomb, F.E. Bloom, J.A. Bunker, F. Crawford, J.C. Graves, A. Hardie, N. Klimas, M. Knox, W.J. Meggs, J. Melling, M.A. Philbert, and R. Grashow, *Recent research on Gulf War illness and other health problems in veterans of the 1991 Gulf War: Effects of toxicant exposures during deployment*. Cortex, 2016. **74**: p. 449-75.
77. Von Bredow, J., K. Corcoran, G. Maitland, A. Kaminskis, N. Adams, and J. Wade, *Efficacy Evaluation of Physostigmine and Anticholinergic Adjuncts as a Pretreatment for Nerve Agent Intoxication*. Toxicological Sciences, 1991. **17**(4): p. 782-789.
78. Bonhage, M.R., C.D. Chilcoat, Q. Li, V. Melendez, and W.S. Flournoy, *Evaluation of two scopolamine and physostigmine pretreatment regimens against nerve agent poisoning in the dog*. J Vet Pharmacol Ther, 2009. **32**(2): p. 146-53.
79. Song, Y.J., *Transdermal patch containing physostigmine and procyclidine protects rhesus monkeys against VX intoxication*. bioRxiv, 2020: p. 2020.10.16.343434.
80. Park, J.H., J.Y. Lee, K.T. Kim, H.E. Joe, H.J. Cho, Y.K. Shin, and D.D. Kim, *Physostigmine-loaded liposomes for extended prophylaxis against nerve agent poisoning*. Int J Pharm, 2018. **553**(1-2): p. 467-473.
81. Lane, M., D. Carter, J.D. Pescrille, Y. Aracava, W.P. Fawcett, G.W. Basinger, E.F.R. Pereira, and E.X. Albuquerque, *Oral Pretreatment with Galantamine Effectively Mitigates the Acute Toxicity of a Supralethal Dose of Soman in Cynomolgus Monkeys Posttreated with Conventional Antidotes*. J Pharmacol Exp Ther, 2020. **375**(1): p. 115-126.
82. Wang, Y., Y. Wei, S. Oguntayo, B.P. Doctor, and M.P. Nambiar, *A combination of [+] and [-]-Huperzine A improves protection against soman toxicity compared to [+] -Huperzine A in guinea pigs*. Chem Biol Interact, 2013. **203**(1): p. 120-4.
83. Bajgar, J., J. Fusek, J. Kassa, K. Kuca, and D. Jun, *Chemical aspects of pharmacological prophylaxis against nerve agent poisoning*. Curr Med Chem, 2009. **16**(23): p. 2977-86.
84. Kracmarova, A., L. Bartsova, J. Zdarova-Karasova, F. Zemek, and J. Bajgar, *Transdermal administration of the acetylcholinesterase reactivator HI-6 in a rat model*. 2013: Mil. Med. Sci. Lett. (Voj. Zdrav. Listy). p. 185-188.
85. Bajgar, J., J. Kassa, T. Kucera, K. Musilek, D. Jun, and K. Kuca, *Some Possibilities to Study New Prophylactics against Nerve Agents*. Mini Rev Med Chem, 2019. **19**(12): p. 970-979.
86. Muggleton, N.G., A.P. Bowditch, H.S. Crofts, E.A. Scott, and P.C. Pearce, *Assessment of a combination of physostigmine and scopolamine as pretreatment against the behavioural effects of organophosphates in the common marmoset (Callithrix jacchus)*. Psychopharmacology (Berl), 2003. **166**(3): p. 212-20.
87. Wetherell, J., T. Hall, 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**(3): p. 341-9.
88. CBDE, *Chemical and Biological Defence Establishment. Annual Report and Accounts*. 1993.
89. Atsmon, J., E. Brill-Almon, C. Nadri-Shay, R. Chertkoff, S. Alon, D. Shaikevich, I. Volokhov, K.Y. Haim, D. Bartfeld, A. Shulman, I. Ruderfer, T. Ben-Moshe, O. Shilovitzky, H. Soreq, and Y. Shaaltiel, *Preclinical and first-in-human evaluation of PRX-105, a PEGylated, plant-derived, recombinant human acetylcholinesterase-R*. Toxicol Appl Pharmacol, 2015. **287**(3): p. 202-9.
90. DoD, *First Time in Human Study of Protexia*. 2008. **ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00744146**.

91. Kranawetvogl, A., S. Müller, S. Kubik, H. Spruit, H. Thiermann, F. Worek, D. Noort, and G. Reiter, *Elimination kinetics and molecular reaction mechanisms of cyclosarin (GF) by an oxime substituted β -cyclodextrin derivative in vitro*. *Toxicol Lett*, 2015. **239**(1): p. 41-52.
92. Bierwisch, A., M. Koller, F. Worek, and S. Kubik, *Pathways for the Reactions Between Neurotoxic Organophosphorus Compounds and Oximes or Hydroxamic Acids*. *European Journal of Organic Chemistry*, 2016. **2016**(35): p. 5831-5838.
93. Letort, S., S. Balieu, W. Erb, G. Gouhier, and F. Estour, *Interactions of cyclodextrins and their derivatives with toxic organophosphorus compounds*. *Beilstein J Org Chem*, 2016. **12**: p. 204-28.
94. Costa, L.G., T.B. Cole, and C.E. Furlong, *Chapter 73 - Paraoxonase (PON1) and Detoxication of Nerve Agents*, in *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents (Second Edition)*, R.C. Gupta, Editor. 2015, Academic Press: Boston. p. 1089-1098.
95. Monroy-Noyola, A., D. Almenares-Lopez, and E.V. Gisbert, *Hydrolysis of chiral organophosphorus compounds by phosphotriesterases and mammalian paraoxonase-I*. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021. **26**(4): p. 744-770.
96. Ashani, Y., H. Leader, N. Aggarwal, I. Silman, F. Worek, J.L. Sussman, and M. Goldsmith, *In vitro evaluation of the catalytic activity of paraoxonases and phosphotriesterases predicts the enzyme circulatory levels required for in vivo protection against organophosphate intoxications*. *Chem Biol Interact*, 2016. **259**(Pt B): p. 252-256.
97. Worek, F., T. Seeger, M. Goldsmith, Y. Ashani, H. Leader, J.S. Sussman, D. Tawfik, H. Thiermann, and T. Wille, *Efficacy of the rePON1 mutant IIG1 to prevent cyclosarin toxicity in vivo and to detoxify structurally different nerve agents in vitro*. *Arch Toxicol*, 2014. **88**(6): p. 1257-66.
98. Worek, F., H. Thiermann, and T. Wille, *Catalytic bioscavengers in nerve agent poisoning: A promising approach?* *Toxicol Lett*, 2016. **244**: p. 143-148.
99. Pang, Z., C.M. Hu, R.H. Fang, B.T. Luk, W. Gao, F. Wang, E. Chuluun, P. Angsantikul, S. Thamphiwatana, W. Lu, X. Jiang, and L. Zhang, *Detoxification of Organophosphate Poisoning Using Nanoparticle Bioscavengers*. *ACS Nano*, 2015. **9**(6): p. 6450-8.
100. Trovaslet-Leroy, M., L. Musilova, F. Renault, X. Brazzolotto, J. Misik, L. Novotny, M.T. Froment, E. Gillon, M. Loiodice, L. Verdier, P. Masson, D. Rochu, D. Jun, and F. Nachon, *Organophosphate hydrolases as catalytic bioscavengers of organophosphorus nerve agents*. *Toxicol Lett*, 2011. **206**(1): p. 14-23.
101. Szilasi, M., M. Budai, L. Budai, and I. Petrikovics, *Nanoencapsulated and microencapsulated enzymes in drug antidotal therapy*. *Toxicol Ind Health*, 2012. **28**(6): p. 522-31.
102. Kovarik, Z., N. Maček Hrvat, M. Katalinić, R.K. Sit, A. Paradyse, S. Žunec, K. Musilek, V.V. Fokin, P. Taylor, and Z. Radić, *Catalytic Soman Scavenging by the Y337A/F338A Acetylcholinesterase Mutant Assisted with Novel Site-Directed Aldoximes*. *Chem Res Toxicol*, 2015. **28**(5): p. 1036-44.
103. FDA, *Topical skin protectant*. 1999. **NDA 21-084**.
104. Chilcott, R.P., C.H. Dalton, I. Hill, C.M. Davison, K.L. Blohm, E.D. Clarkson, and M.G. Hamilton, *Evaluation of a barrier cream against the chemical warfare agent VX using the domestic white pig*. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2005. **97**(1): p. 35-8.
105. Dachir, S., I. Barness, E. Fishbine, J. Meshulam, R. Sahar, A. Eisenkraft, A. Amir, and T. Kadar, *Dermostyx (IB1) - High efficacy and safe topical skin protectant against percutaneous toxic agents*. *Chem Biol Interact*, 2017. **267**: p. 25-32.
106. Braue, E.H., S.T. Hobson, J.D. Boecker, and B.M. Smith, *Active topical skin protectants containing amines, polyalkenimines and/or derivatives*. 2004, The United States of America as Represented by the Secretary of the Army, USA . p. 34 pp.
107. Hobson, S.T., E.H. Braue, Jr., E.K. Lehnert, K.J. Klabunde, O.P. Koper, and S. Decker, *Active topical skin protectants using reactive nanoparticles*. 2002, United States Dept. of the Army, USA; Nanoscale Materials, Inc. . p. 13 pp.
108. Bignon, C., S. Amigoni, T. Devers, and F. Guittard, *Barrier cream based on CeO2 nanoparticles grafted polymer as an active compound against the penetration of organophosphates*. *Chem.-Biol. Interact.*, 2017. **267**: p. 17-24.

109. Bignon, C., S. Amigoni, and F. Guittard, *Silica- and perfluoro-based nanoparticulate polymeric network for the skin protection against organophosphates*. Mater. Res. Express, 2016. **3**(6): p. 065019/1-065019/11.
110. Zenerino, A., T. Boutard, C. Bignon, S. Amigoni, D. Josse, T. Devers, and F. Guittard, *New CeO₂ nanoparticles-based topical formulations for the skin protection against organophosphates*. Toxicol Rep, 2015. **2**: p. 1007-1013.
111. Worek, F., H. Thiermann, and T. Wille, *Organophosphorus compounds and oximes: a critical review*. Archives of Toxicology, 2020. **94**(7): p. 2275-2292.
112. Thiermann, H. and F. Worek, *Pro: Oximes should be used routinely in organophosphate poisoning*. Br J Clin Pharmacol, 2022.
113. Cassel, G. and S. Persson, *Nervgasmotmedel - aktuellt kunskapsläge*. 2005. **FOI-R--1610--SE**.
114. Lundy, P.M., A.S. Hansen, B.T. Hand, and C.A. Boulet, *Comparison of several oximes against poisoning by soman, tabun and GF*. Toxicology, 1992. **72**(1): p. 99-105.
115. Lundy, P.M., M.G. Hamilton, T.W. Sawyer, and J. Mikler, *Comparative protective effects of HI-6 and MMB-4 against organophosphorous nerve agent poisoning*. Toxicology, 2011. **285**(3): p. 90-6.
116. Lundy, P.M., L. Raveh, and G. Amitai, *Development of the bisquaternary oxime HI-6 toward clinical use in the treatment of organophosphate nerve agent poisoning*. Toxicol Rev, 2006. **25**(4): p. 231-43.
117. Whitmore, C., A.R. Cook, T. Mann, M.E. Price, E. Emery, N. Roughley, D. Flint, S. Stubbs, S.J. Armstrong, H. Rice, and J.E.H. Tattersall, *The efficacy of HI-6 DMS in a sustained infusion against percutaneous VX poisoning in the guinea-pig*. Toxicology Letters, 2018. **293**: p. 207-215.
118. Reymond, C., N. Jaffré, N. Taudon, M. Menneteau, H. Chaussard, J. Denis, C. Castellarin, F. Dhote, and F. Dorandeu, *Superior efficacy of HI-6 dimethanesulfonate over pralidoxime methylsulfate against Russian VX poisoning in cynomolgus monkeys (Macaca fascicularis)*. Toxicology, 2018. **410**: p. 96-105.
119. Morelli, G., *Phase I, Open-Label, Fed, Single-dose, Pharmacokinetic, Safety and Tolerance Evaluation of Intramuscularly Administered HI-6 Dimethanesulfonate*. . 2010.
120. Clement, J.G., D.G. Bailey, M. H.D., L.T. Tran, and J.D. Spence, *The Acetylcholinesterase Oxime Reactivator Hi-6 in Man - Pharmacokinetics and Tolerability in Combination with Atropine*. Biopharmaceutics & Drug Disposition, 1995. **16**: p. 415-425.
121. Kassa, J., D. Jun, K. Kuca, and J. Bajgar, *Comparison of reactivating and therapeutic efficacy of two salts of the oxime HI-6 against tabun, soman and cyclosarin in rats*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2007. **101**(5): p. 328-32.
122. BARDA. *CBRN Medical Countermeasure Portfolio*. 2022 [cited 2022 April 11]; Available from: <https://www.medicalcountermeasures.gov/barda/cbrn#portfolio>.
123. Command, U.S.A.M.R.a.D., *Study to Evaluate the Safety of a New Oxime, MMB4 dimethanesulfonate (DMS) (MMB4(DMS))*. 2013. **ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02018250**.
124. Bentur, Y., I. Layish, A. Krivoy, M. Berkovitch, E. Rotman, S.B. Haim, Y. Yehezkelli, and E. Kozler, *Civilian adult self injections of atropine-trimethoxime (TMB4) auto-injectors*. Clin Toxicol (Phila), 2006. **44**(3): p. 301-6.
125. Kozler, E., A. Mordel, S.B. Haim, M. Bulkowstein, M. Berkovitch, and Y. Bentur, *Pediatric poisoning from trimethoxime (TMB4) and atropine automatic injectors*. The Journal of Pediatrics, 2005. **146**(1): p. 41-44.
126. Eyer, P., I. Hagedorn, R. Klimmek, P. Lippstreu, M. Löffler, H. Oldiges, U. Spöhrer, I. Steidl, L. Szinicz, and F. Worek, *HLö 7 dimethanesulfonate, a potent bispyridinium-dioxime against anticholinesterases*. Arch Toxicol, 1992. **66**(9): p. 603-21.
127. Rosenberg, Y.J., L. Mao, X. Jiang, J. Lees, L. Zhang, Z. Radic, and P. Taylor, *Post-exposure treatment with the oxime RS194B rapidly reverses early and advanced symptoms in macaques exposed to sarin vapor*. Chem Biol Interact, 2017. **274**: p. 50-57.

128. Rosenberg, Y.J., J. Wang, T. Ooms, N. Rajendran, L. Mao, X. Jiang, J. Lees, L. Urban, J.D. Momper, Y. Sepulveda, Y.J. Shyong, and P. Taylor, *Post-exposure treatment with the oxime RS194B rapidly reactivates and reverses advanced symptoms of lethal inhaled paraoxon in macaques*. *Toxicol Lett*, 2018. **293**: p. 229-234.
129. Radic, Z., R.K. Sit, Z. Kovarik, S. Berend, E. Garcia, L. Zhang, G. Amitai, C. Green, B. Radic, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, and P. Taylor, *Refinement of structural leads for centrally acting oxime reactivators of phosphorylated cholinesterases*. *J Biol Chem*, 2012. **287**(15): p. 11798-809.
130. Kusić, R., D. Jovanović, S. Randjelović, D. Joksović, V. Todorovic, B. Bosković, M. Jokanović, and V. Vojvodić, *HI-6 in man: efficacy of the oxime in poisoning by organophosphorus insecticides*. *Hum Exp Toxicol*, 1991. **10**(2): p. 113-8.
131. Eddleston, M., L. Szinicz, P. Eyer, and N. Buckley, *Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials*. *Qjm*, 2002. **95**(5): p. 275-83.
132. Due, P., *Effectiveness of high dose pralidoxime for treatment of organophosphate poisoning*. *Asia Pacific Journal of Medical Toxicology*, 2014. **3**(3): p. 97-103.
133. Shivakumar, S., K. Raghavan, R.M. Ishaq, and S. Geetha, *Organophosphorus poisoning: a study on the effectiveness of therapy with oximes*. *J Assoc Physicians India*, 2006. **54**: p. 250-1.
134. Banerjee, I., S.K. Tripathi, and A.S. Roy, *Efficacy of pralidoxime in organophosphorus poisoning: revisiting the controversy in Indian setting*. *J Postgrad Med*, 2014. **60**(1): p. 27-30.
135. Lin, C.C., D.Z. Hung, H.Y. Chen, and K.H. Hsu, *The effectiveness of patient-tailored treatment for acute organophosphate poisoning*. *Biomed J*, 2016. **39**(6): p. 391-399.
136. Pawar, K.S., R.R. Bhoite, C.P. Pillay, S.C. Chavan, D.S. Malshikare, and S.G. Garad, *Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomised controlled trial*. *Lancet*, 2006. **368**(9553): p. 2136-41.
137. Eyer, F., V. Meischner, D. Kiderlen, H. Thiermann, F. Worek, M. Haberkorn, N. Felgenhauer, T. Zilker, and P. Eyer, *Human parathion poisoning. A toxicokinetic analysis*. *Toxicol Rev*, 2003. **22**(3): p. 143-63.
138. Thiermann, H., F. Eyer, N. Felgenhauer, R. Pfab, T. Zilker, P. Eyer, and F. Worek, *Pharmacokinetics of obidoxime in patients poisoned with organophosphorus compounds*. *Toxicol Lett*, 2010. **197**(3): p. 236-42.
139. Thiermann, H., L. Szinicz, P. Eyer, N. Felgenhauer, T. Zilker, and F. Worek, *Lessons to be learnt from organophosphorus pesticide poisoning for the treatment of nerve agent poisoning*. *Toxicology*, 2007. **233**(1-3): p. 145-54.
140. Kovacevic, V., M. Maksimovic, V. Deljac, and Z. Binenfeld, *Protective effects of mixture of oximes in poisoning by nerve chemical warfare agents*. *Acta Pharm. Jugoslav*, 1991. **41**: p. 75-78.
141. Worek, F., M. Koller, H. Thiermann, and T. Wille, *Reactivation of nerve agent-inhibited human acetylcholinesterase by obidoxime, HI-6 and obidoxime+HI-6: Kinetic in vitro study with simulated nerve agent toxicokinetics and oxime pharmacokinetics*. *Toxicology*, 2016. **350-352**: p. 25-30.
142. Bohnert, S., R.M. van den Berg, J. Mikler, S.D. Klaassen, and M.J.A. Joosen, *Pharmacokinetics of Three Oximes in a Guinea Pig Model and Efficacy of Combined Oxime Therapy*. *Toxicol Lett*, 2020. **324**: p. 86-94.
143. Uwaydah, N.I., S.L. Hoskins, S.P. Bruttig, H. Farrar, N.C. Copper, D.J. Deyo, M.A. Dubick, and G.C. Kramer, *Intramuscular versus Intraosseous Delivery of Nerve Agent Antidote Pralidoxime Chloride in Swine*. *Prehosp Emerg Care*, 2016. **20**(4): p. 485-92.
144. Murray, D.B., M. Eddleston, S. Thomas, R.D. Jefferson, A. Thompson, M. Dunn, D.S. Vidler, R.E. Clutton, and P.G. Blain, *Rapid and complete bioavailability of antidotes for organophosphorus nerve agent and cyanide poisoning in minipigs after intraosseous administration*. *Ann Emerg Med*, 2012. **60**(4): p. 424-30.
145. Prete, M.R., C.J. Hannan, Jr., and F.M. Burkle, Jr., *Plasma atropine concentrations via intravenous, endotracheal, and intraosseous administration*. *Am J Emerg Med*, 1987. **5**(2): p. 101-4.

146. Hill, S.L., S.H. Thomas, P.A. Flecknell, A.A. Thomas, C.M. Morris, D. Henderson, M. Dunn, and P.G. Blain, *Rapid and equivalent systemic bioavailability of the antidotes HI-6 and dicobalt edetate via the intraosseous and intravenous routes*. *Emerg Med J*, 2015. **32**(8): p. 626-31.
147. Wille, T., K. Neumaier, M. Koller, C. Ehinger, N. Aggarwal, Y. Ashani, M. Goldsmith, J.L. Sussman, D.S. Tawfik, H. Thiermann, and F. Worek, *Single treatment of VX poisoned guinea pigs with the phosphotriesterase mutant C23AL: Intraosseous versus intravenous injection*. *Toxicol Lett*, 2016. **258**: p. 198-206.
148. Cornelissen, A.S., E.E. Garcia, R.E. Raulli, J. Laney, and M.J.A. Joosen, *A delayed treatment model for the evaluation of scopolamine for VX nerve agent intoxication*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021. **427**: p. 115650.
149. Cornelissen, A.S., S.D. Klaassen, T. van Groningen, S. Bohnert, and M.J.A. Joosen, *Comparative physiology and efficacy of atropine and scopolamine in sarin nerve agent poisoning*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2020. **396**: p. 114994.
150. Che, M.M., S. Chanda, J. Song, B.P. Doctor, P.E. Rezk, P. Sabnekar, M.W. Perkins, A.M. Sciuto, and M.P. Nambiar, *Aerosolized scopolamine protects against microinstillation inhalation toxicity to sarin in guinea pigs*. *Toxicol Mech Methods*, 2011. **21**(6): p. 463-72.
151. Koplovitz, I. and S. Schulz, *Perspectives on the use of scopolamine as an adjunct treatment to enhance survival following organophosphorus nerve agent poisoning*. *Mil Med*, 2010. **175**(11): p. 878-82.
152. Wigenstam, E., E. Forsberg, A. Bucht, and L. Thors, *Efficacy of atropine and scopolamine on airway contractions following exposure to the nerve agent VX*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2021. **419**: p. 115512.
153. Thiermann, H., D. Steinritz, F. Worek, M. Radtke, P. Eyer, F. Eyer, N. Felgenhauer, and T. Zilker, *Atropine maintenance dosage in patients with severe organophosphate pesticide poisoning*. *Toxicol Lett*, 2011. **206**(1): p. 77-83.
154. Corcoran, T.E., R. Venkataramanan, R.M. Hoffman, M.P. George, A. Petrov, T. Richards, S. Zhang, J. Choi, Y.Y. Gao, C.D. Oakum, R.O. Cook, and M. Donahoe, *Systemic delivery of atropine sulfate by the MicroDose Dry-Powder Inhaler*. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2013. **26**(1): p. 46-55.
155. Ali, R., G.K. Jain, Z. Iqbal, S. Talegaonkar, P. Pandit, S. Sule, G. Malhotra, R.K. Khar, A. Bhatnagar, and F.J. Ahmad, *Development and clinical trial of nano-atropine sulfate dry powder inhaler as a novel organophosphorous poisoning antidote*. *Nanomedicine*, 2009. **5**(1): p. 55-63.
156. Rajpal, S., R. Ali, A. Bhatnagar, S.K. Bhandari, and G. Mittal, *Clinical and bioavailability studies of sublingually administered atropine sulfate*. *Am J Emerg Med*, 2010. **28**(2): p. 143-50.
157. Aodah, A., R.S. Bafail, and M. Rawas-Qalaji, *Formulation and Evaluation of Fast-Disintegrating Sublingual Tablets of Atropine Sulfate: the Effect of Tablet Dimensions and Drug Load on Tablet Characteristics*. *AAPS PharmSciTech*, 2017. **18**(5): p. 1624-1633.
158. DoD, *Dual formulation of atropine/scopolamine with enhanced stability*. 2018. **CBD181-005**.
159. Timperley, C.M., M. Bird, S.J. Gore, C.D. Lindsay, H. Rice, J.E.H. Tattersall, C.L. Whitmore, and A.C. Green, *3-Quinuclidinyl- α -methoxydiphenylacetate: A multi-targeted ligand with antimuscarinic and antinicotinic effects designed for the treatment of anticholinesterase poisoning*. *Toxicol Lett*, 2020. **325**: p. 67-76.
160. Kassa, J., C.M. Timperley, M. Bird, R.L. Williams, A.C. Green, and J.E.H. Tattersall, *Evaluation of the Influence of Three Newly Developed Bispyridinium Anti-nicotinic Compounds (MB408, MB442, MB444) on the Efficacy of Antidotal Treatment of Nerve Agent Poisoning in Mice*. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018. **122**(4): p. 429-435.
161. Price, M.E., C.J. Docx, H. Rice, S.J. Fairhall, S.J.C. Poole, M. Bird, L. Whiley, D.P. Flint, A.C. Green, C.M. Timperley, and J.E.H. Tattersall, *Pharmacokinetic profile and quantitation of protection against soman poisoning by the antinicotinic compound MB327 in the guinea-pig*. *Toxicology Letters*, 2016. **244**: p. 154-160.

162. Whitmore, C., C.D. Lindsay, M. Bird, S.J. Gore, H. Rice, R.L. Williams, C.M. Timperley, and A.C. Green, *Assessment of false transmitters as treatments for nerve agent poisoning*. *Toxicol Lett*, 2020. **321**: p. 21-31.
163. McDonough, J.H., J.D. McMonagle, and B.R. Capacio, *Anticonvulsant effectiveness of scopolamine against soman-induced seizures in African green monkeys*. *Drug Chem Toxicol*, 2021: p. 1-8.
164. Shih, T.M., J.A. Koenig, and C. Acon Chen, *Comparative effects of scopolamine and phencyclone on organophosphorus nerve agent-induced seizure activity, neuropathology and lethality*. *Toxicol Mech Methods*, 2019. **29**(5): p. 322-333.
165. Jackson, C., C. Ardinger, K.M. Winter, J.H. McDonough, and H.S. McCarren, *Validating a model of benzodiazepine refractory nerve agent-induced status epilepticus by evaluating the anticonvulsant and neuroprotective effects of scopolamine, memantine, and phenobarbital*. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2019. **97**: p. 1-12.
166. Acon-Chen, C., J.A. Koenig, G.R. Smith, A.R. Truitt, T.P. Thomas, and T.M. Shih, *Evaluation of acetylcholine, seizure activity and neuropathology following high-dose nerve agent exposure and delayed neuroprotective treatment drugs in freely moving rats*. *Toxicol Mech Methods*, 2016. **26**(5): p. 378-88.
167. McDonough, J.H., L.D. Zoeffel, J. McMonagle, T.L. Copeland, C.D. Smith, and T.M. Shih, *Anticonvulsant treatment of nerve agent seizures: anticholinergics versus diazepam in soman-intoxicated guinea pigs*. *Epilepsy Res*, 2000. **38**(1): p. 1-14.
168. Capacio, B.R. and T.M. Shih, *Anticonvulsant actions of anticholinergic drugs in soman poisoning*. *Epilepsia*, 1991. **32**(5): p. 604-15.
169. Myhrer, T., E. Mariussen, and P. Aas, *Development of neuropathology following soman poisoning and medical countermeasures*. *Neurotoxicology*, 2018. **65**: p. 144-165.
170. Reddy, D.S., D. Perumal, V. Golub, A. Habib, R. Kuruba, and X. Wu, *Phenobarbital as alternate anticonvulsant for organophosphate-induced benzodiazepine-refractory status epilepticus and neuronal injury*. *Epilepsia Open*, 2020. **5**(2): p. 198-212.
171. Morgan, J.E., S.C. Wilson, B.J. Travis, K.H. Bagri, K.T. Pagarigan, H.M. Belski, C. Jackson, K.M. Bounader, J.M. Coppola, E.N. Hornung, J.E. Johnson, and H.S. McCarren, *Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus in Nerve Agent-Poisoned Rats Following Application of Standard Clinical Treatment Guidelines*. *Front Neurosci*, 2021. **15**: p. 732213.
172. De Araujo Furtado, M., V. Aroniadou-Anderjaska, T.H. Figueiredo, J.P. Aplan, and M.F.M. Braga, *Electroencephalographic analysis in soman-exposed 21-day-old rats and the effects of midazolam or LY293558 with caramiphen*. *Ann N Y Acad Sci*, 2020. **1479**(1): p. 122-133.
173. Aroniadou-Anderjaska, V., T.H. Figueiredo, J.P. Aplan, and M.F. Braga, *Targeting the glutamatergic system to counteract organophosphate poisoning: A novel therapeutic strategy*. *Neurobiol Dis*, 2020. **133**: p. 104406.
174. Golime, R., M. Palit, J. Acharya, and D.K. Dubey, *Neuroprotective Effects of Galantamine on Nerve Agent-Induced Neuroglial and Biochemical Changes*. *Neurotox Res*, 2018. **33**(4): p. 738-748.
175. McCarren, H.S., J.A. Arbutus, C. Ardinger, E.N. Dunn, C.E. Jackson, and J.H. McDonough, *Dexmedetomidine stops benzodiazepine-refractory nerve agent-induced status epilepticus*. *Epilepsy Res*, 2018. **141**: p. 1-12.
176. Meads, K.L., T.P. Thomas, J.L. Langston, T.M. Myers, and T.M. Shih, *Evaluation of adenosine A1 receptor agonists as neuroprotective countermeasures against Soman intoxication in rats*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021. **416**: p. 115466.
177. Kundrick, E., B. Marrero-Rosado, M. Stone, C. Schultz, K. Walker, R.B. Lee-Stubbs, M. de Araujo Furtado, and L.A. Lumley, *Delayed midazolam dose effects against soman in male and female plasma carboxylesterase knockout mice*. *Ann N Y Acad Sci*, 2020. **1479**(1): p. 94-107.
178. Matson, L., E. Dunn, K. Haines, S. Miller-Smith, R. Lee-Stubbs, K. Whitten, C. Ardinger, H. McCarren, and J. McDonough, *Evaluation of first-line anticonvulsants to treat nerve agent-induced seizures and prevent neuropathology in adult and pediatric rats*. *Neurotoxicology*, 2019. **74**: p. 203-208.

179. Spampanato, J., W. Pouliot, S.L. Bealer, B. Roach, and F.E. Dudek, *Antiseizure and neuroprotective effects of delayed treatment with midazolam in a rodent model of organophosphate exposure*. *Epilepsia*, 2019. **60**(7): p. 1387-1398.
180. Chapman, S., G. Yaakov, I. Egoz, I. Rabinovitz, L. Raveh, T. Kadar, E. Gilat, and E. Grauer, *Sarin-induced brain damage in rats is attenuated by delayed administration of midazolam*. *Neurotoxicology*, 2015. **49**: p. 132-8.
181. Newmark, J., *Therapy for nerve agent poisoning*. *Arch Neurol*, 2004. **61**(5): p. 649-52.
182. Lallement, G., F. Renault, D. Baubichon, M. Peoc'h, M.F. Burckhart, M. Galonnier, D. Clarençon, 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*, 2000. **74**(8): p. 480-6.
183. Taysse, L., J.H. Calvet, J. Buée, D. Christin, S. Delamanche, 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**(2-3): p. 197-209.
184. Clair, P., K. Wiberg, I. Granelli, I. Carlsson Bratt, and G. Blanchet, *Stability study of a new antidote drug combination (Atropine-HI-6-Prodidazepam) for treatment of organophosphate poisoning*. *Eur J Pharm Sci*, 2000. **9**(3): p. 259-63.
185. Rice, H., T.M. Mann, S.J. Armstrong, M.E. Price, A.C. Green, and J.E.H. Tattersall, *The potential role of bioscavenger in the medical management of nerve-agent poisoned casualties*. *Chem Biol Interact*, 2016. **259**(Pt B): p. 175-181.
186. von der Wellen, J., A. Bierwisch, F. Worek, H. Thiermann, and T. Wille, *Kinetics of pesticide degradation by human fresh frozen plasma (FFP) in vitro*. *Toxicol Lett*, 2016. **244**: p. 124-128.
187. Guven, M., M. Sungur, B. Eser, I. Sari, and F. Altuntas, *The effects of fresh frozen plasma on cholinesterase levels and outcomes in patients with organophosphate poisoning*. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2004. **42**(5): p. 617-23.
188. Dayananda, V.P., B. Bhaskara, and G.N. Pateel, *A study of effectiveness of fresh frozen plasma in organophosphorous compound poisoning in reducing length of Intensive Care Unit stay and in reducing need for tracheostomy*. *Anesth Essays Res*, 2016. **10**(2): p. 268-72.
189. Vijayakumar, H.N., S. Kannan, C. Tejasvi, D.R. Duggappa, K.M. Veeranna Gowda, and S.S. Nethra, *Study of Effect of Magnesium Sulphate in Management of Acute Organophosphorous Pesticide Poisoning*. *Anesthesia, Essays and Researches*, 2017. **11**(1): p. 192-196.
190. Basher, A., S.H. Rahman, A. Ghose, S.M. Arif, M.A. Faiz, and A.H. Dawson, *Phase II study of magnesium sulfate in acute organophosphate pesticide poisoning*. *Clinical Toxicology*, 2013. **51**(1): p. 35-40.
191. Taftazany, E.E., Hafez, R.N., Ebeid, G.M. *The Potential Role of Intravenous Magnesium Sulfate Administration on the Outcome of Acute Organophosphorus Toxicity. A prospective study in Poison Control Center Ain Shams University Ain Shams Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology*, 2019. **32**: p. 40-46.
192. Elbarrany, U.M., Mohamed, M.A., Ibrahim, S.F., Elshekheby, H.A., Afify, T.A.S., *Clinical benefits of magnesium sulfate in management of acute organophosphorus poisoning*. *The Saudi Journal of Forensic Medicine and Sciences*, 2018. **1**(2): p. 30-34.
193. Jamshidi, F., A. Yazdanbakhsh, M. Jamalain, P. Khademhosseini, K. Ahmadi, A. Sistani, and A. Jokar, *Therapeutic Effect of Adding Magnesium Sulfate in Treatment of Organophosphorus Poisoning*. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 2018. **6**(11): p. 2051-2056.
194. Pajoumand, A., S. Shadnia, A. Rezaie, M. Abdi, and M. Abdollahi, *Benefits of magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides*. *Human & Experimental Toxicology*, 2004. **23**(12): p. 565-9.
195. Katalan, S., S. Lazar, R. Brandeis, I. Rabinovitz, I. Egoz, E. Grauer, E. Bloch-Shilderman, and L. Raveh, *Magnesium sulfate treatment against sarin poisoning*:

- dissociation between overt convulsions and recorded cortical seizure activity. *Arch Toxicol*, 2013. **87**(2): p. 347-60.
196. Balali-Moud, M., K. Balali-Moud, and F. Hosseini-Shirazi, *Recent advances in treatment of acute organophosphorus nerve agents poisoning*. Iranian Journal of Pharmaceutical Research (IJPR), 2006. **5**(2): p. -.
 197. Brvar, M., M.Y. Chan, A.H. Dawson, R.R. Ribchester, and M. Eddleston, *Magnesium sulfate and calcium channel blocking drugs as antidotes for acute organophosphorus insecticide poisoning - a systematic review and meta-analysis*. *Clinical Toxicology*, 2018. **56**(8): p. 725-736.
 198. Wigenstam, E., E. Artursson, A. Bucht, and L. Thors, *Supplemental treatment to atropine improves the efficacy to reverse nerve agent induced bronchoconstriction*. *Chemico-Biological Interactions*, 2022: p. 110061.
 199. Herbert, J., H. Thiermann, F. Worek, and T. Wille, *COPD and asthma therapeutics for supportive treatment in organophosphate poisoning*. *Clinical Toxicology*, 2019. **57**(7): p. 644-651.
 200. Nambiar, M.P., R.K. Gordon, P.E. Rezk, A.M. Katos, N.A. Wajda, T.S. Moran, K.E. Steele, B.P. Doctor, and A.M. Sciuto, *Medical countermeasure against respiratory toxicity and acute lung injury following inhalation exposure to chemical warfare nerve agent VX*. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2007. **219**(2-3): p. 142-50.
 201. Glaros, T., E.S. Dhummakupt, G.M. Rizzo, E. McBride, D.O. Carmany, L.K.M. Wright, J.S. Forster, J.A. Renner, R.W. Moretz, R. Dorsey, M.R. Marten, W. Huso, A. Doan, C.D. Dorsey, C. Phillips, B. Benton, and P.M. Mach, *Discovery of treatment for nerve agents targeting a new metabolic pathway*. *Archives of Toxicology*, 2020. **94**(9): p. 3249-3264.
 202. Joosen, M.J., M.J. van der Schans, C.G. van Dijk, W.C. Kuijpers, H.M. Wortelboer, and H.P. van Helden, *Increasing oxime efficacy by blood-brain barrier modulation*. *Toxicol Lett*, 2011. **206**(1): p. 67-71.
 203. Meerhoff, G.F., S.M. Vester, P. Hesseling, S.D. Klaassen, A.S. Cornelissen, P.J. Lucassen, and M.J.A. Joosen, *Potentiation of antiseizure and neuroprotective efficacy of standard nerve agent treatment by addition of tariquidar*. *Neurotoxicology*, 2018. **68**: p. 167-176.
 204. Giftinformationscentralen. *Fentanyl*. 2022 [cited 2022 April 11]; Available from: <https://giftinformation.se/lakare/substanser/fentanyl/>.
 205. EMA, *Nyxoid*. 2017. **EMA/626193/2017; EMEA/H/C/004325**.
 206. FDA, *Evizio*. 2016. **NDA 209862**.
 207. FDA, *Evizio*. 2014. **NDA 205787**.
 208. FDA, *Narcan*. 2015. **NDA 208411**.
 209. FDA, *Naloxone hydrochloride 10 mg*. 2022. **NDA 215457**.
 210. JPEO-CBRND. *DOD-Supported 10mg Naloxone Autoinjector Receives FDA Approval to Treat Known or Potential Ultra-Potent Opioid Exposure*. 2022 [cited 2022 April 11]; Available from: <https://www.jpeocbrnd.osd.mil/Media/News/Article/2969592/dod-supported-10mg-naloxone-autoinjector-receives-fda-approval-to-treat-known-o/>.
 211. FDA, *Nalmefene hydrochloride*. 2022. **ANDA 212955**.
 212. Gal, T.J. and C.A. DiFazio, *Prolonged antagonism of opioid action with intravenous nalmefene in man*. *Anesthesiology*, 1986. **64**(2): p. 175-80.
 213. Gal, T.J., C.A. DiFazio, and R. Dixon, *Prolonged blockade of opioid effect with oral nalmefene*. *Clin Pharmacol Ther*, 1986. **40**(5): p. 537-42.
 214. Baehr, C.A., M.M. Wu, S.G. Pandit, J. Arias-Umana, D. AuCoin, and M. Pravetoni, *Pharmacological profiling of anti-fentanyl monoclonal antibodies in combination with naloxone in pre- and post-exposure models of fentanyl toxicity*. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2022: p. JPET-AR-2021-001048.
 215. Barrons, R.W. and J.A. Woods, *Low-Dose Naloxone for Prophylaxis of Postoperative Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Pharmacotherapy*, 2017. **37**(5): p. 546-554.
 216. University, M., *Efficacy of Intramuscular Naloxone 0.4mg. in Prophylaxis of Intrathecal Morphine Induced Pruritus After Cesarean Section*. 2009. **ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00890942**.

217. Langston, J.L., M.C. Moffett, J.R. Makar, B.M. Burgan, and T.M. Myers, *Carfentanil toxicity in the African green monkey: Therapeutic efficacy of naloxone*. Toxicol Lett, 2020. **325**: p. 34-42.
218. France, C.P., G.P. Ahern, S. Averick, A. Disney, H.A. Enright, B. Esmaeli-Azad, A. Federico, L.R. Gerak, S.M. Husbands, B. Kolber, E.Y. Lau, V. Lao, D.R. Maguire, M.A. Malfatti, G. Martinez, B.P. Mayer, M. Pravetoni, N. Sahibzada, P. Skolnick, E.Y. Snyder, N. Tomycz, C.A. Valdez, and J. Zapf, *Countermeasures for Preventing and Treating Opioid Overdose*. Clin Pharmacol Ther, 2021. **109**(3): p. 578-590.
219. Jimenez, V.M., G. Castaneda, and C.P. France, *Methocinnamox Reverses and Prevents Fentanyl-Induced Ventilatory Depression in Rats*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2021. **377**(1): p. 29-38.
220. Zamora, J.C., V. Kotipalli, E.M. Jennings, A. Disney, S. Husbands, G. Winger, W.P. Clarke, J.H. Woods, and K.A. Berg, *Methocinnamox (MCAM) is a Selective, Long Acting Antagonist at Mu Opioid Receptors In Vitro*. The FASEB Journal, 2019. **33**(S1): p. 498.8-498.8.
221. Kassick, A.J., M. Wu, D. Luengas, M. Ebqa'ai, L.P. Tharika Nirmani, N. Tomycz, T.L. Nelson, M. Pravetoni, M.D. Raleigh, and S. Averick, *Covalently Loaded Naloxone Nanoparticles as a Long-Acting Medical Countermeasure to Opioid Poisoning*. ACS Pharmacol Transl Sci, 2021. **4**(5): p. 1654-1664.
222. Kassick, A.J., H.N. Allen, S.S. Yerneni, F. Pary, M. Kovaliov, C. Cheng, M. Pravetoni, N.D. Tomycz, D.M. Whiting, T.L. Nelson, M. Feasel, P.G. Campbell, B. Kolber, and S. Averick, *Covalent Poly(lactic acid) Nanoparticles for the Sustained Delivery of Naloxone*. ACS applied bio materials, 2019. **2**(8): p. 3418-3428.
223. Kasina, V., R.J. Mowmn, R. Bahal, and G.C. Sartor, *Nanoparticle delivery systems for substance use disorder*. Neuropsychopharmacology, 2022.
224. Sharifi, F., Y.J. Meqbil, A. Otte, A.M. Gutridge, A.T. Blaine, R.M. van Rijn, and K. Park, *Engineering Quick- and Long-acting Naloxone Delivery Systems for Treating Opioid Overdose*. Pharmaceutical Research, 2021. **38**(7): p. 1221-1234.
225. Eitan, S. and R.N. Majeti, *Naloxone-laden polymer nanoparticles for oral administration*. 2021. **PCT/US21/29867**.
226. Vengerovich, N.G., M.A. Yudin, V.N. Bykov, A.S. Nikiforov, O.I. Aleshina, A.A. Kuz'min, T.M. Ustinova, and S.V. Gadzikovskii, *Analysis of the Efficiency of Microencapsulated Sustained-Release Form of Naloxone on the Experimental Model of Fentanyl Poisoning*. Bull. Exp. Biol. Med., 2017. **163**(6): p. 737-741.
227. Ren, J., X. Ding, and J.J. Greer, *5-HT1A receptor agonist Befiradol reduces fentanyl-induced respiratory depression, analgesia, and sedation in rats*. Anesthesiology, 2015. **122**(2): p. 424-34.
228. Smith, L.C., P.T. Bremer, C.S. Hwang, B. Zhou, B. Ellis, M.S. Hixon, and K.D. Janda, *Monoclonal Antibodies for Combating Synthetic Opioid Intoxication*. J Am Chem Soc, 2019. **141**(26): p. 10489-10503.
229. Bremer, P.T., A. Kimishima, J.E. Schlosburg, B. Zhou, K.C. Collins, and K.D. Janda, *Combating Synthetic Designer Opioids: A Conjugate Vaccine Ablates Lethal Doses of Fentanyl Class Drugs*. Angewandte Chemie International Edition, 2016. **55**(11): p. 3772-3775.
230. Giftinformationscentralen. *Senapsgas*. 2022 [cited 2022 April 11]; Available from: <https://giftinformation.se/lakare/substanser/senapsgas/>.
231. Giftinformationscentralen. *Retande gaser*. 2022 [cited 2022 April 11]; Available from: <https://giftinformation.se/lakare/substanser/retande-gaser/>.
232. FDA, *StrataGraft*. 2021. **STN: 125730**.
233. FDA, *Silverlon*. 2019. **K190343**.
234. Ågren, L., L. Elfsmark, C. Akfur, L. Hägglund, B. Ekstrand-Hammarström, and S. Jonasson, *N-acetyl cysteine protects against chlorine-induced tissue damage in an ex vivo model*. Toxicol Lett, 2020. **322**: p. 58-65.
235. Gross, C.L., M.T. Nipwoda, E.W. Nealley, and W.J. Smith, *Pretreatment of Human Epidermal Keratinocytes In Vitro with Ethacrynic Acid Reduces Sulfur Mustard Cytotoxicity*. Toxicology Mechanisms and Methods, 2004. **14**(5): p. 317-322.
236. Soni, A.K., A.S.B. Bhaskar, U. Pathak, D.P. Nagar, A.K. Gupta, and G.M. Kannan, *Pulmonary protective efficacy of S-2[2-aminoethylamino] ethyl phenyl sulphide*

- (DRDE-07) and its analogues against sulfur mustard induced toxicity in mice. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2020. **76**: p. 103333.
237. Chilcott, R.P., C.H. Dalton, Z. Ashley, C.E. Allen, S.T. Bradley, M.P. Maidment, J. Jenner, R.F. Brown, R.J. Gwyther, and P. Rice, *Evaluation of barrier creams against sulphur mustard: (II) In vivo and in vitro studies using the domestic white pig*. *Cutan Ocul Toxicol*, 2007. **26**(3): p. 235-47.
 238. Chilcott, R.P., J. Jenner, S.A. Hotchkiss, and P. Rice, *Evaluation of barrier creams against sulphur mustard. I. In vitro studies using human skin*. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*, 2002. **15**(4): p. 225-35.
 239. Sawyer, T.W., *N-Acetylcysteine as a treatment for sulphur mustard poisoning*. *Free Radic Biol Med*, 2020. **161**: p. 305-320.
 240. Etemad, L., M. Moshiri, and M. Balali-Mood, *Advances in treatment of acute sulfur mustard poisoning - a critical review*. *Crit Rev Toxicol*, 2019. **49**(3): p. 191-214.
 241. Jugg, B., S. Fairhall, A. Smith, S. Rutter, T. Mann, R. Perrott, J. Jenner, J. Salguero, J. Shute, and A.M. Sciuto, *N-acetyl-L-cysteine protects against inhaled sulfur mustard poisoning in the large swine*. *Clin Toxicol (Phila)*, 2013. **51**(4): p. 216-24.
 242. Jonasson, S., E. Wigenstam, B. Koch, and A. Bucht, *Early treatment of chlorine-induced airway hyperresponsiveness and inflammation with corticosteroids*. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2013. **271**(2): p. 168-174.
 243. Wigenstam, E., S. Jonasson, B. Koch, and A. Bucht, *Corticosteroid treatment inhibits airway hyperresponsiveness and lung injury in a murine model of chemical-induced airway inflammation*. *Toxicology*, 2012. **301**(1-3): p. 66-71.
 244. de Lange, D.W. and J. Meulenbelt, *Do corticosteroids have a role in preventing or reducing acute toxic lung injury caused by inhalation of chemical agents?* *Clin Toxicol (Phila)*, 2011. **49**(2): p. 61-71.
 245. Wang, J., C. Winskog, E. Edston, and S.M. Walther, *Inhaled and intravenous corticosteroids both attenuate chlorine gas-induced lung injury in pigs*. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2005. **49**(2): p. 183-90.
 246. Mokra, D., P. Mikolka, P. Kosutova, and J. Mokry, *Corticosteroids in Acute Lung Injury: The Dilemma Continues*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019. **20**(19): p. 4765.
 247. Gunnarsson, M., S.M. Walther, T. Seidal, and S. Lennquist, *Effects of inhalation of corticosteroids immediately after experimental chlorine gas lung injury*. *J Trauma*, 2000. **48**(1): p. 101-7.
 248. Smith, A., R. Brown, B. Jugg, J. Platt, T. Mann, C. Masey, J. Jenner, and P. Rice, *The effect of steroid treatment with inhaled budesonide or intravenous methylprednisolone on phosgene-induced acute lung injury in a porcine model*. *Mil Med*, 2009. **174**(12): p. 1287-94.
 249. Gupta, A., R. Vijayaraghavan, and A. Gautam, *Combination therapy of N-acetyl-L-cysteine and S-2(2-aminoethylamino) ethylphenyl sulfide for sulfur mustard induced oxidative stress in mice*. *Toxicol Rep*, 2021. **8**: p. 599-606.
 250. Wigenstam, E., B. Koch, A. Bucht, and S. Jonasson, *N-acetyl cysteine improves the effects of corticosteroids in a mouse model of chlorine-induced acute lung injury*. *Toxicology*, 2015. **328**: p. 40-7.
 251. Aslan, S., H. Kandiş, M. Akgun, Z. Cakir, T. Inandi, and M. Görgüner, *The effect of nebulized NaHCO₃ treatment on "RADS" due to chlorine gas inhalation*. *Inhal Toxicol*, 2006. **18**(11): p. 895-900.
 252. Bosse, G.M., *Nebulized sodium bicarbonate in the treatment of chlorine gas inhalation*. *J Toxicol Clin Toxicol*, 1994. **32**(3): p. 233-41.
 253. Antolick, A., L. Ouellette, B. Judge, B. Riley, and J.S. Jones, *Accidental Chlorine Gas Exposure in a Pediatric Patient: A Case Report*. *Clin Pract Cases Emerg Med*, 2020. **4**(2): p. 205-207.
 254. Cevik, Y., M. Onay, I. Akmaz, and S. Sezigen, *Mass casualties from acute inhalation of chlorine gas*. *South Med J*, 2009. **102**(12): p. 1209-13.
 255. Mohan, A., S.N. Kumar, M.H. Rao, S. Bollineni, and I.C. Manohar, *Acute accidental exposure to chlorine gas: clinical presentation, pulmonary functions and outcomes*. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 2010. **52**(3): p. 149-52.

256. Anderson, D.R., W.W. Holmes, R.B. Lee, S.J. Dalal, C.G. Hurst, B.I. Maliner, J. Newmark, and W.J. Smith, *Sulfur mustard-induced neutropenia: treatment with granulocyte colony-stimulating factor*. *Mil Med*, 2006. **171**(5): p. 448-53.
257. Balakrishna, S., W. Song, S. Achanta, S.F. Doran, B. Liu, M.M. Kaelberer, Z. Yu, A. Sui, M. Cheung, E. Leishman, H.S. Eidam, G. Ye, R.N. Willette, K.S. Thorneloe, H.B. Bradshaw, S. Matalon, and S.E. Jordt, *TRPV4 inhibition counteracts edema and inflammation and improves pulmonary function and oxygen saturation in chemically induced acute lung injury*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014. **307**(2): p. L158-72.
258. Morty, R.E. and W.M. Kuebler, *TRPV4: an exciting new target to promote alveolocapillary barrier function*. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014. **307**(11): p. L817-21.
259. EMA, *NexoBrid*. 2012. **EMA/628522/2012**.
260. FASS. *Actilyse®*. 2022; Available from: <https://www.fass.se/LIF/product?nplId=19900504000200&userType=0#pharmacodynamic>.

FOI är en huvudsakligen uppdragsfinansierad myndighet under Försvarsdepartementet. Kärnverksamheten är forskning, metod- och teknikutveckling till nytta för försvar och säkerhet. Organisationen har cirka 1000 anställda varav ungefär 800 är forskare. Detta gör organisationen till Sveriges största forskningsinstitut. FOI ger kunderna tillgång till ledande expertis inom ett stort antal tillämpningsområden såsom säkerhetspolitiska studier och analyser inom försvar och säkerhet, bedömning av olika typer av hot, system för ledning och hantering av kriser, skydd mot och hantering av farliga ämnen, IT-säkerhet och nya sensorers möjligheter.



FOI
Totalförsvarets forskningsinstitut
164 90 Stockholm

Tel: 08-55 50 30 00
Fax: 08-55 50 31 00

www.foi.se