

Forskningsrön kan ge nya förutsättningar att lösa sepsis-utmaning – BioStock-artikel

BioStock publicerade den 3 juni 2019 en artikel om Aptahem, som återges nedan i sin helhet.

En ny studie publicerad i JAMA kan ge nya förutsättningar för att hitta lösningen på den globala utmaningen sepsis, förr kallat blodförgiftning. Hittills har alla patienter fått samma behandling, men nu konstateras att sepsis kan definieras utifrån flera subtyper som bör behandlas olika beroende på typ. BioStock kontaktade Mikael Lindstam, vd för Aptahem som utvecklar Apt-1, ett akutläkemedel mot sjukdomen, för en kommentar.

Det saknas idag effektiva läkemedel mot sepsis, ett livshotande tillstånd som uppstår när kroppens svar på en infektion går överstyr och skadar de egna vävnaderna och organen.

Sepsis uppstår när en infektion spridit sig till hela kroppen och påverkar vitala organ som hjärta, lungor och njurar. Infektionen är ofta en följd av t.ex. en influensa, halsfluss, sårinfektion, lunginflammation eller urinvägsinfektion.

Sepsis drabbar 30 miljoner människor årligen, varav 6 miljoner dör och många överlevande drabbas av återfall eller tvingas leva med livslånga konsekvenser av sjukdomen, t.ex. genom amputation, organbyte eller nedsatt hjärnfunktion. Detta innebär att det finns ett stort omättat kliniskt behov av bättre behandlingsalternativ för en enorm patientpopulation.

Omfattande marknad under stark tillväxt

Den totala läkemedelsförsäljningen för sepsis och septisk chock uppskattades år 2015 till 2,8 miljarder USD i 7MM-regionen (EU5, Japan och USA). Marknaden beräknas växa med en årlig tillväxttakt (CAGR) om nästan 8 procent mellan 2016 och 2026 till en årlig försäljning om 5,9 miljarder USD 2026. Sammantaget är marknadspotentialen för ett innovativt nytt sepsis-läkemedel alltså betydande.

Nya rön ger mer kunskap om sjukdomen

Svaret på frågan varför flertalet tidigare genomförda kliniska prövningar med läkemedelskandidater mot sepsis har misslyckats skulle möjligen kunna finnas i de nya forskningsrön som nyligen publicerades i [Journal of the American Medical Association](#) (JAMA).

I en studie utförd av forskare vid **University of Pittsburgh School of Medicine** som baserades på data från fler än 60 000 patienter inom ramen för projektet **Sepsis ENdotyping in Emergency Care** (SENECA), och som erhållit finansiering av **National Institute of Health** (NIH), användes datoralgoritmer för att analysera 29 kliniska variabler som återfinns i de elektroniska journalerna för 20 000 patienter som diagnostiserats med sepsis mellan åren 2010 till 2012.

Algoritmen grupperade patienterna i fyra separata sepsistyper:

- Alfa: vanligaste typen (33%), patienter med de minst onormala laborietestresultaten, minsta organdysfunktion och det lägsta procentantalet dödsfall vid sjukhus med 2%
- Beta: äldre patienter, som omfattar 27%, med de mest kroniska sjukdomar och njursvikt
- Gamma: liknande frekvens som beta, men med förhöjda åtgärder av inflammation och primär lungdysfunktion;
- Delta: den minst vanliga (13%), men mest dödliga typen, ofta med leverdysfunktion och chock, tillika representerandes de högsta procentuella dödsfallen vid sjukhus med 32%.

Därefter studerades registerdata för ytterligare 43 000 sepsispatienter från 2013 till 2014 och omfattande kliniska data och immunresponsbiomarkörer från nära 500 patienter med lunginflammation inskrivna på 28 sjukhus i USA. I det följande steget tillämpades alla dessa data på nyligen avslutade internationella kliniska studier på lovande sepsiskandidater men som av olika orsaker inte nått sina mål.

När patienterna i dessa olika studier klassificerades med hjälp av de fyra ovannämnda sepsistyperna, fann forskarna att en målinriktad terapi skulle ha varit fördelaktig för Alfa-typen av sepsis-patienter, men ofördelaktig för Delta-typen.

Jämförelse med anpassad behandling av bröstcancerpatienter

Forskarna jämförde dessa slutsatser med behandlingen av bröstcancerpatienter. Vid bröstcancer är det självklart att alla patienter inte kan få samma behandling då vissa former är mer aggressiva än andra och därmed måste behandlas på ett annat sätt, samt att vissa patienter reagerar positivt eller negativt för olika biomarkörer och även svarar olika på olika mediciner.

Nu hoppas man att samma koncept ska vinna gehör vid utvecklingen av sepsisläkemedel, d.v.s. att hitta terapier som gäller för de specifika typerna av sepsis och sedan designa nya kliniska prövningar för att testa dem. På det hela taget handlar det om att betrakta sepsis som en sjukdom med flera olika villkor och kliniska egenskaper som kräver skräddarsydda behandlingar för den enskilde patientens typ av sepsis.

»Studien visar att Apt-1 kommer att ha terapeutiska beröringspunkter för alla fyra definierade typer, utifrån vad vi kan se från de resultat vi har fram till idag. Speciellt att vi kan se Apt-1:s effekter på att motverka organdysfunktion«

— Mikael Lindstam, vd Aptahem

Apt-1 – antiinflammatorisk, antikoagulerande och immundysfunktions-motverkande.

Svenska [Aptahem](#) har utvecklat läkemedelskandidaten Apt-1, ett läkemedel som skall adressera den abnorma inflammatoriska respons som kroppen utsätts för samt de skador som uppstår vid sepsis.

Den kaotiska inflammatoriska responsen som sker vid sepsis är kroppens överreaktion på en infektion som kan ge upphov till en systemisk inflammation som påverkar immunsystemet. I stället för att hjälpa kroppen att reglera inflammationen kan immunsystemet vända i en negativ riktning genom att t.ex. sänka blodtrycket. Detta leder i sin tur till dålig syresättning av vitala organ, vilka i värsta fall slutar att fungera då vävnaden börjar brytas ned och patienten riskerar att avlida.

Prekliniska djurstudier har indikerat att läkemedelskandidaten Apt-1 har antiinflammatoriska, antikoagulerande och immundysfunktions-motverkande effekter som adresserar den komplexa interaktionen mellan koagulation och inflammation i sepsis. Via oberoende kontraktslaboratorier har man kunnat påvisa påtagligt förbättrad överlevnad hos försöksdjur i flera vedertagna sepsismodeller.

Det är just denna multipla effekt av flera olika toxiska cytokiner i kroppen som Apt-1:s multimekanism skulle kunna täcka in med sin funktionalitet och

därmed bromsa eller återställa kroppens immunsystem så att det kan återfå kontrollen.

Den antiinflammatoriska effekten understöds även av att Apta-1 har en förmåga att stimulera mekanismer som är positiva för kroppens immunförsvar. Utöver detta har bolaget kunnat visa att, i de fall där en massiv koagulation uppstår och i sin tur leder till massiv blodproppsbildning, detta förlopp eventuellt kan motverkas av Apta-1:s anti-koagulerande och anti-trombotiska egenskaper.

Mikael Lindstam, vd för Aptahem, hur ser ni på de nya studieresultatet som publicerats i JAMA?

– Det är mycket goda nyheter att man börjar titta på sepsis som ett komplext sjukdomstillstånd och att man inser att detta inte är lätt att behandla. Studien visar även på att man bättre kan differentiera vilket tillstånd en patient befinner sig i och därmed förhoppningsvis ge så adekvat behandling som möjligt med de alternativ som finns att tillgå.

– Studien visar att Apta-1 kommer att ha terapeutiska beröringspunkter för alla fyra definierade typer, utifrån vad vi kan se från de resultat vi har fram till idag. Speciellt att vi kan se Apta-1:s effekter på att motverka organdysfunktion.

Apta-1 är en multipelt verksamt läkemedelskandidat. Hur ser du på möjligheten att adressera en eller flera av de olika subtyperna av sepsis?

– Med den vetenskap vi idag har om Apta-1:s effekter kan vi potentiellt täcka in alla de fyra olika typerna av sepsis.

Tror du att de nya rönen generellt kommer att påverka nuvarande utvecklingsstrategier och den allmänna synen på hur sepsis bör behandlas?

– För oss har det länge varit självklart att man individuellt måste förstå sjukdomsbildens multibeteende i kroppen. Vi ser därför väldigt positivt på att andra, och då speciellt behandlade läkare och *key opinion leaders*, tar till sig detta för att få till en ändring av SOC (*standard of care*) för att kunna rädda fler patienters liv eller motverka livslånga negativa eftereffekter.

Vad kan du säga om Aptahems nuvarande utvecklingsläge, vad har ni på gång framöver?

– Det är många som undrar, vi håller bland annat på att färdigställa en mycket omfattande rapport rörande NHP (*non-human primate*) – detta jobb har varit väldigt omfattande men har gett oss mycket ny data som vi kommer att dela med oss av så snart rapporten är färdig. Vårt samarbete med Seattle kommer snart att resultera i en första rapport vilket vi ser fram emot med spänning, då det är en metod som forskargruppen studerat som påminner mest om ett riktigt sepsisförlopp i kroppen.

Vi arbetar även vidare med tillverkningen av Apta-1 och hoppas snart kunna uppdatera marknaden om detta. Vidare arbetar vi intensivt med att utveckla bolaget, inte bara vetenskapligt utan även på affärssidan och finansiellt. Även här ser vi fram emot att kommunicera eventuella nyheter efter hand de aktualiseras.

Den 21 maj uppmärksammades Aptahem som ett av de bolag som gått allra bäst på börsen i år med en uppgång på 252 procent. Den siffran hade förra veckan ökat till över 340 procent efter en fortsatt uppgång på över 28 procent sedan sammanställningen, som gjordes av Placera, publicerades. Vad tror du att orsaken är till att ni har presterat så bra i år?

– Först vill jag tacka våra aktieägare som visar tålamod med att vissa saker tar tid – ibland mer tid än man önskar sig. Det var glädjande att se det positiva mottagandet vid publiceringen av vår PCT patentansökan. Att vi äntligen fått dela med oss av det gedigna arbete Aptahems utvecklingsteam utfört och som resulterat i denna viktiga patentansökan är befriande. Jag ser det som ett kvitto på förståelsen för Apta-1:s stora potential som läkemedelskandidat och många förstår nu även den potentiellt mycket stora terapeutiska bredd Apta-1 har.

Sett över tre års sikt ser utvecklingen inte lika kul ut. Hur ser du på chanserna till en värderingsmässig revansch baserat på kommande katalysatorer?

– Att det kan vara knaggligt att ta sig igenom utvecklingen av ett nytt läkemedel hör till. Men det är viktigt att poängtera att vi har lärt oss oerhört mycket om Apta-1, kunskap som vi nu börjar skörda frukterna av genom att det ena efter det andra bekräftande beviset blir tydligt. Faktum är att denna tidsåtgång resulterat i att vi nu sitter i en mycket bättre sits än innan, förståelsemässigt, patentskyddsmässigt, teammässigt och samarbetsmässigt. Vi har även skaffat oss en tydligare bild av hur Apta-1 ska utvecklas kliniskt och nå marknaden som ett färdigt läkemedel.

Innehållet i Biostocks nyheter och analyser är oberoende men Biostocks verksamhet är i viss mån finansierad av bolag i branschen. Detta inlägg avser ett bolag som BioStock erhållit finansiering från.

[Läs artikeln på BioStocks webbsida](#)