

Molekylær hydrogenerapi – en gennemgang af kliniske studier og resultater

Hennie Marie Johnsen ^{1,2,*} , Marianne Hiorth ¹ og Jo Klaveness ¹

¹ Farmakologisk Institut, Oslo Universitet, Sem Sælands Vei 3, 0371 Oslo, Norge

² Nacamed AS, Oslo Science Park, Guastadalléen 21, 0349 Oslo, Norge

* Korrespondance: h.m.johnsen@farmasi.uio.no

Abstract: I kraft af dets egenskab som antioxidant er hydrogen (H₂) blevet vurderet in vitro, i dyre- og menneskestudier for et bredt udvalg af terapeutiske indikationer. En enkel søgning på det engelske udtryk ”hydrogen gas” i forskellige medicinske databaser resulterede i mere end 2.000 publikationer, der omhandlede hydrogen som et muligt nyt lægemiddel. En parallel søgning i registre over kliniske forsøg gav også mange hits og er således udtryk for de løbende kliniske forsøg med hydrogenerapi. Formålet med denne litteraturgennemgang er at vurdere og diskutere de aktuelle fund vedrørende hydrogenerapi i de 81 kliniske forsøg og 64 videnskabelige publikationer, der er fundet om menneskestudier. Der er fundet positive indikationer for større sygdomsområder, herunder kardiovaskulære sygdomme, cancer, luftvejssygdomme, sygdomme i centralnervesystemet, infektioner og meget mere. De administrationsmetoder, der er til rådighed, og som kan være en udfordring grundet eksplosionsfaren ved hydrogen, og det at stoffet er kun vanskeligt lader sig opløse, samt mulige fremtidige innovative teknologiske løsninger, der kan afhjælpe disse udfordringer, er gennemgået. Endelig diskuteres fundene med det formål at besvare følgende spørgsmål: Kan hydrogen været et nyt lægemiddel i klinisk praksis fremover? Hvordan skal det i så fald administreres, og hvad skal de kliniske indikationer være?

Nøgleord: medicinsk gas, hydrogenerapi, molekylær hydrogen, kliniske forsøg, antioxidant, menneskestudier



Reference: Johnsen, H.M.; Hiorth, M.; Klaveness, J. Molecular Hydrogen Therapy—A Review on Clinical Studies and Outcomes. *Molecules* **2023**, *28*, 7785. <https://doi.org/10.3390/molecules28237785>

Akademisk redaktør: Ferdinando Nicoletti

Modtaget: 13. september 2023

Revideret: 21. november 2023

Antaget: 23. november 2023

Offentliggjort: 26. november 2023



Copyright: © 2023 ved forfatterne. Licensindehaver MDPI, Basel, Schweiz. Der er gratis adgang til denne artikel, der formidles i henhold til en Creative Commons Attribution-licens (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduktion til hydrogenerapi

Blandt de mest anvendte medicinske gasser er luft, oxygen, nitrogen, dinotrogenoxid og kuldioxid. Dertil kommer på det seneste hydrogen (H₂), der er en lovende gas med unikke antioxidante egenskaber. Det har vist sig, at H₂ ved at modvirke visse skadevoldende former for reaktiv oxygen (ROS) som f.eks. hydroxylradikal kan opretholde vævshæmostase og klinisk set være mere effektiv end stærke antioxidant, der uden videre neutraliserer både gavnlige og skadelige former for ROS [1]. H₂ blev oprindeligt indført til brug i dykkergas omkring 1970, hvor der var en udbredt mening om, at gassen ikke var giftig og biologisk inert [2]. Der har været en stigende interesse for at anvende H₂ til sygdomsbehandling, efter dens egenskaber som antioxidant blev afdækket i 2007 [3]. Siden da har mere end 2000 videnskabelige publikationer belyst dens behandlingsmæssige fordele på basis af in vitro-forsøg på dyr og mennesker.

Det stadigt stigende omfang af litteratur underbygger de terapeutiske virkninger af H₂, og der har været gennemført kliniske forsøg inden for større sygdomstyper som kardiovaskulære sygdomme, luftvejssygdomme og cancer med fokus på sygdomme, der er forbundet med ophobning af ROS. Alligevel udgør det en udfordring at overføre behandlingen til standard klinisk praksis. En af udfordringerne er at kunne administrere en rimelig dosis H₂, fordi gassen dårligt opløses i vand, samt dens eksplosive egenskaber ved blanding med oxygen (O₂). Drikning af H₂-mættet vand har været beskrevet som en almindelig og brugbar metode, men H₂ opløses kun dårligt i vand med 1,57 mg/l (1,57 ppm), hvilket svarer til ca. 19 ml/l ved standardbetingelser for rumtemperatur og tryk (SATP). For at få flere milligram H₂ om dagen ville man være nødt til at indtage flere liter mættet hydrogenmættet vand om dagen [4]. Injektion af H₂-rigt saltvand er også begrænset som følge af den ringe vandopløselighed og kan kun foretages med det rigtige udstyr, hvilket typisk foregår på særlige klinikker. For O₂-blandinger er grænseværdien for H₂ for eksplosion/antændelse ca. 4 % [2], og overraskende nok udføres administration i form af inhalation både under og over denne grænse. H₂ er det mindste molekyle med en molekylevægt (molekylmasse) på kun 2 Da, en kinetisk diameter

på 289 pm [5] og en massefylde på ca. 0,089 g/l [6]. Gassen kan derfor nemt trænge igennem biologiske membraner og spredes i kroppen, herunder hjernen. Det har været vist for samtlige ovennævnte administrationsmetoder i studier af biodistribution hos rotter og grise [7,8].

Kommercielt set dannes H_2 hovedsageligt ved hjælp af elektrolyse til industrielt brug og til grønt brændstof. Verden over forhandles der allerede H_2 -beriget vand, maskiner til dannelse af H_2 og produkter til fremstilling af H_2 -rigt vand som magnesiumbrusetabletter, der alle markedsføres som gavnlige for helbredet. Markedet for produktion af hydrogen blev i 2022 sat til en værdi på USD 155,35 mia. [9]. Og alligevel udgør anvendelsen som lægemiddel kun en brøkdel.

På trods af overbevisende dokumentation fra dyre- og menneskestudier er H_2 fortsat ikke generelt godkendt til klinisk anvendelse. Hindringerne kan muligvis skyldes eventuelt manglende myndighedsgodkendte studier til dokumentation af virkning og sikkerhed, vanskeligheder ved administrationen samt sikkerhedsmæssige bekymringer i forhold til eksplosionsrisikoen ved brug i nærheden af oxygen. På basis af det stigende antal videnskabelige publikationer på dette område har forfatterne stillet følgende spørgsmål:

- Vil H_2 vise sig at være en nyt lægemiddel i klinisk praksis?
- Hvordan skal H_2 administreres for at opnå optimal virkning?
- Hvordan vil H_2 eventuelt kunne anvendes i klinisk praksis?

Disse tre spørgsmål udgør det videnskabelige grundlag for dette litteraturstudie.

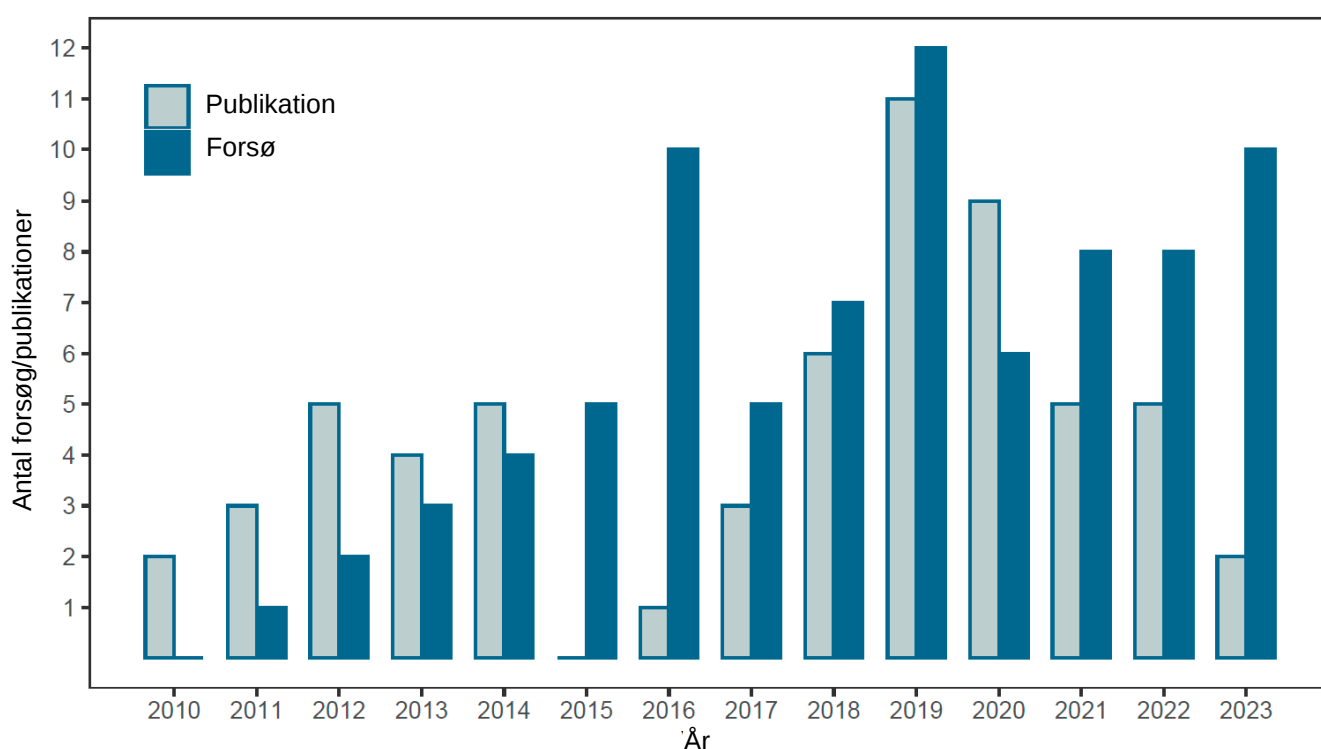
2. Metoder

Der blev fundet frem til offentliggjort litteratur om H_2 -terapi ud fra konkrete søgninger på de engelske termer “hydrogen therapy” (hydrogenerapi), “medical use of hydrogen” (hydrogen til medicinsk brug) og “hydrogen gas” (hydrogengas) sammen med “human study” (menneskestudier) og “clinical trial” (klinisk forsøg) i flere umiddelbart tilgængelige databaser over offentliggjort materialer, herunder PubMed. Videnskabelig artikler på andre sprog end engelsk og artikler, der undersøger virkningen på mennesker af basisk, ioniseret vand, er ikke medtaget. Der blev indhentet et overblik over kliniske forsøg fra www.clinicaltrials.gov (tilgået den 30. september 2023), det internationale register over kliniske forsøg udarbejdet af U.S. Department of Health and Human Services (National Institutes of Health, National Library of Medicine) samt www.umin.ac.jp/ctr/ (tilgået den 30. september 2023), det japanske system til forhåndsregistrering af godkendte kliniske forsøg (UMIN, University Hospital Medical Information Network). Relevante kliniske forsøg blev fundet ved at søge på “hydrogen”, “hydrogen gas” og “ H_2 ” (forsøg, der vedrørte “hydrogen peroxide” (hydrogenperoxid) og “hydrogen breath test” (hydrogenånderættstest) blev ikke medtaget). Denne litteraturgennemgang har også medtaget publikationer, der vedrørte de kliniske forsøg. Dette udredningsarbejde har resulteret i henholdsvis 47 og 34 kliniske forsøg fra clinicaltrials.gov og UMIN samt 64 publikationer om menneskestudier (ud over flere relevante dyre- og in vitro-studier). En litteraturgennemgang, der blev offentliggjort i 2015, foretog en opsummering af kliniske forsøg frem til det år, hvorfor nærværende litteraturgennemgang hovedsageligt er koncentreret om de kliniske data, der er fremkommet i den efterfølgende periode [10].

Denne litteraturgennemgang har følgende opdeling: I afsnit 3 af denne gennemgang præsenteres og diskuteres de kvantitative data for de kliniske forsøg og publikationer, der vedrører H_2 -terapi. I afsnit 4 diskuteres sikkerheden ved administration af H_2 , som er den første vigtige overvejelse ved klinisk overførsel af et nyt lægemiddel. Afsnit 5 omfatter en oversigt over de kliniske forsøg, der er registreret af clinicaltrials.gov og UMIN, og resultaterne diskuteres. I afsnit 6 foretages en kvalitativ undersøgelse af data fra rapporter om menneskestudier, herunder kliniske forsøg, ved at beskrive metoder og primære resultater for studierne. Disse resultater danner grundlag for diskussionen i afsnit 7.

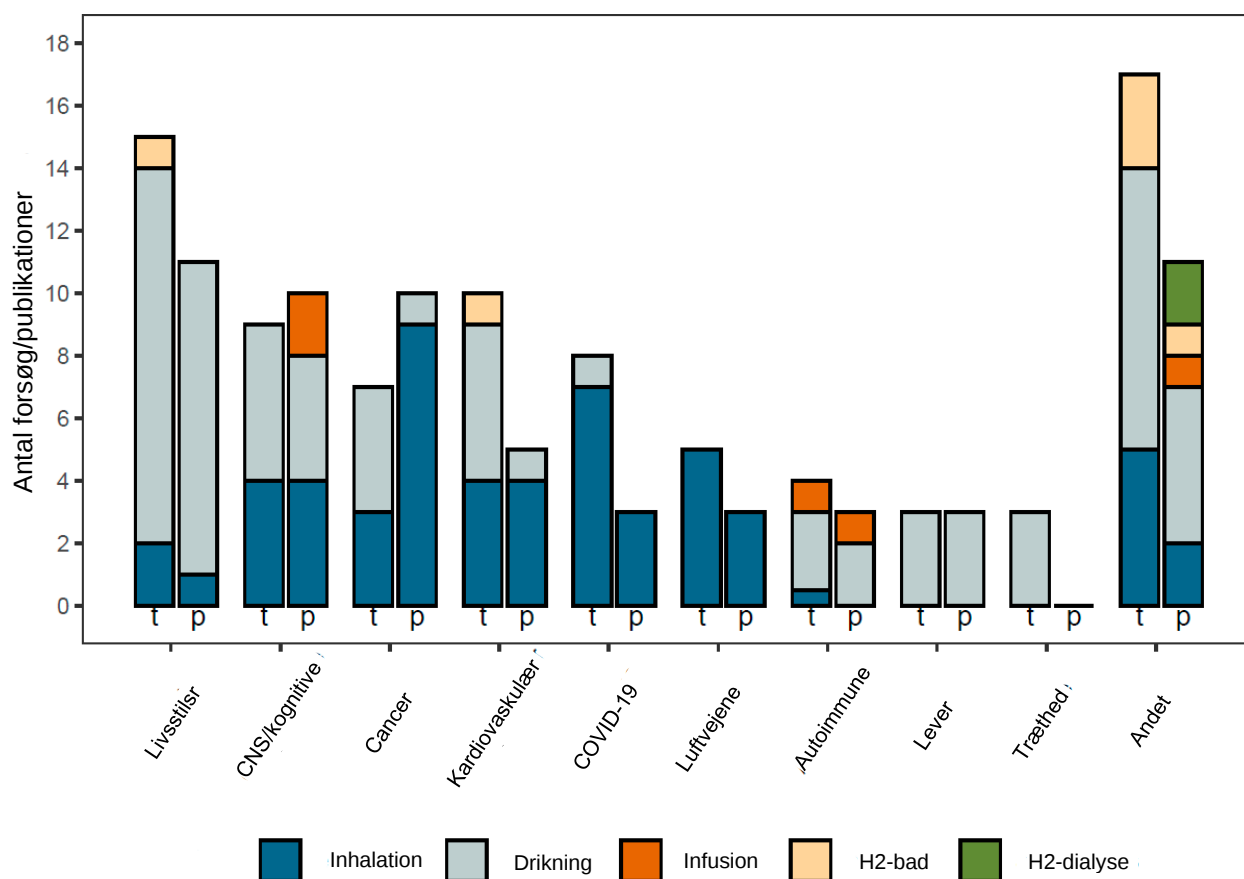
3. Kvalitativt overblik over kliniske forsøg og videnskabelige publikationer

Der gives i figur 1 et kvantitativt overblik over antallet af kliniske forsøg, og videnskabelige publikationer vedrørende H₂-terapi til mennesker vises som en funktion af år og første dato for offentliggørelse af de kliniske forsøg. Antallet af kliniske forsøg er øget fra et enkelt registreret i 2011, fem i 2015, derefter et hop til ti i 2016 og 12 i 2019 og endelig 6–10 om året i perioden 2020–2023. Antallet af videnskabelige publikationer udviser ikke same mønster og har været mere stabilt i perioden 2012–2022 (kun data til august 2023) med gennemsnitligt omkring fem publikationer om året med 11 som det største antal i 2019. Det øgede antal publikationer omkring 2019–2020 kan eventuelt forklares med det store antal kliniske forsøg, der blev indledt i 2016 og den pludselige interesse for hydrogenerapi i forbindelse med COVID-19-studier. Det store antal kliniske forsøg, der blev registreret fra 2019 til 2023, kan således eventuelt blive fulgt op af et øget antal videnskabelige publikationer i umiddelbar fremtid.



Figur 1. Antal kliniske forsøg og videnskabelige publikationer vedrørende hydrogenerapi til mennesker, sorteret ud fra år for offentliggørelse fra 2010 til 2023 (august 2023).

Sortering af publikationer og kliniske forsøg ud fra indikationsområde og administrationsvej kan ses på figur 2. De generelt større sygdomsområder vises med denne kurve, herunder centralnervesystemet (CNS), cancer, kardiovaskulære sygdomme, luftvejssygdomme. Livsstilsrelaterede sygdomme behandles også af et stort antal forsøg såvel som publikationer. Dette område bliver mere og mere vigtigt, efterhånden som befolkningens alder og vægt globalt set øges. Inhalation er den mest udbredte administrationsform, efterfulgt af indtagelse af H₂-beriget vand, infusion af H₂-beriget saltvand. H₂-bade/-øjendråber og H₂-dialyse har også været anvendt i enkelt forsøg.



Figur 2. Registrerede kliniske forsøg (t) og videnskabelige publikationer (p) vedrørende hydrogenterapi, sorteret ud fra indikation og administrationsmetode.

4. Sikkerhed for mennesker ved administration af H₂

Når målet er at overføre et nyt lægemiddel til klinisk praksis, har sikkerhed førsteprioritet. Til forskel fra andre medicinske gasser som kuldioxid, nitrogenmonoxid og hydrogensulfid bindes H₂ ikke til hæmoglobinen i blodet, og H₂ medfører således ikke de toksiske virkninger, der hænger sammen med hæmoglobinen. Omfattende dyrestudier har vist, at det er sikkert at administrere H₂, og alligevel mangler der at blive udarbejdet grundig dokumentation for sikkerheden for mennesker for forskellige administrationsmetoder. Dybhavsdykkere har længe anvendt en blanding af H₂:O₂ eller H₂:O₂:He for at forhindre dykkersyge og har dermed også bekræftet, at det er sikkert for mennesker at inhalere H₂. To studier fra henholdsvis 1988 og 1994 konkluderede, at indånding af blandinger bestående af 49–56 % H₂ ved dykning til 450–500 m under havets overflade kan afhjælpe symptomerne på high-pressure nervous syndrome (HPNS) og bekræftede sikkerheden ved brug [11,12]. Det skal bemærkes, at der mere nyligt har været igangsat kliniske studier med henblik på at dokumentere, at H₂-terapi er sikker for mennesker, f.eks. de kliniske studier NCT04046211 og UMIN000013221 (tabel 1 og 2). Et studie omfattede ti patienter med cerebral iskæmi og påviste, at inhalation af 3 % H₂ i 30 min. ikke ændrede nogen fysiologiske parametre, og bekræftede således sikkerheden ved midlet. Derudover blev der observeret en forøgelse af H₂-niveauet i blodet, hvilket svarede til resultaterne i dyrestudier. Der blev dog også fundet nogle uoverensstemmelser i H₂-niveauerne fra person til person [13]. Det store antal kliniske forsøg, der er gennemført (tabel 1 og 2), underbygger sikkerheden og den stort set fraværende toksicitet ved administration af H₂ ved at drikke H₂-mættet vand, inhalere H₂ i forskellige mængder, injicere H₂-rigt saltvand og andre metoder som topisk påføring og dialyse. Det gælder for alle de indberettede kliniske studier, at der er fundet meget få tilfælde af bivirkninger hos mennesker som følge af at have brugt H₂, og alle forsøgene har konkluderet, at administration af H₂ er sikker for mennesker. Der er dog fortsat grund til overvejelser som følge af brandfaren ved H₂.

Tabel 1. Kliniske forsøg vedrørende sikkerheden og de terapeutiske virkninger af administration af H₂, der er registreret på clinicaltrials.gov, og som beskriver den undersøgte lidelse, administrationsmetode, forsøgstatus, dato for første indsendelse af forsøget og stedet. IR= Ikke relevant.

Forsøgsnr.	Indikation/lidelse/sygdom	Administrationsmetode	Fase/status	Først offentliggjort/sted
COVID-19				
04594460	Rekonvalescerende COVID-19	Inhalation af hydrogen-oxygen-blanding (2:1, H ₂ :O ₂)	IR/endnu ingen rekruttering	Oktober 2020/Kina
04378712	COVID-19	Inhalation af hydrogen-oxygen-blanding (2:1, H ₂ :O ₂)	IR/afsluttet	Maj 2020/Kina
04336462	COVID-19	Inhalation af hydrogen-oxygen-blanding (2:1, H ₂ :O ₂)	IR/rekruttering i gang	April 2020/Kina
05504460	Udskrevne patienter, der har været indlagt med COVID-19-relateret lungebetændelse	Hydrogen-oxygen-generator med Nebulizer (inhalation)	IR/rekruttering i gang	August 2022/Kina
05539664	COVID-19	Hydrogen-oxygen-generator med Nebulizer (inhalation)	IR/aktiv, rekruttering ikke i gang	August 2022/Kina
05770206	COVID-19	Hydrogen-oxygen-generator med Nebulizer (inhalation)	IR/endnu ingen rekruttering	Februar 2023/Kina
04633980	Moderat COVID-19	Inhalation af hydrogen 3,6 % i N ₂	1/endnu ingen rekruttering	November 2020/Frankrig
04716985	Ambulant behandlede COVID-19-patienter	Hydrogenrigt vand, peroral (80 mg magnesium opløst i vand), 0,5 l/day	IR/rekruttering i gang	Januar 2021/Serbien, Frankrig og Marokko
Livsstilrelateret og motion				
03846141	Resultater for helbred og motion	Inhalation af hydrogen, 4 %	IR/afsluttet	Februar 2019/Serbien
05842993	Type 2 diabetes	Inhalation af hydrogen, 2 l/min	IR/rekruttering i gang	April 2023/Kina
05905588	Type 2 diabetes	Hydrogenrigt vand, peroral	IR/rekruttering i gang	Maj 2023/Kina
05799911	Fysiske præstationer for professionelle idrætsudøvere	Hydrogenrigt vand, peroral (1-3 l/dag)	IR/afsluttet	Marts 2023/Tjekkiet
05862987	Umiddelbar kropsreaktion og restitution efter 5 km løb	Hydrogenrigt vand, peroral	IR/inviteret til deltagelse	Maj 2023/Tjekkiet
02832219	Metabolisk funktion ved fedme	Hydrogentablet, peroral	3/afsluttet	Juli 2016/Serbien
01759498	Sportsrelaterede skader i bløddelsvæv	Peroral hydrogenberigede kapsler og/eller topiske hydrogenberigede pakker	2/afsluttet	Januar 2013/Serbien
04167202	Akut ankelforstuvning	Ankelbade med hydrogenrigt vand	IR/afsluttet	November 2019/Serbien
Cancer				
03818347	Cancerrehabilitering	Inhalation af hydrogen-oxygen-blanding (2:1, H ₂ :O ₂ , 3 l/min)	IR/afsluttet	Januar 2019/Kina

Tabel 1. Fort.

Forsøgsnr.	Indikation/lidelse/sygdom	Administrationsmetode	Fase/status	Først offentliggjort/sted
05728112	Cancer i hoved og hals, træthed, smerte og livskvalitet	Inhalation af hydrogen	IR/rekruttering i gang	Januar 2023/Taiwan
04175301	Samtidig stråle- og kemobehandling af patienter med højgradsgliomer	Hydrogenrigt vand, peroral (80 mg magnesium opløst i vand)	2/rekruttering i gang	November 2019/ NY USA
04713332	Strålerelaterede bivirkninger, analcancer	Hydrogenrigt vand, peroral (sammenlignet med E-vitamin)	3/rekruttering i gang	Januar 2021/Jordan
05913895	Oral mukositis efter behandling (stråler eller kombineret kemo) i hoved og hals Cancerpatienter	Hydrogenrigt vand, peroral	IR/endnu ingen rekruttering	Juni 2023/Taiwan
05278260	Mukositis efter stråleterapi af cancerpatienter i hoved og hals	Hydrogenrigt vand, peroral	IR/rekruttering i gang	Marts 2022/NY USA
Luftvejene				
04000451	Akut forværring af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL)	Inhalation af hydrogen-oxygen-blanding (2:1, H ₂ :O ₂)	IR/afsluttet	Juni 2019/Kina
02765295	Bronkiektasi	Inhalation af hydrogen-oxygen-blanding (2:1, H ₂ :O ₂)	IR/rekruttering i gang	Maj 2016/Kina
02850185	Alvorlige syge KOL-patienter	Inhalation af hydrogen-oxygen-blanding (2:1, H ₂ :O ₂), supplerende behandling	IR/rekruttering i gang	Juli 2016/Kina
02883582	Svær astma	Inhalation af hydrogen-oxygen-blanding (2:1, H ₂ :O ₂)	IR/kendes ikke	August 2016/Kina
02961387	Dyspnø hos patienter med trakealstenose	Inhalation af hydrogen.	IR/kendes ikke	November 2016/Kina
CNS og kognitivt				
02830854	Kognitive evner og funktion hos ældre	Inhalation af hydrogen 3 %	3/afsluttet	Juli 2016/Serbien
05891938	Alzheimers	Inhalation af hydrogen	IR/afsluttet	Maj 2023/Kina
03971617	Parkinsons	Hydrogenrigt vand, peroral (80 mg magnesium opløst i vand)	2 og 3/rekruttering i gang	Juni 2019/ NY USA
03320018	Akut iskæmisk stroke	Peroralt eller intravenøst administreret H ₂ -rig opløsning kombineret med peroralt eller intravenøst administreret minocyklin	2 og 3/kendes ikke	Oktober 2017/ NY USA
Autoimmune sygdomme				
05116215	Autoimmune sygdomme, reumatologiske patienter	Enten H ₂ -kapsler, oral, H ₂ -inhalation 2 % eller H ₂ -rigt vand, oral, med konventionel behandling	1/rekruttering i gang	Oktober 2021/Taiwan

Tabel 1. Fort.

Forsøgsnr.	Indikation/lidelse/sygdom	Administrationsmetode	Fase/status	Først offentliggjort/sted
02918188	Kronisk graft-versus-host-sygdom (GvHD)	Hydrogenrigt vand, peroral	2/rekruttering i gang	September 2016/Kina
05196295	Reumatologiske og metaboliske patienter	Hydrogenkapsler, peroral	1/rekruttering i gang	Januar 2022/Taiwan
Kardiovaskulære sygdomme				
05282836	Aneurismerelateret subaraknoidalblødning (HOMA)	Inhalation af hydrogen-oxygen-blanding (2:1, H ₂ :O ₂ , 3 l/min)	IR/endnu ingen rekruttering	August 2022/Kina
05574296	Hjertestop, der kræver ekstrakorporal cirkulationsstøtte (eCPR)	Inhalation af hydrogen 2,4 % i medicinsk luft	1/endnu ingen rekruttering	Oktober 2022/ MA USA
Lever				
05325398	Non-alkoholisk fedtleversygdom	Hydrogenrigt vand, peroral	IR/afsluttet	Maj 2021/Slovakiet
03625362	Non-alkoholisk fedtleversygdom	Hydrogenrigt vand, peroral	IR/afsluttet	August 2018/Serbien
Træthed				
05013606	Kronisk træthedssyndrom	Hydrogenrigt vand, peroral	IR/afsluttet	Februar 2019/NY USA
05397626	Kronisk træthedssyndrom	Hydrogenrigt vand, peroral, med eller uden HRV-BF (biofeedback)	1/rekruttering i gang	Maj 2021/NY USA
Andet				
05248360	Søvnløshed	Inhalation af hydrogen-oxygen-blanding (2:1, H ₂ :O ₂ , 900 ml/min)	IR/inviteret til deltagelse	Februar 2022/Kina
05476575	Postoperative smerter og inflammatoriske cytokiner	Inhalation af hydrogen 4 % via næsekanyler peroperativt	IR/rekruttering i gang	Oktober 2021/Taiwan
04046211	Sikkerhed ved inhaleret hydrogenblandinger hos sunde frivillige	Inhalation af hydrogen 2,4 % i medicinsk luft	1/afsluttet	August 2019/MA USA
04881435	Pludseligt sensorineuralt høretab	Inhalation af hydrogen med standard steroidbehandling	IR/kendes ikke	Maj 2021/Taiwan
04430803	Aldersbetinget	Hydrogenrigt vand, peroral	IR/aktiv, rekruttering ikke i gang	Juni 2020/Serbien
05556252	Præmenstrueller symptomer og livskvalitet hos studerende med præmenstruelle symptomer	Hydrogenrigt vand, peroral	IR/afsluttet	September 2022/Tyrkiet
02613195	Aldrende transplantater (DBD) ved lever-/nyretransplantationer (HRCSDBD)	Hydrogenbad, transplanteret lever udskyllet og opbevaret koldt med hydrogenrig Celsior-opløsning	3/kendes ikke	November 2015/Kina

Tabel 2. Kliniske forsøg, der undersøger sikkerheden og de terapeutiske virkninger af administration af H₂, gennemført i Japan og registreret i umin.ac.jp/ctr, og som opridser de undersøgte sygdomme, administrationsmetode og datoen for offentliggørelsen af oplysninger om studiet.

UMIN-ID	Indikation/lidelse/virkninger	Administrationsmetode	Dato for offentliggørelse
Livsstilrelateret og motion			
000023116	Reduktion af kropsfedt, antioxiderende og træthedsafhjælpende	Hydrogenrigt vand, peroral	December 2017
000029322	Præmetabolisk syndrom	Hydrogenrigt vand, peroral	September 2017
000029321	Metabolisk syndrom	Hydrogenrigt vand, peroral	September 2017
000019032	Type 2 diabetes	Hydrogenrigt vand, peroral	Oktober 2015
000018182	Type 2 diabetes	Hydrogenrigt vand, peroral	Juli 2015
000029062	Evne til at klare motion og efterfølgende træthed	Hydrogenrigt vand, peroral	September 2017
000050872	Træthedsnedsættende ved motion	Hydrogenrigt vand, peroral	April 2023
Cancer			
000035864	Bivirkninger hos cancerpatienter i stråleterapi	Inhalation af hydrogen	Februar 2019
CNS og kognitivt			
000019820	Neurologisk resultat efter hjerneiskæmi under behandling efter hjertestop	Inhalation af hydrogen 2 %	Januar 2016
000019082	Parkinsons	Inhalation af hydrogen 3,5 %	September 2015
000010014	Parkinsons	Hydrogenrigt vand, peroral	Februar 2013
000007497	Parkinsons	Hydrogenrigt vand, peroral	Marts 2012
000008959	Multipel System Atrofi (MSA) og Progressiv Supranukleær Parese (PSP)	Hydrogenrigt vand, peroral	Oktober 2012
Kardiovaskulære sygdomme			
000014630	Iskæmi-reperfusion efter lungetransplantation	Inhalation af hydrogen 1,3 %	August 2014
000014390	Akut myokardieinfarkt	Inhalation af hydrogen	Juli 2014
000032523	Perifer endotelfunktion	Hydrogenrigt vand, peroral	Maj 2018
000032510	Perifer endotelfunktion	Hydrogenrigt vand, peroral	Maj 2018
000033459	Perifer endotelfunktion	Hydrogenrigt vand, peroral	Juli 2018
000032701	Kardiovaskulære sygdomme	Hydrogentablet, peroral	Maj 2019
000021154	Hypertension	Hydrogentablet, peroral	Februar 2016
Lever			
000010693	Kronisk hepatitis og levercirrose	Hydrogenrigt vand, peroral	Maj 2013
Træthed			
000027700	Træthedshæmmende	Hydrogenrigt vand, peroral	November 2018
Sikkerhed og distribution			
000023550	H ₂ -koncentrationer i udåndingsluft efter indtag af hydrogenrigt vand og vand med ufordøjeligt sukker	Hydrogenrigt vand, peroral	August 2016
000037169	Ændring i H ₂ -koncentrationen i åndedrættet ved supplering med H ₂	Hydrogenrigt vand, peroral	Juni 2019

Tabel 2. Fort.

UMIN-ID	Indikation/lidelse/virkninger	Administrationsmetode	Dato for offentliggørelse
000036250	Ændring i H ₂ -koncentrationen i åndedrættet ved supplering med H ₂	Hydrogenrigt vand, peroral	Marts 2019
000013221	Sikkerheden ved hydrogenøjendråber	Hydrogenøjendråber	Februar 2014
Fysiologiske/molekylære markører			
000051588	Virkningerne af inhalation af hydrogen på oxiderede lipider	Inhalation af hydrogen vha. næseinhalator	Juli 2023
000005779	Registrering af reduktion af oxidativ stress	Hydrogenrigt vand, peroral	September 2011
000039708	Virkninger af H ₂ på cytokin og oxidativ stress hos gravide	Hydrogenrigt vand, peroral	April 2020
000019654	Virkningerne af H ₂ -vand på tarmpeptid	Hydrogenrigt vand, peroral	November 2015
000033102	Virkningerne af H ₂ -vand på tarmens mikrobiota	Hydrogenrigt vand, peroral	Juni 2018
Andet			
000033110	Smertende/hævede hænder og arme	Hydrogenrigt vandbad	Juni 2018
000015528	Skader som følge af iskæmi-reperfusion ved arteriel retinal karokklusion	Hydrogenrige øjendråber	Oktober 2014
000045459	Systemisk inflammatorisk respons syndrom	Injektion af H ₂ -rigt vand med sprøjte med kateterspids direkte fra ernæringssonde	September 2021

5. Overblik over registrerede kliniske forsøg med administration af H₂

Når først det er bekræftet, at det er sikkert at administrere H₂, er det næste mål at dokumentere den terapeutiske virkning af et nyt lægemiddel, hvilket er en forudsætning for, at det vil blive inddraget i daglig klinisk praksis. Til forskel fra konventionelle lægemidler, der typisk vurderes med henblik på konkrete sygdomme, kan H₂, som antioxidant, give mulighed for en række forskellige muligheder til behandling af forskellige medicinske sygdomme. Et overblik over de 47 kliniske forsøg, der undersøger hydrogenerapi, og som er registreret på clinicaltrials.gov, og de 34 kliniske forsøg, der er registreret i UMIN-databasen, kan findes i tabel 1 og 2 (august 2023). Tabellerne er sorteret ud fra sygdomsområde og administrationsmetode. Mange af de angivne forsøg ligger inden for større sygdomsgrupper som kardiovaskulære sygdomme, CNS, luftvejssygdomme og cancer.

Disse grupper byder i dag på større behandlings- og plejemæssige udfordring og forudsætter innovative farmaceutiske løsninger. Hvis disse forsøg lykkes, vil de kunne give et signifikant bidrag til behandling af de mest udbredte sygdomme og dødeligheden på verdensplan [14].

Enkelte forskelligartede teknologiske løsninger har været taget i brug for at give mulighed for administration af H₂ i ovennævnte kliniske forsøg. Herunder inhalationsmaskiner, der har til formål at gøre blandingen af H₂ og O₂ sikrere og mere håndterbar. Der har været anvendt en hydrogen-oxygen-generator, der er udviklet af Shanghai Asclepius Meditech Inc. (Shanghai, Kina), til inhalation af en blanding af 66 % H₂ og 33 % O₂ (3 l/min, model AMS-H-03). Denne løsning har været anvendt i flere forsøg omhandlende COVID-19, cancer, luftvejssygdomme og kardiovaskulære sygdomme med Shanghai Asclepius Meditech Inc. som ansvarlig eller sponsor i mange tilfælde. På samme måde har Qingdao Haizhisheng Corp. (Qingdao, Kina) introduceret en hydrogengenerator (model HZS-2700A), der kan give et flow på 2 l/min, og som har været anvendt i et forsøg vedrørende type 2 diabetes. Inhalation af mindre H₂-koncentrationer, typisk ca. 2 %, har også været undersøgt. Et japansk selskab, Doctors Man Co., Ltd. (Yokohama, Japan), kan levere produkter til administration af H₂ som f.eks. H₂-vandgenerators og -inhalatorer.

Der har også vist sig at være flere leverandører af produkter til brug af H₂-rigt vand i de opsummerede kliniske forsøg. Nok så bemærkelsesværdigt er det, at elektrolyseret vand eller magnesiumtabletter (Mg), der danner H₂, idet de reagerer med vand, og siges at give koncentrationer på mindst 2 ppm (2 mg/l) H₂, i vid udstrækning anvendes med indtag på typisk 0,5–1 l/dag. DrinkHRW (New Westminster, Canada) er af en af leverandørerne af Mg-tabletter og Nihon Trim Co., Ltd. (Osaka, Japan) er leverandør af elektrolyseret vand. Oral administration er en af de nemmeste metoder til egenadministration i hjemmet. Derudover er der følgende leverandører af drikkeklart H₂-rigt vand brugt i kliniske forsøg: Rejuvenation, HRW Natural Health Products Inc. (New Westminster, BC, Canada), Aquastamina-R, Nutristamina (Ostrava, Tjekkiet) og Melodian Co., Ltd. (Osaka, Japan). Nogle påstår at have opnået H₂-koncentrationer på mere end 7 ppm (7 mg/l) i 500 ml vand og 15 ppm (15 mg/l) i 250 ml vand [15]. En anden virkomsomhed, HoHo Biotech (Taipei, Taiwan), har udviklet kapsler af et porøst materiale udviklet fra koral, som de påstår kan absorbere og bruges til at opbevare hydrogen. Ved oral administration kan bæreren, der er af nanostørrelse, frigive den indeholdte H₂ i kroppen [16]. Denne løsning har været anvendt i forsøg med patienter med reumatologiske sygdomme [17].

Den kommercielle interesse for at udvikle løsninger til administration af H₂ og den geografiske spredning af de kliniske forsøg viser, at der verden over er en stigende interesse for H₂-terapi. Forsøgene er hovedsageligt gennemført i Europa, USA og Asien. En større del af de indberettede kliniske forsøg har været gennemført i Japan (tabel 2), men der har også været afviklet mange forsøg i Kina, især vedrørende COVID-19. Det skal bemærkes, at studier, der omhandler motion, har været gennemført i Serbien og Tjekkiet.

6. Resultaterne af effektiviteten ved administration af H₂ i menneskestudier

Et overblik som ovennævnte over gennemførte og kommende kliniske forsøg inden for visse terapeutiske områder kan sige noget om interessen for området, men det tager ikke højde for resultaterne. Mindst 64 gennemgåede videnskabelige publikationer, som alle beskriver kvalitativt længere nede, har beskrevet virkningen af administration af H₂, men ikke er et resultat af ovennævnte kliniske forsøg. I følgende præsentation opdeles artiklerne ud fra de sygdomsområder, de primært har undersøgt. Disse kategorier omfatter kardiovaskulære sygdomme, cancer, luftvejssygdomme, CNS, infektioner, livsstilrelaterede og andre sygdomme. Resultaterne fra menneskestudier gennemgås kvantitativt.

6.1. Kardiovaskulære sygdomme

Kardiovaskulære sygdomme er den primære årsag til dødsfald verden over [14], og der er således brug for nye behandlinger. Flere kliniske studier har konkluderet, at inhalation eller drikning af H₂ kan forbedre resultaterne af kardiovaskulære sygdomme, oftest i kombination med standard behandlinger. Et klinisk forsøg på et tidligt/indledende trin vurderede virkningen af at inhalere 2 % H₂, samtidigt med at den tilsigtede temperatur blev styret, hos i alt ti patienter med post-cardiac arrest-syndrom (PCAS). Det blev fundet, at inhalation af H₂ kunne opretholde et positivt neurologisk resultat hos patienterne, også selvom forbedringerne ikke var statistisk signifikante. Overlevelse efter 90 dage var dog signifikant bedre for H₂-gruppen sammenlignet med kontrolgruppen [18]. I et andet studie, der omfattede fem patienter med PCAS, og som fik samme behandling som ovenfor, var koncentrationen af H₂ i arterierne målbar, og der blev fundet indikationer på lavere niveauer af oxidativ stress og cytokin [19]. Et lidt større studie, der omfattede 20 patienter, fandt helbredsgavnlig virkning af hydrogenerapi ved adverse left ventricular remodeling efter ballonudvidelse hos patienter efter myokardieinfarkt. Ved 6-måneders opfølgning efter start af behandling med inhalation af 1,3 % H₂ var forbedringen i slagvolumen for venstre ventrikel og udpumpningsmængden numerisk større end i kontrolgruppen, også selvom sidstnævnte ikke var signifikant. Indikationerne dannede grundlag for start af et større forsøg, der undersøgte virkningerne [20]. H₂ har også vist sig at være god til at regulere blodkarrenes funktion. Den flowstyrede dilatation blev signifikant forbedret hos patienter, der drak H₂-rigt vand (7 ppm = 7 mg/l) sammenlignet med placebo [21]. Disse studier viser, at inhalation af en gas med en lille koncentration af H₂ og at drikke H₂-rigt vand kan være gavnlig ved behandling af sygdomme i

henholdsvis hjerte og kar.

6.2. Cancer

Cancer er i dag den næstmest udbredte årsag til dødsfald i verden [14]. H₂ har været givet til cancerpatienter med det formål at styre tumorprogression, til kombinationsbehandling og for at afhjælpe bivirkninger og utilsigtede hændelser ved standard cancerbehandling af forskellige cancersygdomme. Derudover har administration af H₂ vist sig at forbedre immunsystemets værn mod dannelse af tumorer. Figur 3 giver en opsummering af fordelene ved hydrogenerapi hos cancerpatienter.

To særskilte casestudier med cancerpatienter med flere metastaser har vist utroligt stor effekt af behandling med inhalation af H₂. En af patienter led også af galdeblærekarcinom og var i daglig behandling med inhalation af H₂. I den første måned fortsatte tumorerne med at vokse efterfulgt af en gradvis reduktion i tumorstørrelse og tumormarkørerniveauer, som til sidst igen var normale. Efter ca. 2,5 måned kunne patienten genoptage sit normale liv og var fortsat i live efter 10 måneder. Der blev observeret pseudoprogessiv remission efter H₂-terapi, hvilket kan minde om det mønster, der forekommer efter behandling med behandling med PD-1-antistoffer. Det tyder på, at H₂ kan påvirke immunsystemet [22,23]. Den anden case omhandlede en patient med ikke-småcellet lungekræft, der gennemgik en monoterapi med inhalation af H₂, efter orale og kirurgiske behandlinger havde stabiliseret de første læsioner. Efter fire måneders H₂-behandling var hjernemetastaserne blevet mindre, og de var helt forsvundet efter et år. Lever- og lungemetastaserne var også stabiliseret efter et år, og overlevelsen var længere [24]. Disse casestudier er imponerende observationer og viser, at H₂ eventuelt kan give en signifikant kontrol over tumorer, når standard cancerbehandlinger er slået fejl. Det er dog ikke empirisk dokumentation for, at H₂ har en medicinsk virkning hos cancerpatienter. Til det formål er der brug for et statistisk grundlag fra systemiske kliniske forsøg.

Et enkelt klinisk studie med 58 patienter med fremskreden ikke-småcellet lungecancer beskrev i 2020, at H₂-terapi kunne afhjælpe lungesymptomer sammenlignet med en kontrolgruppe, der ikke fik nogen behandling. Hydrogengruppen blev behandlet med inhalation af H₂ i 4–5 t om dagen i fem måneder. Patienter med ikke-småcellet lungecancer fik samme hydrogenbehandling i kombination med enten kemoterapi, målrettet behandling eller immunterapi. Efter 16 måneder var progressionsfri overlevelse for den behandlingsgruppe, der kun fik hydrogen, højere og signifikant højere for alle de grupper, der fik kombinationsbehandling, sammenlignet med kontrolgruppen [25]. Et andet forsøg beskrev fordelene ved H₂-behandling hos 42 patienter med lungecancer, der blev behandlet med nivolumab. Det blev fundet, at den samlede overlevelse var større for kombinationsbehandling med H₂ sammenlignet med dem, der kun blev behandlet med nivolumab. Det blev foreslået, at de to behandlingsformer kunne have en synergieffekt, der resulterede i aktivering af mitokondrierne [26]. Det er god grund til at behandle lungecancer med inhalation af H₂ for at kunne angribe sygdomsstedet, også selvom der har været observeret systemiske virkninger. Der har også været positive resultater for andre cancertyper ved behandling med at inhalere eller drikke H₂, herunder cancer i lever, nasofarynx og kolon [27–29] samt i hoved og hals (se tabel 1).

Der har været observeret interessante virkninger som følge af administration af H₂ på immunsystemet hos cancerpatienter. Der ses ofte en høj andel immunceller af typen CD8⁺ T som udtryk for programmeret celledødsprotein-1 (PD-1) hos cancerpatienter, hvilket kan forbindes med forringet cancerprognose. PD-1 er en immuncheckpointreceptor, der beskytter med autoimmunitet, og det er ofte en del af en immunterapi (PD-1-hæmmere), eftersom det får immunsystemet til at ”holde øje” med cancercellerne. Administration af H₂ har vist sig at reducere andelen af PD-1⁺ CD8⁺ T-celler i blodet hos cancerpatienter. Dette er observeret i særskilte kliniske forsøg både hos patienter med kolorektal cancer i de senere stadier og med lungecancer, og det har vist sig, at H₂ kan forbedre cancerprognosen for begge patientgrupper [26,29]. H₂ kan derudover også forbedre effekten af behandling med nivolumab hos cancerpatienter med høje niveauer af PD-1⁺ CD8⁺ T-celler, som tidligere reagerede dårligt på nivolumab [26]. En signifikant reduktion i andelen af PD-1⁺ CD8⁺ T-celler efter behandling med inhalation af H₂ blev også set i et casestudie af en patient med galdeblærekarcinom [22]. Manglende immunologisk aktivitet i CD8⁺ T-celler kan skyldes

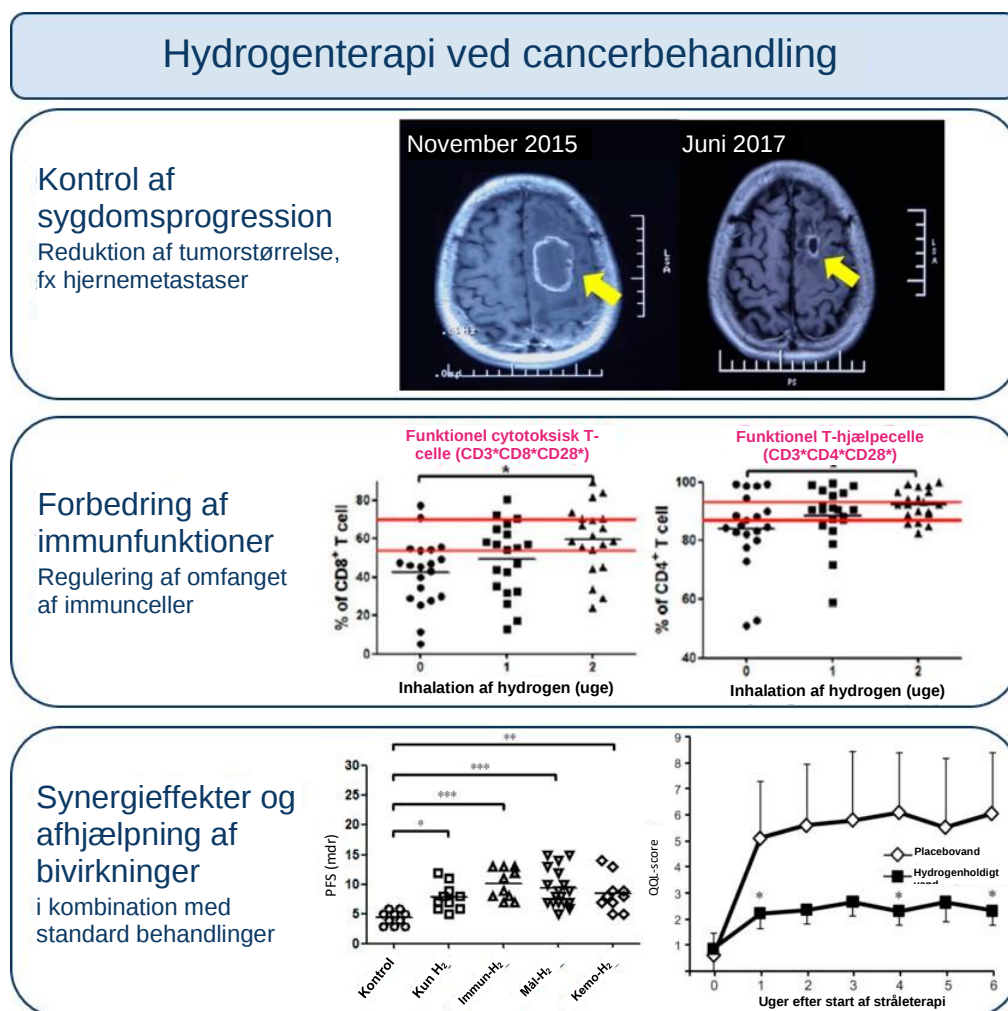
dysfunktion i mitokondrierne, hvor H_2 har vist sig at være en væsentlig faktor. Patienter med kolorektal cancer, der blev fik en kombinationsbehandling med H_2 og nivolumab, viste signifikant bedre samlet overlevelse end patienter, der kun blev behandlet med nivolumab [30]. Et andet studie fandt, at behandling med inhalation af $H_2:O_2$ (2:1) og ikke anden behandling af patienter med ikke-småcellet lungecancer førte til genetablering af de normale niveauer for seks celleundergrupper i immunsystemet, herunder cytotoxiske T-celler, T-hjælperceller og naturlige dræberceller [31]. Ud fra disse slående resultater kunne det være interessant at bruge H_2 i kombination med immunterapi til modulering af immunsystemets reaktion over for cancerceller.

Udover de direkte virkninger af H_2 -behandling til at kontrollere tumorprogression har flere celle- og dyrestudier [32–35] vist, at H_2 kan have en gavnlig virkning på bivirkninger, uden at det går ud over den tumorbegrænsende virkning af standard cancerbehandlingen. Diverse bivirkninger vil dog eventuelt kunne ses som meget negative i forhold til livskvaliteten for nuværende og tidligere cancerpatienter. Kliniske studier har derfor set på virkningen af H_2 i forhold til skader som følge af kemo- og stråleterapi. Et studie omfattende 134 patienter med kolorektal cancer fandt, at hydrogenrigt vand kan afhjælpe mFOLFOX6-leverskade som følge af kemoterapi [36]. Patienter med ikke-småcellet lungecancer, der blev behandlet med kemoterapi, målrettet terapi eller immunterapi, oplevede færre utilsigtede hændelser efter administration af H_2 , og for nogle forsvandt de endog helt [25].

Stråleterapi bruges i væsentligt omfang til behandling af flere former for cancer. Bivirkningerne ved stråleterapi forbindes ofte med en øget dannelse af ROS, og det kan eventuelt begrænses ved at behandle med H_2 . Et studie testede, om det ville kunne forbedre livskvaliteten for 49 patienter med levertumorer i stråleterapi, at de igennem seks uger drak H_2 -rigt vand. Det viste, at indtag af H_2 -rigt vand reducerede den biologiske reaktion på oxidativt stress, der følger af stråling, uden det gik ud over effekten af stråleterapien til behandling af tumoren. De patienter, der blev behandlet med H_2 i kombination med stråler, scorede signifikant bedre på livskvalitet sammenlignet med de patienter, der fik vand som placebo [27]. Et observationsstudie fandt, at behandling med inhalation af H_2 kan give en signifikant afhjælpning af strålerelaterede skader i knoglemarven, som f.eks. reduktion af virkningen af hvide blodceller og trombocytter, uden dog at begrænse virkningen af behandlingen på tumoren [37]. Utilsigtede hændelser som synkebesvær, hjerneskader og høretab ses ofte efter stråleterapi ved cancer i nasofarynx. Ifølge beskrivelsen fik tre patienter med cancer i nasofarynx moderat til meget svært høretab og havde brug for høreapparat efter stråleterapi. Patienterne blev behandlet med inhalation af H_2 fire timer dagligt (2:1 = $H_2:O_2$). Efter 1–2 måneder var patienternes hørelse på begge ører væsentligt forbedret, og en af patienter havde ikke længere brug for høreapparat [28]. Disse fund er lovende, men der er behov for yderligere forskning for at kunne drage endelige konklusioner.

6.3. Luftvejssygdomme

På en liste over de væsentligste dødsårsager på verdensplan indtager luftvejssygdomme tredjepladsen [14], og der er fortsat brug for nye farmaceutiske løsninger til behandling af dem. Der har i årtier været anvendt en blanding af helium og oxygen til behandling af KOL, idet denne blanding har en mindre massefylde, større viskositet og møder mindre modstand i luftvejene sammenlignet med konventionelle nitrogen-oxygen-blandinger [38]. Det kan give tilsvarende virkninger at bruge oxygen-hydrogen-blandinger i tillæg til den antioxiderende effekt af H_2 -behandling.



Figur 3. Oversigt over virkningerne af hydrogenerapi ved cancerbehandling Den øverste illustration viser en MR-scanning af hjernemetastaser (pil) før (venstre) og efter (højre) H₂-terapi, tilpasset fra [24]; OncoTargets and Therapy 2019;12 11145-11151 – oprindeligt offentliggjort og tilpasset af og anvendt med tilladelse fra Dove Medical Press Ltd., Macclesfield, UK. De midterste illustrationer viser ændringer i omfanget af cytotoxiske T-celler og T-hjælpeceller hos cancerpatienter efter H₂-terapi, tilpasset fra [31]. De røde streger viser cellernes normale omfang, og de sorte streger viser gennemsnitsværdierne målt for hvert tidspunkt. Illustrationen nederste til venstre viser antal måneder (mdr) med progressionsfri overlevelse (PFS) for patienter med luncancer uden behandling (kontrol), H₂-terapi (kun H₂) eller kombinationsbehandlinger med H₂- og immunterapi (immuno), målrettet behandling (mål) eller kemobehandling (kemo). De store streger viser de gennemsnitlige PFS-værdier for hver behandling. Tilpasset fra [25]. Illustrationen nederst til højre viser livskvalitetsscoren (QOL) for patienter med levertumorer, der blev behandlet med stråleterapi, med og uden H₂-vand, tilpasset fra [27]. En høj score afspejler flere symptomer og lavere QOL. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, for alle illustrationer.

I 2020 fandt et studie, der så på den umiddelbare effekt af inhalation af en H₂-holdig gas, at behandlingen hjalp på inflammationsniveauet hos patienter med astma og KOL. Forsøget omfattede 20 astma- og KOL-patienter, der inhalerede en damp-/luftblanding med 2,4 % H₂ i løbet af en enkelt inhalationsperiode på 45 min. Denne behandling gav et væsentligt fald i inflammationsmarkører som monocyt kemotaktisk protein 1, IL-4 og IL-6 hos begge typer patienter [39]. I 2021 blev der gennemført et større klinisk forsøg med 108 patienter med akut forværring af KOL, der blev behandlet med enten H₂:O₂ eller O₂. Det viste en kraftig forbedring af symptomerne for H₂:O₂-gruppen med en signifikant forbedring af resultaterne for visse testscore [40], og viste således, at KOL er en interessant indikation for H₂-terapi. Det er ikke lykkedes for forfatterne at finde mere omfattende studier af hydrogenerapi til behandling af astma på trods af de positive fund. Et andet

kliniske studie fra 2018 vurderede virkningen og sikkerheden af at inhalere H_2 for patienter med akut svær trakealstenose. 35 patienter skulle inhalere en $H_2:O_2$ -blanding (2:1) i 15 min. og 120 min. (6 l/min) i to omgange efter hinanden. Alle de målte endepunktsparametre undtagen vitale tegn blev forbedret efter inhalation af H_2 , herunder vurdering af indåndingsstyrken ved hjælp af en elektromyografimembran (EMGdi), transmembrantrykket (Pdi), Borg-score og pulsoscillometri (IOS) [41]. Disse kliniske studier viser, at inhalation af H_2 er en lovende behandlingsmulighed for luftvejssygdomme, og som administrationsmetode er den velegnet både til behandling af det sygdomsramte væv, og fordi det er bekvemt, da patienter, der lider af luftvejssygdomme, ofte bruger åndedrætsudstyr alligevel. Inhalation af H_2 har desuden også være testet til patienter med COVID-19 til behandling af luftvejssymptomer med meget lovende resultater (se afsnit 6.5).

6.4. Sygdomme i centralnervesystemet

Sygdomme, der påvirker centralnervesystemet (CNS), udgør en af de større udfordringer for det offentlige sundhedssystem. Demens og andre sygdomme, der medfører forringede kognitive evner, hænger sammen med et stigende antal ældre, hvilket er et stigende problem, og der er stort behov for nye lægemidler til behandling af disse sygdomme. Molekylær hydrogen er det mindste molekyle, og takket være dets lille størrelse og manglende polaritet er det yderst letopløselig. Det kan endda trænge igennem blod-/hjernebarrieren, som udgør en større hindring for medicinsk behandling af hjernen [8].

Nogle få kliniske studier har undersøgt virkningerne af hydrogenerapi på akutte hjerneskader som følge af hjerteproblemer, og alle viste, at der var fordele ved administration af H_2 . I et studie fik 37 patienter med subaraknoidalblødning (SAH) af mild grad indsprøjtninger med en H_2 -rig opløsning i 14 dage sammen med indsprøjtning af magnesiumsulfat i subaraknoidalrummet eller udelukkende indsprøjtning af magnesiumsulfat i subaraknoidalrummet. Der var signifikant færre tilfælde af cerebral vasospasme og forsinket cerebral iskæmi i behandlingsgrupperne, og desuden resulterede H_2 -terapi i en reduktion af serum malondialdehyd (en markør for oxidativt stress), færre biomarkører for neuronale skader og bedre resultat af fysisk behandling ud fra Barthel-indekset [42]. I et andet studie blev 25 patienter med cerebralt infarkt behandlet med inhalation af H_2 (3 % H_2) i en time to gange dagligt. Sammenlignet med kontrolgruppen gav inhalation af H_2 signifikante virkninger i form af et lavere relativt MR-signal, hvilket tydede på et mindre alvorligt infarktsted, neurologisk forbedring ud fra NIHSS-score og forbedret score ud fra Barthel-indekset [43]. Der blev også set forbedrede MR-værdier hos patienter med infarkt i hjernestammen efter intravenøs administration af H_2 -rigt saltvand i kombination med edaravon. Resultaterne var bedre for kombinationsbehandling end for behandling kun med edaravon [44]. Til at give direkte adgang til hjernen via blod-hjerne-barrieren administreres H_2 -rigt saltvand oftere intravenøst i kliniske forsøg, der omhandler hjernelidelser, sammenlignet med at drikke det, og inhalation anvendes oftere til andre sygdomme. Det kan også være af praktiske årsager, fordi kritisk syge patienter er indlagt og typisk allerede klargjort til intravenøs indgivelse af forskellige lægemidler. Der kan eventuelt også anvendes andre administrationsmetoder til behandling af kritisk syge patienter. Et stort forsøg med 73 patienter på 15 hospitaler i Japan undersøgte virkningen af inhalation af H_2 på de neurologiske resultater hos patienter med hjerneiskæmi i perioden efter hjertestop. Patienterne blev tilfældigt tildelt O_2 med eller uden 2 % H_2 i 18 timer. Der blev set en øget primær neurologisk effekt, som dog ikke var statistisk signifikant. Den beskrevne statistiske signifikans for de sekundære effekter, herunder en forøgelse af overlevelse efter 90 dage, tyder på den anden side på, at inhalation af H_2 kan give en behandlingsmæssig fordel, uden det går ud over den neurologiske virkning [45].

Der har også været gennemført kliniske forsøg med hydrogenerapi med patienter med kognitive lidelser, inklusive Alzheimers og Parkinsons, idet flere dyrestudier med H_2 har vist reduceret neurodegeneration [46–48]. I et menneskeforsøg drak 73 patienter med nedsat kognitiv funktion 300 ml H_2 -beriget vand eller placebo vand hver dag i et år, hvorefter deres Alzheimers-score blev målt (Alzheimer's Disease Assessment Scale –Cognitive Subscale (ADAS-cog)). Ifølge studiet forbedrede bærere af genotype apolipoprotein E4 (APOE4) signifikant deres samlede ADAS-cog-score efter at have drukket H_2 -vand sammenlignet med kontrolgruppen. Det tyder på, at genetiske variationer kan have betydning for, hvordan enkeltpersoner reagerer på hydrogenerapi.

Der var dog ingen signifikant forskel mellem H₂- og kontrolgrupperne ud fra ADAS-cog-scores efter et år [49]. Et andet studie med otte patienter diagnosticeret med Alzheimers foreslog, at inhalation af 3 % H₂ kan afhjælpe symptomer og giver virkninger med positiv effekt på sygdommen. Forbedringer i ADAS-cog-scores og neuronernes integritet var ud fra diffusionstensorscanning (DTI) signifikante over 6 måneders opfølgning, men ikke signifikante efter et år sammenlignet med ubehandlede patienter [50].

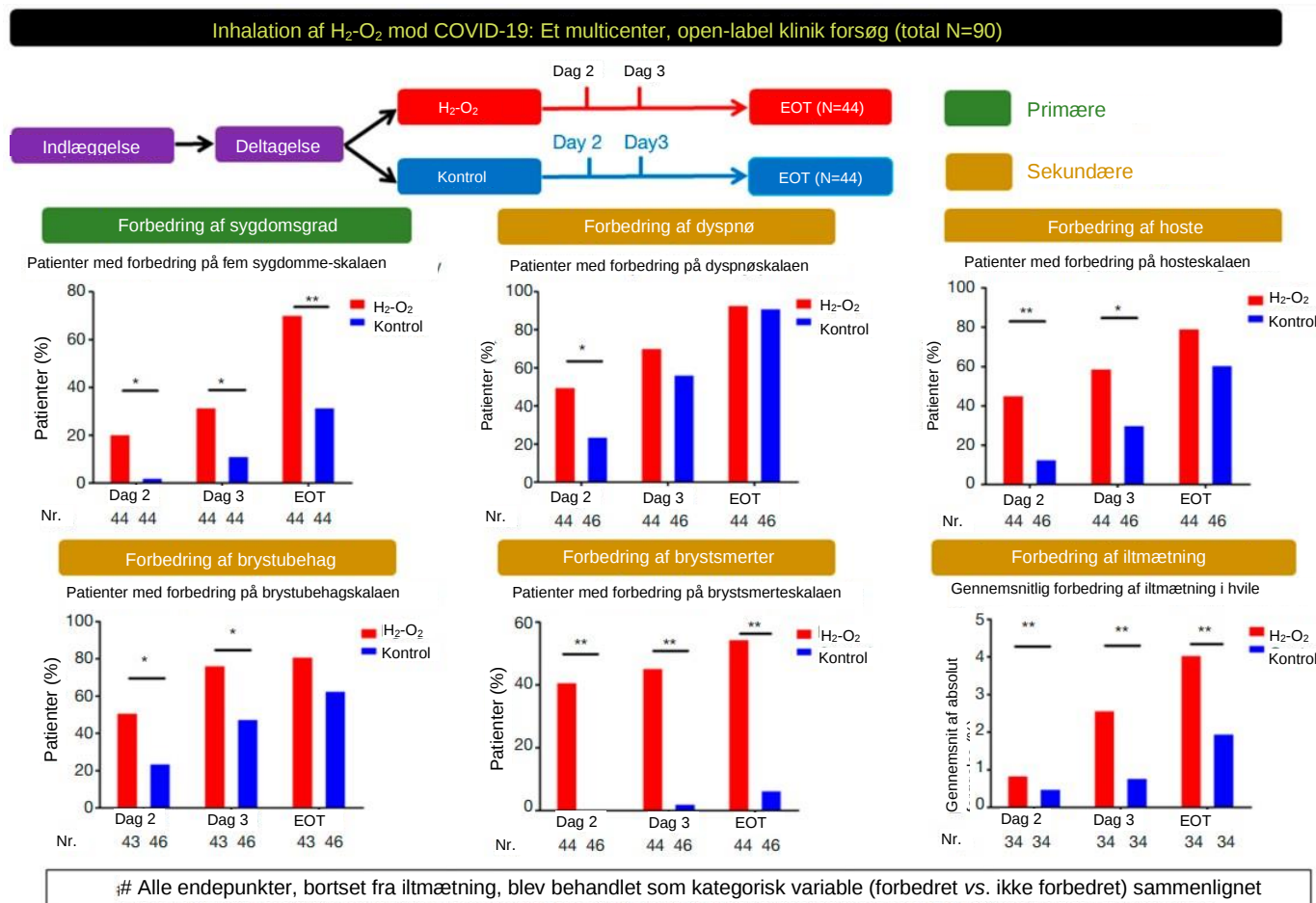
Et forsøg testede inhalation af H₂ hos 20 patienter med Parkinsons. Inhalation af enten en lille dosis H₂ på ~1,3 % i luft eller placebo i 10 min. to gange dagligt i fire uger resulterede ikke nogen gavnlige virkninger. Et andet interessant resultat af øget 8-hydroxid-2'-deoxyguanosin (8-OHdG, en indikator for oxidativt celled stress) og andre beskrevne stressreaktioner tyder på, at de positive virkninger af hydrogenerapi delvist eller i stort omfang skyldes hormetiske effekter [51]. Et tilsvarende større studie, der fulgte 178 patienter i 72 uger, viste ingen sygdomsforbedring ved oral indtagelse af H₂ (1 l/dag) hos patienter med Parkinsons [52]. Selvom der ikke blev fundet gavnlige virkninger af hydrogenerapi i dette større studie af Parkinsons, kan kombinationsbehandling vise sig at give flere fordele. Et pilotstudie med 18 patienter med Parkinsons fandt signifikante forbedringer i den samlede score på Parkinsons-skalaen (Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)) sammenlignet med baseline efter kombinationsbehandling, hvor der dagligt blev drukket H₂-mættet vand og fotobiomodulation (PBM) hen over en to uger. Rapporten tilskrives de positive virkninger til, at "PBM, der rettes mod hjernestammen, kan muliggøre neuronal aktivitet, og samtidig behandling med H₂ kan afhjælpe yderligere ROS, der dannes af PBM" [53]. Et randomiseret, dobbeltblindet pilotforsøg, der blev gennemført i 2013, med 18 patienter med Parkinsons i behandling med levodopa viste, at der kunne opnås en signifikant forbedring af UPDRS-scoren ved at drikke 1 l H₂-vand dagligt i 48 uger [54]. Forbedringerne kan dog skyldes, at det andet lægemiddel, der også blev taget, kunne afhjælpe bivirkningerne, som det er set for cancerbehandlinger.

6.5 Infektioner

Der opstod et væld af forskellige former for H₂-terapi efterhånden som corona (COVID-19) spredte sig over hele verden. Inhalation af H₂ har været brugt til behandling af åndedrætsrelaterede COVID-19-symptomer i flere kliniske studier, primært af samme årsag som det anvendes til andre luftvejssygdomme, nemlig for at reducere luftens massefylde og modstanden i luftgennemstrømningen. Studierne udelukker dog ikke, at H₂ kan have en gavnlig effekt som antioxidant.

Et banebrydende klinisk studie med 100 patienter på syv forskellige kinesiske hospitaler fandt udelukkende positive resultater ved inhalation af en blanding af H₂:O₂ 2:1 (3 l/min) på alle endepunktsparametre sammenlignet med oxygenbehandling (se figur 4). Det primære endepunkt var sygdomsgrad, og de sekundære endepunkter var dyspnø, hoste, brystubehag, brystmerter og iltmætning, og alle blev signifikant forbedret efter bare to dages behandling sammenlignet med kontrolgruppen [55]. På grund af disse glimrende resultater blev den konkrete behandlingsform (H₂:O₂ inhalation 2:1) anbefalet af den kinesiske sundhedsstyrelse i "Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition)" [56] udover standard oxygenerapi. Denne praksis ser ikke ud til at have tiltrukket sig opmærksom på verdensplan i kampen mod COVID-19, og der har været gennemført flere kliniske forsøg (se tabel 1). Der blev i 2022 offentliggjort et studie, der undersøgte brugen af H₂-terapi i forbindelse med genoptræning af 50 akut indlagte patienter, der havde haft COVID-19. De fandt signifikante forbedringer i afstanden i en 6 minutters gangtest, forceret vitalkapacitet og udåndingsvolumen ved inhalation af H₂. Protokollen beskrev inhalation i hjemmet af 100 % H₂ ved lav gennemstrømning (250 ml/min) i 60 min. to gange dagligt i to uger [57].

Et retrospektivt studie, også offentliggjort i 2022, af patientjournaler over 12 COVID-19-patienter, der blev behandlet med inhalation af H_2O_2 , fandt, at det hæmmede inflammationen sammenlignet med standard behandling. For H_2 -gruppen viste resultaterne et signifikant fald i neutrofilprocenten og koncentrationen af C-reaktivt protein [58]. Det kan opsummerende siges, at inhalation af H_2 kan være gavnligt for COVID-19-patienter af mindst tre forskellige grunde: (i) reduktion af ROS-niveauerne, (ii) reduceret luftmodstand og dermed lettere vejtrækning, og (iii) reduktion af den inflammatoriske reaktion. Alle de positive resultater for både forbedret fysisk og respiratorisk funktion hos COVID-19-patienter har vist, at denne nye terapeutiske strategi er klinisk anvendelig.



Figur 4. Overblik over og resultater fra vellykket COVID-19-studie med positive parametre for alle endepunkter efter inhalation af H_2O_2 sammenlignet med kontrolgruppen. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, EOT = endt behandling (end-of-treatment). Gengivet med tilladelse fra [55], Journal of Thoracic Disease, offentliggjort af AME Publishing Company, Hong Kong, 2020.

Hydrogenerapi til behandling af andre infektioner har vist gode virkninger for helbredet i forskellige dyremodeller, herunder sepsis og periodontitis (alvorlig infektion i gummerne) ved at reducere inflammation og sepsisrelaterede skader [59–61]. Ingen menneskestudier har undersøgt virkningen af H_2 på sepsis, men et kliniske studie fandt forhøjede niveauer af oxidativt stress hos patienter med kronisk hepatitis B. Studiet omfattede 60 patienter, hvor nogle fik 1,2–1,8 l/dag H_2 -rigt vand, og nogle fik en rutinebehandling med oral indgivelse i 6 fortløbende uger. Der blev set en signifikant reduktion i ROS efter H_2 -terapi sammenlignet med kontrolgruppen. Forbedret leverfunktion og DNA-niveauer for hepatitis B var sammenlignelige efter både H_2 - og kontrolbehandlingen, og rapporten foreslår, at der kan være behov for længerevarende studier for at bekræfte den fysiologiske effekt af H_2 i forhold til reduceret oxidativt stress [62]. For at opsummere har behandlingen med H_2 af infektionsrelaterede symptomer vist positive resultater, men der

foreligger ingen dokumentation for, at H₂-terapien påvirkede selve den bagvedliggende infektion.

6.6 Livsstilrelaterede forhold og motion

Hydrogenerapi har også været anvendt til behandling af livsstilsrelaterede og metaboliske sygdomme, som er et stigende problem med en befolkning, hvis vægt konstant øges. Mange studier påpeger også den gavnlige effekt af H₂-terapi ved motions- og sportsskader, herunder administrationsmetoder som inhalation af H₂, drikning af H₂-rigt vand og topisk påføring af H₂. Et pilotstudie fandt, at oral indtagelse af H₂-rigt vand forebyggede stigning i mælkesyren i blodet og nedsatte muskeltræthed ved hårdere sportsudøvelser for ti mandlige elitefodboldspillere og foreslog, at det kunne være en velegnet metode til at modvirke dehydrering for sportsudøvere [63]. Et andet studie, der omfattede otte cyklister, fandt frem til tilsvarende resultater, hvor oral indtagelse af H₂-mættet vand forbedrede ydeevnen intervalcyklings i intervaller på mere end 30 min. (anaerob) [64]. Et klinisk forsøg, der omfattede ti mænd og ti kvinder, fandt en forøgelse af den maksimale løbehastighed på op til 4,2 % i en løbetest, hvor de skulle løbe, til de var udmattede, syv dage efter, de havde inhaleret 4 % H₂ i 20 min. dagligt [65]. Et studie viste, at man ved at drikke H₂-rigt vand før og efter hård motion kunne reducere den motionsrelaterede forøgelse af ROS-niveauerne hos otte frivillige, mandlige deltagere. Det kan eventuelt være med til at forebygge kummulativ muskeltræthed, selvom der er ikke blev motioneret på anden måde i løbet af to 3-dages motionstests efter hinanden, sammenlignet med placebovand [66]. Et større studie undersøgte effekten af at drikke H₂-beriget vand umiddelbart før cykling på cykelergometer for sunde, utrænede ($n = 99$) og trænede ($n = 60$) deltagere. Det fandt, at H₂-vand, sammenlignet med placebovand, forbedrede udholdenheden og afhjalp psykometertræthed ud fra måling af henholdsvis maksimalt iltforbrug og Borg-skalaen samt visuelle analoge skalaer [67]. Derudover kan der opnås en positiv virkning for akutte sportsrelaterede skader i bløddelsvævet af både oral og topisk H₂-behandling over to uger, i tillæg til standard pleje [68]. Hvis fokus ændres til den anden ende af motionsskala og fra meget krævende træning, er H₂-terapi også blevet undersøgt med henblik på behandling af livsstilsrelaterede sygdomme. Ved dagligt at drikke typisk 1–2 l H₂-rigt vand kan ROS-niveauerne reduceres, og det kan reducere kropsfedtet hos overvægtige [69]. Derudover kan det også hjælpe på lipid- og glukosemetabolismen hos patienter med diabetes type 2 [70] og metabolisk syndrom [71–74].

6.7 Andre sygdomme og tilstande

Udover de større sygdomsområder, der diskuteres her, har flere kliniske studier undersøgt H₂ til andre indikationer relateret til højt oxidativt stress. Reumatoid arthritis er en autoimmun sygdom, der er karakteriseret af kronisk inflammation og nedbrydning af knogler og brusk. Forhøjede niveauer af hydroxylradikaler formodes at være involveret i patogenese, hvor H₂-terapi kan have en selektiv antioxidant virkning. Både drikning og injektion af H₂-beriget vand og saltvand har været afprøvet til behandling af reumatoid arthritis i særskilte kliniske forsøg. I et studie drak 20 patienter 530 ml H₂-rigt vand dagligt i fire uger i to særskilte perioder. I et andet studie blev 24 patienter tilfældigt tildelt enten H₂-saltvand eller placebosaltvand, som blev givet intravenøst i drop med 500 ml dagligt i fem dage. Resultaterne af begge studier viste, at H₂ reducerede biomarkører for oxidativt stress signifikant (f.eks. 8-hydroxydeoxyguanine i urinen) og sygdomsaktivitetsscoren i 28 led (DAS28) ud fra niveauet af reaktivt C-protein. Der sås samtidigt signifikant forbedring af symptomer på reumatoid arthritis [75,76]. Kronisk graft-versus-host-sygdom (GvHD) kan også anses for at være en autoimmun sygdom. Et længerevarende studie over 12 måneder fandt, at der var en behandlingsmæssig effekt af dagligt at drikke H₂-rigt vand i doser på 12 ml/kg. Ud af de 24 patienter, som studiet omfattede, sås en positiv respons syv forskellige steder hos de 18 (hud, mund, mavetarmsystemet, lever, øjne, lunger, led og fascia), idet der blev anvendt en metode til måling af behandling af kronisk graft-versus-host-sygdom (GvHD), som er udarbejdet af National Institutes of Health (NIH). Overlevelsestiden og -omfanget efter fire år sås signifikant forlænget i responsgruppen sammenlignet med ikke-responsgruppen. Der findes i dag ikke nogen standard behandling for patienter med kronisk GvHD, som er i refraktær eller afhængig af behandling med kortikosteroider, hvorfor H₂ kan være en god mulighed [77].

Et andet verdensomspændende helbredsproblem uden godkendte lægemidler er non-alkoholisk

fedtleversygdom (NAFLD), som medfører hepatisk dysfunktion. Nedsat metabolisme spiller en større rolle i patogenesen ved NAFLD, hvorfor farmaceutiske midler, der forbedrer omsætningen af lipider og glukose, er interessant til behandling af denne sygdom. Ud fra resultaterne fra de kliniske forsøg med patienter med diabetes og metabolisk syndrom kunne det se ud som om, disse egenskaber også gælder for hydrogen. NAFLD kan også associeres til inflammation, for stort oxidativt stress og aberrante cellesignaler. To kliniske forsøg undersøgte hver for sig virkningen af oral indtagelse af H₂-rigt vand med 1 l/dag. Det ene omfattede 12 forsøgspersoner og fandt, at efter en måned havde H₂-terapien medført en signifikant reduktion af akkumuleret leverfedt, sammenlignet med placebo, og uden signifikante forskelle i kropsvægt og komposition [78]. Et andet studie omfattede 30 forsøgspersoner og varede to måneder. Det fandt ikke-signifikante fald i omfanget af NAFLD-sygdomsmarkører samt vægt og BMI. Interessant nok blev der også fundet en ikke-signifikant tendens til en stigning i markørerne for oxidativt stress (8-hydroxy-2'-deoxyguanosin og malondialdehyd), hvilket blev forklaret med den hormetisk effekt af H₂, der indtraf før de signifikante kliniske forbedringer, der sås på længere sigt [79]. Et andet studie testede 13 ugers inhalation af en H₂:O₂-blanding (2:1) med 3 l/min i en time dagligt hos 43 patienter med NAFLD i moderat til svær grad. Der blev fundet forbedringer i serumlipid og leverenzymene samt signifikant bedring i mængden af leverfedt. Yderligere studier af musemodeller har vist, at denne virkning af H₂ muligvis var forårsaget af forbedret hepatisk autofagi [80].

Effekten af H₂-berigelse i andre administrationsmetoder som væske til dialyse og til indgivelse via øjnene har været undersøgt for nogle helt specifikke sygdomme. Et studie pegede på signifikante effekter af at anvende H₂-opløsninger under kirurgiske indgreb mod katarakt (fakoemulsifikation) for at gendanne synet. Til indgrebet anvendes ultralyd, som danner frie radikaler, der eventuelt kan neutraliseres med H₂-berigede opløsninger. 32 patienter med katarakt i begge øjne fik behandlet det ene øje med den konventionelle metode og det andet med den H₂-berigede opløsning. Hastigheden for reduktion i endotelcellernes massefylde, det primære endepunkt, var signifikant mindre hos H₂-gruppen for alle de målte tidspunkter [81].

Prognosen er dårlig for patienter i hæmodialyse med kronisk inflammation og de behandlingsmæssige muligheder begrænsede. De anti-inflammatoriske egenskaber ved H₂ kan således udnyttes i dialysemidlet til disse patienter. Der blev gennemført to studier af samme forskningsgruppe (offentliggjort i 2010 og 2018), som undersøgte virkningerne af H₂-infunderet dialysevæske (med H₂ fra vandeletrolyse) til behandling af hæmodialysepatienter. I studiet fra 2010 skiftede 21 patienter til en H₂-beriget dialysevæske i seks måneder, hvilket medførte en signifikant reduktion i det systoliske blodtryk sammenlignet med før testperioden. Der blev også fundet et signifikant fald i plasmainflammationsmarkører [82]. Studiet fra 2018 varede længere og omfattede en større forsøgsgruppe på 161 og 148 patienter, der fik en H₂-beriget dialysevæske og en konventionel dialysevæske i løbet af en observationsperiode på 3,3 år. Der blev fundet fald i hypertension efter dialysen, og en multivariat analyse viste, at dialyse med H₂-beriget væske i sig selv var en signifikant faktor for det primære endepunkt, hvilket var en blanding af generel dødelighed og udvikling af ikke-dødelige kardiovaskulære hændelser i hjernen [83]. I begge studier medførte H₂ minimale forandringer i dialyseparametrene, men de positive resultater, herunder bedre kontrol over blodtrykket og afhjælpning af de inflammatoriske reaktioner, kunne forbedre prognosen for kroniske hæmodialysepatienter.

Andre har undersøgt H₂-terapi til behandling af forskellige sygdomme, hvor der forekommer inflammation og smerter. Fire patienter med akutte hudsygdomme med erytem samt feber og/eller smerter oplevede signifikant forbedring af symptomerne, som ikke vendte tilbage, efter infusion af H₂-beriget væske (500 ml/dag i 3 dage) [84]. 28 patienter med interstitiel cystitis/smertefuld blæresyndrom fik H₂-rigt vand eller placebovand i 8 uger. Selvom H₂-rigt vand utroligt effektivt forbedrede smertescoren for blæren hos 11 % af patienterne, var forbedringerne ikke signifikant bedre end for placebogruppen [85]. H₂-beriget vand er også testet til patienter med mitokondriel og inflammatorisk myopati. Observationerne omfattede bedring af den mitokondrielle dysfunktion hos patienter med mitokondriel myopati og inflammatoriske processer hos patienter med polymyositis/dermatomyositis. Der blev observeret signifikante forbedringer af visse sygdomsmarkører, også selvom forbedringen af de kliniske symptomer ikke var signifikant. Der

blev fulgt to forskellige terapiformer, hvor henholdsvis 14 patienter drak 1 l/dagen i 12 uger, og 22 patienter drak 0,5 l/dagen i 8 uger. Virkningerne var mindre tydelige for terapien med det mindste væskeindtag, hvilket illustrerer den dosisafhængige respons af H₂-terapi [86].

7. Opsummering og diskussion

Denne artikel har foretaget en kvalitativ og kvantitativ analyse af de aktuelle data vedrørende brug af H₂-terapi til mennesker ud fra 64 kliniske studier og 82 registrerede kliniske forsøg. Alle studier har uden tvivl bekræftet sikkerheden og brugbarheden af H₂ til brug til mennesker for alle de testede administrationsmetoder og har således lagt fundamentet for kliniske forsøg for forskellige indikationer. Det store antal igangværende kliniske forsøg, der er registreret i de senere år, understreger det globale arbejde med hurtigt at indføre H₂-terapi til behandling af diverse sygdomme fra kronisk tilstand til akut stadie. Kliniske forsøg fase 2 og 3 er i gang, omend endnu i de helt tidlige stadier.

Den nærmere undersøgelse af effekten af at anvende H₂ har afdækket flere spændende indikationer inden for de større sygdomsområder. Der har vist sig positive resultater hos patienter, der lider af myokardieinfarkt, forskellige former for cancer (lunger, lever, kolon og galdeblære), astma, KOL, hjerneiskæmi, COVID-19, reumatoid arthritis, non-alkoholisk fedtleversygdom og er i hæmodialyse. Der har også været lovende resultater for livsstilsrelaterede indikationer, herunder type 2 diabetes, fedme og træningsudbytte. Takket være den positive indvirkning på molekylerne, der kan opnås ved at anvende H₂ til at afhjælpe de mest skadelige former for reaktivt oxygen, kunne H₂ være det mest effektive middel til at behandle sygdomme, der er forbundet med høje niveauer af oxidativt stress. Derudover er ROS ved de fleste sygdomme dårligt reguleret, hvorfor det kan være en alternativ form for medicin. Flere kliniske studier har lovende nok fundet frem til de biomarkører, der viser reduktion af oxidativt stress, og bekræfter således virkningsmekanismen. På trods af de solide indikatorer kan det vise sig at være noget vanskeligere at overføre resultaterne til klinisk praksis sammenlignet med konventionelle, nye lægemidler, der udvikles af medicinalindustrien, og som er målrettet bestemte indikationer.

Behandling af luftvejene er et område, hvor hydrogenerapi lover godt, især inden for luftvejssygdomme og COVID-19-infektioner. Det kan ses af, at den kinesiske sundhedsstyrelse har anbefalet inhalation af H₂ ved behandling af COVID-19. Det kan være en faktor, at modstanden i luftvejene mindskes takket være den lave massefylde ved H₂, men stoffets evne som antioxidant kan også byde på yderligere fordele.

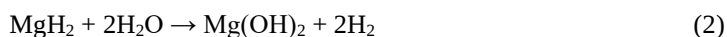
Cancer er fortsat et interessant område, hvor H₂-terapi kan anvendes. Ikke bare kan terapiformen direkte påvirke udviklingen af cancersygdommen, men det har også vist sig, at den vil kunne afhjælpe bivirkningerne ved standard behandlinger. Desuden lover synergieffekten af at kombinere H₂ med konventionelle behandlinger som kemo og stråler godt for at optimere effekterne af behandlingerne og generelt forbedre livskvaliteten. Den påvirkning af immunsystemet, der er set ved H₂, har potentiale til at supplere immunterapi og er endnu et argument for dets potentiale som behandlingsmiddel. Hydrogenerapi har været anvendt som supplement til konventionelle behandlinger i kliniske forsøg af bl.a. hjertestop, hjernestammeinfarkt og patienter med Parkinsons udover cancer. Eftersom bivirkningerne er få og muligheden for gavnlige virkninger stor, kan de helbredsmæssige risici ved ikke at anvende H₂ i kombination med standard behandlinger være større for en lang række tilstande fra cancer til sportsskader.

Ideelt set vil H₂-terapi kunne være gavnlig for sygdomme, hvor der for i dag ikke er nogen behandling. Kognitive lidelser, som bliver mere og mere aktuelle i takt med, at der bliver flere ældre, er et eksempel på en type behandlingsbehov, der ikke kan opfyldes i dag. Mindre menneskeforsøg har givet anledning til at håbe, at H₂-terapi kunne have en positiv effekt på Parkinsons og Alzheimers, men større studier har ikke budt på signifikante positive resultater. Det ser dog ud til, at den muligvis kan bruges til andre sygdom, hvor der ikke findes en standard behandling som non-alkoholisk fedtleversygdom eller hæmodialyse. Sammenfattende må det siges, at klinisk anvendelse af at anvende H₂-terapi ikke kun kan ses fra en enkelt synsvinkel. Der er både udfordringer og muligheder, og mulighederne for at anvende terapiformen i forbindelse med konventionelle behandlinger bør således føre til yderligere undersøgelser.

Administrationsmetoden spiller unægtelig en større rolle ved behandling af sygdomme. Oral

indtagelse af H₂-rigt vand, der er velegnet til de fleste sygdomme, og inhalation af H₂-blandinger, der hovedsageligt har været anvendt til luftvejssygdomme, kan fremhæves som de primære metoder. Inhalation af små doser H₂ (maks. 4 %) anvendes ofte for at mindske risikoen for eksplosion. Injektion er mest relevant til patienter, der er indlagt, og det har vist sig, H₂-berigede dialysevæsker og vandbade kan være velegnede til visse sygdomme. En anden faktor i forhold til de behandlingsmæssige aspekter er den dosis H₂, der gives. Ved inhalation kan der gives en fast, forsvarlig høj dosis, hvorimod der, hvis der skal drikkes væske, kan være brug for at indtage enten store mængde mættet vand eller ekstramættet vand i høje koncentrationer for at få den optimale dosis H₂.

De innovative tiltag, der er set for mikro- og nanolægemidler til in vivo-dannelse af H₂, lover godt for fremskridtet på denne felt [87,88]. Med disse nye lægemidler vil en tablet, der indtages oralt, blive opløst i mave-tarm-kanalen og vil, idet den reagerer med det vand, der forefindes der, danne H₂, der frit kan diffunderes i hele kroppen. De stoffer, der er egnede til denne metode, omfatter bl.a. magnesium (Mg), magnesiumhydrid (MgH₂) og silicium (Si), der kan reagere med vand og derved danne H₂ i følgende reaktioner:



Reaktionen (1) følger samme princip som magnesiumbrusetabletter ved dannelse af H₂-rigt vand. Den teoretiske kapacitet (ved SATP: 1 bar og 25 °C) er 1,02 l/g, og dyrestudier har vist, at materiale, der indeholder Mg, kan danne H₂ til behandling af osteoarthritis og gastrisk cancer [89–91]. MgH₂ kan danne mere H₂, op til 1,89 l/g, og oral administration af MgH₂ til mus har vist sig at kunne ændre genekspressionen, så fedtsyremetabolismen øges [92]. Det har også vist, at MgH₂ i vandet i blomstervaser kan forbedre holdbarheden af afskårne blomster og forlænge holdbarheden af afskårne roser [93]. Teoretisk set kan Si danne 1,77 l/g H₂ (reaktion 3), og i simuleringer har det vist sig, at nanopartikler af Si ret effektivt kan danne H₂ i mave-tarm-kanalen [94]. Dyrestudier har i flere sygdomsmodeller bekræftet de positive virkninger af oralt administreret H₂, der danner Si, herunder pneumonitis, reperfusionsskader efter iskæmi og Parkinsons [95–97]. Der har også været undersøgt andre stoffer, herunder H₂-dannende calciumhydrid fra koral, der har vist sig at kunne reversere hjerneskader og afhjælpe oxidativt stress og neuroinflammation som følge af eksponering over for methamfetamin hos mus [98]. Kendskabet til disse løsninger vil kunne føre til brugbare administrationsmetoder i hjemmet af høje doser H₂. Kroppen kan f.eks. danne mere end 100 ml H₂ ud fra en tablet med 65 mg Si, hvilket svarer til at drikke mere end 5 l H₂-mættet vand.

Hydrogenprodromer, som Mg- eller Si-partikler, kan anses for at være hydrogen-pro-drugs, og der vil, som for nye kemiske indholdsstoffer i medicinalprodukter, blive stillet krav om præklinisk og klinisk dokumentation, herunder sikkerheden ved stofferne og deres biprodukter. In vivo-kinetikken ved dannelse af H₂ efter indtagelse vil også skulle dokumenteres og eventuelt optimeres. Hydrogenterapi har dog alligevel potentialet til at kunne stå som den næste nye landvinding inden for klinisk anvendelse af nanomedicin. På trods af de lovende udsigter mangler der fortsat at blive gennemført kliniske forsøg med denne løsning, der virkelig er på forkant med udviklingen.

For at kunne realisere det fulde potentiale ved H₂-terapi skal en række udfordringer af forskellig art overvindes. Til forskel fra konventionelle lægemidler kan medicinsk anvendelse af H₂ ikke umiddelbart beskyttes af lovgivning om ophavsret. Det kan lægge en dæmper på medicinalindustriens interesse for at udføre kliniske forsøg. Der kan dog udtages patenter på teknologien ved produkter, der danner H₂, som inhalationsudstyr, og nye administrationsformer. Det kan derfor være nødvendigt at udvikle teknologiske løsninger af denne art for at kunne realisere det kliniske potentiale ved H₂-terapi.

8. Konklusioner

Det kan sammenfattende siges, at vi er overbeviste om, at H₂-terapi på et tidspunkt vil blive anerkendt som en gangbar metode til behandling af visse konkrete sygdomme og tilstande. Flere af

de kliniske studier, der har været gennemført, kan dog anses for at være af mere anekdotisk karakter, og hvis hydrogen skal have en fremtid til behandling af en specifik indikation, kan det være nødvendigt med sammenlignelige, dobbeltblindede, randomiserede kliniske studier i henhold til retningslinjerne for klinisk dokumentation af nye lægemidler. Skal hydrogen fremover anvendes klinisk, skal den være af medicinsk kvalitet. Desuden skal hydrogen for at kunne anvendes medicinsk kunne administreres forsvarligt, effektivt og på en praktisk måde, og det kan eventuelt ske med nye teknologiske løsninger, f.eks. nanomedicin.

Forfatternes bidrag: Konceptualisering: J.K.; metodik: H.M.J., M.H. og J.K.; formel analyse: H.M.J.; undersøgelse: H.M.J. og J.K.; forfatning - udarbejdelse af første udkast: H.M.J.; forfatning - gennemgang og redigering: M.H. og J.K.; visualisering: H.M.J.; kontrol: M.H. og J.K. Alle forfatterne har læst og godkendt den offentliggjorte version af manuskriptet.

Støtte: Forskningsarbejdet har modtaget støtte fra Forskningsrådet i Norge under NANO2021-programmet, projektnr. 313954.

Erklæring om dataadgang: Data vil blive stillet til rådighed på anmodning.

Interessekonflikter: Jo Klaveness og Hennie Marie Johnsen er opfindere og har indsendt en patentansøgning med titlen "Silicon particles for hydrogen release". Rettighedserhverver for patentansøgningen er Nacamed AS. Jo Klaveness er konsulent og har aktier i Nacamed AS.

References

1. Zhang, J.H.; Matei, N.; Camara, R. Emerging mechanisms and novel applications of hydrogen gas therapy. *Med. Gas Res.* **2018**, *8*, 98–102. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Sun, Q.; Han, W.; Nakao, A. Biological safety of hydrogen. In *Hydrogen Molecular Biology and Medicine*; Springer: Dordrecht, The Netherlands, 2015; pp. 35–48. [[CrossRef](#)]
3. Ohsawa, I.; Ishikawa, M.; Takahashi, K.; Watanabe, M.; Nishimaki, K.; Yamagata, K.; Katsura, K.-I.; Katayama, Y.; Asoh, S.; Ohta, S. Hydrogen acts as a therapeutic antioxidant by selectively reducing cytotoxic oxygen radicals. *Nat. Med.* **2007**, *13*, 688–694. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Venable, C.S.; Fuwa, T. The solubility of gases in rubber and rubber stock and effect of solubility on penetrability. *Ind. Eng. Chem.* **1922**, *14*, 139–142. [[CrossRef](#)]
5. Mehio, N.; Dai, S.; Jiang, D.-E. Quantum Mechanical Basis for Kinetic Diameters of Small Gaseous Molecules. *J. Phys. Chem. A* **2014**, *118*, 1150–1154. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Haynes, W.M. (Ed.) *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 95th ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, USA, 2014; pp. 4–66.
7. Liu, C.; Kurokawa, R.; Fujino, M.; Hirano, S.; Sato, B.; Li, X.-K. Estimation of the hydrogen concentration in rat tissue using an airtight tube following the administration of hydrogen via various routes. *Sci. Rep.* **2014**, *4*, 5485. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Sano, M.; Ichihara, G.; Katsumata, Y.; Hiraide, T.; Hirai, A.; Momoi, M.; Tamura, T.; Ohata, S.; Kobayashi, E. Pharmacokinetics of a single inhalation of hydrogen gas in pigs. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0234626. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Grandviewresearch.com. Hydrogen Generation Market Size, Share & Trends Analysis Report by System (Merchant, Captive), by Technology (Steam Methane Reforming, Coal Gasification), by Application, by Source, by Region, and Segment Forecasts, 2023–2030. Available online: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/hydrogen-generation-market> (accessed on 30 September 2023).
10. Ostojic, S.M. Molecular hydrogen: An inert gas turns clinically effective. *Ann Med.* **2015**, *47*, 301–304. [[CrossRef](#)]
11. Rostain, J.C.; Gardette-Chauffour, M.C.; Lemaire, C.; Naquet, R. Effects of a H₂-He-O₂ mixture on the HPNS up to 450 msw. *Undersea Biomed. Res.* **1988**, *15*, 257–270.
12. Abraini, J.H.; Gardette-Chauffour, M.C.; Martinez, E.; Rostain, J.C.; Lemaire, C.; Dalecki, M.; Bock, O.; Schulze, B.; Dean, J.B.; Mulkey, D.K.; et al. Psychophysiological reactions in humans during an open sea dive to 500 m with a hydrogen-helium-oxygen mixture. *J. Appl. Physiol.* **1994**, *76*, 1113–1118. [[CrossRef](#)]
13. Ono, H.; Nishijima, Y.; Adachi, N.; Sakamoto, M.; Kudo, Y.; Kaneko, K.; Nakao, A.; Imaoka, T. A basic study on molecular hydrogen (H₂) inhalation in acute cerebral ischemia patients for safety check with physiological parameters and measurement of blood H₂ level. *Med. Gas. Res.* **2012**, *2*, 21. [[CrossRef](#)]
14. Roser, M. 07.12.21. Causes of Death Globally: What Do People Die From? Published Online at OurWorldInData.org. Available online: <https://ourworldindata.org/causes-of-death-treemap> (accessed on 30 September 2023).

15. Zanini, D.; Todorovic, N.; Korovljiev, D.; Stajer, V.; Ostojic, J.; Purac, J.; Kojic, D.; Vukasinovic, E.; Djordjievski, S.; Sopic, M.; et al. The effects of 6-month hydrogen-rich water intake on molecular and phenotypic biomarkers of aging in older adults aged 70 years and over: A randomized controlled pilot trial. *Exp. Gerontol.* **2021**, *155*, 111574. [\[CrossRef\]](#)
16. HoHo Biotech, 28.03.21. The Hydrogen Production Factory of the Body, Hydrogen Coral Hydrogen Capsules (Produced by GMP Factory in Japan). Available online: <https://www.hoholab.com.tw/post/%E8%BA%AB%E9%AB%94%E7%9A%84%E7%94%A2%E6%B0%AB%E5%B7%A5%E5%BB%A0%E7%BC%8C%E6%B0%B4%E7%B4%A0%E7%8F%8A%E7%91%9A%E6%B0%AB%E8%86%A0%E5%9B%8A> (accessed on 16 August 2023).
17. Shen, M.C.; Chung, J.R.C.; Wang, K.Y.; Chu, C.F.; Tsou, W.H.; Chou, H.Y.; Wang, T.Y.; Chang, T.H.; Chen, W.W.; Liu, F.C.; et al. Evaluation of the Safety and Potential Therapeutic Effects of Hydrogen-Rich Coral Calcium on Autoimmune Diseases. *Res. Sq.* 2022; Preprint. [\[CrossRef\]](#)
18. Tamura, T.; Hayashida, K.; Sano, M.; Suzuki, M.; Shibusawa, T.; Yoshizawa, J.; Kobayashi, Y.; Suzuki, T.; Ohta, S.; Morisaki, H.; et al. Feasibility and Safety of Hydrogen Gas Inhalation for Post-Cardiac Arrest Syndrome—First-in-Human Pilot Study. *Circ. J.* **2016**, *80*, 1870–1873. [\[CrossRef\]](#)
19. Tamura, T.; Suzuki, M.; Hayashida, K.; Kobayashi, Y.; Yoshizawa, J.; Shibusawa, T.; Sano, M.; Hori, S.; Sasaki, J. Hydrogen gas inhalation alleviates oxidative stress in patients with post-cardiac arrest syndrome. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **2020**, *67*, 214–221. [\[CrossRef\]](#)
20. Katsumata, Y.; Sano, F.; Abe, T.; Tamura, T.; Fujisawa, T.; Shiraishi, Y.; Kohsaka, S.; Ueda, I.; Homma, K.; Suzuki, M.; et al. The Effects of Hydrogen Gas Inhalation on Adverse Left Ventricular Remodeling After Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevated Myocardial Infarction—First Pilot Study in Humans. *Circ. J.* **2017**, *81*, 940–947. [\[CrossRef\]](#)
21. Ishibashi, T.; Sakai, T.; Sato, B.; Hara, K.; Hara, Y.; Naritomi, Y.; Koyanagi, S.; Hara, H.; Nagao, T. Consumption of water containing over 3.5 mg of dissolved hydrogen could improve vascular endothelial function. *Vasc. Health Risk Manag.* **2014**, *10*, 591–597. [\[CrossRef\]](#)
22. Chen, J.; Mu, F.; Lu, T.; Ma, Y.; Du, D.; Xu, K. A Gallbladder Carcinoma Patient With Pseudo-Progressive Remission After Hydrogen Inhalation. *Onco Targets Ther.* **2019**, *12*, 8645–8651. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Chen, J.-B.; Pan, Z.-B.; Du, D.-M.; Qian, W.; Ma, Y.-Y.; Mu, F.; Xu, K.-C. Hydrogen gas therapy induced shrinkage of metastatic gallbladder cancer: A case report. *World J. Clin. Cases* **2019**, *7*, 2065–2074. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Chen, J.; Mu, F.; Lu, T.; Du, D.; Xu, K. Brain Metastases Completely Disappear in Non-Small Cell Lung Cancer Using Hydrogen Gas Inhalation: A Case Report. *Onco Targets Ther.* **2019**, *12*, 11145–11151. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Xu, K.-C.; Chen, J.-B.; Kong, X.-F.; Mu, F.; Lu, T.-Y.; Lu, Y.-Y. Hydrogen therapy can be used to control tumor progression and alleviate the adverse events of medications in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Med. Gas Res.* **2020**, *10*, 75–80. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
26. Akagi, J.; Baba, H. Hydrogen gas activates coenzyme Q10 to restore exhausted CD8⁺ T cells, especially PD-1+Tim3+terminal CD8⁺ T cells, leading to better nivolumab outcomes in patients with lung cancer. *Oncol. Lett.* **2020**, *20*, 258. [\[CrossRef\]](#)
27. Kang, K.-M.; Kang, Y.-N.; Choi, I.-B.; Gu, Y.; Kawamura, T.; Toyoda, Y.; Nakao, A. Effects of drinking hydrogen-rich water on the quality of life of patients treated with radiotherapy for liver tumors. *Med. Gas Res.* **2011**, *1*, 11. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
28. Chen, J.; Kong, X.; Mu, F.; Lu, T.; Du, D.; Xu, K. Hydrogen–oxygen therapy can alleviate radiotherapy-induced hearing loss in patients with nasopharyngeal cancer. *Ann. Palliat. Med.* **2019**, *8*, 746–751. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
29. Akagi, J.; Baba, H. Hydrogen gas restores exhausted CD8⁺ T cells in patients with advanced colorectal cancer to improve prognosis. *Oncol. Rep.* **2019**, *41*, 301–311. [\[CrossRef\]](#)
30. Akagi, J. Immunological Effect of Hydrogen Gas-Hydrogen Gas Improves Clinical Outcomes of Cancer Patients. *Gan Kagaku Ryoho* **2018**, *45*, 1475–1478.
31. Xu, K.-C.; Chen, J.-B.; Kong, X.-F.; Qian, W.; Mu, F.; Lu, T.-Y.; Lu, Y.-Y. Two weeks of hydrogen inhalation can significantly reverse adaptive and innate immune system senescence patients with advanced non-small cell lung cancer: A self-controlled study. *Med. Gas Res.* **2020**, *10*, 149–154. [\[CrossRef\]](#)
32. Nakashima-Kamimura, N.; Mori, T.; Ohsawa, I.; Asoh, S.; Ohta, S. Molecular hydrogen alleviates nephrotoxicity induced by an anti-cancer drug cisplatin without compromising anti-tumor activity in mice. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2009**, *64*, 753–761. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Kikkawa, Y.S.; Nakagawa, T.; Taniguchi, M.; Ito, J. Hydrogen protects auditory hair cells from cisplatin-induced free radicals. *Neurosci. Lett.* **2014**, *579*, 125–129. [\[CrossRef\]](#)
34. Chen, Y.; Zong, C.; Jia, J.; Liu, Y.; Zhang, Z.; Cai, B.; Tian, L. A study on the protective effect of molecular hydrogen on osteoradionecrosis of the jaw in rats. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* **2020**, *49*, 1648–1654. [\[CrossRef\]](#)
35. Mei, K.; Zhao, S.; Qian, L.; Li, B.; Ni, J.; Cai, J. Hydrogen protects rats from dermatitis caused by local radiation. *J. Dermatol. Treat.* **2014**, *25*, 182–188. [\[CrossRef\]](#)
36. Yang, Q.; Ji, G.; Pan, R.; Zhao, Y.; Yan, P. Protective effect of hydrogen-rich water on liver function of colorectal cancer patients treated with mFOLFOX6 chemotherapy. *Mol. Clin. Oncol.* **2017**, *7*, 891–896. [\[CrossRef\]](#)
37. Takefuji, Y.; Hirano, S.-I.; Aoki, Y.; Li, X.-K.; Ichimaru, N.; Takahara, S. Protective effects of hydrogen gas inhalation on radiation-induced bone marrow damage in cancer patients: A retrospective observational study. *Med. Gas Res.* **2021**, *11*, 104–109. [\[CrossRef\]](#)

38. Morgan, S.E.; Vukin, K.; Mosakowski, S.; Solano, P.; Stanton, L.; Lester, L.; Lavani, R.; Hall, J.B.; Tung, A. Use of Heliox Delivered via High-Flow Nasal Cannula to Treat an Infant With Coronavirus-Related Respiratory Infection and Severe Acute Air-Flow Obstruction. *Respir. Care* **2014**, *59*, e166–e170. [CrossRef] [PubMed]
39. Wang, S.T.; Bao, C.; He, Y.; Tian, X.; Yang, Y.; Zhang, T.; Xu, K.F. Hydrogen gas (XEN) inhalation ameliorates airway inflammation in asthma and COPD patients. *QJM Int. J. Med.* **2020**, *113*, 870–875. [CrossRef] [PubMed]
40. Zheng, Z.-G.; Sun, W.-Z.; Hu, J.-Y.; Jie, Z.-J.; Xu, J.-F.; Cao, J.; Song, Y.-L.; Wang, C.-H.; Wang, J.; Zhao, H.; et al. Hydrogen/oxygen therapy for the treatment of an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Results of a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group controlled trial. *Respir. Res.* **2021**, *22*, 149. [CrossRef] [PubMed]
41. Zhou, Z.-Q.; Zhong, C.-H.; Su, Z.-Q.; Li, X.-Y.; Chen, Y.; Chen, X.-B.; Tang, C.-L.; Zhou, L.-Q.; Li, S.-Y. Breathing Hydrogen-Oxygen Mixture Decreases Inspiratory Effort in Patients with Tracheal Stenosis. *Respiration* **2019**, *97*, 42–51. [CrossRef] [PubMed]
42. Takeuchi, S.; Kumagai, K.; Toyooka, T.; Otani, N.; Wada, K.; Mori, K. Intravenous Hydrogen Therapy With Intracisternal Magnesium Sulfate Infusion in Severe Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* **2021**, *52*, 20–27. [CrossRef] [PubMed]
43. Ono, H.; Nishijima, Y.; Ohta, S.; Sakamoto, M.; Kinone, K.; Horikosi, T.; Tamaki, M.; Takeshita, H.; Futatuki, T.; Ohishi, W.; et al. Hydrogen Gas Inhalation Treatment in Acute Cerebral Infarction: A Randomized Controlled Clinical Study on Safety and Neuroprotection. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **2017**, *26*, 2587–2594. [CrossRef]
44. Ono, H.; Nishijima, Y.; Adachi, N.; Tachibana, S.; Chitoku, S.; Mukaihara, S.; Sakamoto, M.; Kudo, Y.; Nakazawa, J.; Kaneko, K.; et al. Improved brain MRI indices in the acute brain stem infarct sites treated with hydroxyl radical scavengers, Edaravone and hydrogen, as compared to Edaravone alone. A non-controlled study. *Med. Gas Res.* **2011**, *1*, 12. [CrossRef]
45. Tamura, T.; Suzuki, M.; Homma, K.; Sano, M.; Iizuka, R.; Narimiya, H.; Tsuruta, R.; Kaneda, K.; Fujita, M.; Sasaki, J.; et al. Efficacy of inhaled hydrogen on neurological outcome following brain ischaemia during post-cardiac arrest care (HYBRID II): A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *EclinicalMedicine* **2023**, *58*, 101907. [CrossRef]
46. Fu, Y.; Ito, M.; Fujita, Y.; Ito, M.; Ichihara, M.; Masuda, A.; Suzuki, Y.; Maesawa, S.; Kajita, Y.; Hirayama, M.; et al. Molecular hydrogen is protective against 6-hydroxydopamine-induced nigrostriatal degeneration in a rat model of Parkinson's disease. *Neurosci. Lett.* **2009**, *453*, 81–85. [CrossRef]
47. Fujita, K.; Seike, T.; Yutsudo, N.; Ohno, M.; Yamada, H.; Yamaguchi, H.; Sakumi, K.; Yamakawa, Y.; Kido, M.A.; Takaki, A.; et al. Hydrogen in Drinking Water Reduces Dopaminergic Neuronal Loss in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine Mouse Model of Parkinson's Disease. *PLoS ONE* **2009**, *4*, e7247. [CrossRef]
48. Li, J.; Wang, C.; Zhang, J.H.; Cai, J.-M.; Cao, Y.-P.; Sun, X.-J. Hydrogen-rich saline improves memory function in a rat model of amyloid-beta-induced Alzheimer's disease by reduction of oxidative stress. *Brain Res.* **2010**, *1328*, 152–161. [CrossRef]
49. Nishimaki, K.; Asada, T.; Ohsawa, I.; Nakajima, E.; Ikejima, C.; Yokota, T.; Kamimura, N.; Ohta, S. Effects of Molecular Hydrogen Assessed by an Animal Model and a Randomized Clinical Study on Mild Cognitive Impairment. *Curr. Alzheimer Res.* **2018**, *15*, 482–492. [CrossRef]
50. Ono, H.; Nishijima, Y.; Ohta, S. Therapeutic Inhalation of Hydrogen Gas for Alzheimer's Disease Patients and Subsequent Long-Term Follow-Up as a Disease-Modifying Treatment: An Open Label Pilot Study. *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, 434. [CrossRef] [PubMed]
51. Ohno, K.; Hirayama, M.; Ito, M.; Minato, T.; Yoritaka, A.; LeBaron, T.W. Inhalation of hydrogen gas elevates urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanine in Parkinson's disease. *Med. Gas Res.* **2019**, *8*, 144–149. [CrossRef] [PubMed]
52. Yoritaka, A.; Ohtsuka, C.; Maeda, T.; Hirayama, M.; Abe, T.; Watanabe, H.; Saiki, H.; Oyama, G.; Fukae, J.; Shimo, Y.; et al. Randomized, double-blind, multicenter trial of hydrogen water for Parkinson's disease. *Mov. Disord.* **2018**, *3*, 1505–1507. [CrossRef] [PubMed]
53. Hong, C.-T.; Hu, C.-J.; Lin, H.-Y.; Wu, D. Effects of concomitant use of hydrogen water and photobiomodulation on Parkinson disease: A pilot study. *Medicine* **2021**, *100*, e24191. [CrossRef] [PubMed]
54. Yoritaka, A.; Takanashi, M.; Hirayama, M.; Nakahara, T.; Ohta, S.; Hattori, N. Pilot study of H₂ therapy in Parkinson's disease: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mov. Disord.* **2013**, *28*, 836–839. [CrossRef] [PubMed]
55. Guan, W.-J.; Wei, C.-H.; Chen, A.-L.; Sun, X.-C.; Guo, G.-Y.; Zou, X.; Shi, J.-D.; Lai, P.-Z.; Zheng, Z.-G.; Zhong, N.-S. Hydrogen/oxygen mixed gas inhalation improves disease severity and dyspnea in patients with Coronavirus disease 2019 in a recent multicenter, open-label clinical trial. *J. Thorac. Dis.* **2020**, *12*, 3448–3452. [CrossRef]
56. China National Health Commission, 04.03.20. Chinese Clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia Diagnosis and Treatment (7th Edition). Available online: <http://kjfy.meetingchina.org/msite/news/show/cn/3337.html> (accessed on 30 September 2023).
57. Botek, M.; Krejčí, J.; Valenta, M.; McKune, A.; Sládečková, B.; Konečný, P.; Klimešová, I.; Pastucha, D. Molecular Hydrogen Positively Affects Physical and Respiratory Function in Acute Post-COVID-19 Patients: A New Perspective in Rehabilitation. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 1992. [CrossRef]
58. Luo, P.; Ding, Y.; He, Y.; Chen, D.; He, Q.; Huang, Z.; Huang, S.; Lei, W. Hydrogen-oxygen therapy alleviates clinical symptoms in twelve patients hospitalized with COVID-19: A retrospective study of medical records. *Medicine* **2022**, *101*, e27759. [CrossRef]
59. Matsuura, H.; Matsumoto, H.; Okuzaki, D.; Shimizu, K.; Ogura, H.; Ebihara, T.; Matsubara, T.; Hirano, S.-I.; Shimazu, T. Hydrogen Gas Therapy Attenuates Inflammatory Pathway Signaling in Septic Mice. *J. Surg. Res.* **2021**, *263*, 63–70. [CrossRef] [PubMed]
60. Xie, K.; Wang, Y.; Yin, L.; Wang, Y.; Chen, H.; Mao, X.; Wang, G. Hydrogen Gas Alleviates Sepsis-Induced Brain Injury by Improving Mitochondrial Biogenesis Through the Activation of PGC- α in Mice. *Shock* **2021**, *55*, 100–109. [CrossRef] [PubMed]

61. Kasuyama, K.; Tomofuji, T.; Ekuni, D.; Tamaki, N.; Azuma, T.; Irie, K.; Endo, Y.; Morita, M. Hydrogen-rich water attenuates experimental periodontitis in a rat model. *J. Clin. Periodontol.* **2011**, *38*, 1085–1090. [\[CrossRef\]](#)
62. Xia, C.; Liu, W.; Zeng, D.; Zhu, L.; Sun, X.; Sun, X. Effect of Hydrogen-Rich Water on Oxidative Stress, Liver Function, and Viral Load in Patients with Chronic Hepatitis B. *Clin. Transl. Sci.* **2013**, *6*, 372–375. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
63. Aoki, K.; Nakao, A.; Adachi, T.; Matsui, Y.; Miyakawa, S. Pilot study: Effects of drinking hydrogen-rich water on muscle fatigue caused by acute exercise in elite athletes. *Med. Gas Res.* **2012**, *2*, 12. [\[CrossRef\]](#)
64. Da Ponte, A.; Giovannelli, N.; Nigris, D.; Lazzer, S. Effects of hydrogen rich water on prolonged intermittent exercise. *J. Sports Med. Phys. Fit.* **2018**, *58*, 612–621. [\[CrossRef\]](#)
65. Javorac, D.; Stajer, V.; Ratgeber, L.; Betlehem, J.; Ostojic, S. Short-term H₂ inhalation improves running performance and torso strength in healthy adults. *Biol. Sport* **2019**, *36*, 333–339. [\[CrossRef\]](#)
66. Koyama, K.; Dobashi, S.; Takeuchi, K. Hydrogen-rich water suppresses the reduction in blood total antioxidant capacity induced by 3 consecutive days of severe exercise in physically active males. *Med. Gas Res.* **2020**, *10*, 21–26. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
67. Mikami, T.; Tano, K.; Lee, H.; Lee, H.; Park, J.; Ohta, F.; LeBaron, T.W.; Ohta, S. Drinking hydrogen water enhances endurance and relieves psychometric fatigue: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **2019**, *97*, 857–862. [\[CrossRef\]](#)
68. Ostojic, S.M.; Vukomanovic, B.; Calleja-Gonzalez, J.; Hoffman, J.R. Effectiveness of Oral and Topical Hydrogen for Sports-Related Soft Tissue Injuries. *Postgrad. Med.* **2014**, *126*, 188–196. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
69. Korovljev, D.; Trivic, T.; Drid, P.; Ostojic, S.M. Molecular hydrogen affects body composition, metabolic profiles, and mitochondrial function in middle-aged overweight women. *Ir. J. Med. Sci.* **2018**, *187*, 85–89. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
70. Kajiyama, S.; Hasegawa, G.; Asano, M.; Hosoda, H.; Fukui, M.; Nakamura, N.; Kitawaki, J.; Imai, S.; Nakano, K.; Ohta, M.; et al. Supplementation of hydrogen-rich water improves lipid and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes or impaired glucose tolerance. *Nutr. Res.* **2008**, *28*, 137–143. [\[CrossRef\]](#)
71. Nakao, A.; Toyoda, Y.; Sharma, P.; Evans, M.; Guthrie, N. Effectiveness of hydrogen rich water on antioxidant status of subjects with potential metabolic syndrome—an open label pilot study. *J. Clin. Biochem. Nutr.* **2010**, *46*, 140–149. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
72. Song, G.; Li, M.; Sang, H.; Zhang, L.; Li, X.; Yao, S.; Yu, Y.; Zong, C.; Xue, Y.; Qin, S. Hydrogen-rich water decreases serum LDL-cholesterol levels and improves HDL function in patients with potential metabolic syndrome. *J. Lipid Res.* **2013**, *54*, 1884–1893. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
73. LeBaron, T.W.; Singh, R.B.; Fatima, G.; Kartikey, K.; Sharma, J.P.; Ostojic, S.M.; Gvozdzakova, A.; Kura, B.; Noda, M.; Mojto, V.; et al. The effects of 24-week, high-concentration hydrogen-rich water on body composition, blood lipid profiles and inflammation biomarkers in men and women with metabolic syndrome: A randomized controlled trial. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* **2020**, *13*, 889–896. [\[CrossRef\]](#)
74. Todorovic, N.; Fernández-Landa, J.; Santibañez, A.; Kura, B.; Stajer, V.; Korovljev, D.; Ostojic, S.M. The Effects of Hydrogen-Rich Water on Blood Lipid Profiles in Clinical Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, 142. [\[CrossRef\]](#)
75. Ishibashi, T.; Sato, B.; Rikitake, M.; Seo, T.; Kurokawa, R.; Hara, Y.; Naritomi, Y.; Hara, H.; Nagao, T. Consumption of water containing a high concentration of molecular hydrogen reduces oxidative stress and disease activity in patients with rheumatoid arthritis: An open-label pilot study. *Med. Gas Res.* **2012**, *2*, 27. [\[CrossRef\]](#)
76. Ishibashi, T.; Sato, B.; Shibata, S.; Sakai, T.; Hara, Y.; Naritomi, Y.; Koyanagi, S.; Hara, H.; Nagao, T. Therapeutic efficacy of infused molecular hydrogen in saline on rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Int. Immunopharmacol.* **2014**, *21*, 468–473. [\[CrossRef\]](#)
77. Qian, L.; Liu, M.; Shen, J.; Cen, J.; Zhao, D. Hydrogen in Patients With Corticosteroid-Refractory/Dependent Chronic Graft Versus-Host-Disease: A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase 2 Trial. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 598359. [\[CrossRef\]](#)
78. Korovljev, D.; Stajer, V.; Ostojic, J.; LeBaron, T.W.; Ostojic, S.M. Hydrogen-rich water reduces liver fat accumulation and improves liver enzyme profiles in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled pilot trial. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* **2019**, *43*, 688–693. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
79. Kura, B.; Szantova, M.; LeBaron, T.W.; Mojto, V.; Barancik, M.; Bacova, B.S.; Kalocayova, B.; Sykora, M.; Okruhlicova, L.; Tribulova, N.; et al. Biological Effects of Hydrogen Water on Subjects with NAFLD: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Antioxidants* **2022**, *11*, 1935. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
80. Tao, G.; Zhang, G.; Chen, W.; Yang, C.; Xue, Y.; Song, G.; Qin, S. A randomized, placebo-controlled clinical trial of hydrogen/oxygen inhalation for non-alcoholic fatty liver disease. *J. Cell. Mol. Med.* **2022**, *26*, 4113–4123. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
81. Igarashi, T.; Ohsawa, I.; Kobayashi, M.; Umemoto, Y.; Arima, T.; Suzuki, H.; Igarashi, T.; Otsuka, T.; Takahashi, H. Effects of hydrogen in prevention of corneal endothelial damage during phacoemulsification: A prospective randomized clinical trial. *Am. J. Ophthalmol.* **2019**, *207*, 10–17. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
82. Nakayama, M.; Nakano, H.; Hamada, H.; Itami, N.; Nakazawa, R.; Ito, S. A novel bioactive haemodialysis system using dissolved dihydrogen (H₂) produced by water electrolysis: A clinical trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2010**, *25*, 3026–3033. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
83. Nakayama, M.; Itami, N.; Suzuki, H.; Hamada, H.; Yamamoto, R.; Tsunoda, K.; Osaka, N.; Nakano, H.; Maruyama, Y.; Kabayama, S.; et al. Novel haemodialysis (HD) treatment employing molecular hydrogen (H₂)-enriched dialysis solution improves prognosis of chronic dialysis patients: A prospective observational study. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 254. [\[CrossRef\]](#)
84. Ono, H.; Nishijima, Y.; Adachi, N.; Sakamoto, M.; Kudo, Y.; Nakazawa, J.; Kaneko, K.; Nakao, A. Hydrogen(H₂) treatment for acute erythematous skin diseases. A report of 4 patients with safety data and a non-controlled feasibility study with H₂ concentration measurement on two volunteers. *Med. Gas Res.* **2012**, *2*, 14. [\[CrossRef\]](#)
85. Matsumoto, S.; Ueda, T.; Kakizaki, H. Effect of Supplementation With Hydrogen-rich Water in Patients With Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Urology* **2013**, *81*, 226–230. [\[CrossRef\]](#)

86. Ito, M.; Ibi, T.; Sahashi, K.; Ichihara, M.; Ito, M.; Ohno, K. Open-label trial and randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of hydrogen-enriched water for mitochondrial and inflammatory myopathies. *Med. Gas Res.* **2011**, *1*, 24. [\[CrossRef\]](#)
87. Zhou, G.; Goshi, E.; He, Q. Micro/Nanomaterials-Augmented Hydrogen Therapy. *Adv. Health Mater.* **2019**, *8*, e1900463. [\[CrossRef\]](#)
88. Zhang, L.; Yu, H.; Tu, Q.; He, Q.; Huang, N. New Approaches for Hydrogen Therapy of Various Diseases. *Curr. Pharm. Des.* **2021**, *27*, 636–649. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
89. Wan, W.-L.; Lin, Y.-J.; Shih, P.-C.; Bow, Y.-R.; Cui, Q.; Chang, Y.; Chia, W.-T.; Sung, H.-W. An In Situ Depot for Continuous Evolution of Gaseous H₂ Mediated by a Magnesium Passivation/Activation Cycle for Treating Osteoarthritis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9875–9879. [\[CrossRef\]](#)
90. Liu, J.; Wang, H.; Yuan, Q.; Song, X. A novel material of nanoporous magnesium for hydrogen generation with salt water. *J. Power Sources* **2018**, 395, 8–15. [\[CrossRef\]](#)
91. Fan, M.; Wen, Y.; Ye, D.; Jin, Z.; Zhao, P.; Chen, D.; Lu, X.; He, Q. Acid-Responsive H₂-Releasing 2D MgB₂Nanosheet for Therapeutic Synergy and Side Effect Attenuation of Gastric Cancer Chemotherapy. *Adv. Healthc. Mater.* **2019**, *8*, 1900157. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
92. Kamimura, N.; Ichimiya, H.; Iuchi, K.; Ohta, S. Molecular hydrogen stimulates the gene expression of transcriptional coactivator PGC-1 α to enhance fatty acid metabolism. *NPJ Aging Mech. Dis.* **2016**, *2*, 16008. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
93. Li, Y.; Li, L.; Wang, S.; Liu, Y.; Zou, J.; Ding, W.; Du, H.; Shen, W. Magnesium hydride acts as a convenient hydrogen supply to prolong the vase life of cut roses by modulating nitric oxide synthesis. *Postharvest Biol. Technol.* **2021**, *177*, 111526. [\[CrossRef\]](#)
94. Johnsen, H.M.; Filtvedt, W.; Hiorth, M.; Klaveness, J. Silicon nanoparticles for oral administration of molecular hydrogen. *Int. J. Pharm.* **2022**, *629*, 122371. [\[CrossRef\]](#)
95. Shimada, M.; Koyama, Y.; Kobayashi, Y.; Kobayashi, H.; Shimada, S. Effect of the new silicon-based agent on the symptoms of interstitial pneumonitis. *Sci. Rep.* **2023**, *13*, 5707. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
96. Kawamura, M.; Imamura, R.; Kobayashi, Y.; Taniguchi, A.; Nakazawa, S.; Kato, T.; Namba-Hamano, T.; Abe, T.; Uemura, M.; Kobayashi, H.; et al. Oral Administration of Si-Based Agent Attenuates Oxidative Stress and Ischemia-Reperfusion Injury in a Rat Model: A Novel Hydrogen Administration Method. *Front. Med.* **2020**, *7*, 95. [\[CrossRef\]](#)
97. Kobayashi, Y.; Imamura, R.; Koyama, Y.; Kondo, M.; Kobayashi, H.; Nonomura, N.; Shimada, S. Renoprotective and neuroprotective effects of enteric hydrogen generation from Si-based agent. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 5859. [\[CrossRef\]](#)
98. Wang, X.; Tong, B.; Hui, R.; Hou, C.; Zhang, Z.; Zhang, L.; Xie, B.; Ni, Z.; Cong, B.; Ma, C.; et al. The role of hyperthermia in methamphetamine-induced 971 depression-like behaviors: Protective effects of coral calcium hydride. *Front. Mol. Neurosci.* **2022**, *14*, 808807. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.