

Fakta om smärta

CombiGenes och Zyneyros smärtprogram

Smärtans påverkan på individ och samhälle

Definition och förekomst

- **Långvarig smärta** definieras som smärta som pågått längre än tre månader.
- **Kronisk smärta** definieras som smärta som pågått längre än sex månader.
- **Egen sjukdom:** såväl långvarig som kronisk smärta betraktas idag som sjukdomar i sig.
- **Förekomst:** mellan 15-25 procent av den vuxna befolkningen i Europa och USA lider av pågående smärtproblem och cirka 7 procent har kronisk smärta.
- Kronisk smärta är en av de vanligaste orsakerna till att vuxna söker vård i USA.

Påverkan på individen

- **Att leva med ständig smärta är oerhört slitsamt.** Långvarig/kronisk smärta riskerar att helt dominera livet med begränsningar i rörlighet och dagliga aktiviteter och oförmåga att arbeta med i låg livskvalitet och en negativ social situation som följd.
- Det är inte ovanligt att smärtproblem leder till stress, sömnproblem, depression och ångest, vilket i sin tur kan förstärka smärtupplevelsen.
- Risk för att utveckla opioidberoende.

Central sensitisering – ont blir värre

- **Central sensitisering** är ett fenomen där smärtsinnets känslighet ökar efter en längre tids ihållande smärta. Vid detta tillstånd breder smärtan ut sig i kroppen och den förhöjda känsligheten gör att även en lätt beröring kan framkalla en smärtupplevelse. Andra delar av nervsystemet retas upp och reagerar ologiskt.
- Central sensitisering är svår att behandla och saknar specifika läkemedel.

Kostnader för samhället

- För samhället betyder mängden av patienter med långvarig smärta en enorm belastning på sjukvården i form av läkarbesök, fysioterapi, psykologisk behandling och arbetsplatsrelaterad anpassning/ träning. En nedsatt arbetsförmåga i varierande omfattning leder till stora produktionsbortfall för samhället.
- *40 procent* av alla besök i primärvården sker på grund av smärta

- I USA (2010) uppskattas den årliga totala kostnaden för kronisk smärta till mellan *USD 560-635 miljarder*. Som jämförelse kan nämnas att motsvarande kostnad för hjärtsjukdomar uppgår till USD 309 miljarder och för cancer USD 234 miljarder
- Undersökningen "Pain in Europe" uppskattar samhällets kostnader till *3-10 procent av bruttonationalprodukten*.
- SBU (Statens beredning för medicinsk och social utvärdering) har beräknat kostnaden för Sverige till totalt ca 87,5 miljarder kronor för år 2003. Av dessa var 7,7 miljarder kronor direkta vårdrelaterade kostnader för besök hos läkare och andra vårdgivare samt läkemedel. Den övervägande delen av kostnaderna om cirka 80 miljarder kronor, eller >90% av den totala kostnaden, beror på indirekta kostnader dvs produktionsbortfall till följd av sjukdomsrelaterad frånvaro från arbetet.

Problem med dagens behandlingar

- Konventionell behandling utgörs främst av anti-inflammatoriska läkemedel, antidepressiva läkemedel, kramplösande läkemedel samt opioider (en grupp substanser med morfinliknande verkningsmekanism). Problemen med dessa behandlingar är bland annat att de inte är specifikt utvecklade för att behandla kronisk smärta.
- **Begränsad smärtlindring:** existerande läkemedel har ofta begränsningar när det gäller smärtlindring.
 - **Svåra biverkningar:** den smärtlindring som uppnås har ofta en rad handikappande biverkningar som depression, oro, trötthet, försämrad fysisk och mental förmåga, beroendeproblematik samt även skadlig inverkan på mage-tarm- och hjärta-kärlsystemen.
 - **Skenande missbruk:** I USA beräknas 700 000 människor ha avlidit på grund av opioidmissbruk under de senaste 20 åren.

Olika fysiologiska smärtmekanismer

- **Neuropatisk smärta** eller nervsmärta kan uppstå efter sjukdomar och skador i det somatosensoriska nervsystemet och breder ut sig inom ett neuroanatomiskt innervationsområde.
- **Nociceptiv smärta** uppstår när smärtreceptorer (nociceptorer) i kroppsvävnaden aktiveras, vilket de gör när vävnaden skadas eller ibland redan vid hot om skada. Nociceptorer finns i de flesta kroppsvävnader, i hud, rörelseorgan och i inre organ.
- **Nociplastisk smärta** är ett nyligen infört begrepp för smärta som uppstår på grund

av förändrad smärtkänslighet. Nociplastisk smärta är smärta som kan uppstå utan tecken på vare sig vävnadsskada eller skada eller annan sjukdom i det somatosensoriska nervsystemet. Kliniskt karaktäriseras nociplastisk smärta genom att den aktiveras lättare och att den breder ut sig över ett större kroppsområde.

- **Idiopatisk smärta** eller smärta av okänd orsak är ett begrepp för smärta som inte går att klassificera enligt ovanstående kategorier och för vilken det saknas en förklaringsmodell.

CombiGenes och Zyneyros smärtprogram

Gemensam utveckling

- **Gemensam utveckling:** CombiGene och det danska företaget Zyneyro kommer att driva utvecklingen av smärtprogrammet gemensamt på en 50/50 basis gällande såväl kostnader som intäkter.
- Avtalet innebär också att CombiGene kommer att betala Zyneyro en uppträffsbetalning på 5 miljoner danska kronor i samband med undertecknandet av avtalet. CombiGene har vidare åtagit sig att betala ytterligare maximalt 11,4 MDKK i fortsatt utvecklingsstöd för utveckling till klinisk fas 1.

Vetenskapen

- Programmet är baserat på upptäckter angående rollen av ett intracellulärt protein som kallas PICK1 (protein som interagerar med C-kinas 1) vid modulering av neuronal signalöverföring via en typ av receptorer, såsom AMPA-receptorer (AMPA), vid smärta. Förenklat kan man beskriva det som att PICK1 binder till och styr lokalisering och aktivering av receptorer som deltar i överföringen av smärtsignaler mellan nerver vid kronisk smärta. Genom att blockera interaktionen

mellan PICK1 och receptorn kan man hämma smärta. (Sørensen AT, Rombach J, Gether U, Madsen KL. The Scaffold Protein PICK1 as a Target in Chronic Pain. *Cells*. 2022;11(8):1255.)

Mål och omfattning

- **Mål:** att utveckla en effektiv behandling av svår kronisk nervsmärta utan de biverkningar som dagens behandlingar ofta ger upphov till.
- **Två läkemedelskandidater:** en peptidbehandling (mPD5) och en genterapibehandling (AAV). Patientens sjukdomsbild styr valet av behandlingsmetod:
 - Peptiden används vid svåra temporära smärttillstånd och administreras direkt till patient vid ett eller flera tillfällen för att uppnå en effektiv smärtlindring.
 - Genterapin används vid svåra kroniska smärttillstånd som beror på sjukdom eller skada i nervsystemet, inklusive fantomsmärta och smärta associerad till olika typer av ryggskador.
 - Verkningsmekanism och effekt är desamma som vid båda behandlingsmetoderna.

Betydande fördelar

CombiGenes och Zyneyros smärtprogram är utformat för att uppnå flera stora fördelar jämfört med dagens behandlingsalternativ:

- **Ingen beroende problematik:** flera av de behandlingar som används idag kan skapa svåra beroendeproblem. Med CombiGenes och Zyneyros smärtprogram undviks detta.
- **Ingen daglig medicinering vid kronisk smärta:** dagens behandling av kronisk smärta kräver som regel daglig medicinering. Genom att istället behandla patienten med en AAV-vektor som "instruerar" kroppen att själv etablera den smärtlindrande mekanismen kan man genom en eller ett fåtal behandlingar uppnå en potentiellt livslång smärtlindring.

Källor

- Gaskin DJ, Richard P: The economic costs of pain in the United States. J Pain 2012, 13:715-724.
- Breivik et al. BMC Public Health 2013, 13:1229
- SBU. Multimodala och interdisciplinära behandlingar vid långvarig smärta. Publikation nr: 341. ISBN: 978-91-88437-84-6. Publicerad: 15 december 2021. <https://www.sbu.se/341>