



ALS forskning

Tema Neuro

Karolinska Universitetssjukhuset

www.karolinska.se/ALS

Juni 2019

Karolinska Universitetssjukhuset

Delta i en forskningsstudie

Som patient kan det hända att du blir tillfrågad om du vill ingå i en klinisk studie. All forskning är frivillig. Beslutet att delta är helt upp till dig och din familj. Din fortsatta vård påverkas inte av ditt val.

Kliniska studier behövs för att:

Hitta och utveckla nya läkemedel, hitta nya diagnosmetoder, identifiera hur man bäst kan förebygga en viss sjukdom samt utveckla omvårdnad. Till exempel vilken typ av symtomlindring som ska användas och att förbättra livskvaliteten.

Olika typer av kliniska studier

Hur en studie läggs upp beror på vilka frågor som ska besvaras. Det finns många olika typer av studier. I vissa behövs ett stort antal patienter och då samarbetar ofta flera sjukhus. När det gäller läkemedelsforskning skiljer man mellan fas 1, 2, och 3-studier.

Fas 1 är det första tillfället då en ny substans ges till en människa. Normalt är försökspersonerna friska, frivilliga som står under konstant medicinsk övervakning. Syftet med prövningen är att avgöra om försökspersonerna tolererar läkemedlet och om det uppträder i kroppen på det sätt som djurstudierna och annan forskning indikerat. Den inledande dosen görs så låg som möjligt, men tillräckligt stor för att ge svar på de frågor som prövningen avser belysa. Om allt går väl kan dosen sedan successivt höjas till den nivå som skall användas vid kliniskt bruk.

Fas 2 är normalt det första tillfället läkemedlet ges till patienter med den aktuella sjukdomen. Olika doser prövas för att se hur medlet påverkar sjukdomen eller dess symtom samt för att fastställa den dos

som skall användas i storskalig prövning (Fas 3). Antalet patienter i Fas 2 är relativt begränsat. **Fas 3** påbörjas endast om resultaten i Fas 2 är så goda att fortsatta studier är motiverade. Den nya medicinen prövas mot en verkningslös kopia, ofta kallad placebo, eller mot ett redan godkänt läkemedel för samma sjukdomstillstånd. Patienter fördelas slumpvis mellan dessa läkemedel. Varken läkare eller patienter vet vilken av produkterna resp. patient får. Denna prövning kallas ”dubbelblindrandomiserad” och anses vara den metod som ger den bästa och mest objektiva värderingen. Först när prövningen avslutas avslöjas vilka patienter som fått det nya läkemedlet respektive placebo. Därefter kan man avläsa och utvärdera vilken effekt det nya läkemedlet haft jämfört med placebo. Givetvis förutsätts att skillnaden mellan de två produkterna skall vara påtalig i statistisk mening.

I **Fas 3**-studierna ingår ett stort antal patienter, ibland tusentals. Det stora antalet är nödvändigt för att få ett fullgott underlag för statistiska analyser. Om läkemedlet framstår som lovande och tolereras väl av patienterna görs ytterligare prövningar för att verifiera resultaten. Därefter kan ansökan om godkännande inges till berörda läkemedelskontrollmyndigheter i Europa företrädesvis till den gemensamma myndigheten European Medicines Agency (EMA). En ansökan skall innehålla all dokumentation som belyser produktens kvalitet, säkerhet och effekt.

Pågående forskningsstudier på Tema Neuros ALS Center vid Karolinska Universitetssjukhuset

Kliniska behandlingsstudier:

REFALS Namn: Effects of Oral Levosimendan (ODM-109) on Respiratory Function in Patients with ALS. Fas 3.

Inklusionsperiod 180601-190701

Syftet med denna forskningsstudie är att mäta hur säkert och effektivt levosimendan (ODM-109) är vid behandling av patienter med ALS (amyotrofisk lateralskleros).

Detta görs genom att mäta andningsförmågan. Studiepersonalen ställer frågor om din hälsostatus och säkerheten följs upp genom blodprover, medicinska undersökningar och dokumentation om hur mycket vård du behöver för din ALS.

Levosimendan (Simdax®) är ett läkemedel som redan är godkänt för att ges via en ven för behandling av hjärtsvikt. Det är godkänt av läkemedelsverk i 60 länder, inklusive Sverige. I den här studien prövas samma aktiva ingrediens för behandling av ALS. Det ges i studien som en kapsel (tas via munnen). Oralt Levosimendan (ODM-109) är ett prövningsläkemedel (studieläkemedel). Termen ”prövningsläkemedel” innebär att läkemedlet inte har godkänts av Läkemedelsverket för behandling av ALS utanför denna studie. Som en del av denna studie kan det hända att du får en placebo. En placebo är en tablett som ser exakt ut som prövningsläkemedlet men som inte har några aktiva ingredienser.

Djurstudier och studier på människa har visat att levosimendan (ODM-109) kan hjälpa till att förbättra muskelstyrkan i diafragman och därmed även andningsförmågan hos patienter med ALS. Om patienter med ALS får en ökad andningsförmåga kan även deras allmänna välmående och funktionalitet öka.

Ungefär 450 patienter från hela världen kommer att delta i den här studien. Både kvinnor och män över 18 år kommer att ingå. Ditt deltagande i studien kommer att pågå i ungefär 1 år.

Principal Investigator: Caroline Ingre , Sponsor: Orion Corporation Orion Pharma

Kliniska förbättringsstudier:



Kvalitetsregistret för ALS

Vi i ALS-teamet arbetar med att förbättra mottagandet och omhändertagandet av våra patienter. Som en del av den förbättrade vården önskar vi mer detaljerad information om just dina symtom och ditt välmående. Vi vill att du ska känna dig delaktig i vården och att vården ska vara en dialog mellan oss. Mer detaljer säkerställer även att du och andra patienter med ALS och närbesläktade sjukdomar (PLS, PSMA, PBP) får bättre, säkrare och mer jämlik vård över hela landet.

Därför har vi utvecklat ett kvalitetsregister för ALS och närbesläktade sjukdomar. Registret är en del av Svenska neuroregister och kommer att användas som ett komplement till det redan befintliga journalsystemet. Registret ger en betydligt bättre överblick över din sjukdom. Här kan vi, tillsammans med dig, med lätthet följa dina provresultat, spridningsmönster av sjukdomen, ditt välmående, din vikt och andra viktiga faktorer som påverkar din vardag och hur du mår. För att vi vid varje besök ska vara uppdaterade på dina symtom har vi även utvecklat ett system där du kan registrera dina symtom själv. Informationen hämtas sedan upp i registret och på nästa besök kan vi gå igenom dina svar. På så sätt är både du och vårdgivaren på bästa sätt förberedda på besöket. Detta system kallas för PER (Patientens Egen Registrering).

Utveckling av hemsida för ALS verksamheten

Utveckling av nya rutiner för PEG-vård vid ALS

Samarbetsprojekt med NRC för förbättrad vård för tracheostomerade ALS patienter.

Kliniska och prekliniska studier:

ALSrisc

Sedan 2016 driver vi projektet ALSrisc. I projektet studerar vi om olika biomarkörer och potentiella riskfaktorer, genetiska varianter, metaboliter och proteinnivåer påverkar prognosen och risken för amyotrofisk lateral skleros (ALS). Det aktuella projektet baseras på insamling av kliniska data,

blodprover och ryggmärgsvätska från patienter med ALS vid neurologiska kliniken på Karolinska Universitetssjukhuset.

Projektet genomförs på följande sätt:

I samband med ett ordinarie läkarbesök på neurologmottagningen görs en intervju angående symtom som kan tyda på ALS och förekomst av ALS i släkten och en noggrann klinisk undersökning. Du får besvara frågor om dina symtom, din livskvalitet, vanor och livsstil nu och tidigare i livet samt möjliga miljömässiga riskfaktorer. Projektet omfattar också blodprovstagning från venen i armvecket och ett prov med ryggmärgsvätska samt en hudbiopsi (2x 2mm). Den blodvolym som tas är ca 65 ml och ca 15 ml ryggmärgsvätska. Denna provtagning utförs rutinmässigt på neurologkliniken vid ALS-utredningar, och kommer att utföras av en erfaren specialist i neurologi. Ibland uppstår huvudvärk efter ett ryggmärgsvätskeprov, vilket är ofarligt och övergående. Du genomgår även radiologi (MRT hjärna och FDG-PET) inklusive neurofysiologisk undersökning (ENeG och EMG). Upprepad blodprovstagning och insamling av kliniska uppgifter sker därefter vid varje återbesök var tredje-fjärde månad och upprepat ryggmärgsvätskeprov sker en gång per år för att kontrollera progressmarkörer av ALS sjukdomen. Efter 1-4 veckor kommer du kontaktas av forskningssköterskan. Hon kommer komplettera med ytterligare frågeformulär inklusive ett enkelt minnestest som kan besvaras i hemmet. Vid detta tillfälle kommer vi även att be om ett urinprov, salivprov (2 ml), nagelprov från samtliga naglar (fingrar och tår) samt ett hårprov (5 g). Håret kommer att klippas av vid roten, fästas på ett papper och sedan förvaras i ett kuvert. Slutligen kommer vi att be om ett avföringsprov (20 g) vilket Du kommer att utföra själv i hemmet. Vid besöket

kommer du att få mer information om detta samt erhålla ett självtest-kit för avföringsprov. Tidsåtgången för besöket beräknas till cirka 2 timmar.

Detta kommer att upprepas en gång var sjätte månad under tre år tillsammans med forskningssköterskan.

Inom projektet ALSrisc beforskas följande:

1. Fetter (Lipider och apolipoprotein)

Insamling av venöst blod för att identifiera lipidernas betydelse för risk och prognos.

2. Neurofilament light och heavy

Erkända biomarkörer för neurodegenerativ sjukdom. Insamling av ryggmärgsvätska och blod parat för att identifiera neurofilamentens betydelse för diagnos och progress.

3. Neuroinflammation

Insamling av ryggmärgsvätska och blod parat för att identifiera T-cellernas involvering i sjukdomsprocessen.

4. Longitudinell datainsamling

Vävnad såsom blod, ryggmärgsvätska, saliv, hår, nagel och avföring från patienter och anhöriga samlas in vid diagnos och sedan varje år. För att identifiera biomarkörernas naturliga kurvor.

5. Kognitiv screening

Alla nyinsjuknade ALS-patienter i Stockholm screenas avseende kognitiv funktion vid diagnos och sedan igen var 6:e månad.

6. VIALS: Impact of neuroimaging on clinical management

- a) Utveckling av neurodegenerativt protokoll för ALS på MRT hjärna.
- b) Utveckling av neurodegenerativt protokoll för ALS på PET.

7. Kardiell påverkan

Identifiering av kardiellt engagemang. Hur vanligt och på vilket sätt påverkas ALS patienternas hjärtan.

8. Prediktionsmodeller

För att följa hur sjukdomen ALS utvecklas hos patientgruppen används skalan ALSFRS-R (ALS Functional Rating Scale-Revised). En modell som beskriver sjukdomsprogressionen vid olika tidpunkter skulle underlätta stratifieringen av ALS-patienter med avseende på svårighetsgrad och progresstyp. I kombination med ovan beskrivna biomarkörer möjliggör modellen prediktion av ett individuellt förlopp.

9. OLINK proteinstudier

Identifiering av biomarkörer hos ALS patienter med och utan C9orf72 mutationen via Olink ProSeek. Proteinsekvensanalyser på likvor och blod.

10. Kennedys sjukdom

Insamling av fenotypisk data hos alla patienter med Kennedys sjukdom vid Karolinska Universitetssjukhuset för etablering i Neuroregistret. Vårdprogram med lokala guidelines.

Doktorandprojekt

Doktorand Ulf Kläppe
Stress vid ALS, huvudhandledare Caroline Ingre. Antagen 2017,
halvtid 2019, disputation 2022.

Doktorand Elisa Longinetti
Komorbiditet vid ALS, huvudhandledare Fang Fang, bihandledare
Caroline Ingre. Antagen 2015, halvtid 2017, disputation 2019.

Doktorand Solmaz Yazdani
Neuroinflammation vid ALS, huvudhandledare Fang Fang,
bihandledare Caroline Ingre. Antagen 2017, halvtid 2020,
disputation 2023.

Doktorand Jiangwei Sun
Tarmens betydelse vid ALS, huvudhandledare Fang Fang,
bihandledare Caroline Ingre. Antagen 2018, halvtid 2020,
disputation 2023.

Kontaktperson

Vid frågor om aktuella ALS forskningsprojekt på Tema Neuro
Karolinska Universitetssjukhuset.

Forskningssjuksköterska Karolina Palmback
Karolina.palmback@sl.se

