

10 Jahre
Zentrum für Angst- und Depressionsbehandlung

Ouvertüre – Vom Gen zum Molekül

Zürich, 22. März 2018



Angst und Depression: Situation in Europa

Häufigkeiten

Affektive Störungen

Depression, Dysthymie
Bipolare Störung

Angsterkrankungen

Panikstörung, Agoraphobie
Sozialphobie, spezifische Phobie
Generalisierte Angststörung
Zwangsstörung, Posttraumatische
Belastungsstörung

Lebenszeitprävalenz

16%

19%

Sozioökonomische Belastung 2030

1. Depression 2. Herzkreislauf 3. Demenzen 4. Alkohol 5. Diabetes

- Depression ist ein Hauptrisikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Demenzen, Alkoholmissbrauch und Diabetes Mellitus



Depression: Soziale und ökonomische Fakten

- ❖ Weltweit sind 300 Millionen Menschen zu jedem Zeitpunkt erkrankt
- ❖ Pro Jahr sterben 1 Millionen Menschen an Suizid
- ❖ Die einzige Erkrankung, bei der die Arbeitsunfähigkeitstage zunehmen
- ❖ Der höchste Anteil an vorzeitigen Rentenzugängen wegen verminderter Erwerbsfähigkeit
- ❖ Rapide steigende Verordnung von Antidepressiva
 - ▶ Aber trotzdem: Umsatzerlöse sinken wegen Marktsättigung durch Generika
 - und
 - ▶ Fortschritte in der Antidepressiva-Forschung nur noch inkremental, große Innovationen bleiben aus
 - ▶ Pharmabranche gegenüber Antidepressiva F&E zurückhaltend



Was müssen wir ändern, damit diejenigen, die uns riesige Summen für die Forschung bezahlen, auch etwas bekommen, wenn sie krank sind?

▶ „Big-Data“ – Künstliche Intelligenz

▶ Vom Gen zum Molekül zum Medikament:

Personalisierte Depressionstherapie



Personalisierte Medizin – für den individuellen Patienten die bestmögliche Therapie finden I

Ausgangslage:

- ❖ Trotz gleicher Diagnose kann der Krankheitsmechanismus ganz unterschiedlich sein
- ❖ Ist der Kausalmechanismus unbekannt, oder kann nicht gezielt eingegriffen werden, benötigt man einen breiteren Ansatz – „one-size-fits-all“
- ❖ Vorteil: Blockbuster
- ❖ Nachteile:
 - Zu wenig Patienten profitieren
 - Zu lange Wirklatenz
 - Zu viele Nebenwirkungen



Personalisierte Medizin – für den individuellen Patienten die bestmögliche Therapie finden II

Die Lösung:



Tiefgreifende Labordiagnostik
Gentests (trait) + Biomarker (state)



Kausalmechanismus



Zielstruktur



Maßgeschneiderte Therapie



Bereits 1961 und 1964 berichtet Jules Angst von Pharmakogenetik

*Aus der Psychiatrischen Universitätsklinik Burghölzli, Zürich (Schweiz);
Direktor: Professor Dr. med. M. Bleuler*

Antidepressiver Effekt und genetische Faktoren

Von J. Angst

Die Wirkung eines Pharmakons hängt von zahlreichen Variablen ab, die bisher nur teilweise wissenschaftlich faßbar sind. Besonders beim Menschen ist es ausgeschlossen, einflußreiche äußere und innere Milieufaktoren stabil zu halten. Abgesehen von der Unschärfe der Bewertung eines Behandlungseffektes in der Psychiatrie stellt der im Einzelfall nie voraussehbare Spontanverlauf der Krankheit jede Beurteilung einer Behandlungsmethode in Frage. Ist man sich der zahlreichen Variablen, die mitspielen können, bewußt, so muß man eigentlich staunen, daß es möglich geworden ist, bei gewissen Antidepressiva eine Wirkung festzustellen und Indikationen abzugrenzen.

Angesichts der erwähnten Vielfalt an einflußreichen Variablen mag es geradezu utopisch erscheinen, zuletzt noch genetische Faktoren für den Behandlungseffekt mit verantwortlich machen zu wollen. Bei Versuchstieren, bei denen die Bedingungen übersehbar sind, hat sich allgemein gezeigt, daß die Tiere sowohl

erblich definiert als auch unter kontrollierten, möglichst gleichartigen Umweltbedingungen aufgezogen und gehalten werden müssen, um zu wissenschaftlichen Ergebnissen zu kommen. Auch wenn man die Bedeutung von Umwelteinflüssen hoch einschätzt, muß man doch berücksichtigen, daß sie erst auf dem Hintergrund der genetischen Konstitution bewertet werden können. So ist zum Beispiel bekannt, daß die Umweltbedingungen auf homozygote Tiere viel einflußreicher sind wie auf heterozygote (Kalow, Spiegel).

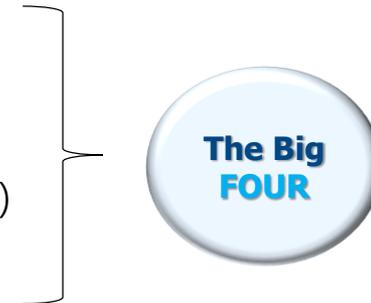
Angesichts der wachsenden Bedeutung der Pharmakogenetik in der ganzen Biologie muß die entsprechende Forschung beim Menschen energisch intensiviert werden, was kürzlich auch Rothlin betont hat. Der Kliniker hat auf der Suche nach genetischen Faktoren der Pharmakawirkung nach Möglichkeit andere Variablen zu berücksichtigen, die den Behandlungseffekt modifizieren können. Genetische Faktoren



Anforderungen an innovative Antidepressiva

In einem Markt, der mit Generika auf der Basis von „me-too“ Antidepressiva gesättigt ist, wird sich eine Innovation nur durchsetzen, bei

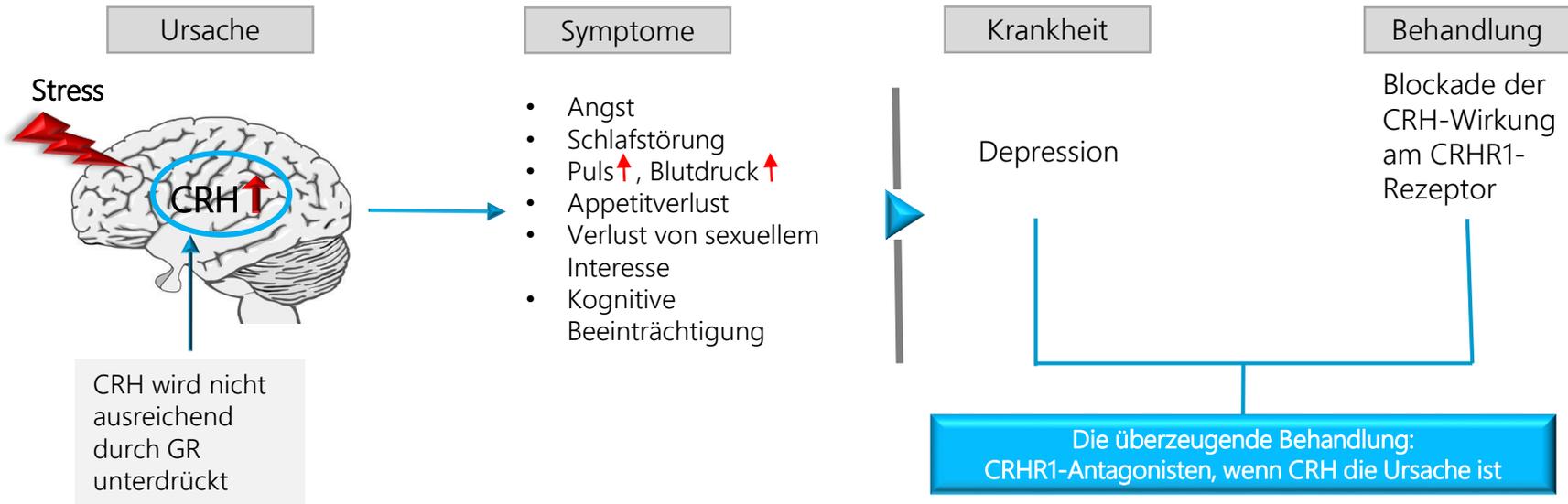
- schnellerer Wirkung
- höheren Ansprechraten (Responder)
- höheren Remissionsraten (Symptomfreiheit)
- weniger Nebenwirkungen



► Dies kann nur erreicht werden, wenn das Medikament spezifisch in den Wirkmechanismus eingreift, der die Krankheit verursacht

Die CRH – Hypothese und personalisierte Therapie

CRH = Corticotropin Releasing Hormone



► Diese Hypothese hat große R&D Anstrengungen ausgelöst, mit dem Ziel oral verfügbare CRHR1-Antagonisten zu entwickeln

Alle kontrollierten klinischen Studien mit CRHR1-Antagonisten bei Depression waren negativ: Was war passiert?

Ursache:

Nicht alle Patienten mit Depression haben ein „CRH-Problem“

Frage:

Wie können wir diejenigen Patienten identifizieren, die von einem CRHR1-Antagonisten profitieren?

Lösung:

Wir analysieren DNA-Proben von Patienten, die auf CRHR1-Antagonisten angesprochen haben und vergleichen sie mit denen, die keine klinische Wirkung zeigten

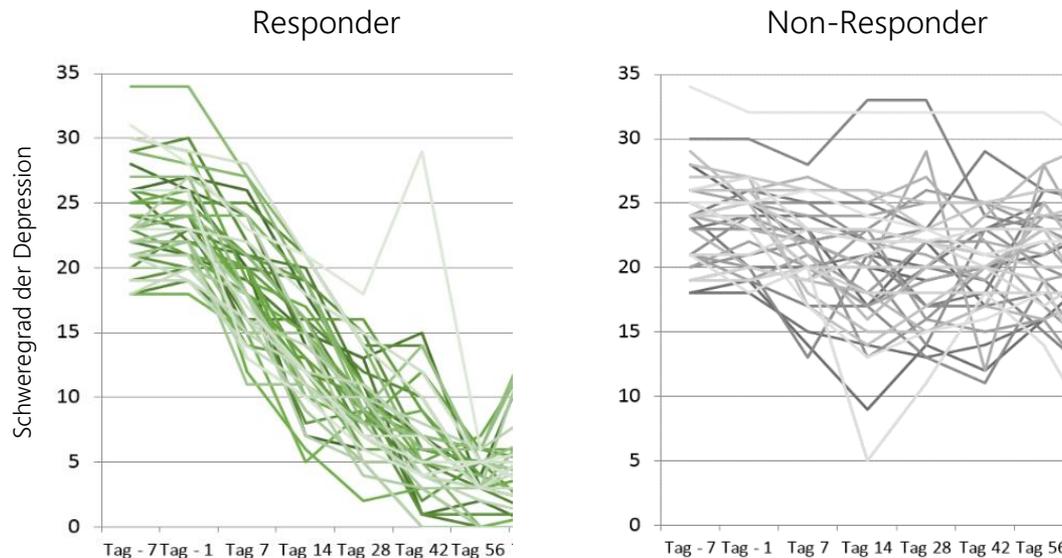
Ziel:

Ein Gentest, der diejenigen identifiziert, die auf CRHR1-Antagonisten ansprechen



Entdeckung und Entwicklung eines CRH-Gentests

Genetische Unterschiede zwischen Patienten, die in einer kontrollierten klinischen Studie (n = 300) auf einen CRHR1-Antagonisten ansprachen, oder nicht ansprachen.

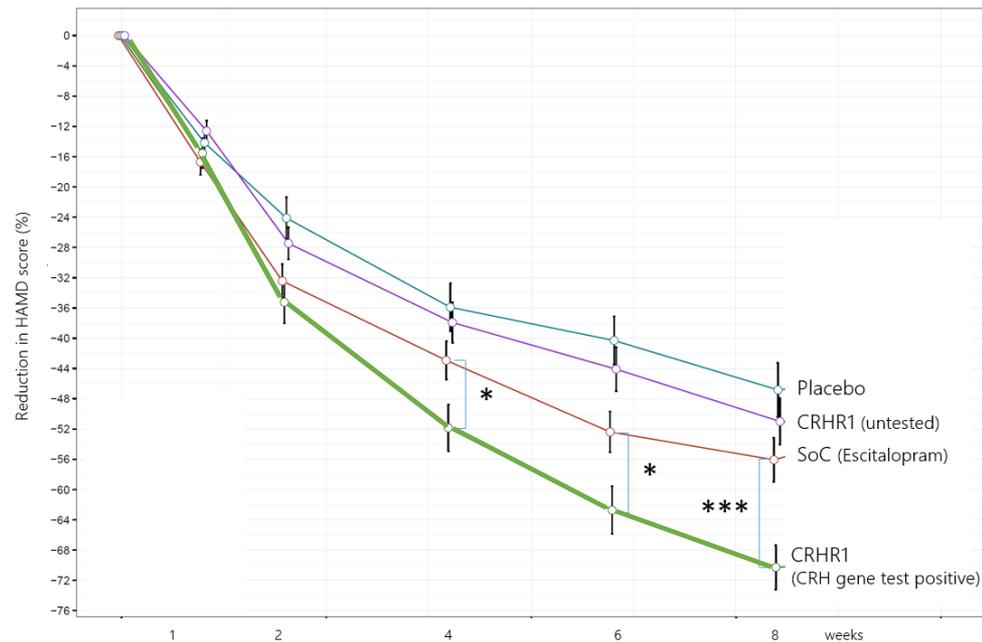


- ▶ Durch eine Kombination aus Kandidatengenanalysen und genomweiten Analysen wurde der CRH-Test entwickelt, der das Ansprechen auf CRHR1-Antagonisten voraussagt



CRHR1-Antagonist ist Standardtherapie überlegen, wenn er den richtigen Patienten gegeben wird

HMNC hat einen CRH-Test entwickelt und patentiert, der mit einer **Sensitivität von 83%** und einer **Spezifität von 84%** diejenigen Patienten identifiziert, die auf einen CRHR1-Antagonisten ansprechen.



► Patienten mit positivem Ergebnis im CRH-Genetest profitieren von einem CRHR1-Antagonisten mehr als von Standardtherapie

CRH-Test + CRHR1 erfüllt die „ **The Big FOUR**“ Kriterien

Klinischer Effekt bei positivem CRH-Test

- Ansprechen schneller (4 Wochen) als Standardtherapie (SC)
- Höhere Ansprechraten (81% versus 53% SC)
- Höhere Remissionsraten (54% versus 25% SC)
- Weniger Nebenwirkungen (0.8% versus 4.3% SC)

Innovation ist gegeben bei:

- schnellerer Wirkung ✓
- höheren Ansprechraten (Responder) ✓
- höheren Remissionsraten (Symptomfreiheit) ✓
- weniger Nebenwirkungen ✓

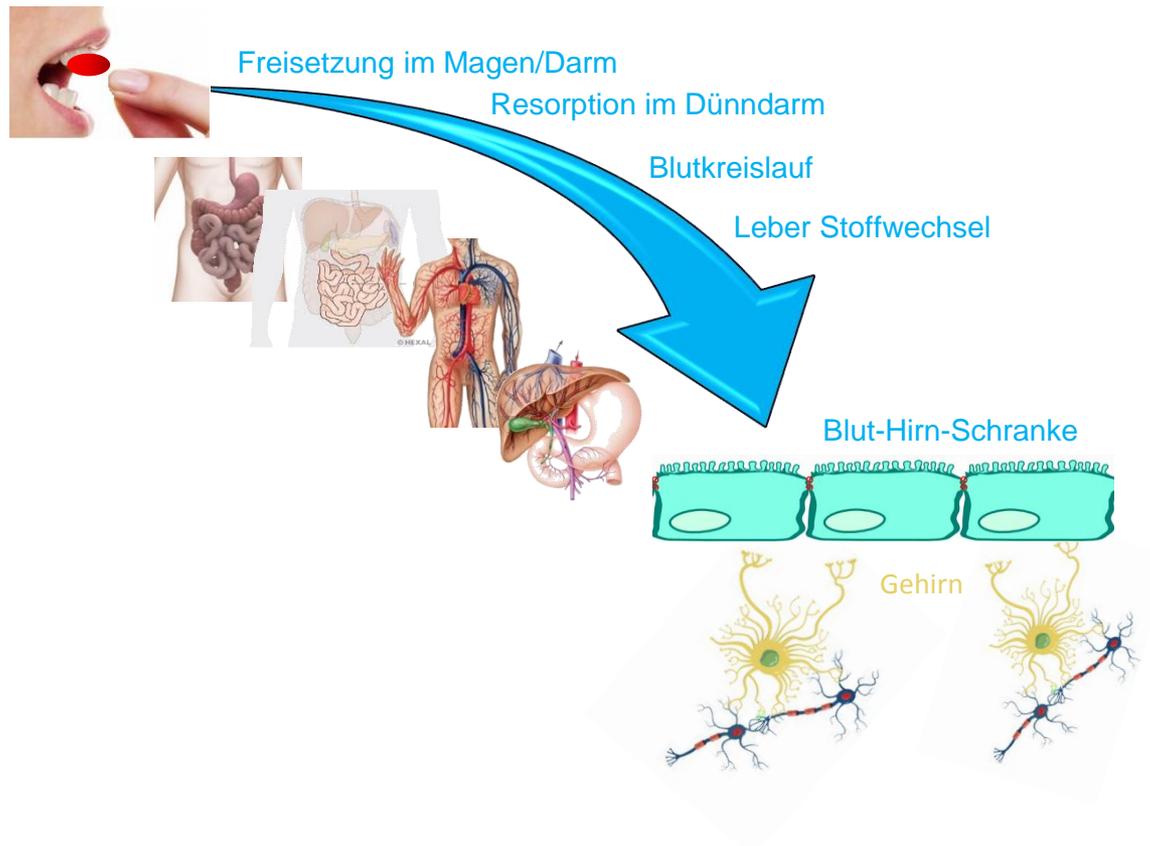
CRH-Test + CRHR1-Antagonist = Innovation
(companion-Test) (spezifischer Wirkmechanismus)



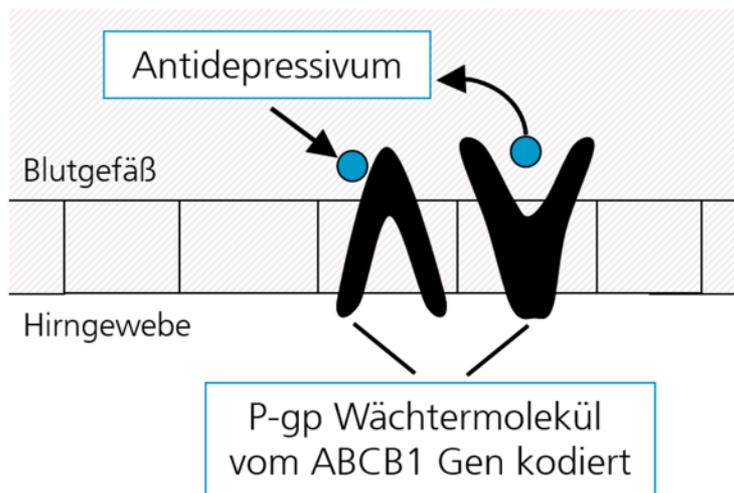
Personalisierte Depressionstherapie ist keine „Zukunftsmusik“,
es gibt sie schon

- ▶ Die Zukunft der personalisierten Depressionstherapie
hat begonnen

Antidepressiva: Eine langer Weg bis zum Wirkort

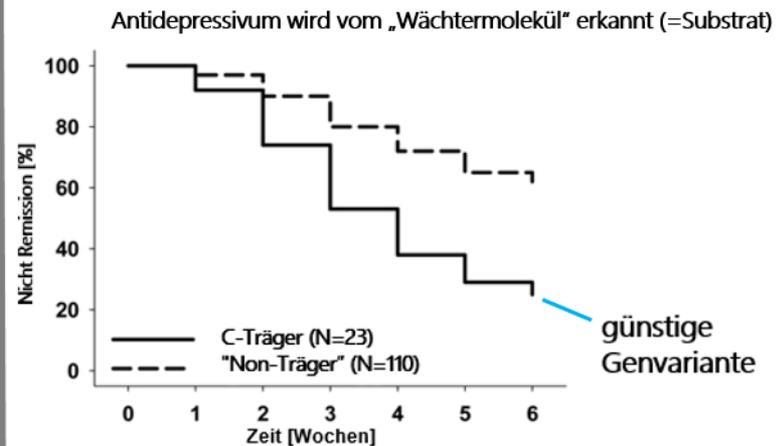


Genetisch festgelegte Effizienz der "Wächtermoleküle" bestimmt die klinische Wirkung von Antidepressiva



Wächtermoleküle verhindern den Eintritt vieler chemischer Substanzen in das Gehirn.

▶ auch von Antidepressiva



Durch Gentests lässt sich die Effizienz des Wächtermoleküls abschätzen

▶ je effizienter das Wächtermolekül, desto ineffizienter die Therapie

▶ Gentest ist Entscheidungshilfe für den Arzt

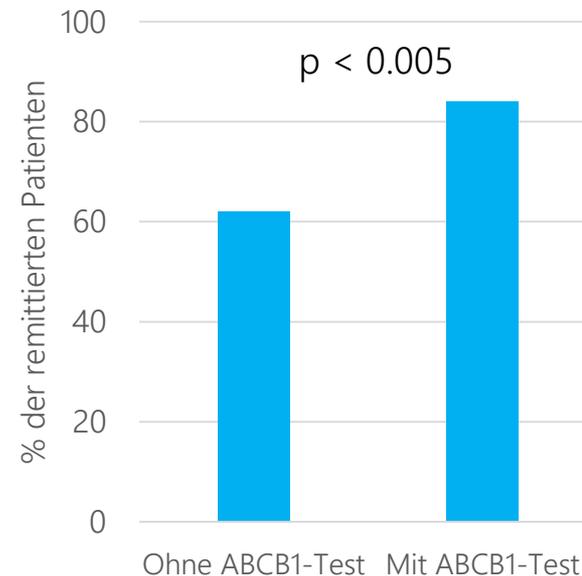
ABCB1-Test basierte Antidepressivabehandlung ist der erste Schritt zur individualisierten Depressionstherapie – Vorteile für Patienten und Ärzte

SCHNELLER RICHTIG

Vorteile für Patienten und Ärzte

- ❖ Bessere Voraussage, ob das Medikament wirken wird
- ❖ Schnellerer Wirkungseintritt
- ❖ Höhere Remissionsraten und dadurch weniger Rezidive
- ❖ Sehr gute Effektstärke:
OR: (SNP 1) 4.59; (SNP 2) 2.74

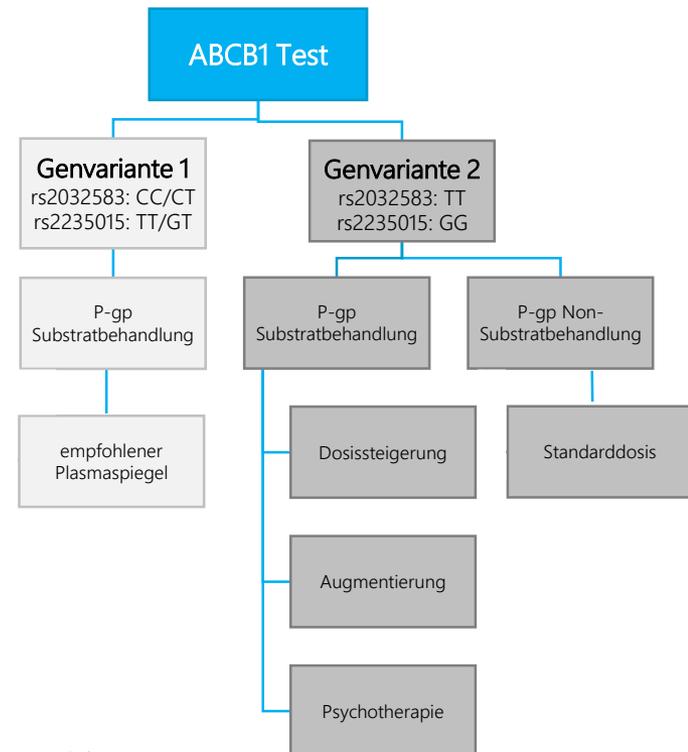
Remissionsrate für ABCB1-getestete und nicht-getestete Patienten



ABCB1-Genotypisierung ermöglicht Patientenstratifizierung und Anwendung differentieller Therapien

ABCB1 Genotypisierung

- ❖ Patientenstratifizierung basiert auf individuellem pharmakogenetischem Profil
- ❖ Das individuelle ABCB1-Testergebnis wird von einer Empfehlung für die geeignete Therapie und Ihre Dosierung begleitet



*P-gp Substrat:
Antidepressivum
das von P-gp-
Transporter
erkannt wird



Personalisierte Medizin: Zukunftsperspektive

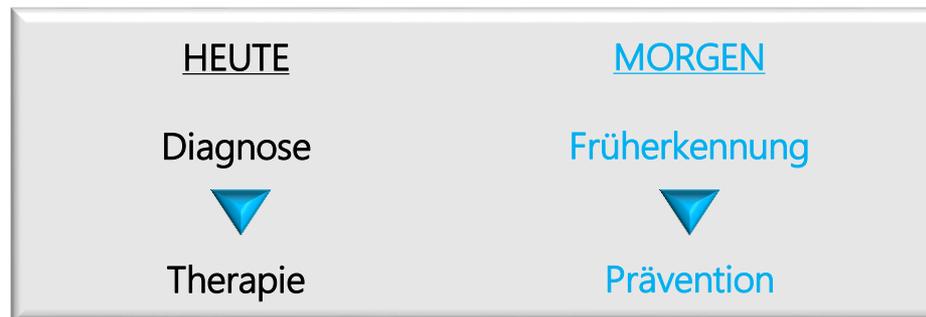
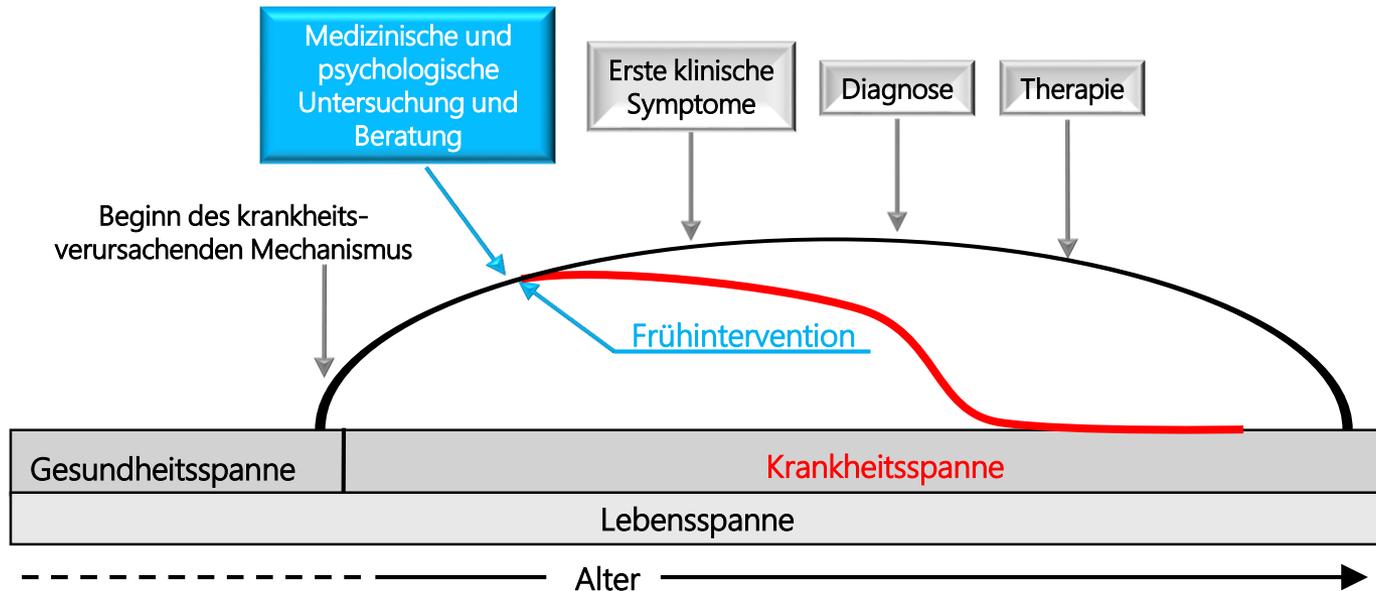
Personalisierte Medizin wird in der Zukunft individuelle Behandlungen anbieten, die den krankheitsverursachenden Mechanismus unterdrücken, bevor es zu klinischen Symptomen kommt.

▶ Präventionsmedizin wird Reparaturmedizin ablösen

Im Mittelpunkt stehen:

- ❖ Genomische Faktoren (zustandsunabhängig)
- ❖ Biomarker (zustandsabhängig)
- ❖ In Zukunft auf „big-data“ basierende Algorithmen

Die Zukunft: Paradigmenwechsel



Vielen Dank und dem ZADZ-Team herzliche
Gratulation zur großen Leistung und
viel Glück und Erfolg in der Zukunft!

