

Projektnummer/Project no Uppdragsgivare/Client
E41607 SocialstyrelsenFoT-område
Inget FoT-områdeDatum/Date Memo nummer/Number
2024-10-31 FOI Memo 8602

Omvärldsanalys 2024: Katastroftoxikologi

Nationellt kunskapscentrum i katastroftoxikologi, bevakningsperiod 1 januari – 31 oktober 2024



Bilder från FOIs bildbank

Titel/Title
Omvärldsanalys 2024: Katastroftoxikologi

Memo nummer/Number
FOI Memo 8602

Innehåll

1 Inledning 3

2 Säkerhetsläge och hotbild 3

3 Aktuellt inom kunskapsområdet 5

 3.1 Kemiska hälsorisker..... 5

 3.2 Medicinsk behandling 6

 3.3 Personsanering..... 7

4 Utveckling och viktiga områden..... 8

 4.1 Utvecklingsprojekt inom katastroftoxikologi..... 8

 4.2 Beredskapsplanering 10

 4.3 Utbildning för att hantera händelser med kemiska ämnen..... 10

 4.4 Viktiga utvecklingsområden att bevaka 10

 4.5 Sammanställning över ett urval artiklar inom hälsoriskbedömning och medicinsk
 behandling under 2024 12

Titel/Title
Omvärldsanalys 2024: KatastroftoxikologiMemo nummer/Number
FOI Memo 8602

1 Inledning

Nationellt kunskapscentrum för katastroftoxikologi (KcC) har som en del av sitt uppdrag till uppgift att regelbundet bevaka och rapportera om kunskapsområdet till Socialstyrelsen. Denna rapportering innefattar bland annat en årlig omvärldsanalys som för 2024 omfattar perioden mellan den 1 januari och den 31 oktober. Omvärldsanalysen syftar till att identifiera utvecklingsområden, frågeställningar, ny samverkan och erfarenheter som kan utveckla och stärka beredskapen ur ett katastroftoxikologiskt och katastrofmedicinskt perspektiv.

Katastroftoxikologi är ett specialområde inom toxikologi som fokuserar på de giftiga ämnen som människor och miljön kan exponeras för under eller efter en katastrof, både naturliga och mänskligt skapade. Detta inkluderar bland annat kemiska olyckor, kemisk krigsföring, terrorattacker och industriella utsläpp (C-händelser).

Centrala frågor inom katastroftoxikologi är:

- *Akut riskbedömning*: snabbt identifiera farliga ämnen vid utsläpp och göra riskområdesbedömningar exempelvis baserade på spridningsberäkningar.
- *Exponeringsrisk och dos-respons*: bedöma hälsorisker för människor vid exponering för kemiska ämnen.
- *Hälsokonsekvenser och saneringsstrategier*: utveckla metoder för medicinsk behandling och personsanering som minskar konsekvenserna av en händelse.
- *Beredskap*: utforma beredskapsplaner, riktlinjer och strategier för hantering av giftiga ämnen i akuta situationer som minskar konsekvenserna av framtida katastrofer.

Socialstyrelsen har givit KcC i uppdrag att öka kunskapen som avser personsanering, hälsoriskbedömningar, diagnostik och medicinsk behandling vid masskadehändelser efter exponering för hälsofarliga kemikalier¹, med påverkan främst via andningsvägar, ögon och hud.

Målgruppen för denna omvärldsanalys är aktörer som verkar inom hälso- och sjukvårdssektorns arbete med krisberedskap och civilt försvar. Rapporten ger en översikt av ett antal aktuella frågor utan att göra anspråk på att täcka in alla aspekter inom forskningsområdet katastroftoxikologi. FOI svarar för innehåll och slutsatser i analysen.

2 Säkerhetsläge och hotbild

Rysslands krig mot Ukraina har förändrat säkerhetsläget i Europa och så även i Sverige. Trots att risken för ett väpnat angrepp mot vårt land för närvarande bedöms som låg, finns en ökad risk för påverkansoperationer och andra illasinnade aktiviteter från en annan stat, direkt eller genom ombud (s.k. proxy). Detta skapar eller innebär ett brett och svårhanterligt spektrum av säkerhetsproblem. Ett sätt att påverka samhället skulle kunna vara att medvetet påvisa sårbarheter i beredskap och sjukvårdens förmåga att hantera en händelse med kemiska ämnen, vilket skulle kunna generera negativa yttringar och opinioner. Hot om användning, påstådda eller faktiska händelser med akuttoxiska kemiska ämnen i Sverige, skulle sannolikt få stor uppmärksamhet även utan skadade eller vid relativt begränsade skadeutfall. En konsekvens av detta kan vara ökad stress och oro i befolkningen, vilket i sin tur kan utgöra en utmaning vid bedömning av en patients medicinska tillstånd och vid urskiljning (triage) av exponerade bland oroliga friska.

¹ Med hälsofarliga kemikalier avses de som har direkta hälsoeffekter på människokroppen, d.v.s. toxiska, irriterande eller frätande kemiska ämnen. Allergiframkallande, cancerogena, mutagena och reproduktionstoxiska kemikalier omfattas inte. Inte heller brandfarliga och syreundanträngande kemikalier.

Titel/Title
Omvärldsanalys 2024: KatastroftoxikologiMemo nummer/Number
FOI Memo 8602

Det finns alltså ett fortsatt intresse bland våldsbejakande extremister och terrorister att använda sig av hälsofarliga kemikalier i antagonistiskt syfte, och information om hur kemikalier kan anskaffas och hur attentat kan förberedas cirkulerar på internet bland dessa grupperingar. Under de senaste åren har personer gripits misstänkta för förberedelser till attentat med kemiska ämnen och/eller toxiner i Europa och Australien. Dessa västerländska anhängare till ISIS/Daesh hade fått vägledning via krypterade kanaler från kemiexperter inom terrororganisationen. I samtliga fall har alla gripanden skett innan dessa individer hunnit bygga upp tillräcklig förmåga för att genomföra ett attentat.

Vätecyanid och ricin är de ämnen som oftast figurerat i dessa ingripanden. Dessa ämnen har tidigare varit av intresse inom jihadistiska kretsar, där det förekommit en kapacitetsuppbyggnad. Risker att dessa aktörer skulle kunna genomföra ett attentat med giftiga kemikalier som skulle kunna medföra masskador bedöms i nuläget som låg. Sammantaget bör det likväl finnas en medvetenhet om att denna typ av attentat skulle kunna ske och vilka konsekvenser detta innebär för beredskap inom räddningstjänst och sjukvård.

Precis som tidigare år konstateras att giftiga och frätande ämnen fortsatt används för att hota, skrämja och skada andra människor runt om i världen. I de flesta kända fall har hoten riktats mot individer med nära relation till attentatspersonen. Hot med anknytning till giftiga ämnen har också förekommit i finansiella opportunistiska syften eller som uttryck för missnöje mot företag, myndigheter eller andra offentliga institutioner och personer. Mer detaljerad information om händelser i omvärlden finns att läsa i FOI rapporten: *CBRN-hot från ickestatliga aktörer - Årsrapport 2023*.²

Trots de väpnade konflikter som pågår inom och utanför Europa har inga kända attentat med kemiska ämnen som stridsmedel förekommit under 2024. Under första kvartalet har dock Ukraina rapporterat att användningen av tårgaser och klorpikrin³ eskalerat och att dessa nu används rutinmässigt i den ryska krigsföringen vid fronten. Detta utgör ett brott mot kemvapenkonventionen.

Händelser under de senaste åren har skapat en mer komplex och ökad hotbild mot Sverige, vilket ledde till att Säkerhetspolisen i augusti 2023 höjde terrorhotnivån från förhöjt till högt, från nivå tre till fyra på en femgradig skala. I januari 2024 bedömde Säkerhetspolisen att hotnivån fortsatt ligger kvar på en fyra. Den förändrade hotbilden avseende terrorism anses vara långsiktig och strategisk, snarare än baserad på ett specifikt attentatshot.⁴ Sjukvårdens behov av förmåga att hantera kemikalieexponerade individer i fredstida kriser, höjd beredskap och krig baseras på riskbedömningar som inkluderar tänkt agerande, vanliga industrikemikalier och scenarier med farliga ämnen. Vid större C-händelser kan samverkan och stöd från angränsande regioner och internationella aktörer, som EUs civilskyddsmekanism, vara avgörande. Förmågan att hantera sådana händelser kräver utbildning och övningar. Sveriges medlemskap i Nato och det nya säkerhetsläget påverkar också beredskapsplaneringen.

Rapporteringen⁵ under perioden (mellan mars och augusti 2024) har understrukit vikten av att stärka förberedelserna och samarbetet på internationell nivå för att effektivt hantera och motverka hot från kemiska och biologiska vapen samt giftiga ämnen. Några av ämnena som berörts:

² CBRN-hot från ickestatliga aktörer - Årsrapport 2023. Magnus Normark m. flera. FOI-R--5607—SE. Publicerad: 2024-06-03

³ Chloropicrin and its alleged use in the Ukrainian war (part 3) - The Trench - Jean Pascal Zanders (the-trench.org)

⁴ Terrorhotet kvar på hög nivå. Säkerhetspolisen, 14 augusti 2024. Terrorhotet kvar på hög nivå - Säkerhetspolisen (sakerhetspolisen.se). Hämtad 2024-09-19.

⁵ <https://globalbiodefense.com/>

Titel/Title
Omvärldsanalys 2024: KatastroftoxikologiMemo nummer/Number
FOI Memo 8602

- *Toxiner och bioregulatorer*: Diskussionerna inom konventionerna för kemiska och biologiska vapen (CWC och BTWC) har betonat behovet av att reglera toxiner och bioregulatorer, vilket är avgörande för internationell säkerhet avseende dessa ämnen.⁶
- *Sjukvård och beredskap*: COVID-19 har bidragit till ökad medvetenhet och förbättrad beredskap för CBRNE-händelser.⁷ Forskning på skyddsutrustning för CBRN-situationer⁸ visar att användning av skyddsmasker med sidoplacerade filter kan utgöra ett fysiskt hinder för sjukvårdspersonalen vid intubering av patienter (förlänger intuberingstid), vilket kan vara kritiskt vid masskadehändelser.
- *Läkemedelsberedskap*: Det har föreslagits att USA bör öka sin lagerhållning av läkemedelskomponenter, såsom startmaterial och aktiva substanser, för att minska beroendet av utländska leverantörer, särskilt från Indien och Kina.⁹ Startmaterialen har dessutom längre hållbarhet och kan i snitt lagras 3 till 4 gånger längre än det färdiga läkemedlet.
- *Analys och detektion*: Framsteg har gjorts i utvecklingen av bärbara sensorer för detektion av nervgaser samt spraybara sensorer för upptäckten av kemiska vapen på plats.¹⁰

3 Aktuellt inom kunskapsområdet



3.1 Kemiska hälsorisker

Exponering för kemikalier sker vanligtvis genom inandning, förtäring eller kontakt med huden och kan leda till allvarliga hälsoproblem. Farliga kemikalier utgör en betydande hälsorisk, och även om effektiva motmedel finns för vissa ämnen, behövs fortsatt forskning som syftar till att ta fram nya och förbättrade medicinska behandlingar för många andra. Department of Homeland Security (DHS) har identifierat omkring 200 kemikalier av intresse som kan utgöra faror i samband med antagonistiska attentat, vid industriella olyckor eller naturkatastrofer.¹¹ Dessa kemikalier, som inkluderar nervgaser som sarin och extremt potenta syntetiska opioider, klassificeras baserat på deras toxiska effekter. Bland de ämnen DHS identifierat finns även blåsbildande kemikalier (t.ex. senapsgas, lewisit), lungskadande ämnen (t.ex. klorgas, fosgen) samt cyanider.

Tidigare kemiska attacker, såsom sarin- och klorgasattackerna i Syrien mellan 2013-2018 och mordförsöket med nervgasen Novitjok i Salisbury, England, och i Tomsk, Ryssland, visar att kemiska stridsmedel fortsatt utgör ett hot, i konflikter och i det civila samhället, och belyser de

⁶ Michael Crowley, Malcolm Dando, Regulation of toxins and bioregulators under the Chemical Weapons Convention and the Biological and Toxin Weapons Convention, Journal of Biosafety and Biosecurity, Volume 6, Issue 2, 2024, Pages 99-112. DOI:10.1016/j.job.2024.03.003.

⁷ COVID-19 and CBRNE: Effects of the pandemic in the field of CBRNE | Journal of Emergency Management (wmpilc.org)
⁸ [https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440\(24\)04166-5](https://www.cell.com/heliyon/fulltext/S2405-8440(24)04166-5)

⁹ The National Security Rationale for Stockpiling Key Pharmaceutical Ingredients - The Council on Strategic Risks

¹⁰ Sensors | Free Full-Text | Hydrogen-Bond Acidic Materials in Acoustic Wave Sensors for Nerve Chemical Warfare Agents & Detection (mdpi.com)

¹¹ DHS Chemicals of Interest. Appendix A to Part 27, Title 6. Hämtad 24-09-02. <https://www.ecfr.gov/current/title-6/appendix-Appendix%20A%20to%20Part%2027>

Titel/Title
Omvärldsanalys 2024: KatastroftoxikologiMemo nummer/Number
FOI Memo 8602

allvarliga konsekvenser ämnena har för de akuta sjukvårdsinsatserna. Dessa händelser understryker även det fortsatta behovet av forskning för att utveckla riskhantering och omhändertagande, till exempel förbättrad triage- och saneringsmetodik, samt mer effektiva, generella och lättadministrerade läkemedel som kan lindra både akuta och långsiktiga följder av kemisk exponering.

3.2 Medicinsk behandling

Att utveckla nya läkemedel kan innefatta både upptäckt av helt nya substanser och återanvändning av redan godkända läkemedel. Eftersom utvecklingen av nya läkemedelssubstanser är både kostsam och tidskrävande, behövs även forskning som undersöker möjligheten att återanvända läkemedel som är i sen utvecklingsfas eller redan godkända. Detta tillvägagångssätt drar nytta av redan etablerade läkemedel, minskar utvecklingskostnaderna och höjer det medicinska skyddet hos både civila och militära enheter genom att dra nytta av redan etablerade läkemedel. Fördelen med att återanvända läkemedel är också att det redan finns omfattande farmakologisk och säkerhetsdata, samt att det krävs mindre mängd nya data för att utöka godkännandet till att inkludera ytterligare terapeutiska användningsområden.

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA, European Medicine Agency) har publicerat medicinsk vägledning för behandling av förgiftningar orsakade av de kemiska ämnena som bedömts kunna användas som vapen vid terrorism, annan brottslighet eller krig. Dokumentet listar möjliga läkemedel och antidoter som kan nyttjas för att behandla exponerade, men betonar att behandling alltid ska följa nationella riktlinjer. Denna uppdaterade vägledning, som ersätter versionen från 2003, publicerades i juli 2024 och har sammanställts i samråd med europeiska experter inom toxikologi, farmakologi och klinisk behandling. Den kopplar till militära aspekter relaterade till kemiska ämnena och andra giftiga kemikalier.¹²

Ny forskning inom området under 2024 lyfter vikten av att förstå både akuta och långsiktiga effekter av toxiska exponeringar av organofosforföreningar (nervgaser) och toxinet ricin, båda kemiska stridsmedel. Studierna visar på komplexa effekter på fysiologiska system och belyser behovet av specifika och effektiva medicinska motåtgärder. Under punkt 4.5 finns en utförligare sammanfattning av studierna som i korthet handlar om:

Organofosfatförgiftning (OP förgiftning, nervgasförgiftning)

Trancart *et al.* undersökte effekten av nervgasen VX på möss och konstaterade att andningsproblem orsakades av funktionella fel snarare än vävnadsskador. Goulay *et al.* undersökte effekterna av VX på grisar och fann att flera hemodynamiska och respiratoriska parametrar påverkades, inklusive hjärtfrekvens och syremättnad, vilka skulle kunna användas som diagnosmarkörer för livshotande förgiftning.

Behandling av OP-förgiftning

Studier av Hobson *et al.* och Almeida *et al.*, jämförde effektiviteten hos läkemedel som diazepam och midazolam mot OP-inducerade anfall och hjärnskador. Bensodiazepiner visade sig minska hjärnskador men kunde inte helt förhindra långvarig neurologisk inflammation efter exponering.

Ricinförgiftning

Sapoznikov *et al.* undersökte ricinförgiftning i möss och fann att subletala doser orsakade akuta lungskador och den långsiktiga återhämtningen var associerad med ökad fibrotisk ärrbildning. Lin *et*

¹² EMA guidance document on the use of medicinal products for treatment in case of exposure to chemical agents used as weapons of terrorism, crime, or warfare (EMA/323692/2024) Emergency Task Force (ETF). 12 July 2024.

Titel/Title
Omvärldsanalys 2024: KatastroftoxikologiMemo nummer/Number
FOI Memo 8602

al. fokuserade på hur ricin orsakade leverskador via ferroptos och visade att substansen Ferrostatin-1 kan minska dessa skador.

3.3 Personsanering

Vid händelser där människor har exponerats för farliga kemikalier kan personsanering vara en livräddande åtgärd. Detta gäller särskilt för kemikalier med låg flyktighet då dessa ämnen stannar kvar på hud och kläder, vilket ökar risken för långvarig exponering och att en större mängd agens tas upp via huden. Personsanering vid kemiska händelser kräver snabba insatser för att minimera allvarliga skador, vilket utgör en stor utmaning för prehospital och intrahospital sjukvård. Personsanering kan även vara avgörande för att förhindra potentiell risk för sekundärkontaminering av insats- och sjukvårdspersonal.

Under 2024 har vetenskapliga studier publicerats som primärt fokuserat på specifika tillvägagångssätt för att öka saneringseffektiviteten efter hudexponering för kemiska stridsmedel. Vid vissa kemiska stridsmedel är enkla saneringsprocedurer (avspolning med stora mängder vatten eller tvätt med tvål och vatten) inte tillräckligt effektiv och användning av specifika saneringsmedel eller utökade generella saneringsprocedurer rekommenderas.¹³

FOI har genomfört en studie som utvärderade personsanering genom att inkludera torr borttagning efter hudexponering för industrikemikalien 2-butoxyetanol och nervgasen VX¹⁴. Effektiviteten av torr borttagning, som utfördes med material som finns tillgängliga i ambulanser eller vid akutmottagningar, utvärderades antingen som egen metod eller som komplement till efterföljande våtsanering. Resultaten visar tydligt fördelarna med att inkludera torr borttagning innan våtsanering efter hudexponering för båda kemikalierna, och detta observerades både när försöken utfördes i rumstemperatur och kalla klimatförhållanden. Torrsanering har även fördelen att snabbt kunna initieras på skadeplats och minskar risken för hypotermi som är särskilt viktigt i kalla miljöer. Studien har tidigare beskrivits i detalj i en tidigare avrapportering till Socialstyrelsen¹⁵.

Reactive Skin Decontamination Lotion (RSDL) har i flertalet studier genomförda vid FOI och andra försvarsforskningsinstitut visats vara det mest effektiva saneringsmedlet efter hudexponering för nervgaser¹⁶. RSDL har även fördelen att saneringsmedlet bryter ner nervgaser, vilket förenklar omhändertagandet av både den exponerade och avfallet efter genomförd sanering. Under 2024 har en djurstudie publicerats där RSDL även kunde bryta ner nervgaser i novitjok-gruppen. Resultaten visade också att saneringseffektiviteten var tidsberoende efter hudexponering för novitjokvarianten A234¹⁷. Vid kombinationsskador har även en frågeställning uppkommit utifall kontakt mellan RSDL och andra antiseptiska eller hemostatiska läkemedel kan resultera i kemiska brännskador på hud¹⁸. Efter experiment genomförda på grishud kunde det dock konstateras att antiseptiska och hemostatiska medel kan användas efter behov även vid genomförande av RSDL-sanering, då inga exoterma reaktioner på hud kunde observeras.

¹³ Dorandeu F, Singer C, Chatfield S, Chilcott RP, Hall J (2023). Exposure to organophosphorus compounds: best practice in managing timely, effective emergency responses. Eur J Emerg Med. 2023 Dec 1;30(6):402-407.

¹⁴ Thors L, Wigenstam E, Qvarnström J, Wästerby P, Öberg L, Bucht A (2024). Immediate dry decontamination using efficient absorbent materials is beneficial following skin exposure to low-volatile toxic chemicals. J Appl Toxicol. 44(9):1361-1371.

¹⁵ Jonasson S (2024). Katastroftoxikologi - upprätthålla expertis och kunskap vid kemiska händelser och katastrofer. FOI Memo 8433.

¹⁶ Exempel på referenser: Schwartz MD, Hurst CG, Kirk MA, Reedy SJ, Braue EH Jr (2012). Curr Pharm Biotechnol. 13(10):1971-9; Dachir S, Cohen M, Buch H, Kadar T (2021). Chem Biol Interact. 336:109393; Thors L, Wigenstam E, Qvarnström J, Bucht A (2021). Cutan Ocul Toxicol. 40(2):95-102.

¹⁷ Cornelissen AS, van den Berg RM, Langenberg JP, van Grol M, Bross R, Pittman J, Cochrane L, Savransky V (2024). Effective skin decontamination with RSDL® (reactive skin decontamination lotion kit) following dermal exposure to a Novichok class nerve agent. Chem Biol Interact. 25;395:111001.

¹⁸ Franken J, Mikler J (2024). Reactive skin decontamination lotion (RSDL) safety with clinical antiseptics and hemostatic agents. Toxicol Lett. 395:11-16.

Titel/Title
Omvärldsanalys 2024: KatastroftoxikologiMemo nummer/Number
FOI Memo 8602

Effektiviteten av nya saneringsmedel har även utretts för organiska fosforföreningar. Ett saneringsmedel som resulterar i att det skapas en film på hud har utvecklats för att förenkla appliceringen och borttagningen från hud¹⁹. Exempelvis Fuller's Earth är ett vanligt förekommande pulverformigt saneringsmedel. Denna formulering visades ha god effektivitet efter hudexponering för organisk fosforförening. Effektiviteten hos hydroxamsyrasalter, specifikt acetohydroxamsyra, att bryta ner nervgaser har också utretts²⁰. Saltet visades kunna bryta ner nervgaser i novitjok-gruppen inom några minuter. Dock har dessa ämnen inte utvärderats för dess effektivitet och användbarhet vid hudsanering.

Val av saneringsprocedur för att undvika allvarliga hudskador orsakade av exponering för starka syror har också utvärderats. Studien visade att våtsanering eller en kombination av torr borttagning och våtsanering var effektivast, dock krävs initiering av sanering inom 30 sekunder efter exponering för koncentrerad syra för att vara effektiv.²¹ Detta resulterar i att det operativt är mycket svårt att undvika svåra hudskador efter syraexponering.

Fortsatta studier av effektiviteten hos saneringsmedlet difoterin efter hudexponering för fluorvätesyra (HF) har genomförts.²² Resultaten visade att difoterin var effektivare vid hudsanering av HF jämfört med vatten, natriumklorid eller kalciumglukonat. Att sanering behöver initieras tidigt efter hudexponering för farliga kemikalier förevisades även i denna studie.

4 Utveckling och viktiga områden

Genom den forskning som bedrivs vid FOI, och i samarbeten med andra akademiska lärosäten samt motsvarande internationella försvarsforskningsinstitut, strävar vi efter att öka vår kunskap om både befintliga och nya hot mot samhället. Med stöd av insikter från omvärldsbevakningen²³ kan vi tillämpa och anpassa vår forskning för att bidra till en förbättrad och stärkt beredskap.

4.1 Utvecklingsprojekt inom katastroftoxikologi

Socialstyrelsen har inrättat ett utvecklingsprojekt på FOI från 2024 till och med 2026 för att upprätthålla expertis och kunskap inom det katastroftoxikologiska området. Huvudsyftet med denna verksamhet är att bidra till totalförsvarsplaneringen inom hälsa, vård och omsorg vid allvarliga kemiska händelser, och därmed bidra till att stärka det civila försvaret i Sverige. Det som ligger till grund för denna verksamhet är bland annat den potentiella hotbild rörande C-händelser som beskrivs i Handlingskraft (Försvarsmakten och MSB, 2021).²⁴

¹⁹ Durmaz K, Misbach M, Danoy A, Salvi JP, Bloch E, Bourrelly S, Verrier B, Sohler J (2024). An innovative Fuller's earth-based film-forming formulation for skin decontamination, through removal and entrapment of an organophosphorus compound, paraoxon-ethyl. *J Hazard Mater.* 470:134190.

²⁰ Smolkin B, Nahum V, Bloch-Shilderman E, Nili U, Fridkin G, Ashkenazi N. Acetohydroxamic acid salts: mild, simple and effective degradation reagents to counter Novichok nerve agents. *RSC Adv.* 2024 May 8;14(21):14904-14909. doi: 10.1039/d4ra02038c. PMID: 38720986; PMCID: PMC11077324.

²¹ Matar H, Vuddanda PR, Chilcott RP (2024). Evaluation of emergency skin decontamination protocols in response to an acid attack (vitreolage). *Burns.* S0305-4179(24)00205-5.

²² Bélanger A, Pichette A, Gauthier M, Legault J (2024). Diphoterine, an amphoteric rinsing solution, reduces hydrofluoric acid injuries in an ex vivo pigskin model. *Burns.* 50(2):488-494.

²³ Omvärldsbevakning 2024: Katastroftoxikologi. Memo 8515. 2024.

²⁴ <https://www.forsvarsmakten.se/siteassets/2-om-forsvarsmakten/dokument/handlingskraft.pdf>

Titel/Title
Omvärldsanalys 2024: Katastroftoxikologi

Memo nummer/Number
FOI Memo 8602

Verksamheten ska svara upp mot två specifika mål:



Bidra till att stärka kunskapen om kemiska hot och effekter samt att förfina och validera befintliga strategier inom medicinsk behandling, främst gällande skador orsakade av toxiska industrikemikalier (retande gaser/vävnadsskadande ämnen), nervskadande ämnen och nya potentiella hotämnen.

Frågeställningar inom området medicinsk behandling fokuserar på att förbättra hanteringen av kemikalieinducerade lungskador och andra förgiftningar. För att uppnå detta krävs:

Toxikologisk utvärdering: Användning av modellsystem som speglar verkliga exponeringssituationer, såsom djur, vävnad och celler, för att studera symtomutveckling och medicinsk behandling. Målet är att förbättra behandlingen vid allvarliga kemiska utsläpp och nervgasförgiftningar.

Provtagningstekniker: Utveckling av enkla och snabba provtagningstekniker för analys och identifiering av tidigt uttryckta diagnostiska biomarkörer²⁵. Dessa biomarkörer kan vägleda riktad behandling vid allvarliga kemiska utsläpp och exponeringar.

Tolkning av symtomkomplex: Ökad förmåga att tolka symtomkomplex (toxidrom²⁶) efter olika förgiftningar. Detta kan bidra till en förbättrad bedömning och hantering av misstänkta kemikalieexponeringar.



Bidra till utveckling av metodik för personsanering av kemiska ämnen som skadar eller tränger igenom huden i syfte att ge vetenskapligt underlag till förbättrade rutiner vid omhändertagande av exponerade individer.

Inom området personsanering är följande frågeställningar aktuella:

Effektivitet av personsaneringsprocedurer: Utvärdera den generiska effektiviteten hos olika personsaneringsmetoder och specifika saneringsmedel.

Sekundärkontaminationsrisker: Undersöka riskerna för sekundärkontamination vid kontakt mellan sjukvårdspersonal och patienter som har exponerats för nervgaser via huden.

Resultaten i utvecklingsprojekten kommer att kunna användas för inriktning av beredskapshöjande åtgärder på sikt, exempelvis utveckling av operativa rutiner, dimensionering av beredskapsförmåga och planering. Inom projekten sker även nationellt och internationellt kunskapsutbyte inom katastroftoxikologi med flera lärosäten. FOI har avtalsbundna samarbeten med försvarsforskningsinstitut i USA, Storbritannien, Frankrike, Nederländerna och Kanada, samt samarbeten med andra länder som till exempel Finland. Deltagande i dessa forskarnätverk kring gemensamma forskningsfrågor bidrar till kunskapsutbyte och gemensamma publikationer.

²⁵ Jonasson, S., et al. (2024). "Potential exhaled breath biomarkers identified in chlorine-exposed mice." *J Anal Toxicol* 48(3): 171-179.

²⁶ <https://lakemedelsboken.se/terapiomraden/akutmedicin/akuta-forgiftningar/toxidrom/>

Titel/Title
Omvärldsanalys 2024: KatastroftoxikologiMemo nummer/Number
FOI Memo 8602

4.2 Beredskapsplanering

Sverige har ett långsiktigt behov att förstå och bedöma befintliga och nya hot inom området kemiska ämnen. Läkemedelsberedskap är en central del av samhällets krisberedskap och har som mål att skydda folkhälsan och säkerställa att sjukvården kan upprätthålla sin verksamhet även under svåra förhållanden under kriser, katastrofer och andra störningar. När det gäller beredskap för nervgasförgiftningar i samhället handlar det bland annat om att säkerställa tillgången till viktiga antidoter. Detta innebär att etablera robusta system och lager för att kunna förse sjukvården och allmänheten med nödvändiga läkemedel, även vid avbrott i leveranskedjan eller andra samhällsstörningar. Som tidigare nämnts så är det viktigt att minska beroendet av utländska leverantörer och att även lagerhålla läkemedelskomponenter, såsom startmaterial och aktiva substanser, för att kunna starta inhemsk produktion. Samtidigt behövs internationellt samarbete och samordning för att kunna dela resurser mellan länder under globala kriser.

4.3 Utbildning för att hantera händelser med kemiska ämnen

Sjukvårdens förmåga att hantera C-händelser i fredstida kriser, höjd beredskap och krig kräver utbildning och regelbundna övningar. Ett förslag till kursplaner, målgrupper och övningsupplägg lades fram som ett resultat av ett regeringsuppdrag under 2024.²⁷ Socialstyrelsen har under året fått i uppdrag av regeringen att under en tidsbegränsad period tillhandahålla vissa utbildningar och kompetenshöjande insatser som stärker beredskapen inom hälso- och sjukvården²⁸. Kunskapscentret bidrar med sin kompetens till utbildningar i omhändertagande av drabbade vid CBRN-händelser. Regeringsuppdraget i sin helhet omfattar även utbildningar inom krigstraumatologi och kunskapshöjande insatser baserat på konceptet ”Stop the Bleed”. Kontinuiteten av utbildningar för att hantera händelser med kemiska ämnen är oerhört viktig och en långsiktig finansiering måste säkerställas, liksom en huvudman som ansvarar för utbildningarna.

4.4 Viktiga utvecklingsområden att bevaka

Användning av maskininlärning (AI) i olika applikationer för utveckling av nya kemiska ämnen, riskbedömning av kemikalier samt identifiering av potentiella mål för nya läkemedel är viktiga forskningsområden som kunskapscentret bevakar. AI kan, som många nya teknologier, medföra både stora fördelar och potentiella risker och det kan vara en utmaning att säkerställa att teknologin inte missbrukas av illvilliga aktörer. AI kan assistera i designen av nya molekyler genom att förutsäga deras struktur-aktivitetssamband, vilket kan leda till upptäckten av helt nya potenta läkemedel men också nya kemiska och biologiska hot (syntetisk biologi).

Ett annat område där mer kunskap behövs är hur exponering för idag okända giftiga ämnen ska hanteras och vilka diagnostiska metoder och nya behandlingsstrategier som behöver utvecklas.

Det behövs förbättrade, mer systematiserade metoder för att bedöma risker med kemiska ämnen och deras effekter på människor, vilket utvecklingen inom AI troligtvis kan bidra med. Redan idag utvärderas AI för tidig upptäckt av hjärtsvikt och hjärtstopp. Exempelvis arbetar SOS Alarm med AI-assisterad diagnostik baserad på symtomtolkning som ett hjälpmedel för att snabbare bedöma möjligt hjärtstopp, för att underlätta när ambulanspersonal anländer till skadeplatsen.²⁹ Att tidigare

²⁷ Uppdrag att skyndsamt stärka hälso- och sjukvårdens förmåga att hantera händelser med vissa farliga ämnen S2023/01047

²⁸ Uppdrag att tillhandahålla vissa utbildningar och kompetenshöjande insatser som stärker beredskapen inom hälso- och sjukvården S2024/01006

²⁹ Ny teknik för att identifiera plötsliga hjärtstopp. SOS Alarm. Ny teknik för att identifiera plötsliga hjärtstopp - SOS Alarm.

Titel/Title
Omvärldsanalys 2024: Katastroftoxikologi

Memo nummer/Number
FOI Memo 8602

kunna upptäcka hjärtsvikt genom AI-assisterad EKG-analys i primärvården är ytterligare ett exempel.

Med utveckling av ny diagnostik- och analysutrustning kan det bli lättare att identifiera och karakterisera toxidrom (symtomkomplex kopplade till förgiftningar), även i komplexa och/eller nya kemiska situationer. Sannolikt kommer toxidrom och förekomsten av dem, förändras i takt med utvecklingen av nya kemiska hot. Det är viktigt för medicinsk- och räddningstjänstpersonal att vara uppdaterad om dessa förändringar för att effektivt kunna identifiera och behandla förgiftningar.

Specifika utvecklingsområden inom forskningsområdet

- Följa utvecklingen inom AI
- Toxidrom
- Provtagning för detektion och sanering - nya metoder och snabb indikering
- Förbättrade behandlingsstrategier - medicinska motmedel (mer generella)
- Behandlingsstrategier mot nya kemiska hotämnen

Kontakt: Kunskapscentrum för Katastroftoxikologi, FOI

Mejl: KcC@foi.se

Besöksadress: Cementvägen 20, Umeå

Tel: +46 90-10 66 00

www.foi.se

Titel/Title

Omvärldsanalys 2024: Katastroftoxikologi

Memo nummer/Number

FOI Memo 8602

4.5 Sammanställning över ett urval artiklar inom hälsoriskbedömning och medicinsk behandling under 2024

How does organophosphorus chemical warfare agent exposure affect respiratory physiology in mice? Trancart *et al.* 2024, *Toxicology* 507 (2024) 153890

Trots att kvävning ofta anges som dödsorsak vid förgiftning med nervgaser är det fortfarande inte helt klart hur och varför andningssvikten uppstår. I den här studien undersöktes andningsförändringar hos möss som exponerats för en subkutan dos av VX. Förändringar i andningsmönstret var märkbara 20–25 minuter efter att mössen exponerats för VX, och förstärktes under de följande 40 minuterna. Mössen fick längre in- och utandningar, vilket resulterade i minskad andningsfrekvens. Ytlig andning och ökad luftvägsresistans medförde också en minskad minutvolym. Denna andningspåverkan höll i sig i upp till 72 timmar, men var övergående efter 7 dagar. VX hämmade acetylkolinesterasaktiviteten i alla vävnader (diafragma, lungor och hjärnstammen) vid 24 h men hade störst påverkan på diafragman där också en inflammatorisk respons uppstod (IL-6, KC, MIP-2, MMP8 och proMMP-9). Inga tydliga vävnadsskador kunde noteras. De andningsproblem som uppkom efter VX-förgiftningen verkar bero på ett funktionellt fel i andningsvägarna, snarare än på uppkomna vävnadsskador.

Baseline physiological data from anesthetized pigs in a VX intoxication model. Goulay *et al.* 2024, *Toxicology Letters* 397 (2024) 117–128

Grismodeller sedan länge använts för vetenskapliga studier av förgiftningar med organofosforföreningar, trots detta saknas fortfarande vissa fysiologiska data, däribland nervgifters påverkan på aktiviteten hos kolinesteraser. Fysiologiska data samlades in under 6-timmar från sövda grisar, både VX-exponerade och friska kontroller. Insamlat data inkluderar hemodynamiska och respiratoriska parametrar, blodnivåer av flera biokemiska parametrar, blodgaser och fullständig blodstatus. Vävnad och blod analyserades avseende både acetylkolinesteras- och butyrylkolinesterasaktivitet. Resultaten visar att flera kardiovaskulära och respiratoriska parametrar är särskilt påverkade av organofosfatförgiftning, såsom hjärtfrekvens, arteriellt blodtryck, hjärtminutvolym och andningsfrekvens. Blodanalysen visar att också syremättnad (SpO₂), laktatnivåer, basöverskott och blodsocker korrelerar med övriga parametrar och kan utgöra diagnosmarkörer för livshotande förgiftning.

A longitudinal MRI and TSPO PET-based investigation of brain region-specific neuroprotection by diazepam versus midazolam following organophosphate-induced seizures. Hobson *et al.* 2024, *Neuropharmacology* Volume 25, 109918

Akut förgiftning med organofosfater (OP), som nervgaser och bekämpningsmedel, kan orsaka livshotande kolinerg kris och status epilepticus (SE). Överlevande kan drabbas av hjärnskador, epilepsi och kognitiva problem. Diazepam har länge ingått i de autinjektorer som används för behandling av akuta OP-förgiftningar, men ersätts allt oftare av midazolam, som verkar snabbare att mildra anfallen, särskilt när det ges intramuskulärt. Även om det finns en tydlig korrelation mellan anfallens varaktighet och omfattningen av hjärnskador saknas kunskap om hur effektivt dessa läkemedel skyddar hjärnan efter OP-förgiftning.

I studien användes icke-invasiva avbildningstekniker för att studera hjärnskador i råttor som förgiftats med OP-föreningen DFP, med och utan efterbehandling med diazepam eller midazolam. Magnetresonanstomografi (MRI) användes för att övervaka hjärnskador och hjärnatrofi, medan positronemissionstomografi (PET) användes för att mäta neuroinflammation. Råttorna skannades vid flera tidpunkter, 3–168 dagar efter förgiftningen. Neuroinflammation kvarstod under hela studien och var kopplad till progressiv hjärnatrofi och vävnadsombyggnad. Bensodiazepiner minskade hjärnskador på ett områdesspecifikt sätt, men ingen av dem hade effekt på den långvariga neuroinflammation. Diffusions-MRI och TSPO PET-mått korrelerade tydligt med anfallens svårighetsgrad, och tidiga MRI- och PET-mått var positivt korrelerade med långvarig hjärnatrofi. Sammantaget tyder dessa resultat på att enbart behandling av epileptiska anfall inte är tillräcklig för att förhindra långvarig neuroinflammation och strukturella vävnadsförändringar.

Quantitative T2 mapping-based longitudinal assessment of brain injury and therapeutic rescue in the rat following acute organophosphate intoxication. Almeida *et al.* 2024, *Neuropharmacology*, Volume 249, 109895

Medicinsk behandling förbättrar överlevnadsgraden vid akut förgiftning med organofosfater, men misslyckas ofta med att förhindra de kroniska neurologiska skadorna. Därför finns det ett behov av att utveckla nya effektivare medicinska motmedel. Genom studier av akut förgiftning med OP-diisopropylfluorofosfat (DFP) i råttor undersöktes T2-mätningar av magnetresonanstomografi (MRI)

Titel/Title

Omvärldsanalys 2024: Katastroftoxikologi

Memo nummer/Number

FOI Memo 8602

avbildningar av hjärna som kvantitativt mått på hjärnskador och för utvärdering av terapeutisk effektivitet. Råttorna avbildades med en 7T MRI-skanner vid 3, 7 och 28 dagar efter exponering för DFP eller kontrollösning, med eller utan behandling med standardläkemedlet mot epileptiska anfall, midazolam (MDZ); en ny antikonvulsiv medicin, allopregnanolon (ALLO); eller kombinationsbehandling med MDZ och ALLO (DUO). Almeida med fler visar att medelvärdena för T2 i DFP-exponerade djur var: (1) högre än i kontrollerna dag 3; (2) minskade över tid; och (3) minskade i thalamus dag 28. Behandling med ALLO eller DUO, men inte enbart MDZ, minskade signifikant medelvärdena för T2 jämfört med obehandlade DFP-djur i piriform cortex dag 3. Kombinationsbehandlingen DUO hade bäst långtids effekt på T2-värdena (dag 28). Denna studie stöder användningen av T2-kartläggning för longitudinell övervakning av hjärnskador och belyser den terapeutiska potentialen hos ALLO som en tilläggsbehandling för att mildra kronisk sjuklighet associerad med akut OP-förgiftning.

No-observed-adverse-effect-level (NOAEL) assessment as an optimized dose of cholinesterase reactivators for the treatment of exposure to warfare nerve agents in mice. Trancart *et al.* 2024, Chemico-Biological Interactions, Volume 392, 110929

Vid förgiftning med nervgaser inhiberas kolinesteraser (ChE) vilket orsakar kolinergt syndrom. Oximer används för reaktivering av dessa enzymer men dessa motmedel har begränsad effektivitet mot vissa OP-föreningar och kan själva hämma kolinesteraserna, en effekt som de själva är avsedda att motverka, om de administreras i för höga doser. I den här studien utvärderas den terapeutiska effektiviteten av en NOAEL-dos, dvs den maximala dosen av oximet som inte orsakar någon observerbar toxisk effekt. I jämförelsen ingick oximerna HI-6 DMS (standard oxim), HCl och JDS364. Effektiviteten utvärderades vid behandlingar med NOAEL-dos och högre doser, genom att undersöka oximernas påverkan på andningen och farmakologisk interaktion mellan oximen och cirkulerande kolinesteras. Slutligen bestämdes den terapeutiskt skyddsindex mot OP-förgiftning. För JDS364 och HCl hade NOAEL-dosen en betydande terapeutiska effekt mot OP-förgiftning, däremot krävdes högre doser än NOAEL för HI-6 DMS, vilket påverkade andningsfunktionen. Effekterna av HI-6 DMS kunde inte direkt korreleras till hämning av kolinesteraser och påverkade inte överlevnaden men skulle potentiellt kunna orsakas av stimulering av icke-enzymatiska kolinerga mål.

Short- and long-term outcomes of pulmonary exposure to a sublethal dose of ricin in mice. Sapoznikov *et al.* 2024

Ricin är ett extremt potent toxin som produceras i frön från ricinplantan, *Ricinus communis*. Toxinet inaktiverar ribosomerna och blockerar därmed cellens proteinsyntes. Ricin anses vara ett biologiskt/kemiskt hot på grund av den globala tillgången på ricinfrön, den stora mängden toxin i biprodukter från produktion av ricinolja, den höga stabiliteten och enkla framställningen. De toxiska effekterna efter exponering för dödliga doser av ricin har beskrivits utförligt i olika försöksdjursmodeller.

Det antas dock att vid en terrorattack med aerosoliserat ricin skulle majoriteten av individerna exponeras för subletala doser snarare än dödliga. Syftet med denna studie var därför att bedöma kort- och långsiktiga effekter på fysiologiska parametrar och funktioner efter lungexponering för subletala doser. Studien visar att subletal exponering av möss för ricin på kort sikt orsakar akut lungskada, interstitiell lunginflammation, omfattande cytokinfrisättning, neutrofilinflöde, ödem och celldöd. Denna skada manifesterades som nedsättningar i lungfunktion och fysiologisk funktion. Intressant nog återhämtade sig mössen på lång sikt från den akuta lungskadan men reparationsprocessen var associerad med bestående fibrotisk ärrvävnad. Därför förväntas begränsning av den akuta fasen av sjukdomen och hantering av långvarig lungfibros med medicinska motåtgärder kunna förbättra livskvaliteten för de överlevande.

Ferrostatin-1 alleviates liver injury via decreasing ferroptosis following ricin toxin poisoning in rat. Ruijiao Lin *et al.* 2024, Toxicology, Volume 503, 153767

Ricinförgiftning kan orsaka multiorgansvikt, särskilt nedsatt leverfunktion. Trots den allvarliga hälsorisk som ricin kan utgöra, finns det för närvarande ingen effektiv medicinsk behandling av ricinförgiftning. Tidigare studier har visat att ricinförgiftning orsakar bland annat lipidperoxidation och ackumulering av järn. Ferroptos är en form av celldöd som är järnberoende och orsakas av överdriven ackumulering av lipidperoxid. I studien kunde ferroptos konstateras i ricininducerad leverskada. Ricin orsakade leverskador genom att minska leverns reducerade glutathionreserver och proteinnivåer av glutathionperoxidas 4 och Solute Carrier Family 7 Member 11, och samtidigt öka järn, malondialdehyd och reaktiva syreradikaler samt mitokondrieskador. Ferrostatin-1-behandling återställde nivåerna, vilket därmed lindrade leverskadan. Dessa resultat tyder på att hämning av ferroptos kan vara en ny strategi för behandling av ricinförgiftning.